



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TÜRKİYE’DEKİ YARIŞ ATLARININ SOLUNUM YOLLARINDAN  
İZOLE EDİLEN *STREPTOCOCCUS* SPP VE *STAPHYLOCOCCUS* SPP  
ETKENLERİNDE ANTİBAKTERİYEL İLAÇLARA DİRENCİN TESPİT  
EDİLMESİ**

**Mehmet DİRİ**

**FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof.Dr. Ender YARSAN**

**ANKARA  
2018**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TÜRKİYE’DEKİ YARIŞ ATLARININ SOLUNUM  
YOLLARINDAN İZOLE EDİLEN STREPTOCOCCUS SPP VE  
STAPHYLOCOCCUS SPP ETKENLERİNDE  
ANTİBAKTERİYEL İLAÇLARA DİRENCİN TESPİT EDİLMESİ**

**Mehmet DİRİ**

**FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof.Dr. Ender YARSAN**

**Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü’nün  
16L0239011 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ANKARA**

**2018**

## ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Türkiye’deki Yarış Atlarının Solunum Yollarından İzole Edilen *Streptococcus* Spp ve *Staphylococcus* Spp Etkenlerinde Antibakteriyel İlaçlara Direncin Tespit Edilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin

Adı Soyadı: Mehmet DİRİ

Tarih:

İmza:

## KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında Mehmet DİRİ tarafından hazırlanan “Türkiye’deki Yarış Atlarının Solunum Yollarından İzole Edilen *Streptococcus* Spp ve *Staphylococcus* Spp Etkenlerinde Antibakteriyel İlaçlara Direncin Tespit Edilmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

Prof. Dr. Cavit KUM  
Adnan Menderes Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ender YARSAN  
Ankara Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Üye

Prof. Dr. Emine BAYDAN  
Ankara Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Üye

Prof. Dr. Mehmet ŞAHAL  
Ankara Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Üye

Doç. Dr. Hüsametdin EKİCİ  
Kırıkkale Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi  
Raportör

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza  
Prof.Dr. Mehmet AKAN  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

# İÇİNDEKİLER

|                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| Etik Beyan                                                          | ii        |
| Kabul ve Onay                                                       | iii       |
| İçindekiler                                                         | iv        |
| Önsöz                                                               | v         |
| Simgeler ve Kısaltmalar                                             | vi        |
| Şekiller                                                            | vii       |
| Çizelgeler                                                          | viii      |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                                     | <b>1</b>  |
| 1.1. Kemoterapi                                                     | 3         |
| 1.2. Antibiyotikler                                                 | 4         |
| 1.3. Antibiyotiklerin etki mekanizmaları                            | 5         |
| 1.3.1. Bakteri hücre duvarı sentezinin önlenmesi                    | 5         |
| 1.3.2. Protein sentezinin inhibisyonu                               | 8         |
| 1.3.3. Nükleik asit sentezinin inhibisyonu                          | 8         |
| 1.3.3.1. RNA polimerazın inhibisyonu                                | 9         |
| 1.3.3.2. DNA replikasyonunun inhibisyonu                            | 9         |
| 1.3.3.3. Nükleik asit analogu olarak                                | 9         |
| 1.3.4. Sitoplazmik zarın geçirgenliğinin artırılması                | 9         |
| 1.3.5. Ara metabolizmanın bozulması                                 | 10        |
| 1.4. Antibiyotik direnci                                            | 12        |
| 1.4.1. Antibiyotik direncinin gelişimi                              | 12        |
| 1.4.2. Antibiyotik direncinin dünyadaki etkileri                    | 13        |
| 1.4.3. Hayvanlarda antibiyotik direnci                              | 14        |
| 1.4.4. Antibiyotik direncinin gelişmesine etki eden faktörler       | 15        |
| 1.4.5. Antibiyotik direncinin gelişimi ve çeşitleri                 | 17        |
| 1.5. Ülkemizde safkan at yetiştiriciliği                            | 22        |
| 1.6. Atlarda solunum yolları enfeksiyonları                         | 23        |
| 1.7. <i>Streptococcus</i> spp ve <i>Stafilococcus</i> spp etkenleri | 26        |
| 1.7.1. <i>Streptococcus</i> spp                                     | 26        |
| 1.7.2. <i>Stafilococcus</i> spp                                     | 27        |
| <b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                           |           |
| 2.1. Gereç                                                          | 29        |
| 2.1.1. Hayvan Materyali                                             | 29        |
| 2.1.2. Numuneler                                                    | 29        |
| 2.1.3. Araç ve Cihazlar                                             | 30        |
| 2.1.4. Kimyasal Maddeler                                            | 31        |
| 2.1.5. Laboratuvar Malzemeleri                                      | 31        |
| 2.2. Yöntem                                                         | 31        |
| 2.2.1. Numunelerden Bakteri İzolasyonu                              | 31        |
| 2.2.2. İzolatların Fenotipik Karakterizasyonu                       | 31        |
| 2.2.3. Antibakteriyel Direnç Tespiti                                | 32        |
| 2.2.3.1. Disk Difüzyon                                              | 32        |
| 2.2.3.2. Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) Testi               | 34        |
| <b>3. BULGULAR</b>                                                  | <b>35</b> |
| <b>4. TARTIŞMA</b>                                                  | <b>44</b> |
| <b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>                                         | <b>50</b> |
| <b>ÖZET</b>                                                         | <b>52</b> |
| <b>SUMMARY</b>                                                      | <b>53</b> |
| <b>KAYNAKLAR</b>                                                    | <b>55</b> |
| <b>EKLER</b>                                                        | <b>62</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ</b>                                                     | <b>64</b> |

## ÖNSÖZ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından hazırlanan 2014 yılı Antimikrobiyel Direnç İzlemesi Global Raporu'na göre yaygın bakterilere karşı oluşan direnç, dünyanın birçok bölgesinde alarm seviyesine ulaşarak bu bakterilere karşı tedavi seçenekleri zamanla etkisiz hale gelmeye başlamıştır. Ayrıca bilimsel verilerin sistematik olarak değerlendirilmesi sonucunda, antimikrobiyel direncin hastaların akıbeti ve sağlık hizmetlerinin maliyetleri yönünden olumsuz etkileri olduğu sonucuna varılmıştır.

Antibiyotikler beşeri alanda olduğu gibi birçok hayvan türünde de çeşitli tipte enfeksiyonlarda tedavi ve kontrol amacıyla kullanılmaktadır. Ülkemizde veteriner hekimlik alanında ilgilenilen türlerin kısmen dışında kalan ve ekonomik değeri yüksek olan yarış atlarıyla ilgili olarak, at hastalıkları, rasyonel ilaç kullanımı ve özellikle antibiyotik direncine yönelik hemen hemen hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma ile Ankara 75. Yıl Hipodromu At Hastanesine getirilen safkan İngiliz ve safkan Arap atlarında *Streptococcus* spp. ve *Staphylococcus* spp. bakterilerinin bazı antibiyotiklere karşı duyarlılık profilinin belirlenmesi, durum tespiti ve buna göre hızlı ve güvenilir antibiyotik seçiminin yapılması amaçlanmıştır.

Öncelikle Doktora eğitimim boyunca ve tez çalışmamda çok büyük katkıları ve emekleri olan, engin tecrübesi ile desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ender YARSAN'a ve Doç. Dr. Levent ALTINTAŞ'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim Üyelerine; Araştırma Görevlilerine; laboratuvar analizleri esnasında büyük emekleri olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Dr. Bülent BAŞ'a, Halk Sağlığı Kurumundan Dr. Cahit BABÜR'e, Ankara 75. Yıl Hipodromu Müdür Yardımcısı Özgür KAYA'ya ve At Hastanesi Başhekimi Gözde MATYAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Her daim gurur duyduğum, meslek hayatımda ve doktora eğitimimde desteklerini arkamda hissettiğim değerli eşim Serap Hanım'a ve canım oğlum Mehmet Emir'e de sevgilerimi sunarım.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|           |                                                                                                                |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CAMHB     | Katyonu ayarlanmış MHB                                                                                         |
| CDC       | US Centers for Disease Control and Prevention (Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) |
| CLSI      | Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)                     |
| CoNS      | Koagülaz Negatif Stafilokok                                                                                    |
| COPD      | Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı                                                                            |
| CoPS      | Koagülaz Pozitif Stafilokok                                                                                    |
| DAP       | Diaminoprimidin                                                                                                |
| DHF       | Dihidrofolik Asit                                                                                              |
| FAO       | Food and Agriculture Organisation (Gıda ve Tarım Örgütü)                                                       |
| FVE       | Federation of Veterinarians of Europe (Avrupa Veteriner Hekimler Federasyonu)                                  |
| HD        | Hücre Duvarı                                                                                                   |
| KA        | Koyun Kanlı Agar                                                                                               |
| L         | Litre                                                                                                          |
| MALDI-TOF | Bruker Daltonik MALDI Biotyper                                                                                 |
| MBK       | Minimum Bakterisid Konsantrasyonu                                                                              |
| MHA       | Müller Hinton Agar                                                                                             |
| MHB       | Müller Hinton Broth                                                                                            |
| mg/l      | Miligram/Litre                                                                                                 |
| MIK       | Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu                                                                              |
| mm        | Milimetre                                                                                                      |
| MRSA      | Metisilin Dirençli <i>S. aureus</i>                                                                            |
| µm        | Mikrometre                                                                                                     |
| PABA      | Para-Aminobenzoik Asit                                                                                         |
| PAS       | Para-Aminosalisilik Asit                                                                                       |
| PBP       | Penisilin Bağlayan Proteinler                                                                                  |
| THF       | Tetrahidrofolat                                                                                                |
| TİGEM     | Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğü                                                                              |
| TJK       | Türkiye Jokey Kulübü                                                                                           |
| TSA       | Tryptic Soy Agar                                                                                               |
| WHO       | World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)                                                                |

## ŞEKİLLER

|                   |                                                                                         |    |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.1.</b> | Bakteri hücresinin antibakteriyel ilaç etkisi ile ilgili yapıları                       | 5  |
| <b>Şekil 1.2.</b> | Beta laktamların gram negatif bakteriler üzerine etkileri                               | 7  |
| <b>Şekil 1.3.</b> | Antimikrobiyel ajanların etki şekilleri                                                 | 11 |
| <b>Şekil 1.4.</b> | Beşeri hekimlikte ve veteriner hekimlikte antibiyotik direnç çemberi                    | 16 |
| <b>Şekil 1.5.</b> | Antibiyotik kullanımı ve direnç gelişimi arasındaki ilişki                              | 17 |
| <b>Şekil 1.6.</b> | Antibiyotik direnci gelişimi                                                            | 20 |
| <b>Şekil 1.7.</b> | Plazmidlerin ortamdan veya başka hücreden hücreye transferinde rol oynayan mekanizmalar | 22 |
| <b>Şekil 2.1.</b> | Numunelerin alındığı at hastanesi                                                       | 29 |
| <b>Şekil 2.2.</b> | Trakeal aspirasyon sıvısının alınma şekli                                               | 30 |
| <b>Şekil 2.3.</b> | Bruker Daltonik MALDI Biotyper (MALDI-TOF)                                              | 32 |
| <b>Şekil 2.4.</b> | Sıvı kültürden Müller Hinton Agar (MHA)’a ekim                                          | 33 |
| <b>Şekil 2.5.</b> | Antibiyotik diskleri                                                                    | 33 |
| <b>Şekil 3.1.</b> | Örnek disk difüzyon testi sonuçları                                                     | 36 |
| <b>Şekil 3.2.</b> | Örnek MİK testi sonuçları                                                               | 36 |

## ÇİZELGELER

|                      |                                                                                               |    |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Çizelge 1.1.</b>  | Kemoterapide kullanılan ilaçların hedef etkene göre sınıflandırılması                         | 4  |
| <b>Çizelge 1.2.</b>  | Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre gruplandırılması ve bazı örnekler                  | 11 |
| <b>Çizelge 2.1.</b>  | Numune alınan safkan atların bilgileri                                                        | 30 |
| <b>Çizelge 3.1.</b>  | <i>Staphylococcus lentus</i> 'un antibiyotiklere karşı duyarlılığı                            | 37 |
| <b>Çizelge 3.2.</b>  | <i>Staphylococcus sciuri</i> 'nin antibiyotiklere karşı duyarlılığı                           | 37 |
| <b>Çizelge 3.3.</b>  | <i>Streptococcus equi subs. zooepidemicus</i> 'un antibiyotiklere karşı duyarlılığı           | 38 |
| <b>Çizelge 3.4.</b>  | <i>Staphylococcus sciuri</i> 'nin antibiyotiklere karşı duyarlılığı                           | 37 |
| <b>Çizelge 3.5.</b>  | <i>Staphylococcus lentus</i> 'un antibiyotiklere karşı duyarlılığı                            | 39 |
| <b>Çizelge 3.6.</b>  | <i>Staphylococcus sciuri</i> 'nin antibiyotiklere karşı duyarlılığı                           | 39 |
| <b>Çizelge 3.7.</b>  | <i>Staphylococcus sciuri</i> 'nin antibiyotiklere karşı duyarlılığı                           | 40 |
| <b>Çizelge 3.8.</b>  | <i>Staphylococcus sciuri</i> 'nin antibiyotiklere karşı duyarlılığı                           | 40 |
| <b>Çizelge 3.9.</b>  | <i>Staphylococcus sciuri</i> 'nin antibiyotiklere karşı duyarlılığı                           | 41 |
| <b>Çizelge 3.10.</b> | <i>Staphylococcus sciuri</i> 'nin antibiyotiklere karşı duyarlılığı                           | 41 |
| <b>Çizelge 3.11.</b> | <i>Staphylococcus equorum</i> 'un antibiyotiklere karşı duyarlılığı                           | 42 |
| <b>Çizelge 3.12.</b> | <i>Streptococcus pneumonia</i> 'nın antibiyotiklere karşı duyarlılığı                         | 42 |
| <b>Çizelge 3.13.</b> | Tespit edilen 12 bakteri türünün antibiyotiklere karşı duyarlılığının karşılaştırma çizelgesi | 43 |

## 1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2014 yılı Antimikrobiyel Direnç İzlemesi Global Raporu'na göre yaygın bakterilere karşı oluşan direnç, dünyanın birçok bölgesinde alarm seviyesine ulaşarak bu bakterilere karşı tedavi seçenekleri zamanla etkisiz hale gelmeye başlamıştır. Ayrıca bilimsel verilerin sistematik olarak değerlendirilmesi sonucunda, antimikrobiyel direncin hastaların akıbeti ve sağlık hizmetlerinin maliyetleri yönünden olumsuz etkileri olduğu sonucuna varılmıştır (WHO, 2014). Buna örnek olarak, *Staphylococcus aureus* kaynaklı hastane içi ve hastane dışı oluşan enfeksiyonlar verilebilir. Günümüzün en önemli sorunlarından biri olan metisiline direnç gelişimi gün geçtikçe artmakta ve buna bağlı olarak hastane enfeksiyonları daha da yaygınlaşmaktadır (Doğan, 2005). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* suşları 1980'li yıllarda %5-10 civarında iken; bu oran 1990'lı yıllarda %20'lere ulaşmıştır (Linden, 1998). Ülkemizdeki bazı merkezlerde bu rakamın %70'lere kadar çıktığı da bildirilmiştir (Eşel ve ark., 2003).

Bakterilerin zamanla antibiyotiklere karşı direnç kazanması nedeniyle dünya genelinde her yıl ortalama 700.000 ölüm vakasının görüldüğü ve tedavi masrafları için 1.5 milyar dolar harcandığı tahmin edilmektedir. Kayıtlara göre Avrupa'da her yıl yaklaşık olarak 25.000 insan antibiyotik dirençli bakteriler nedeniyle ölmektedir. ABD'de ise 2005 yılında 19.000 kişinin ölümünün invaziv MRSA (Metisilin Dirençli *S. aureus*) enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC, US Centers for Disease Control and Prevention) tarafından yayınlanan 2013 yılındaki raporda, ABD'de yılda en az 2 milyon insanın antibiyotiğe dirençli bakterilerle infekte olduğu ve 23.000 insanın da bu nedenle öldüğü belirtilmiştir. Dünya genelinde ekonomik ve sosyal sorunlarla birlikte antibiyotik direncinin ortaya çıkmasıyla mücadele çok yönlü "Tek Sağlık" yaklaşımının gerekliliğini ortaya koymaktadır (ECDC, EFSA ve EMA, 2017; Laxminarayan ve ark., 2013; Rudholm, 2002; Weese ve ark., 2005a).

Antibiyotikler beşeri alanda olduğu gibi birçok hayvan türünde de çeşitli tipte enfeksiyonlarda tedavi ve kontrol amacıyla kullanılmaktadır. Dünya genelinde terapötik ve büyütme faktörü olarak uzunca bir süre antibiyotiklerin kullanılmasına bağlı olarak, dirençli bakteri suşlarının sayısındaki artış da kaçınılmaz olmuştur. Aynı zamanda özellikle ağız yolu ile kullanılmalarını takiben bağırsak florasında değişikliklere de neden olmuşlardır (FVE, 2007).

Bakterilerde gelişen bu direnç; ancak, beşeri ve veteriner hekimliğinde uzun süreli çalışmaların sonucunda azaltılabilir. Direnç gelişiminin azaltılması için; gerçekten ihtiyaç halinde antibiyotik kullanımının sağlanması ve seçilen antibiyotığın de doğru tercih olmasına özen gösterilmelidir (FVE, 2007).

Diğer hayvan yetiştiriciliklerinde olduğu gibi, safkan at yetiştiriciliğinde de karşılaşılan önemli sorunlardan birisi enfeksiyon hastalıklarının neden olduğu performans ve ekonomik kayıplardır. Antibiyotikler, atların enfeksiyon hastalıkları ile mücadelede en önemli ve en yaygın kullanılan ilaçlardandır. Ancak kullanılan antibiyotiklerle çoğu zaman başarılı sonuçlar alınamamakta ve etkin bir şekilde hastalıkların sağaltımı yapılamamaktadır. Bunun temel nedenlerinden birisi direnç gelişmesinden dolayı antibiyotiklere yeterli cevabın alınamamasıdır. Safkan at yetiştiriciliğinde, yetiştiricilerin antibiyotik kullanımı konusunda bilinçsiz olduğu ve hastalıkların sağaltımında yaygın ve yanlış antibiyotik kullanıldığı bilinmektedir.

Bu nedenle meydana gelen maddi kayıpların azaltılması için doğru antibakteriyellerin seçimi oldukça önemlidir. Direnç gelişmiş bakterilere karşı aynı antibiyotiklerin sürekli kullanımı, ilaca cevap alınamamasına, sağaltımın gecikmesine, hastalıktan dolayı performans ve ekonomik yönden ciddi kayıplara neden olmaktadır. Antibiyotik direncine karşı etkili bir çözümün bulunması ve izlenmesi için problemin kapsamının belirlenmesi gerekmektedir. Ancak bu problemin büyüklüğü konusundaki bilgiler oldukça kısıtlı olup, acil halk sağlığı eylemlerine rehber olması açısından böyle bir bilgiye ihtiyaç bulunmaktadır.

### 1.1. Kemoterapi

Kemoterapi ilk olarak 19. yy sonlarında Paul Ehrlich tarafından kullanılan bir terimdir. Anlam olarak; konakçıya zarar vermeyen veya çok az zarar verebilen, kullanıldığı canlıda bulunan virüs, bakteri, protozoa, dış ve iç parazitleri öldüren veya gelişmelerini durduran kimyasal maddelerle gerçekleştirilen bir tedavi şeklidir(Kaya ve ark., 1997; Yarsan, 2017).

Canlıların vücudunda; bakteri, helmint, mantar, virüs, protozoa, böcekler, kanser hücreleri gibi hastalığa neden olabilecek pekçok etken vardır. Bu sebeple kemoterapötikler diye tanımlanan kimyasal maddeler de bu duruma benzer şekilde çok sayıda ve oldukça çeşitlidir. Kemoterapide amaç; konakçıya zarar vermeksizin veya istenmeyen etkisi çok az olan bir maddeyle, konakçıda hastalığa neden olan etken üzerinde (öldürücü etki veya gelişmeyi durdurucu ya da yavaşlatıcı etki) yeterli bir etkinin tedavi süresince oluşturulmasıdır. Kemoterapötik amaçla kullanılan ürünler seçici veya seçkin etkileri ile ön plana çıkarlar. Burada seçkin etki, aslında mikroorganizma (mantar ve parazitler de dahil olmak üzere) hücresi ile memeli hücresi arasında görülen yapısal ve biyokimyasal farklılığın bir sonucu olarak kendini gösterir (Kaya ve ark., 1997; Yarsan, 2017).

Eski Mısır, Yunan ve Çin’de mikrobiyel enfeksiyonlarla mücadele konusu kayıt altına alınmıştır (Sengupta ve ark., 2013). Kemoterapötik maddelerin sistemik olarak kullanımıyla ilgili başarılı ilk sonuçlar Paul Ehrlich tarafından 20. yy ilk çeyreğinde elde edilmiştir. Bu amaçla ilk kullanılan sistemik ilaçlar metilen mavisi, trimarsemid, atoksil ve salvarsan’dır. 1932 yılında Domagk tarafından sıçanlarda görülen stafilokok enfeksiyonlarına karşı prontosilin’in etkili olduğunun gösterilmesi ile hastalıkların sistemik ilaçlarla sağaltım süreci de başlamıştır. Aslında gerçek anlamda kemoterapi devrinin başlaması; Alexander Fleming’in 1929 yılında bir mantar türü olan *Penicillium notatum*’un bazı stafilokoklara karşı etkili olduğunu ortaya koyması ve bunu takiben Florey ve ark.’nın da bu mantarın bir metaboliti olan penisilini bulmasıyla gerçekleşmiştir (Kayaalp, 1991; Şanlı ve Kaya, 1994).

**Çizelge 1.1.** Kemoterapide kullanılan ilaçların hedef etkene göre sınıflandırılması (Kaya ve ark., 1997).

| <b>Kemoterapötikler</b>                                     | <b>Hedef Etken</b>                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antibiyotikler                                              | Antibakteriyel maddeler-ilaçlar olarak da bilinirler. Bakteri, chlamydia, rickettsia ile bazı dış ve iç parazitlere etkilidirler. |
| Antelmentikler                                              | Şerit ve kelebeklere (Yuvarlak ve yassı kurtlara) etkilidirler.                                                                   |
| Protozoonlara etki eden ilaçlar                             | Coccidea, theileria, babesia, histomonas, anaplasma, trypanosoma gibi protozoa türlerine etkilidirler.                            |
| Böceklerle etkiyen maddeler                                 | Bit, pire, uyuz, kene, uçucu sinek vb. parazitlere etkilidirler.                                                                  |
| Mantarlara etki eden ilaçlar                                | Mantar türlerine etkilidirler.                                                                                                    |
| Antiseptik-dezenfektanlar<br>(Jermilere etki eden maddeler) | Canlı/cansız yüzey ya da yerleri mikroorganizmalardan arındırmak amacıyla kullanılan maddelerdir.                                 |
| Virüslere etki eden ilaçlar                                 | Virüslere etkilidirler.                                                                                                           |
| Kanser tedavisinde kullanılan maddeler                      | Kanserin tedavisinde kullanılan ilaçlardır.                                                                                       |

## 1.2. Antibiyotikler

Antibiyotik terimi ilk kez 1871 yılında Pasteur tarafından kullanılmış; sistemik kullanımına bağlı olarak ilk başarılı sonuçlar da 19. yy. başlarında Ehrlich tarafından alınmıştır. Antibiyotikler; çeşitli mikroorganizmalar tarafından sentezlenip, kültür ortamına salıverilen maddelerdir ve bu maddelerle diğer hastalık yapıcı etkenler öldürülebilir veya gelişmesi engellenebilir(Yarsan, 2018).

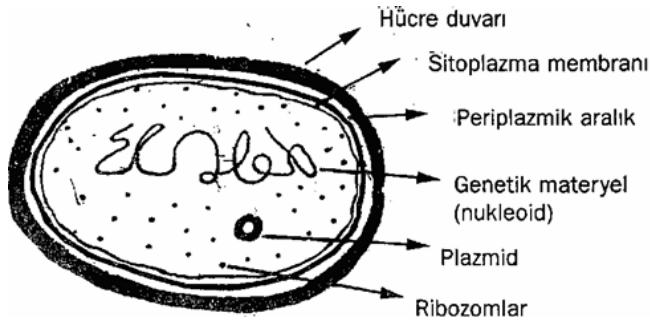
Antibiyotik üretimi ve kullanımına yönelik güvenilir bilgiler AB ülkeleri ile ABD'ne ait kaynaklardadır. ABD'de antibiyotik kullanımının (15-25 bin ton); %6'sını hayvan yetiştiriciliğinde tedavi amaçlı antibiyotik kullanımı, %9'unu beşeri hekimlikte tedavi amaçlı antibiyotik kullanımı, %70'ini hayvan yetiştiriciliği alanında tedavi dışı amaçlarla antibiyotik kullanımı ve %15'ini de diğer amaçlarla (bitkisel üretim, temizlik vb.) antibiyotik kullanımı oluşturur. Bu rakamlardan da görüldüğü üzere ABD'nde hayvan yetiştiriciliğinde antibiyotik kullanımı, beşeri hekimlikteki antibiyotik kullanımının 8 katı kadardır (Yarsan, 2018).

### 1.3. Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Bir antibiyotiğin etkili olabilmesi için hücrede antibiyotiğe duyarlı hedefin bulunması, antibiyotiğin hedefe yeterli miktarda ulaşması ve inaktive veya modifiye olmaması gerekmektedir (Dzidic ve ark., 2007; Sutcliffe ve ark., 1999). Antibiyotik direncinin mekanizmasının anlaşılabilmesi için öncelikle antibiyotiklerin etkilerini nasıl gösterdiğini anlamak gerekmektedir (Ekici ve Yarsan, 2008; Kayaalp, 2002; Kaya, 2007). Antibiyotiklerin etki mekanizmaları ve bazı örnekleri aşağıda yer almaktadır;

#### 1.3.1. Bakteri Hücre Duvarı Sentezinin Önlenmesi

Prokaryot canlılarda (mikoplazmalar hariç) sitoplazmik zar, sağlam ve dirençli bir hücre duvarı (HD) ile çevrilmiştir. Gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerde HD direnç ve sağlamlığını, yapısında bulunan peptidoglikan tabaka verir. Gram-pozitif bakterilerde peptidoglikan tabaka HD kuru ağırlığının %50'sini oluştururken; gram-negatif bakterilerde bu oran %5-10 civarındadır. Ancak, gram negatif bakterilerde lipopolisakkarit ve fosfolipitten oluşan ikinci bir (dış duvar) duvar daha bulunur (Şekil 1.1.). Peptidoglikan tabaka (iç duvar) ile dış duvar arasındaki ilişki lipoproteinler ile sağlanır. Dış duvar tabakasının bir yüzünden diğer yüzüne doğru uzanan porlar, porin ismi verilen protein molekülleri içinde bulunurlar. Bunlar antibiyotikler ile doğal maddelerin hücre çeperine ve buradan da sitoplazmaya alınmasında rol oynarlar (Ekici ve Yarsan, 2008; Kayaalp, 2002; Kaya, 2007).



Şekil 1.1. Bakteri hücresinin antibakteriyel ilaç etkisi ile ilgili yapıları (Kayaalp, 2002).

Hücre duvarının görevi hücrenin bütünlüğünü korumaktır. Herhangi bir nedenle bu duvar oluşmazsa ya da zayıflayacak olursa; hücre önce şişer ve bunu takiben de hücre parçalanır. Eğer bakteri gelişimini tamamlamışsa, hücre duvar sentezini bozan antibiyotikler bu bakteriler üzerinde etkisiz kalırlar. Bunun nedeni, ilacın bakteride etki göstereceği yapının gelişimini tamamlamış olmasıdır (Baştürk, 2005).

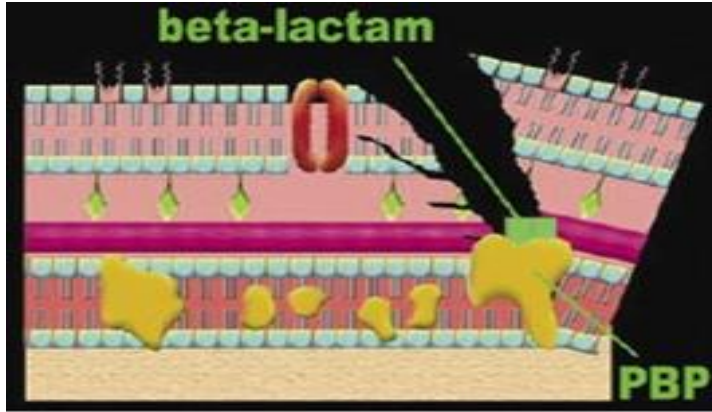
Memeli hücrelerinde prokaryotik hücrelerde olduğu gibi peptidoglikan sentezi yapabilecek yolaklar yoktur. Dolayısıyla memeli hücrelerinde, bakterilerde olduğu gibi bir HD yoktur. Bu da HD sentezini engelleyen antibiyotiklerin seçici etkili olmasını sağlar (Baştürk, 2005).

Penisilin ve sefalosporin gibi  $\beta$ -laktam antibiyotikler peptidoglikan tabakanın sentezi için gerekli enzimleri engellemektedir. Glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin, oritovansin) peptidoglikan zincirinin D-alanyl-D-alanin yan dalına bağlanarak bakteriyel hücre duvarını hedeflemekte ve böylece çapraz bağlanma adımını engellemektedir. Telavansin hızlı bakterisidal lipoglikopeptid olup, seçici transglikosilasyon aracılığıyla peptidoglikan biyosentezini inhibe etmektedir (Benton ve ark., 2007; Dzidic ve ark., 2007; Strohl, 1997).

Hücre duvarı oluşumunda rolü olan *transpeptidaz*, *karboksipeptidaz* ve *endopeptidaz* etkinliğindeki enzimler (proteinler) penisilinlere bağlanma eğiliminde oldukları için bu maddelere penisilin bağlayan proteinler (PBP) de denir. Bu terim  $\beta$ -laktam grubu antibiyotikler için kullanılır. Grubun ilk temsilcisi penisilin olduğu için bu isim verilmiştir ve PBP1a, PBP1b, PBP2 ve PBP3 gibi çeşitli tipleri vardır. Bununla birlikte, *Escherichia coli*'den üretilen (PBP4, PBP5, PBP6) üç tip PBP daha vardır; ancak bu proteinler penisilinlerin etkinliği açısından önemsizdir. Penisilinler daha ziyade PBP1 ve PBP3'e ilgi duyarlar (Ekici ve Yarsan, 2008; Kayaalp, 2002; Lambert, 2005).

Penisiline karşı duyarlı olan bakterilerde, *murein hidrolazlar* veya *otolizinler* ismi verilen litik enzimler mevcuttur.  $\beta$ -laktam grubu antibiyotikler bakterilerde bulunan doğal otolizin inhibitörlerinin etkisini engellemek suretiyle otolizinlerin hücredeki etkinliklerini arttırırlar ve bunun sonucunda da hücre lizise uğrar. *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* gibi bazı suşlarda otolizin görülmediği ve anılan antibiyotik grubunun bunlarda büyümeyi durdurduğu ancak lizise neden olamadığı ortaya konmuştur. Bundan dolayı bu türler, penisiline dirençli suşlar diye de bilinirler (Ekici ve Yarsan, 2008; Kayaalp, 2002).

Basitrasin penisilindeki thiazolidin-laktam halka sistemine çok benzer bir yapıya sahip peptid antibiyotik olduğundan, duyarlı bakterilerde park nükleotidlerinin toplanmasına sebep olur. Vankomisin HD sentezinde D-alanil-D-alanin kısmını etkiler. Novobiosin bakteri hücresinde *UDP-muramil pentapeptid* toplanmasına, nükleik asit ve protein sentezi ile hücre zarı geçirgenliğinin bozulmasına yol açar (Ekici ve Yarsan, 2008; Kaya, 2007; Perl, 1999).



Şekil 1.2. Beta laktamların gram negatif bakteriler üzerine etkileri (Coyle, 2005).

### 1.3.2. Protein Sentezinin İnhibisyonu

Ribozomal protein sentezi; aminoasil tRNA oluşumu (tRNA aktivasyonu), başlama (inisiyasyon), peptid bağı sentezi ve zincir uzaması (elongasyon), protein zincirinin sonlanması ve ribozomdan ayrılması olarak dört basamaklıdır ve sentez DNA tarafından kodlanmış olan mRNA'nın getirmiş olduğu habere göre gerçekleştirilir. Protein sentezini ribozomda bozarak etki gösteren ilaçlar (tetrasiklinler, aminoglikozidler, makrolidler, kloramfenikoller, linkozamidler) etkilerini sentezin farklı aşamalarında gösterirler (Dzidic ve ark., 2007; Ekici ve Yarsan, 2008; Kayaalp, 2002; Kaya, 2007; Leach ve ark., 2007; Strohl, 1997).

Tetrasiklinler, makrolidler ve linkozamidler 50S ribozomal alt birimine amino asil-tRNA'nın bağlanmasını engeller; böylece, peptid zincirine aminoasitler bağlanamaz. Tetrasiklinler 30S ribozomal alt birimi de etkiler. Kloramfenikol ise 50S ribozomu etkileyerek, *peptidil transferaz* enzimi etkinliğini azaltır ve buna bağlı olarak da peptid bağının şekillenmesi ile ribozomun mRNA üzerinde kayması arasındaki keneti kırar. Aminoglikozidler ise bakteriyel 30S ribozomlarına dönüşümsüz şekilde bağlanır ve mRNA'nın 30S ribozomal alt birime bağlanmasını bozar. Böylece mRNA üzerindeki kodonların yanlış okunmasına sebep olarak protein sentezini yavaşlatıp normal olmayan nitelikte peptidlerin şekillenmesine yol açar. Oksazolidinonlar ise aminoasil-tRNA'nın yerleşmesine engel olarak bakteriyel ribozomla etkileşime girer (Dzidic ve ark., 2007; Ekici ve Yarsan, 2008; Kayaalp, 2002; Kaya, 2007; Leach ve ark., 2007; Strohl, 1997).

### 1.3.3. Nükleik Asit Sentezi İnhibisyonu

Nükleik asit sentezi inhibisyonu 3 yolla meydana gelir.

#### **1.3.3.1. RNA Polimeraz İnhibisyonu**

Rifampisinler ve aktinomisinler; DNA'ya bağımlı halde işlev gören RNA polimeraz enzim etkinliğini engellemek suretiyle, genetik materyalden köken alan mRNA sentezini engellerler (Dzidic ve ark., 2007; Ekici ve Yarsan, 2008; Strohl, 1997).

#### **1.3.3.2. DNA Replikasyonunun İnhibisyonu**

Kinolonlar bakterinin DNA jiraz enzimini önlerler. DNA jiraz; süpersarmal halde bulunan DNA'yı replikasyon esnasında açmak ve işlem tamamlandığında da DNA'yı yeniden süpersarmal hale getirmek olmak üzere, iki yönlü etki gösterir. Bu enzimin etkinliğinin engellenmesi, bakteri üzerinde öldürücü etkiye yol açar (Dzidic ve ark., 2007; Ekici ve Yarsan, 2008; Strohl, 1997).

#### **1.3.3.3. Nükleik Asit Analogu Olarak**

Sitosin, arabinosid ve kardiseptin nükleotidlere yapısal olarak benzerler. Bunlar substrat analogu olarak etkirler. Kardiseptin bakterilerde kardiseptin difosfata dönüştükten sonra, adenozil trifosfatın yerine geçip, nükleik asit sentezini önler (Ekici ve Yarsan, 2008; Kaya, 2007).

#### **1.3.4. Sitoplazmik Zarın Geçirgenliğinin Arttırılması**

Bazı antiseptikler ve yüzeyde aktif olabilme özelliğine sahip antibiyotikler; sitoplazma zarı geçirgenliğini artırmak suretiyle sitoplazma içerisinde bulunan ve fonksiyonel öneme sahip olan nispeten küçük moleküllü maddelerin (aminoasitler, potasyum, nükleotidler gibi) hücrenin dışına çıkmasına sebep olarak bakteriler üzerinde öldürücü etkiye yol açarlar. Bu grupta bulunan ilaçlar; HD sentezini engelleyen antibiyotiklerden farklı olarak, gelişimini tamamlamış olan

mikroorganizmalara karşı da etkilidirler. Polimiksinler, kolistin, imidazoller, amfoterisin-B ve nistatin bu grup içerisinde yer alan antibiyotiklerdir (Kaya, 2007; Ekici ve Yarsan, 2008). Bazı polipeptid polimiksinlerin yapısında suyu ve yağı seven gruplar bulunur; bu özellikleri ile yüzeyde etkilidirler. Hücre zarı lipidleriyle kuvvetli biçimde tepkimeye girer ve zarın bütünlüğünü bozarlar; ilaçla temasa geçer geçmez zarın geçirgenliği değişir. Polipeptid yapıları tirotrisin ve tirosidin ise zarın sentezini engelleyerek bakterilerin doğrudan ölmesine yol açar. Siklik-lipopeptid olan daptomisin bakterisidal aktivitesini kalsiyuma bağlanma özelliği ve membranda oligomerizasyon ile bakteriyel hücreden potasyum efluksuna sebep olarak sitoplazmik membrana bağlanmasıyla göstermektedir (Dzidic ve ark., 2007; Ekici ve Yarsan, 2008; Kaya, 2007; Straus ve Hancock 2006; Tenover, 2006; Yoneyama ve Katsumata, 2006).

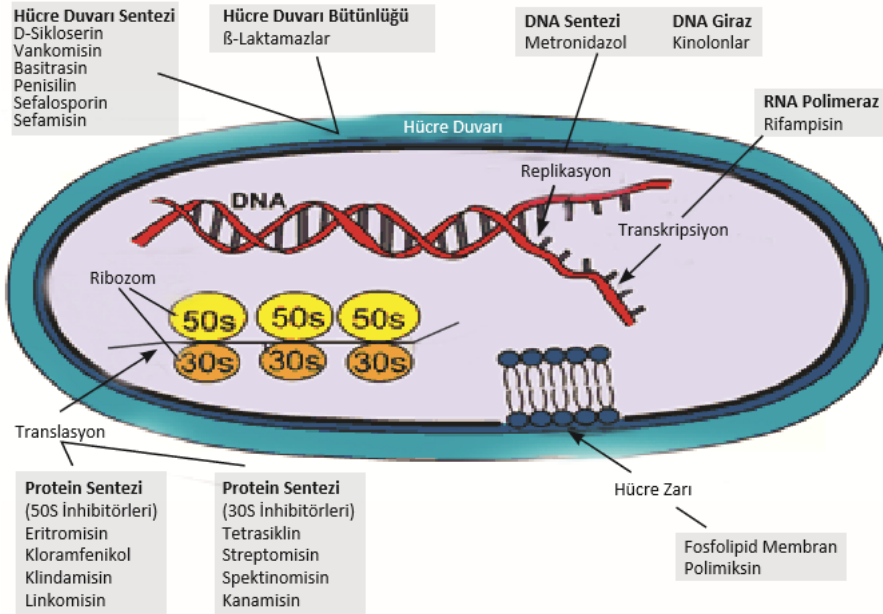
#### **1.3.5. Ara Metabolizmanın Bozulması**

Sülfonlar, sülfonamidler, trimetoprim, izoniazid, para-aminosalisilik asit (PAS) gibi maddeler bakteriler üzerinde ara metabolizmayı bozmak suretiyle etkili olurlar. Bu grup maddeler özellikle folik asit vb. bakteri yaşamı için son derece önemli olan bazı maddelerin sentezlenmesini engellerler. Sülfonamidlere duyarlı mikroorganizmalar folik asiti stoplazmalarında hazırlar. Dışarıdan aldıkları para-aminobenzoik asit (PABA), dihidropterin ve glutamik asiti birleştirerek folik asit oluşturur. Sülfonamidler sentez zincirinde *dihidropteroat sentetaz* için PABA ile yarışır; ilaçların etkisiyle dihidrofolik asitin (DHF, H<sub>2</sub>PteGlu) oluşması, bundan da dihidrofolat redüktaz aracılığıyla tetrahidrofolatın (THF, H<sub>4</sub>PteGlu) şekillenmesi azalır. Trimetoprim de *dihidrofolat redüktaz*'ın yarışmalı bir engelleyicisidir. Pürin bazları, timin ve metiyoninin sentezinde yardımcı faktör olarak iş gören THF türevleri (metil-THF, formil-THF, metilen-THF, formimino-THF, folinik asit gibi) yapılamaz. Bakterilerde DNA ve RNA sentezi bozulur. Sülfonamidler ve trimetoprim gibi 2,4-diaminoprimidin (DAP) türevleri bakteri ve protozoada folik asitin sentezinde birbirini izleyen iki tepkimeyi gerçekleştiren enzimlerin etkinliğini

engelleyerek sinerjistik etkileşme yapar (Dzidic ve ark., 2007; Ekici ve Yarsan, 2008; Kayaalp, 2002; Kaya, 2007; Strohl, 1997; Yoneyama ve Katsumata, 2006).

**Çizelge 1.2.** Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre gruplandırılması ve bazı örnekler (Kayaalp, 2002).

|                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Bakteri hücre duvar sentezini önleyenler</b><br>Aztreonam<br>Basitrasin<br>İmipenem<br>Penisilinler<br>Sefalosporinler<br>Teikoplanin<br>Vankomisin                                                    | <b>3. Protein sentezini önleyenler</b><br>Aminoglikozidler<br>Eritromisin ve diğer makrolidler<br>Kloramfenikol<br>Kuinupristin-dalfopristin<br>Linezolid<br>Tetrasiklinler |
| <b>2. Sitoplazmik zarın geçirgenliğini arttıranlar</b><br>Amfoterisin B<br>Flukanazol ve diğer antifungal triazoller<br>Ketokonazol ve diğer antifungal imidazollar<br>Polimiksinler, gramisidin<br>Nistatin | <b>4. Nükleik asit sentezini önleyenler</b><br>Nalidiksik asid<br>Fluorokinolonlar<br>Metronidazol<br>Rifampisin ve diğer rifamisinler                                      |
|                                                                                                                                                                                                              | <b>5. Ara metabolizmayı bozanlar</b><br>İzoniazid, etambutol, PAS<br>Sülfonamidler, trimethoprim<br>Sülfonlar                                                               |



**Şekil 1.3.** Antimikrobiyel ajanların etki şekilleri (Yarsan, 2012).

#### **1.4. Antibiyotik Direnci**

Milenyum çağından sonra mikroorganizmalar antibiyotikler de dahil olmak üzere sayısız kimyasallar ve çevre şartlarının üstesinden gelebilmek için evrim geçirmiştir. Antibiyotiklerin klinik kullanımlarından 60 yıl öncesinde bile dirençli organizmalar izole edilmiştir (Kayaalp, 2002; Wright, 2007).

Direnç mikroorganizmalara has bir özellik olup, genel anlamda mikroroganizmaların ilaçtan etkilenmemesi olarak tanımlanır. Klinik yönden düşünüldüğünde ise direnç; patojen özelliğe sahip mikroorganizma ya da bakteri suşunun, kemoterapötik amaçla kullanılan ilacın kullanım dozunda serumda ulaştığı yoğunluk düzeyinde ilaçtan etkilenmemesi anlamına gelir (Ekici ve Yarsan, 2008).

##### **1.4.1. Antibiyotik Direncinin Gelişimi**

Aslında antibiyotiklere karşı gelişen direnç durumu, bu gruptaki maddelerin dünyada yaygın bir şekilde kullanılmasından önce başladığı bilinmektedir. Ancak bu maddelere karşı gelişen bu “ilk direnç” şekli, hayvan ve insan sağlığı açısından tehdit oluşturmamaktadır. Buna karşın günümüzde bahsedilen ve tehdit oluşturan antibiyotiklere karşı gelişen direnç olgusunda ise; dirençli mikroorganizmaların büyük bir bölümü, genetik değişimler (organizmanın yaşamı süresince genetik materyalinin değişmesi gibi), mutasyon ve seleksiyon işlemlerine bağlı olarak oluşmuştur (FVE, 2018).

Bakterilerin direncini arttırabilen etkenlerden birisi, antibakteriyel ilaçların doğrudan kullanılması iken, diğer bir neden ise, ilaçların bakterilere dolaylı olarak temasıdır. Belirtilen nedenlerle yaygın bulaşıcı hastalıkların sağaltımına yönelik ilaç seçenekleri giderek daha kısıtlı ve daha pahalı hale gelmektedir. Ayrıca bazı durumlarda, bakterilerde antibakteriyel ilaçlara karşı gelişen dirençten dolayı ilaçlar etkin olarak kullanılamaz hale gelmektedir (FAO, 2010). Dünya Sağlık Örgütü

(WHO), gıda değeri olan hayvanlarda antibakteriyel ilaç kullanımı sonucunda oluşan direncin halk sağlığı açısından gün geçtikçe artan boyutta önem kazandığını bildirmiştir (WHO, 2011). Yapılan çalışmalarda direnç genleri, insan patojenlerinden, hayvan kökenli bakterilerden ve hatta çevresel bakterilerden izole edilmiştir (Kemper, 2008; Martinez, 2009; Martinez ve Silley, 2010).

#### **1.4.2. Antibiyotik Direncinin Dünyadaki Etkileri**

Bilinçsiz ve yaygın antibiyotik kullanımı, mikroorganizmalarda direnç gelişmesine neden olarak uygulanan tedaviler başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir. Yaygın enfeksiyon ajanlarına karşı oluşan antimikrobiyal direnç, dünyada ve birçok sektörde büyüyen bir halk sağlığı tehditi haline gelmiştir. Direnç, bakteri, virus, parazit ve mantarların neden olduğu zamanla artan birçok enfeksiyondan etkili bir şekilde korunmayı ve tedaviyi olumsuz etkilemektedir. Dünya genelinde, zamanla artan ve modern ilaçların başarısını olumsuz etkileyen bir problem olmasından dolayı bu konuya odaklanmaya ve dikkat çekilmeye başlanmıştır. Antibiyotik direncine karşı etkili bir çözümün bulunması ve izlenmesi için problemin kapsamının belirlenmesi gerekmektedir. Ancak bu problemin büyüklüğü konusundaki bilgiler oldukça kısıtlı olup, acil halk sağlığı eylemlerine rehber olması açısından böyle bir bilgiye ihtiyaç bulunmaktadır. Antimikrobiyel direnç karmaşık ve çok yönlü bir konu olup, çoğunluğu hayvanlarda ve insanlarda geniş spektrumlu hastalıklara neden olan bir çok bakteriyi etkileyen bir dizi direnç mekanizmasını içerir (Yarsan, 2012).

WHO tarafından hazırlanan 2014 yılı Antimikrobiyel Direnç İzlemesi Global Raporu'na göre yaygın bakterilere karşı oluşan direnç, dünyanın birçok bölgesinde alarm seviyesine ulaşarak bu bakterilere karşı tedavi seçenekleri zamanla etkisiz hale gelmeye başlamıştır. Ayrıca bilimsel verilerin sistematik olarak değerlendirilmesi sonucunda, antimikrobiyel direncin hastaların akıbeti ve sağlık hizmetlerinin maliyetleri yönünden olumsuz etkileri olduğu sonucuna varılmıştır (WHO, 2014).

Antibiyotik çağı başlamadan önce ciddi stafilokok enfeksiyonlarında hastaların prognozu son derece zayıftı. 1940'ların başında penisilinin klinik kullanımı başladığında bu durum dramatik bir şekilde tersine dönmüştür (Plorde ve Sherris, 1974). Birkaç yıl içerisinde *S. aureus* enfeksiyonunda penisilin direnci rapor edilmiştir (Barber, 1974; North ve Christie, 1946) ve 1946 yılına kadar hastane izolatlarının %60'ının penisiline karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir (Barber ve Rozwadowska-Dowzenko, 1948). Sırasıyla kullanılan streptomisin, tetrasiklin, kloramfenikol ve makrolidler benzer şekilde dirençli organizmaların ortaya çıkmasına neden olmuştur (Plorde ve Sherris, 1974; Shanson, 1981).

#### **1.4.3. Hayvanlarda Antibiyotik Direnci**

Antibiyotikler, beşeri alanda olduğu gibi birçok hayvan türünde de çeşitli tipte enfeksiyonlarda tedavi ve kontrol amacıyla tercih edilirler. Bu sebeple de antibiyotiklere karşı direnç gelişimi, doğal ve kaçınılmaz bir durumdur. İnsanlarda hastalık oluşturan etkenlerde ortaya çıkan çoklu direnç vakaları, bu maddelerin gerek beşeri alanda gerekse veteriner alanda kullanımının önemini ortaya çıkarmıştır. Atlar antibiyotik direnç organizmaları ve direncin genetik belirleyicilerinin rezervuarı olabilir, bu durumun da hayvan refahı ve ekonomik etkileri bulunmaktadır. Bu direnç, seçici baskı olmasa bile ısrarla devam edebilir (Kadlec ve Schwarz, 2008).

İnsanların ve atların yakın temas halinde olması nedeniyle, insanlarda uygulanan tedavilerin riskleri ve sonuçları ile birlikte atlarda kullanılan ortak antimikrobiyel ilaçların uygulanması değerlendirilmesi gereken bir konudur. İnsan ve hayvanlardaki ortak *E. coli* türleri genel antimikrobiyel ajanlara yüksek direnç gösterdiği ve *dfrA17* ve *dfrA12* gibi antibiyotik direnç genleri rapor edilmiştir (Kang ve ark., 2005). Bu direnç genleri genel olarak Gram-negatif mikroorganizma izolatlarındaki plazmidler ve integronlar gibi hareketli genetik elementler üzerinde bulunur (Aleksun ve Levy, 2007).

Antibiyotiklere karşı gelişen direnci önlemek için, hem beşeri hem de veteriner alanda uzun vadeli çalışmaların sayısının artırılması gerekir. Yine bu amaçla, gerçekten ihtiyaç duyulduğu anlarda antibiyotikler kullanılmalı ve doğru antibiyotik seçimi için birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır (FVE, 2007).

Ayrıca, dünya genelinde uzun bir süre antibiyotiklerin büyüme faktörü ve sağaltım amacıyla kullanılması, dirençli bakteri suşlarında artışlara yol açmıştır. Yine özellikle ağız yoluyla kullanıldıklarında; bağırsak florasında değişikliklere yol açmaları antibiyotiklere karşı oluşan baskıyı artırmıştır. Bu durum da hem yem sanayicilerini hem de yetiştiricileri antibiyotiklere alternatif olarak güvenli bir şekilde kullanılabilecek yeni kaynaklar bulmaya itmiştir (Cruywagen ve ark., 1996).

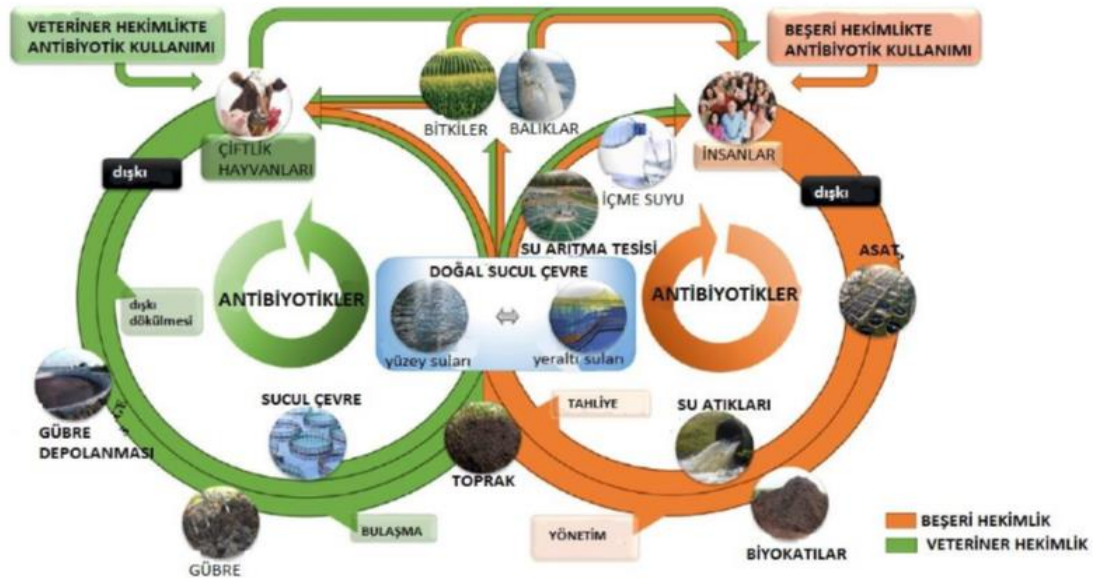
#### **1.4.4. Antibiyotik Direncinin Gelişmesine Etki Eden Faktörler**

Günümüzde hayvanlarda hastalıklardan korunma ve sağaltımı ile verim gücünün artırılmasında antibiyotikler önemli bir yer tutar. Özellikle 1950 yılından sonra antibiyotiklerin hayvanlarda gelişme hızlandırıcı olarak yem katkı maddesi şeklinde yaygın bir şekilde kullanılması; antibiyotiklere karşı direnç gelişimi sürecini hızlandırmıştır (Acet, 1989; Kaya, 1984; Kaya ve ark.,1993; Kaya ve Şahal, 1989; Sağmanlıgil, 1989).

Araştırmalar dirençli organizmaların bir hayvandan diğer hayvana yayılabildiğini göstermektedir. Evdeki bir bireyin 10 gün boyunca akne tedavisi için eritromisin, trimetoprim-sülfametoksazol veya tetrasiklin kullanılması tedavi olmayan evdeki diğer bireylerin normal deri florasında önemli değişiklikler oluştuğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Bu bulgu hayvanlarda görülen ve kontrol edilemeyen hastalıkların insanlar için de potansiyel tehlike olduğunu ortaya koymaktadır (Karilyn, 2004; WHO, 1998).

Hayvanlarda antibiyotik kullanımından dolayı insan sağığı açısından riskler üç farklı yolla ortaya çıkmaktadır;

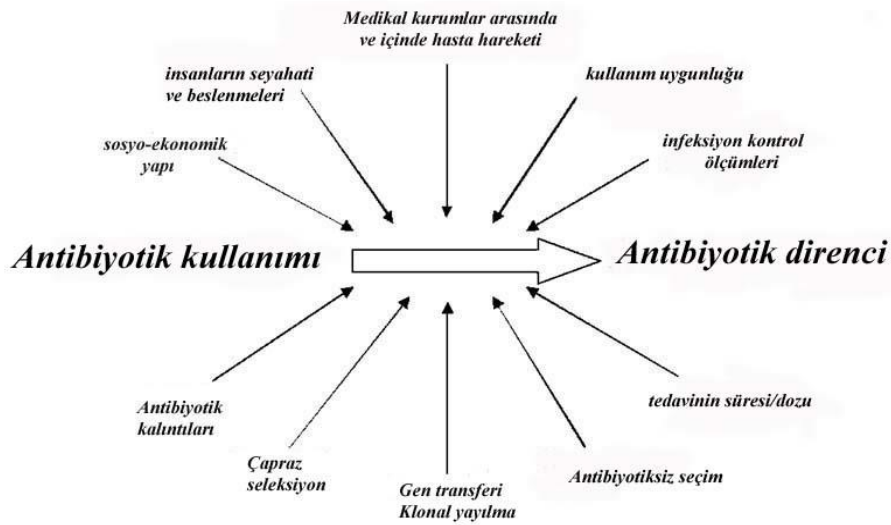
- (i) Antibiyotik-dirençli patojen bakteriler seleksiyona uğrar, gıda ürünü kesim veya hazırlanması esnasında kontamine olur, tüketilir, bakteri antibiyotik tedavisi gerektiren bir enfeksiyona sebep olur ve tedavi riske girer;
- (ii) Antibiyotik-dirençli patojen olmayan hayvanlardaki bakteriler seleksiyona uğrar, gıda ürünü kontamine olur, tüketilir ve bakteri direnci insanda bulunan diğer bakterilere taşınır;
- (iii) Antibiyotikler kalıntı olarak hayvansal ürünlerde bulunur ve gıdanın tüketimi esnasında antibiyotik-dirençli bakterilerin seleksiyonu gerçekleşir. Ayrıca son zamanlarda DNA kodlu antibiyotik-direnç genlerinin doğal veya yarı-sentetik antibiyotik preparatlarını kontamine edebildiğı kanıtlanmıştır; eğer hayvanlarda veya insanlarda bulunan patojen bakteri böyle bir DNA'yı içerseydi veya taşısaydı antibiyotik direncinin seleksiyonu ve taşınması için başka bir yol ortaya çıkardı (Webb ve Davies, 1993).



Şekil 1.4. Beşeri hekimlikte ve veteriner hekimlikte antibiyotik direnç çemberi (Yarsan, 2016)

Hayvanlardan insanlara geçen antibiyotik dirençli bakterilere örnek teşkil eden bir çok rapor bulunmakta olup, bunlara örnek olarak kloramfenikol dirençli *Salmonella newport* (Spika ve ark., 1987), kinolon dirençli *Campylobacter* spp. (Endtz ve ark., 1991) ve kloramfenikol dirençli *Yersinia enterocolitica* (Perez-Trallero ve ark., 1988) vakaları verilebilir.

Ayrıca hayvanlarda kullanılan antibiyotiklerin idrar ve dışkıyla atılmaları ile çevrenin kontaminasyonu da direncin taşınmasında önemli faktörlerdendir (Peak ve ark., 2007). Gübreleme yoluyla çiftliklere yakın bölgelerde toprak ve çevreye yayılmalarının yanında antibiyotikler, hastaneler ve üretildikleri fabrikaların çevresinde de yoğun olarak bulunmaktadır. Bu maddelerin çoğu toprakta birikim yapabilmekte ve minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIK) değerlerine ulaşabilmektedir (American Academy of Microbiology, 1999).



Şekil 1.5. Antibiyotik kullanımı ve direnç gelişimi arasındaki ilişki (Barbosa ve Levy, 2000).

#### 1.4.5. Antibiyotik Direncinin Gelişimi ve Çeşitleri

Antibiyotiklere karşı gelişen direnç, mikroorganizmaların (bakteri vb.) bir özelliği olup, bakterilerin bu ilaçlardan etkilenmemesi olarak bilinir. Klinik anlamda ise; antibiyotiklerin tedavide kullanılmış olduğu dozda, patojen özelliğe sahip

mikroorganizma ya da suş üzerinde etkili olamamasıdır (Dökmeci ve ark., 1992; Ekici ve Yarsan, 2008; Kayaalp, 1991; Şanlı ve Kaya, 1994; Şener, 1990; Yarsan, 2012).

Antibotiklere dirençli bakteriler duyarlı olanlardan ürettikleri spesifik proteinlerle ayrılır. Direnç genleri mutasyonlar sonucu ortaya çıkar veya bakteriler söz konusu genleri dirençli başka bakterilerden kazanabilir (O'Brien, 2002).

Direnç; doğal direnç (intrinsic direnç) ve kazanılmış direnç (mutasyonal ve aktarılabılır direnç) olmak üzere ikiye ayrılır. Ayrıca bir de çapraz direnç diye ifade edilen direnç şekli de görülebilir. Burada; bir ilaca karşı dirençli olan bakteri türü, direnç gösterdiği maddeye benzer kimyasal yapıya sahip ve benzer şekilde etki gösteren diğer bir ilaca karşı da dirençli olabilir. Örneğin;  $\beta$  laktam halkasına sahip olan penisiline dirençli bir bakteri türü aynı halkayı taşıyan sefalosporinlere de dirençlidir. Aynı durum tetrasiklinler ile benzimidazoller için de söz konusudur. Eğer bakteride yapıları ve etki şekilleri birbirinden farklı olan birden fazla maddeye karşı direnç durumu gelişmişse; buna çoklu direnç (multiple direnç) adı verilir (Dökmeci ve ark., 1992; Ekici ve Yarsan, 2008; Kayaalp, 1991; Şanlı ve Kaya, 1994; Şener, 1990; Yarsan, 2012).

Bazen ilaca karşı bakteri türleri doğal olarak dirençli olabilirler. Bu durum aslında, bakterinin metabolik olarak inaktif halde bulunması ya da bakteride ilacın etki göstereceği uygun hedef yapının olmadığı hallerde görülür. Örneğin; HD olmayan *Mycoplasma* spp. etkisini HD üzerinden gösteren  $\beta$ -laktam grubu ilaçlara karşı olan direnci ve yine *Mycoplasma* spp. metabolizmasının kalsifiye odaklarda oldukça yavaş olması sebebiyle bu bölgelerde uzun bir süre kalabilmesi ve bu sebeple de ilaçlara karşı dirençli olmasıdır (Kayaalp, 2002; Kaya, 2007; Yarsan, 2012).

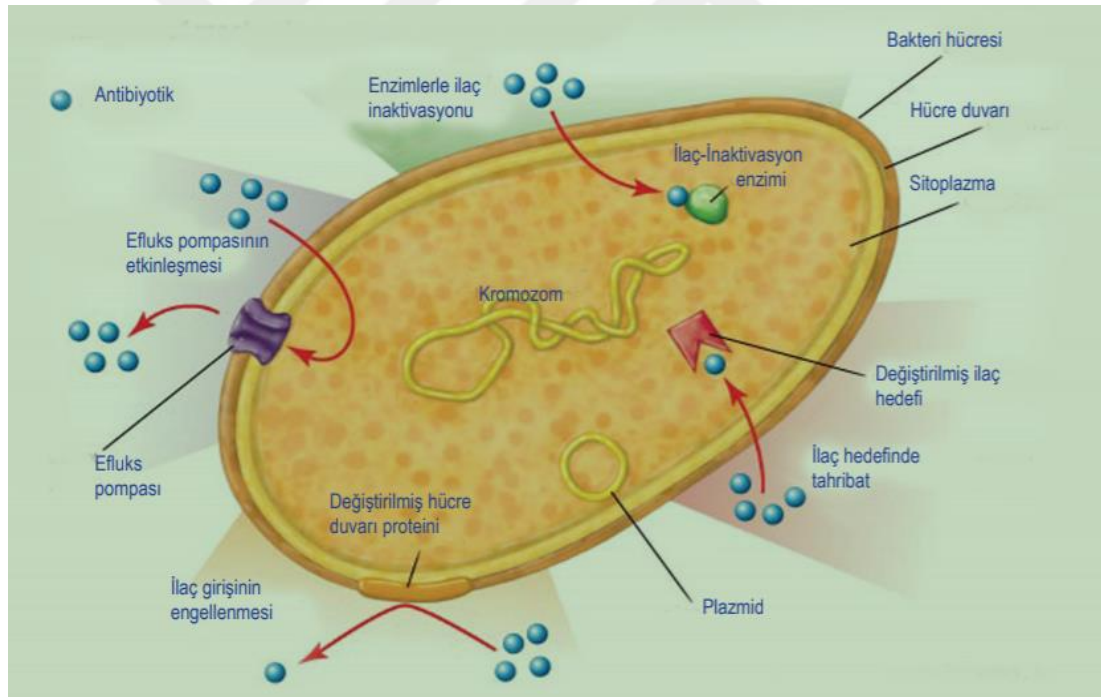
Direncin ikinci şekli olan kazanılmış dirençte ise; bakterinin ilaç ile ilk temasında, ilaç etkilidir; ancak, gerek temas süresince gerek yinelenen uygulamalar sonucunda bakteride ilaca karşı bir direnç gelişir. Bakteri kromozomlarında gelişen mutasyon ile ya da bakterinin bulunduğu ortamdan veya direnç geni taşıyan diğer bakterilerden; transformasyon, transdüksiyon ve konjügasyon yollarından biri ile dirençten sorumlu olan gen paketini alması (transpozonlar veya R plazmidleri) sonucunda dirençli hale gelir (Ekici ve Yarsan, 2008; Furuya ve Lowy, 2006; Kayaalp, 2002; Woods, 2006; Yarsan, 2012).

Aslında hemen her antimikrobiyel maddeye karşı eninde sonunda zamanla direnç gelişebilir. Gelişen bu direncin göstergesi, antimikrobiyel maddenin bakterideki MBK değeri (Minimum bakterisid konsantrasyon) ile MİK değerinin (Minimum inhibitör konsantrasyon) giderek yükselmesidir. Bu durum da, başlangıçta bakterilere karşı düşük dozda kullanıldığında etki gösterebilen bir ilacın, zaman içerisinde aynı bakteri türüne karşı yeniden aynı yoğunluklarda kullanıldığında yetersiz kalması ile kendini gösterir (Ekici ve Yarsan, 2008; Furuya ve Lowy, 2006; Kayaalp, 2002; Woods, 2006; Yarsan, 2012).

Mutasyon olayının mikroorganizmanın antibakteriyel madde ile temasına bağlı olmadığı ve bu ikili arasında bir neden-sonuç ilişkisinin bulunmadığı kazanılmış dirence, *kromozomal mutasyonla olan kazanılmış direnç* adı verilir. Bu durumda genellikle bakteride spontan olarak mutasyon gelişir. Bu şekilde gelişen direnç durumu, bir veya birden çok aşamalı gelişebilir. Bir aşamalı olarak gelişen mutasyonda antibakteriyel madde ile bir ya da birkaç teması takiben aniden ve ileri derecede bir direnç gelişir. Bu şekilde gelişen direnç, *streptomisin-tipi direnç* diye de bilinir. Bu direnç şeklinde, streptomisinle tedaviye başlanmasını izleyen 3-4 gün gibi çok kısa bir sürede bakteride direnç gelişebilir. Çok aşamalı gelişen mutasyonda ise; direnç yavaş bir şekilde ve derecesi de git gide artarak gelişir. Bu tipte gelişen direnç, *penisilin tipi direnç* diye de bilinir. Burada bakteride direncin oluşabilmesi için DNA molekülü üzerinde yer alan farklı bölgelerdeki genlerde, birbirini takip eden bir dizi mutasyonun gelişmesi gereklidir. Penisilin ve tetrasiklin grubu antibakteriyel maddelere karşı gelişen direnç, bu tiptedir. Mikrororganizmalarda bu şekilde direnç

oluşumunun önüne geçmek için; ilaçların yeterli dozda, uygun sıklıkta ve mümkün olduğunca kısa süre uygulanması önerilir. Ayrıca antibakteriyel maddelerin kombine halde kullanılmaları da mikroorganizmalarda gelişen direnci geciktirir. Örneğin; tüberküloz sağaltımında tercih edilen streptomisinle birlikte izoniazid, rifampin veya etambutol gibi ilaçlar da uygulanabilir (Ekici ve Yarsan, 2008; Furuya ve Lowy, 2006; Şanlı ve Kaya, 1994; Kaya, 2007; Wright GD, 2005; Yarsan, 2012).

Antimikrobiyel maddelere karşı oluşan bakteriyel direnç kromozomlar veya plazmid gibi taşınabilir elementler üzerinde kodlanabilmektedir (Datta, 1984). Hayvanların bağırsak florası antibiyotik direnci için bir rezervuar oluşturmakta olup, bu suşlara yoğun olarak kanatlı, buzağı ve domuz gibi çiftlik hayvanlarında rastlanmaktadır (Linton, 1977; Linton, 1986).

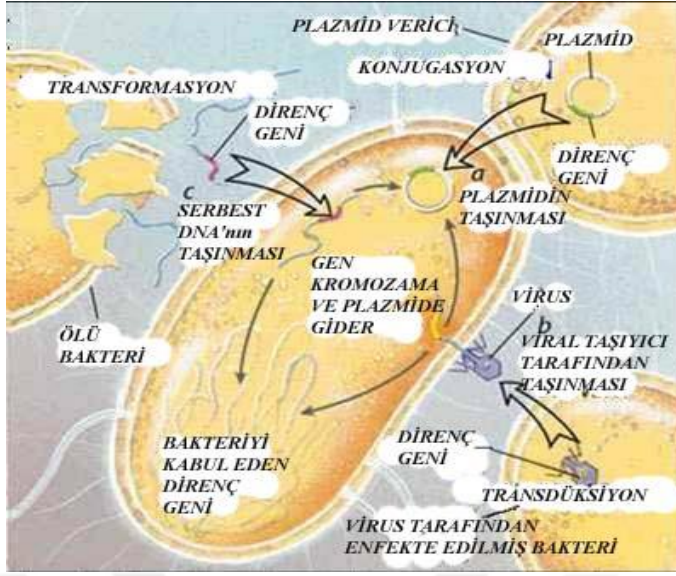


Şekil 1.6. Antibiyotik direnci gelişimi (Yarsan, 2012).

Plazmidler; sirküler yapıya sahip ektrakromozomal genetik elemanlar olup, çift zincirli DNA molekülleridirler. Bakterilerde gelişen bu dirençten sorumlu olan genleri içeren bu plazmidlere; *direnç plazmidleri* (R plazmidleri, direnç faktörü) adı verilir. Bununla birlikte bakterilerde direncin taşınmasında görev alan bir diğer özel

DNA parçası grubu ise transpozonlardır. Transpozonlar; hem plazmidler hem de kromozomal DNA üzerine sokulabilen, hareketli ve ufak DNA parçacıklarıdır. Transpozonlar; plazmidden-kromozoma veya plazmidden-plazmide rahatlıkla geçiş yapabildikleri için, bakterilerde direnç materyalinin hızlı bir şekilde yayılmasında önemli rol oynarlar.

Plazmidlerin ortamdan veya başka hücreden diğer bir hücreye geçişinde; transdüksiyon, konjugasyon ve transformasyon diye isimlendirilen 3 farklı mekanizma rol alır. Direnç plazmidinin taşıyıcılığı görevini bakteriyofajlar yapar. Dirençli bir bakteriye giren bakteriyofaj öncelikle bakterideki direnç faktörünü, kendisi protein kılıfı içerisine alır. Bunu takiben bölünerek, direnç plazmidinin kopyasını ihtiva eden çok sayıda yeni bakteriyofajların oluşumunu sağlar. Nihayetinde bakteri hücresinin patlaması ile birlikte çevreye R faktörünü içeren çok sayıda bakteriyofaj saçılmış olur. Ortama saçılan bu bakteriyofajlar yine ortamda bulunan diğer bakterilere geçerek, onları da dirençli hale getirir. Bu duruma transdüksiyon adı verilir. Konjugasyonda, öncelikle duyarlı bakteri ile dirençli bakteri arasında bir sitoplazma köprüsü oluşturulur. Oluşturulan bu köprü aracılığı ile R faktörlerinden biri dirençli bakteriden duyarlı bakteriye geçer ve o bakteriyi de ilaca karşı dirençli hale getirir. Transformasyon mekanizmasında ise; dirençli olan bakterinin parçalanması ile birlikte ortama yayılan R faktörleri (direnç faktörleri) veya DNA kırıntıları aynı ortamda bulunan duyarlı bakterilere geçerek, bu bakterileri de ilaca karşı dirençli hale getirirler (Khachatourians, 1998; Yarsan, 2012).



**Şekil 1.7.** Plazmidlerin ortamdan veya başka hücreden diğer bir hücreye geçişlerinde görev alan mekanizmalar (Goossens, 2006).

### 1.5. Ülkemizde Safkan At Yetiştiriciliği

Ülkemizde safkan Arap atı yetiştiriciliği, Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğü'ne (TİGEM) bağlı Anadolu, Karacabey ve Sultansuyu Tarım İşletmeleri ile özel yetiştiriciler tarafından yapılmaktadır. İlk damızlık materyali saraydan elde edilen aygır ve kısrakların oluşturduğu safkan Arap atları, ilk olarak 1924 yılında Karacabey ve Anadolu Tarım İşletmelerinde, 1928 yılında ise Sultansuyu Tarım İşletmesinde yetiştirilmeye başlanmıştır. Daha sonra ise Urfa bölgesi ile Arap Ülkelerinden alınan çeşitli numunelerle damızlık kadrosu zaman içerisinde daha da güçlendirilmiştir. Hayvanların gerek koşu performansı, gerekse vücut güzelliği ve asaletin bir arada bulunması gibi özellikleri yapılan ıslah çalışmaları ile güçlendirilmiş ve dünyadaki diğer örneklerinden ayrılan Türk Safkan Arap Atını kendine has özelliklerine kavuşturmuştur (TİGEM, 2015).

TİGEM bünyesindeki üç işletmede, 2015 yılında toplam 1.324 safkan Arap atı yetiştirilmiş olup, yetiştirilen tayların çoğunluğu bir veya iki yaşlı olarak işletme merkezlerinde satılırken, bunların arasından seçilen elit taylar İstanbul Veli Efendi Hipodromunda yarışmaktadır (TİGEM, 2015).

Ülkemizdeki dokuz adet hipodromda, 2014 yılı içerisinde toplam 3.152 safkan İngiliz atı ve 2.538 safkan Arap atı koşmuştur. Koşan safkan Arap atlarının %27'sini TİGEM tarafından, %73'ünü ise özel haralarda yetiştirilenler oluşturmaktadır. Safkan İngiliz atlarının tamamı özel haralarda yetiştirilmekte veya yurtdışından ithal edilmektedir (TİGEM, 2015).

Profesyonel binicilik ve yarış sektöründe yaklaşık 15.000 safkan at beslenmektedir. 5.500 atın yarıştığı, 4.000 taya bakılan bu alanda 5.000'e yakın gebe at ve 500 civarında aygır beslenmektedir. Yarış atçılığı, 1.500'den fazla yetiştirici ve at sahibi, 350 özel hara, 120.000 kişi ve 10 milyar TL lik bir sektördür (TİGEM, 2015).

Resmi olmayan rakamlara göre, ülkemizde 1990'larda 29.740 baş at bulunduğu belirtiliyorken; bu rakamın her geçen yıl azaldığı bildirilmiştir. En son 2003 yılında yapılan sayımlara göre gerek tarım işletmeleri, gerek özel haralarda yetiştirilenler ve gerekse kişiler tarafından yarıştıran atlar olmak üzere toplamda 16.680 yarış atı bulunduğu bildirilmiştir. Ülkemizde, tay, damızlık ve yarış atı olarak bakılan bu hayvanların değeri 50 ile 500 milyar TL arasında değişir. Toplamda ise yaklaşık olarak 2 milyar doları bulan bir piyasa olduğu bildirilmektedir (TJK, 2015).

#### **1.6. Atlarda Solunum Yolları Enfeksiyonları**

Diğer hayvan yetiştiriciliklerinde olduğu gibi, safkan at yetiştiriciliğinde de karşılaşılan önemli sorunlardan birisi solunum yolları enfeksiyon hastalıklarıdır. Solunum sistemi hastalıkları atlarda en sık rastlanan hastalıklar olup, atlarda performans düşüklüğüne neden olan hastalıkların başında yer alır (Art ve ark., 2002).

Atların akciğer kapasitesi çok geniştir. Örnek olarak; yetişkin bir atın akciğeri boş halde iken 100 m<sup>2</sup> iken, akciğerlerinin hava ile dolmasıyla yaklaşık 300 m<sup>2</sup>'lik bir hacme ulaşır. Buradan hareketle bir yıl içerisinde yetişkin bir atın akciğerine yaklaşık olarak 30 milyon L hava girip çıkar (Art ve ark., 2002).

Solunum hücresel bir aktivite olup, alt ve üst solunum yolları ise solunumun yapılabilmesini sağlayan organlardır. Havanın solunum yoluyla hareketi, soluk alma ve verme esnasında oluşan basınç eğilimi ile sağlanmaktadır. Üst solunum yollarının nazal kavite ve paranasal sinuslarının birincil görevi hava akışını iletmek, sıcaklık, rutubet ve alt solunum yollarına ulaşmadan önce döküntüleri uzaklaştırmaktır. Atlar zorunlu olarak burundan solunum yapan hayvanlardır. Bu nedenle diğer hayvanlara göre atlarda üst solunum yolu hastalıkları diğer türlere göre daha kritiktir. Oldukça geniş bir yüzeye sahip olan akciğerler; hayvanın her nefes alıp/vermesiyle, hava ile birlikte toz, küf, virüs, bakteri, mantar gibi allerjen veya patojen etkene maruz kalır. Buna karşın bağışıklık sistemi gücü ve kapasitesi oranında bu etkenlere karşı koymaya çalışır (Art ve ark., 2002).

Yarış atlarında performans problemlerinin %42'si solunum sistemi hastalıklarından kaynaklanmakta olup, kas ve kemik rahatsızlıkları ikinci sırada gelmektedir (Fernandes ve ark., 2011).

Birçok solunum hastalıkları solunum yolları ve akciğerdeki lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu solunum hastalıklarının en önemli nedeni mikrobiyel kaynaklıdır. Ayrıca yemleme sırasında solunan yabancı maddeler ve geleneksel ilaçlarla ağız yıkanması solunum hastalıkları açısından atlarda predispose faktörlerdendir (Debelu ve ark., 2014).

Atların üst solunum kanallarının normal florasında en fazla *Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus*, *E. Coli*, *Pasteruella* spp., *Streptococcus* spp. ve *Actinomyces* spp. bakterileri bulunur. Hayvanların alt solunum kanalları, üst solunum yollarında normal florada bulunan bu etkenlerle yoğun bir şekilde enfeksiyona maruz kalabilmektedir (Sellon ve Long, 2007).

Bazı durumlarda alerjen etkenlere karşı hayvanların vermiş olduğu yanıtlar aşırı olabilir. Bu gibi durumlarda astım benzeri belirtiler görülür. Özellikle alerjik bir bünyeye sahip olan hayvanlarda bu durum daha da belirgindir. Atlarda solunum sistemi rahatsızlıkları arasında en sık rastlanılanlar; akciğer iltihabı, hava keselerinin iltihapları, su sakağısı, rinit, farenjit, larenjit, rodokok ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (COPD)'dır (Sellon ve Long, 2007).

Bakteriler, sekonder enfeksiyon olarak düşünüldüğü için, üst solunum yolu enfeksiyonları üzerine yapılan bir çok araştırmada daha çok viruslar üzerinde yoğunlaşmıştır. Solunum yolu enfeksiyonlarına en çok eşlik eden fırsatçı bakteriler *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, *Pseudomonas aeurogenosa*, *Bordetella bronchiseptica*, *Actinobacillus equuli*, *Pasteurella* spp. ve *Echerichia coli*'dir (Mir ve ark., 2013). Wood ve arkadaşları (2005) *Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus*'u solunum yollarında karşılaşılan viral enfeksiyonlarda sekonder bakteriyel enfeksiyon olarak rapor etmiştir. Fernandes ve arkadaşlarının (2011) çalışmasında *Staphylococcus* türü bakteriler üst solunum yolu numunelerinde %36.6 oranında izole edilmiştir.

Atlarda enfeksiyon hastalıkları ile mücadelede öncelikle koruyucu tedbirlerin alınması, daha sonra hastalığın büyük kayıplara neden olmadan yayılmasının önlenmesi ve doğru tedavi yöntemlerinin uygulanması önemlidir. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de atlarda karşılaşılan enfeksiyon hastalıklarının tedavi edilebilmesi için çeşitli antibakteriyel ilaçlar kullanılmaktadır. Ülkemizde Aralık 2017 tarihi itibarıyla atlarda çözelti, süspansiyon, tablet, spre, merhem, damla farmakolojik

şekillerde, 97 adet enjeksiyonluk, 23 adet oral, 15 adet deri, 1 adet uterus içi ve 3 adet göz-kulak uygulama yollarıyla kullanılan 139 adet ruhsatlı antibiyotik preparatı bulunmaktadır. Bunların arasında dar ve geniş spektrumlu penisilinler, aminoglikozidler ve sülfonamid grubu preparatlar önemli yer tutmaktadır (GKGM, 2017).

### **1.7. *Streptococcus spp* ve *Stafilococcus spp* Etkenleri**

Hayvanların normal florasında bulunan bir çok bakteri türü fırsatçı olup, uygun şartlar oluştuğunda bu etkenler çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir. Sağlıklı bir hayvanın burun florasında bulunan herhangi bir etken geçiş fırsatı bulduğunda akciğer enfeksiyonuna yol açabilir. Bu durum açık yaralar için de geçerlidir. Bundan dolayı belirli hastalıklara sebep olan ve hayvanların normal florasında bulunan bakterilerin antibiyotik direncinin/duyarlılığının araştırılması ve tespit edilmesi oldukça önemlidir (Karilyn, 2004).

#### **1.7.1. Streptokok Türleri**

Streptokok türleri, insan ve hayvanlarda deride ve mukozal yüzeylerde bulunabilen mikroorganizmalardır. Streptokoklar, gram pozitif, 0,5-2 µm çapında, kok veya kokoid şekilli, sıvı kültürlerde farklı uzunlukta zincirler oluşturarak üreyen bakterilerdir. Bu bakteriler doğada yaygın olup, canlıların normal florasında da bulunabilirler. Ayrıca gıda maddelerinde de (süt ve ürünleri gb) saprofit olarak bulunabilirler (Akan, 2006).

Birçok hayvan türünde başta irinli enfeksiyonlar olmak üzere, mastitis, metritis, poliartritis ve meningitis gibi klinik seyirli enfeksiyonlara neden olmaktadır. Atlarda *Streptococcus equi*, Gurm (Su sakağısı) adı verilen akut seyirli, bulaşıcı ve irinli lenfadenitisle karakterize bir hastalığa yol açmaktadır. Hastalık genellikle genç taylarda ve üst solunum yolu ile ilgili bölgesel lenf nodüllerinde görülmektedir (Akan, 2006).

Erol ve arkadaşları tarafından (2012) 2.391 vakadan izole edilen toplam 2.497  $\beta$ -hemolitik streptokok üzerinde yapılan identifikasyon çalışmasında, etkenlerin %72'sinin *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus*; %21,3'ünün *Streptococcus dysgalactia subsp. equisimilis*, %5,8'inin *Streptococcus equi subsp. equi* ve %0,9'unun tanımlanamayan  $\beta$ -hemolitik streptokok olduğu tespit edilmiştir. Beklendiği gibi *S. equi* en çok tayların ve yetişkin atların lenf nodüllerindeki apselerden ve solunum yollarından izole edilmiştir. *S. equi subsp. zooepidemicus* ve *S. equisimilis* en çok plasenta, fetal dokular ve genital yollarda; *S. zooepidemicus* ve *S. equisimilis* ise akciğer, karaciğer, böbrek, beyin ve eklemler dahil olmak üzere birçok dokuda izole edilmiştir.

### 1.7.2. Stafilokok Türleri

Stafilokoklar çevresel kaynaklarda yaygındırlar. Ayrıca bu bakteriler canlıların üst solunum yolu, deri, alt sindirim sistemi ve ürogenital sistem mukoz membranlarında da görülebilirler (Kloos, 1980). Stafilokoklar 0,5-1,5  $\mu$ m çapında, kok şeklinde, fakültatif anaerobik bakterilerdir. Katı kültürlerde üzüm salkımına benzeyen kok kümeleri halinde görülürler (Akan, 2006).

Stafilokoklar, pnömokoklar ve streptokoklar ile birlikte invaziv gram-pozitif patojen grupların üyesi olup, insanlarda ve hayvanlarda çeşitli pustuler hastalıkların kaynağıdır (Kloos, 1980; O'Mahony ve ark., 2005; Weese ve ark., 2005a; Baird-Parker, 1972; Oeding, 1983).

Stafilokoklar aslında fırsatçı patojendirler. Bununla birlikte atlarda genel veya lokal irinli enfeksiyonlara (Botriyomikozis) da neden olurlar. *Staphylococcus aureus* atlarda nadiren pnömoni yapan bir etken olup, bakteriyel pnömoni veya plöro-pnömoni hastalıklarının sadece %1,7'sini oluşturan stafilokokal pnömoniler çok zor iyileşmektedir (Sweeney ve ark., 1991).

Koagulaz pozitif stafilokoklardan (CoPS) *S. aureus* insanlarda; *S. aureus*, *S. intermedius* ve *S. schleiferi* ssp. ise hayvanlarda hastalığa yol açmaktadır (Tomlin ve ark., 1999; Weese ve ark., 2005b). Koagulaz negatif stafilokoklardan (CoNS) *S. epidermidis* etkeninin toplum sağlığı açısından çok yaygın olmadığı değerlendirilmektedir. Her ne kadar beşeri alanda hastane patojeni olarak önemi artmakta olsa da zoonoz potansiyeli ve önemi henüz belirsiz bir etkindir (Boyce, 1997; Yasuda ve ark., 2002; Busscher ve ark., 2006).

Ülkemizde veteriner hekimlik alanında ilgilenilen türlerin kısmen dışında kalan ve ekonomik değeri yüksek olan yarış atlarıyla ilgili olarak, at hastalıkları, rasyonel ilaç kullanımı ve özellikle antibiyotik direncine yönelik hemen hemen hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Rasyonel sağaltımın temel ilkelerinden birisi hastalığa yönelik doğru ve etkin ilaç kullanımını sağlamaktır. Bu çalışma ile öncelikle Ankara 75. Yıl Hipodromu At Hastanesine getirilen safkan İngiliz ve Arap atlarından alınan numunelerden *Streptococcus* spp. ve *Staphylococcus* spp. etkenlerine karşı antibiyotik duyarlılık/dirençlilik profilinin belirlenmesi ve bu konuda durum tespitinin yapılması amaçlandı. Elde edilecek sonuçlar ile de hızlı ve güvenilir antibiyotik seçiminin yapılması da mümkün olacaktır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Gereç

#### 2.1.1. Hayvan Materyali

Proje kapsamında Ankara 75. Yıl Hipodromu At Hastanesine rutin olarak getirilen soy kütüğüne kayıtlı yaşları 1 ile 5 arasında değişen 93 safkan İngiliz ve 40 safkan Arap atı olmak üzere toplam 133 safkan at örnekleme yöntemiyle hayvan materyali olarak kullanıldı. Bunlardan 93 safkan İngiliz atından 26'sı dişi ve 67'si erkek; 40 safkan Arap atından 10'u dişi ve 30'u erkektir.



Şekil 2.1. Numunelerin alındığı at hastanesi

#### 2.1.2. Numuneler

Tez çalışmasında kullanılan numuneler, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı (26.08.2015/2015-13-153) kapsamında, Ankara 75. Yıl Hipodromu At Hastanesine getirilen safkan İngiliz ve safkan Arap atlarından örnekleme yöntemiyle alınan trakeal aspirasyon sıvısından sağlandı.



**Şekil 2.2.** Trakeal aspirasyon sıvısının alınma şekli

24/04/2016 - 23/10/2017 tarihleri arasında 93 safkan İngiliz ve 40 safkan Arap atından olmak üzere toplam 133 trakeal sıvı numunesi alındı. Alınan her bir numune için aşağıdaki tabloda yer alan bilgiler hazırlandı.

**Çizelge 2.1.** Numune alınan safkan atların bilgileri

| Numune Alınma Tarihi | İrki | Cinsiyeti | Yaşı | Varsa Hastalığın Adı | Varsa Kullanılan Antibiyotikler | Açıklama |
|----------------------|------|-----------|------|----------------------|---------------------------------|----------|
|                      |      |           |      |                      |                                 |          |

Alınan örnekler soğuk zincirde Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji A.B.D. laboratuvarına getirildi ve numunelerden bakteriyel izolasyon yapıldı.

### 2.1.3. Araç ve Cihazlar

Santrifüj, otoklav, etüv, derin dondurucu, kumpas, Bruker Daltonik MALDI biotyper cihazı, otomatik pipet ve vortex.

#### **2.1.4. Kimyasal Maddeler**

Trehalose, sorbitol, tavşan plazma, onpg broth, tolven, opng ayracı, bramtimol mavisi, O'meore ayracı, MR-VP broth methyl-red voges-proskauer B44 broth for microbiology, koyun kanlı agar, sodyum sitrat, nutrient agar, nutrient broth ve müller hilton agar.

#### **2.1.5. Laboratuvar Malzemeleri**

Beher, huni, cam tüpler, pipet, otomatik pipet ucu, cam petri, plastik petri, enjektör, steril tüp, cam drigalski spatülü, plastik öze, gram boyama seti, antibiyogram diski ve antibiyogram dispenseri.

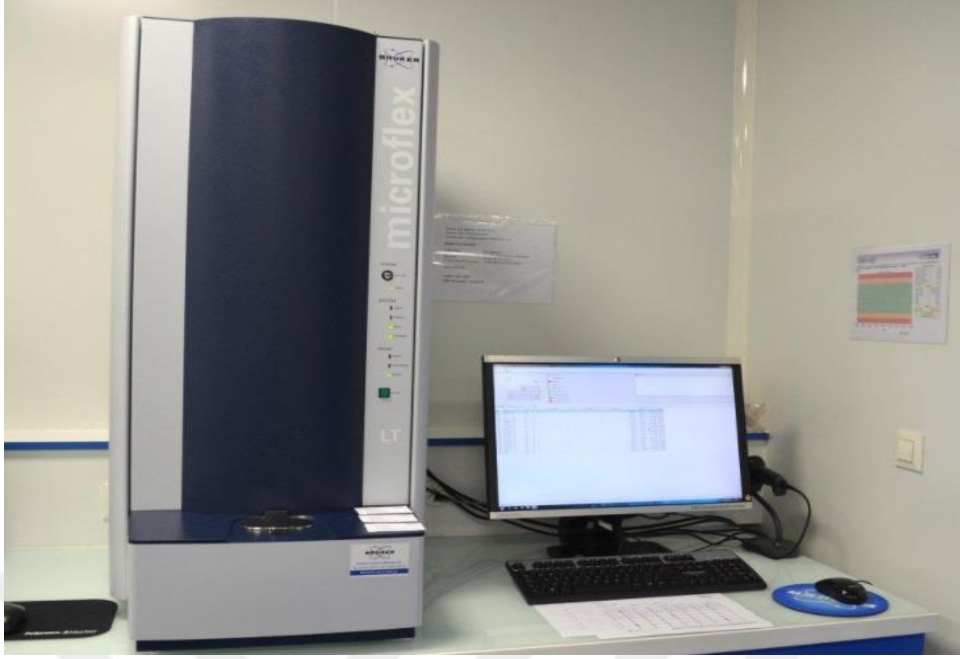
### **2.2. Yöntem**

#### **2.2.1. Numunelerden Bakteri İzolasyonu**

Laboratuvara getirilen numunelerden bakteriyel etkenlerin ilk izolasyonunda %5 Koyun Kanlı Agar (KA) kullanıldı. Ekim sonrası besi yerleri 37°C sıcaklıkta 24-48 saat inkübe edildi. İnkubasyonu takiben üreyen koloniler Tryptic Soy Agar (TSA)'da saflaştırılarak, identifikasyon çalışmalarında, antibiyogramda ve MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyonu) belirlemede kullanılmak üzere %15 gliserin içeren TSA içerisine alınarak, -20°C'de saklandı.

#### **2.2.2. İzolatların Fenotipik Karakterizasyonu**

İzole edilip -20°C'de saklanan suşlar tekrar üretilerek identifikasyona hazır hale getirildi. Bruker Daltonik MALDI Biotyper (MALDI-TOF) ile bakterilerin identifikasyonu yapıldı.



Şekil 2.3. Bruker Daltonik MALDI Biotyper (MALDI-TOF)

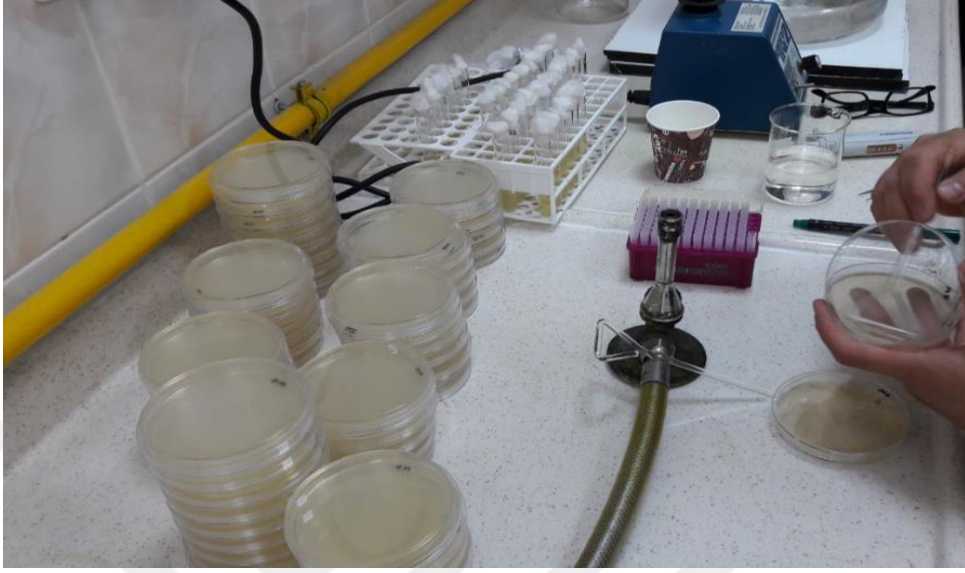
### 2.2.3. Antibakteriyel Direnç Tespiti

#### 2.2.3.1. Disk Difüzyon

Antibiyotiklere karşı duyarlılık durumunun belirlenmesi amacıyla Kirby-Bauer Disk Difüzyon metodundan yararlanıldı. İnkubasyon sonrasında inhibisyon zon çapları milimetrik olarak ölçüldü ve standart zon çapları “Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)”ın belirlediği standartlarla karşılaştırıldı ve sonuca göre “duyarlı”, “orta duyarlı” veya “dirençli” olmak üzere değerlendirildi. Bu aşamada oluşabilecek uygulama hatalarını minimum düzeye indirebilmek amacıyla her bir test üç kez tekrarlandı ve elde edilen verilerin aritmetik ortalaması hesaplandı.

İzolasyon ve identifikasyonu yapılan etkenler,  $-20^{\circ}\text{C}$ 'den çıkarılıp Müller Hinton Agar (MHA)'a ekildi ve  $37^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta 24-48 saat süre ile inkübe edildi. Bu işlemi takiben saf olduğu bilinen etkenden Müller Hinton Broth (MHB)'a bir öze dolusu geçildi ve tekrar  $37^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta 18-24 saat süre ile inkübe edildi. İnkubasyonu takiben üreme sonrası sıvı kültür bulanıklığı McFarland 0.5 standardına

göre ayarlandı. Bu sıvı kültürden 0.1 ml alınarak MHA'a damlatıldı ve drigalski spatülü ile iyice yayıldı.



Şekil 2.4. Sıvı kültürden Müller Hinton Agar (MHA)'a ekim

Üzerine antibiyotik diskleri oturtuldu ve 37°C sıcaklıkta 24-48 saat süre ile inkübe edildi.



Şekil 2.5. Antibiyotik diskleri.

### 2.2.3.2. Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) Testi

MİK değeri CLSI 2014 baz alınarak mikrodilüsyon yöntemiyle belirlendi. *S. aureus* ATCC 29213 standart suşu kontrol olarak kullanıldı.

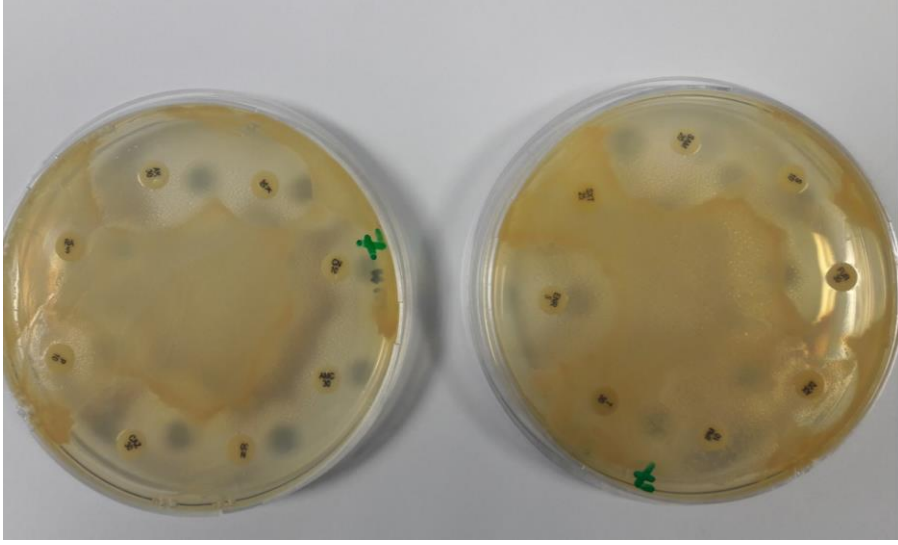
İzolatlardan katyonu ayarlanmış MHB (CAMHB) içerisine bir öze dolusu geçilerek 18 saat 37 °C’de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonu takiben kültürün bulanıklığı, McFarland 0.5 standart bulanıklığına göre ayarlandı. Antibiyotikler CAMHB içerisinde 512 µg/ml olacak şekilde hazırlandı. Hazırlanan bu antibiyotikler içinde 100 µl CAMHB bulunan mikropleytin ilk gözüne koyuldu ve 12’lik bir sıra kullanılarak 2 katlı sulandırmaları yapıldı. Böylece 256-0,12 µg/ml antibiyotik hazırlandı. Sulandırmaların üzerine 100’er µl olmak üzere taze sıvı kültür içerisindeki izolatlar eklendi. Kültürler 18 saat 37 °C’de inkübasyona bırakıldı.

### 3. BULGULAR

Çalışma kapsamında değerlendirilen ve Ankara 75. Yıl Hipodromu At Hastanesine çeşitli nedenlerle 24/04/2016 - 23/10/2017 tarihleri arasında getirilen 93 safkan İngiliz ve 40 safkan Arap atından olmak üzere toplam 133 numunenin 3'ünde bakteri üremesi gerçekleşmedi; 4 *Candida albicans*, 155 Gram negatif bakteri, 2 *Streptococcus* spp. ve 10 *Staphylococcus* spp. etkeni tespit edildi. İncelenen bu etkenlerden her biri farklı atlardan izole edilen 2 *Staphylococcus lentus*, 7 *Staphylococcus sciuri*, 1 *Staphylococcus equorum*, 1 *Streptococcus equi* subs. *Zooepidemicus* ve 1 *Streptococcus pneumonia* bakteri suşunun identifikasyonu yapıldı.

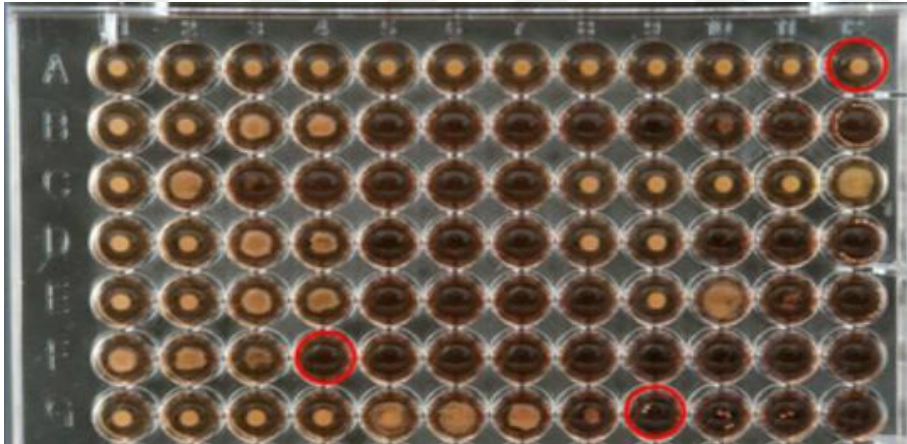
Tespit edilen bu suşların bazı penisilin, sefalosporin, aminoglikozid, tetrasiklin, rifamisin ve karbapenem grubu antibakteriyel ilaçlara (Amoksisilin, penisilin G, trimetoprim-sülfametoksazol, kanamisin, gentamisin, streptomisin, ampisilin-sulbaktam, neomisin, amikasin, enrofloksasin, oksitetrasiklin, seftiofur, seftazidim, rifampin, imipenem ve amoksisilin-klavulonik asit) karşı duyarlılık profilleri çıkarıldı.

Disk difuzyon testinde inkübasyon sonrasında oluşan zon çapları ölçüldü ve referans değerlerine göre değerlendirildi.



Şekil 3.1. Örnek disk difüzyon testi sonuçları

Minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) testinde inkübasyon süresi sonunda bulanıklık görülmediği son tüp MİK değeri olarak kabul edildi.



Şekil 3.2. Örnek MİK testi sonuçları

Çalışma kapsamında identifikasyonu yapılan 12 adet bakterinin antibiyotik duyarlılık profilleri tablolar halinde aşağıda verilmiştir.

**Çizelge 3.1.** *Staphylococcus lentus* 'un antibiyotiklere karşı duyarlılığı

| <b><i>Staphylococcus lentus</i></b> |                                      |                       |                          |          |          |                         |                            |          |          |
|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------|----------|----------|-------------------------|----------------------------|----------|----------|
|                                     |                                      | <b>Antibiyogram</b>   |                          |          |          | <b>MIK</b>              |                            |          |          |
|                                     |                                      | <b>Sonuç<br/>(mm)</b> | <b>Referans<br/>(mm)</b> |          |          | <b>Sonuç<br/>(mg/l)</b> | <b>Referans<br/>(mg/l)</b> |          |          |
|                                     |                                      |                       | <b>S</b>                 | <b>I</b> | <b>R</b> |                         | <b>S</b>                   | <b>I</b> | <b>R</b> |
| 1                                   | Amoksisilin (25)                     | -                     |                          |          |          | 0,12                    | ≤8                         | 16       | ≥32      |
| 2                                   | Penisilin G (10)                     | -                     | ≥29                      | -        | ≤28      | 2                       | ≤0,12                      | -        | ≥0,25    |
| 3                                   | Trimetoprim-<br>Sülfametoksazol (30) | -                     | ≥16                      | 11-15    | ≤10      | 8                       |                            |          |          |
| 4                                   | Kanamisin (30)                       | 9                     | ≥18                      | 14-17    | ≤13      | 128                     | ≤16                        | 32       | ≥64      |
| 5                                   | Gentamisin (10)                      | 8                     | ≥15                      | 13-14    | ≤12      | 32                      | ≤4                         | 8        | ≥16      |
| 6                                   | Streptomisin (10)                    | 9                     |                          |          |          | 4                       |                            |          |          |
| 7                                   | Ampisilin-<br>Sulbaktam (20)         | 13                    |                          |          |          | 0,25                    | ≤4                         | 8        | ≥16      |
| 8                                   | Neomisin (30)                        | 8                     |                          |          |          | 4                       |                            |          |          |
| 9                                   | Amikasin (30)                        | 11                    | ≥17                      | 15-16    | ≤14      | 8                       | ≤16                        | 32       | ≥64      |
| 10                                  | Enrofloksasin (5)                    | 10                    |                          |          |          | 0,5                     | ≤0,12                      | -        | ≥0,25    |
| 11                                  | Oksitetrasiklin (30)                 | -                     |                          |          |          | 32                      |                            |          |          |
| 12                                  | Seftiofur (30)                       | 11                    |                          |          |          | 2,8                     |                            |          |          |
| 13                                  | Seftazidim (30)                      | 11                    |                          |          |          |                         |                            |          |          |
| 14                                  | Rifampin (5)                         | -                     | ≥20                      | 17-19    | ≤16      |                         |                            |          |          |
| 15                                  | Imipenem (10)                        | 12                    |                          |          |          |                         |                            |          |          |
| 16                                  | Amoksisilin-<br>Klavulonik asit (30) | 12                    |                          |          |          |                         |                            |          |          |

S: Duyarlı I: Orta Derece Duyarlı R: Dirençli

**Çizelge 3.2.** *Staphylococcus sciuri* 'nin antibiyotiklere karşı duyarlılığı

| <b><i>Staphylococcus sciuri</i></b> |                                      |                       |                          |          |          |                         |                            |          |          |
|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------|----------|----------|-------------------------|----------------------------|----------|----------|
|                                     |                                      | <b>Antibiyogram</b>   |                          |          |          | <b>MIK</b>              |                            |          |          |
|                                     |                                      | <b>Sonuç<br/>(mm)</b> | <b>Referans<br/>(mm)</b> |          |          | <b>Sonuç<br/>(mg/l)</b> | <b>Referans<br/>(mg/l)</b> |          |          |
|                                     |                                      |                       | <b>S</b>                 | <b>I</b> | <b>R</b> |                         | <b>S</b>                   | <b>I</b> | <b>R</b> |
| 1                                   | Amoksisilin (25)                     | 14                    |                          |          |          | 0,12                    | ≤8                         | 16       | ≥32      |
| 2                                   | Penisilin G (10)                     | 10                    | ≥29                      | -        | ≤28      | 1                       | ≤0,12                      | -        | ≥0,25    |
| 3                                   | Trimetoprim-<br>Sülfametoksazol (30) | -                     | ≥16                      | 11-15    | ≤10      | 8                       |                            |          |          |
| 4                                   | Kanamisin (30)                       | 9                     | ≥18                      | 14-17    | ≤13      | 128                     | ≤16                        | 32       | ≥64      |
| 5                                   | Gentamisin (10)                      | 11                    | ≥15                      | 13-14    | ≤12      | 128                     | ≤4                         | 8        | ≥16      |
| 6                                   | Streptomisin (10)                    | 12                    |                          |          |          | 8                       |                            |          |          |
| 7                                   | Ampisilin-<br>Sulbaktam (20)         | 11                    |                          |          |          | 0,25                    | ≤4                         | 8        | ≥16      |
| 8                                   | Neomisin (30)                        | 9                     |                          |          |          | 0,12                    |                            |          |          |
| 9                                   | Amikasin (30)                        | 10                    | ≥17                      | 15-16    | ≤14      | 8                       | ≤16                        | 32       | ≥64      |
| 10                                  | Enrofloksasin (5)                    | 14                    |                          |          |          | 2                       | ≤0,12                      | -        | ≥0,25    |
| 11                                  | Oksitetrasiklin (30)                 | 13                    |                          |          |          | 32                      |                            |          |          |
| 12                                  | Seftiofur (30)                       | 13                    |                          |          |          | 0,7                     |                            |          |          |
| 13                                  | Seftazidim (30)                      | 5                     |                          |          |          |                         |                            |          |          |
| 14                                  | Rifampin (5)                         | 11                    | ≥20                      | 17-19    | ≤16      |                         |                            |          |          |
| 15                                  | Imipenem (10)                        | 22                    |                          |          |          |                         |                            |          |          |
| 16                                  | Amoksisilin-<br>Klavulonik asit (30) | 13                    |                          |          |          |                         |                            |          |          |

S: Duyarlı I: Orta Derece Duyarlı R: Dirençli

**Çizelge 3.3. *Streptococcus equi subs. zooepidemicus*'un antibiyotiklere karşı duyarlılığı**

| <b><i>Streptococcus equi subs. zooepidemicus</i></b> |                                      |                       |                          |          |          |                         |                            |          |          |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------|----------|----------|-------------------------|----------------------------|----------|----------|
|                                                      |                                      | <b>Antibiyogram</b>   |                          |          |          | <b>MIK</b>              |                            |          |          |
|                                                      |                                      | <b>Sonuç<br/>(mm)</b> | <b>Referans<br/>(mm)</b> |          |          | <b>Sonuç<br/>(mg/l)</b> | <b>Referans<br/>(mg/l)</b> |          |          |
|                                                      |                                      |                       | <b>S</b>                 | <b>I</b> | <b>R</b> |                         | <b>S</b>                   | <b>I</b> | <b>R</b> |
| 1                                                    | Amoksisilin (25)                     | 17                    |                          |          |          | 0,12                    |                            |          |          |
| 2                                                    | Penisilin G (10)                     | 12                    | ≥24                      | -        | -        | 0,12                    | ≤0,12                      | -        | -        |
| 3                                                    | Trimetoprim-<br>Sülfametoksazol (30) | 6                     |                          |          |          | 0,12                    |                            |          |          |
| 4                                                    | Kanamisin (30)                       | 8                     |                          |          |          | 0,12                    |                            |          |          |
| 5                                                    | Gentamisin (10)                      | 12                    |                          |          |          | 0,12                    |                            |          |          |
| 6                                                    | Streptomisin (10)                    | 16                    |                          |          |          | 0,12                    |                            |          |          |
| 7                                                    | Ampisilin-<br>Sulbaktam (20)         | 10                    | ≥24                      | -        | -        | 0,12                    | ≤0,25                      | -        | -        |
| 8                                                    | Neomisin (30)                        | 10                    |                          |          |          | 0,12                    |                            |          |          |
| 9                                                    | Amikasin (30)                        | 12                    |                          |          |          | 0,12                    |                            |          |          |
| 10                                                   | Enrofloksasin (5)                    | 10                    |                          |          |          | 0,1                     |                            |          |          |
| 11                                                   | Oksitetrasiklin (30)                 | 16                    |                          |          |          | 32                      |                            |          |          |
| 12                                                   | Seftiofur (30)                       | 12                    |                          |          |          | 0,7                     |                            |          |          |
| 13                                                   | Seftazidim (30)                      | 8                     |                          |          |          |                         |                            |          |          |
| 14                                                   | Rifampin (5)                         | 12                    |                          |          |          |                         |                            |          |          |
| 15                                                   | Imipenem (10)                        | 18                    |                          |          |          |                         |                            |          |          |
| 16                                                   | Amoksisilin-<br>Klavulonik asit (30) | 12                    |                          |          |          |                         |                            |          |          |

S: Duyarlı I: Orta Derece Duyarlı R: Dirençli

**Çizelge 3.4. *Staphylococcus sciuri* 'nin antibiyotiklere karşı duyarlılığı**

| <b><i>Staphylococcus sciuri</i></b> |                                      |                       |                          |          |          |                         |                            |          |          |
|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------|----------|----------|-------------------------|----------------------------|----------|----------|
|                                     |                                      | <b>Antibiyogram</b>   |                          |          |          | <b>MIK</b>              |                            |          |          |
|                                     |                                      | <b>Sonuç<br/>(mm)</b> | <b>Referans<br/>(mm)</b> |          |          | <b>Sonuç<br/>(mg/l)</b> | <b>Referans<br/>(mg/l)</b> |          |          |
|                                     |                                      |                       | <b>S</b>                 | <b>I</b> | <b>R</b> |                         | <b>S</b>                   | <b>I</b> | <b>R</b> |
| 1                                   | Amoksisilin (25)                     | 19                    |                          |          |          | 0,12                    | ≤8                         | 16       | ≥32      |
| 2                                   | Penisilin G (10)                     | 15                    | ≥29                      | -        | ≤28      | 0,5                     | ≤0,12                      | -        | ≥0,25    |
| 3                                   | Trimetoprim-<br>Sülfametoksazol (30) | 9                     | ≥16                      | 11-15    | ≤10      | 16                      |                            |          |          |
| 4                                   | Kanamisin (30)                       | 11                    | ≥18                      | 14-17    | ≤13      | 4                       | ≤16                        | 32       | ≥64      |
| 5                                   | Gentamisin (10)                      | 10                    | ≥15                      | 13-14    | ≤12      | 0,12                    | ≤4                         | 8        | ≥16      |
| 6                                   | Streptomisin (10)                    | 9                     |                          |          |          | 64                      |                            |          |          |
| 7                                   | Ampisilin-<br>Sulbaktam (20)         | 17                    |                          |          |          | 0,12                    | ≤4                         | 8        | ≥16      |
| 8                                   | Neomisin (30)                        | 10                    |                          |          |          | 0,5                     |                            |          |          |
| 9                                   | Amikasin (30)                        | 10                    | ≥17                      | 15-16    | ≤14      | 2                       | ≤16                        | 32       | ≥64      |
| 10                                  | Enrofloksasin (5)                    | 13                    |                          |          |          | 0,5                     | ≤0,12                      | -        | ≥0,25    |
| 11                                  | Oksitetrasiklin (30)                 | 8                     |                          |          |          | 64                      |                            |          |          |
| 12                                  | Seftiofur (30)                       | 12                    |                          |          |          | 2,8                     |                            |          |          |
| 13                                  | Seftazidim (30)                      | 11                    |                          |          |          |                         |                            |          |          |
| 14                                  | Rifampin (5)                         | 18                    | ≥20                      | 17-19    | ≤16      |                         |                            |          |          |
| 15                                  | Imipenem (10)                        | 21                    |                          |          |          |                         |                            |          |          |
| 16                                  | Amoksisilin-<br>Klavulonik asit (30) | 19                    |                          |          |          |                         |                            |          |          |

S: Duyarlı I: Orta Derece Duyarlı R: Dirençli

Çizelge 3.5. *Staphylococcus lentus* 'un antibiyotiklere karşı duyarlılığı

| <i>Staphylococcus lentus</i> |                                      |               |                  |       |     |                 |                    |    |       |
|------------------------------|--------------------------------------|---------------|------------------|-------|-----|-----------------|--------------------|----|-------|
|                              |                                      | Antibiyogram  |                  |       |     | MIK             |                    |    |       |
|                              |                                      | Sonuç<br>(mm) | Referans<br>(mm) |       |     | Sonuç<br>(mg/l) | Referans<br>(mg/l) |    |       |
|                              |                                      |               | S                | I     | R   |                 | S                  | I  | R     |
| 1                            | Amoksisilin (25)                     | 16            |                  |       |     | 0,12            | ≤8                 | 16 | ≥32   |
| 2                            | Penisilin G (10)                     | 14            | ≥29              | -     | ≤28 | 0,12            | ≤0,12              | -  | ≥0,25 |
| 3                            | Trimetoprim-<br>Sülfametoksazol(30)  | 11            | ≥16              | 11-15 | ≤10 | 8               |                    |    |       |
| 4                            | Kanamisin (30)                       | 10            | ≥18              | 14-17 | ≤13 | 128             | ≤16                | 32 | ≥64   |
| 5                            | Gentamisin (10)                      | 9             | ≥15              | 13-14 | ≤12 | 128             | ≤4                 | 8  | ≥16   |
| 6                            | Streptomisin (10)                    | 12            |                  |       |     | 8               |                    |    |       |
| 7                            | Ampisilin-<br>Sulbaktam (20)         | 19            |                  |       |     | 0,12            | ≤4                 | 8  | ≥16   |
| 8                            | Neomisin (30)                        | 10            |                  |       |     | 2               |                    |    |       |
| 9                            | Amikasin (30)                        | 10            | ≥17              | 15-16 | ≤14 | 2               | ≤16                | 32 | ≥64   |
| 10                           | Enrofloksasin (5)                    | 13            |                  |       |     | 0,5             | ≤0,12              | -  | ≥0,25 |
| 11                           | Oksitetrasiklin (30)                 | 8             |                  |       |     | 64              |                    |    |       |
| 12                           | Seftiofur (30)                       | 15            |                  |       |     | 2,8             |                    |    |       |
| 13                           | Seftazidim (30)                      | 12            |                  |       |     |                 |                    |    |       |
| 14                           | Rifampin (5)                         | 13            | ≥20              | 17-19 | ≤16 |                 |                    |    |       |
| 15                           | Imipenem (10)                        | 22            |                  |       |     |                 |                    |    |       |
| 16                           | Amoksisilin-<br>Klavulonik asit (30) | 20            |                  |       |     |                 |                    |    |       |

S: Duyarlı I: Orta Derece Duyarlı R: Dirençli

Çizelge 3.6. *Staphylococcus sciuri* 'nin antibiyotiklere karşı duyarlılığı

| <i>Staphylococcus sciuri</i> |                                      |               |                  |       |     |                 |                    |    |       |
|------------------------------|--------------------------------------|---------------|------------------|-------|-----|-----------------|--------------------|----|-------|
|                              |                                      | Antibiyogram  |                  |       |     | MIK             |                    |    |       |
|                              |                                      | Sonuç<br>(mm) | Referans<br>(mm) |       |     | Sonuç<br>(mg/l) | Referans<br>(mg/l) |    |       |
|                              |                                      |               | S                | I     | R   |                 | S                  | I  | R     |
| 1                            | Amoksisilin (25)                     | 17            |                  |       |     | 0,12            | ≤8                 | 16 | ≥32   |
| 2                            | Penisilin G (10)                     | 15            | ≥29              | -     | ≤28 | 0,25            | ≤0,12              | -  | ≥0,25 |
| 3                            | Trimetoprim-<br>Sülfametoksazol (30) | 10            | ≥16              | 11-15 | ≤10 | 16              |                    |    |       |
| 4                            | Kanamisin (30)                       | 11            | ≥18              | 14-17 | ≤13 | 2               | ≤16                | 32 | ≥64   |
| 5                            | Gentamisin (10)                      | 11            | ≥15              | 13-14 | ≤12 | 0,12            | ≤4                 | 8  | ≥16   |
| 6                            | Streptomisin (10)                    | 12            |                  |       |     | 4               |                    |    |       |
| 7                            | Ampisilin-<br>Sulbaktam (20)         | 17            |                  |       |     | 0,5             | ≤4                 | 8  | ≥16   |
| 8                            | Neomisin (30)                        | 10            |                  |       |     | 32              |                    |    |       |
| 9                            | Amikasin (30)                        | 10            | ≥17              | 15-16 | ≤14 | 2               | ≤16                | 32 | ≥64   |
| 10                           | Enrofloksasin (5)                    | 13            |                  |       |     | 1               | ≤0,12              | -  | ≥0,25 |
| 11                           | Oksitetrasiklin (30)                 | 7             |                  |       |     | 32              |                    |    |       |
| 12                           | Seftiofur (30)                       | 15            |                  |       |     | 2,8             |                    |    |       |
| 13                           | Seftazidim (30)                      | 13            |                  |       |     |                 |                    |    |       |
| 14                           | Rifampin (5)                         | 15            | ≥20              | 17-19 | ≤16 |                 |                    |    |       |
| 15                           | Imipenem (10)                        | 21            |                  |       |     |                 |                    |    |       |
| 16                           | Amoksisilin-<br>Klavulonik asit (30) | 18            |                  |       |     |                 |                    |    |       |

S: Duyarlı R: Dirençli I: Orta Derecede Duyarlı

Çizelge 3.7. *Staphylococcus sciuri* 'nin antibiyotiklere karşı duyarlılığı

| <i>Staphylococcus sciuri</i> |                                  |              |               |       |     |              |                 |    |       |
|------------------------------|----------------------------------|--------------|---------------|-------|-----|--------------|-----------------|----|-------|
|                              |                                  | Antibiyogram |               |       |     | MIK          |                 |    |       |
|                              |                                  | Sonuç (mm)   | Referans (mm) |       |     | Sonuç (mg/l) | Referans (mg/l) |    |       |
|                              |                                  |              | S             | I     | R   |              | S               | I  | R     |
| 1                            | Amoksisilin (25)                 | 20           |               |       |     | 0,12         | ≤8              | 16 | ≥32   |
| 2                            | Penisilin G (10)                 | 17           | ≥29           | -     | ≤28 | 0,12         | ≤0,12           | -  | ≥0,25 |
| 3                            | Trimetoprim-Sülfametoksazol (30) | 9            | ≥16           | 11-15 | ≤10 | 128          |                 |    |       |
| 4                            | Kanamisin (30)                   | 11           | ≥18           | 14-17 | ≤13 | 16           | ≤16             | 32 | ≥64   |
| 5                            | Gentamisin (10)                  | 9            | ≥15           | 13-14 | ≤12 | 2            | ≤4              | 8  | ≥16   |
| 6                            | Streptomisin (10)                | 12           |               |       |     | 32           |                 |    |       |
| 7                            | Ampisilin-Sulbaktam (20)         | 17           |               |       |     | 64           | ≤4              | 8  | ≥16   |
| 8                            | Neomisin (30)                    | 9            |               |       |     | 64           |                 |    |       |
| 9                            | Amikasin (30)                    | 12           | ≥17           | 15-16 | ≤14 | 4            | ≤16             | 32 | ≥64   |
| 10                           | Enrofloksasin (5)                | 13           |               |       |     | 0,25         | ≤0,12           | -  | ≥0,25 |
| 11                           | Oksitetrasiklin (30)             | 20           |               |       |     | 64           |                 |    |       |
| 12                           | Seftiofur (30)                   | 15           |               |       |     | 1,4          |                 |    |       |
| 13                           | Seftazidim (30)                  | 12           |               |       |     |              |                 |    |       |
| 14                           | Rifampin (5)                     | 14           | ≥20           | 17-19 | ≤16 |              |                 |    |       |
| 15                           | Imipenem (10)                    | 25           |               |       |     |              |                 |    |       |
| 16                           | Amoksisilin-Klavulonik asit (30) | 19           |               |       |     |              |                 |    |       |

S: Duyarlı I: Orta Derece Duyarlı R: Dirençli

Çizelge 3.8. *Staphylococcus sciuri* 'nin antibiyotiklere karşı duyarlılığı

| <i>Staphylococcus sciuri</i> |                                  |              |               |       |     |              |                 |    |       |
|------------------------------|----------------------------------|--------------|---------------|-------|-----|--------------|-----------------|----|-------|
|                              |                                  | Antibiyogram |               |       |     | MIK          |                 |    |       |
|                              |                                  | Sonuç (mm)   | Referans (mm) |       |     | Sonuç (mg/l) | Referans (mg/l) |    |       |
|                              |                                  |              | S             | I     | R   |              | S               | I  | R     |
| 1                            | Amoksisilin (25)                 | 20           |               |       |     | 0,12         | ≤8              | 16 | ≥32   |
| 2                            | Penisilin G (10)                 | 17           | ≥29           | -     | ≤28 | 0,12         | ≤0,12           | -  | ≥0,25 |
| 3                            | Trimetoprim-Sülfametoksazol (30) | 10           | ≥16           | 11-15 | ≤10 | 4            |                 |    |       |
| 4                            | Kanamisin (30)                   | 11           | ≥18           | 14-17 | ≤13 | 1            | ≤16             | 32 | ≥64   |
| 5                            | Gentamisin (10)                  | 9            | ≥15           | 13-14 | ≤12 | 0,12         | ≤4              | 8  | ≥16   |
| 6                            | Streptomisin (10)                | 11           |               |       |     | 2            |                 |    |       |
| 7                            | Ampisilin-Sulbaktam (20)         | 17           |               |       |     | 0,12         | ≤4              | 8  | ≥16   |
| 8                            | Neomisin (30)                    | 12           |               |       |     | 32           |                 |    |       |
| 9                            | Amikasin (30)                    | 10           | ≥17           | 15-16 | ≤14 | 0,12         | ≤16             | 32 | ≥64   |
| 10                           | Enrofloksasin (5)                | 13           |               |       |     | 0,5          | ≤0,12           | -  | ≥0,25 |
| 11                           | Oksitetrasiklin (30)             | 17           |               |       |     | 0,12         |                 |    |       |
| 12                           | Seftiofur (30)                   | 13           |               |       |     | 1,4          |                 |    |       |
| 13                           | Seftazidim (30)                  | 12           |               |       |     |              |                 |    |       |
| 14                           | Rifampin (5)                     | 14           | ≥20           | 17-19 | ≤16 |              |                 |    |       |
| 15                           | Imipenem (10)                    | 23           |               |       |     |              |                 |    |       |
| 16                           | Amoksisilin-Klavulonik asit (30) | 16           |               |       |     |              |                 |    |       |

S: Duyarlı I: Orta Derece Duyarlı R: Dirençli

**Çizelge 3.9.** *Staphylococcus sciuri* 'nin antibiyotiklere karşı duyarlılığı

| <i>Staphylococcus sciuri</i> |                                      |               |                  |       |     |                 |                    |    |       |
|------------------------------|--------------------------------------|---------------|------------------|-------|-----|-----------------|--------------------|----|-------|
|                              |                                      | Antibiyogram  |                  |       |     | MIK             |                    |    |       |
|                              |                                      | Sonuç<br>(mm) | Referans<br>(mm) |       |     | Sonuç<br>(mg/l) | Referans<br>(mg/l) |    |       |
|                              |                                      |               | S                | I     | R   |                 | S                  | I  | R     |
| 1                            | Amoksisilin (25)                     | 12            |                  |       |     | 0,12            | ≤8                 | 16 | ≥32   |
| 2                            | Penisilin G (10)                     | 12            | ≥29              | -     | ≤28 | 0,12            | ≤0,12              | -  | ≥0,25 |
| 3                            | Trimetoprim-<br>Sülfametoksazol (30) | 10            | ≥16              | 11-15 | ≤10 | 8               |                    |    |       |
| 4                            | Kanamisin (30)                       | 10            | ≥18              | 14-17 | ≤13 | 0,12            | ≤16                | 32 | ≥64   |
| 5                            | Gentamisin (10)                      | 10            | ≥15              | 13-14 | ≤12 | 0,12            | ≤4                 | 8  | ≥16   |
| 6                            | Streptomisin (10)                    | 11            |                  |       |     | 32              |                    |    |       |
| 7                            | Ampisilin-<br>Sulbaktam (20)         | 18            |                  |       |     | 0,12            | ≤4                 | 8  | ≥16   |
| 8                            | Neomisin (30)                        | 9             |                  |       |     | 8               |                    |    |       |
| 9                            | Amikasin (30)                        | 11            | ≥17              | 15-16 | ≤14 | 0,25            | ≤16                | 32 | ≥64   |
| 10                           | Enrofloksasin (5)                    | 13            |                  |       |     | 0,25            | ≤0,12              | -  | ≥0,25 |
| 11                           | Oksitetrasiklin (30)                 | 7             |                  |       |     | 64              |                    |    |       |
| 12                           | Seftiofur (30)                       | 14            |                  |       |     | 2,8             |                    |    |       |
| 13                           | Seftazidim (30)                      | 13            |                  |       |     |                 |                    |    |       |
| 14                           | Rifampin (5)                         | 9             | ≥20              | 17-19 | ≤16 |                 |                    |    |       |
| 15                           | Imipenem (10)                        | 23            |                  |       |     |                 |                    |    |       |
| 16                           | Amoksisilin-<br>Klavulonik asit (30) | 18            |                  |       |     |                 |                    |    |       |

S: Duyarlı I: Orta Derece Duyarlı R: Dirençli

**Çizelge 3.10.** *Staphylococcus sciuri* 'nin antibiyotiklere karşı duyarlılığı

| <i>Staphylococcus sciuri</i> |                                      |               |                  |       |     |                 |                    |    |       |
|------------------------------|--------------------------------------|---------------|------------------|-------|-----|-----------------|--------------------|----|-------|
|                              |                                      | Antibiyogram  |                  |       |     | MIK             |                    |    |       |
|                              |                                      | Sonuç<br>(mm) | Referans<br>(mm) |       |     | Sonuç<br>(mg/l) | Referans<br>(mg/l) |    |       |
|                              |                                      |               | S                | I     | R   |                 | S                  | I  | R     |
| 1                            | Amoksisilin (25)                     | 17            |                  |       |     | 0,12            | ≤8                 | 16 | ≥32   |
| 2                            | Penisilin G (10)                     | 15            | ≥29              | -     | ≤28 | 0,12            | ≤0,12              | -  | ≥0,25 |
| 3                            | Trimetoprim-<br>Sülfametoksazol(30)  | 10            | ≥16              | 11-15 | ≤10 | 8               |                    |    |       |
| 4                            | Kanamisin (30)                       | 10            | ≥18              | 14-17 | ≤13 | 1               | ≤16                | 32 | ≥64   |
| 5                            | Gentamisin (10)                      | 9             | ≥15              | 13-14 | ≤12 | 0,12            | ≤4                 | 8  | ≥16   |
| 6                            | Streptomisin (10)                    | 10            |                  |       |     | 4               |                    |    |       |
| 7                            | Ampisilin-<br>Sulbaktam (20)         | 18            |                  |       |     | 0,12            | ≤4                 | 8  | ≥16   |
| 8                            | Neomisin (30)                        | 8             |                  |       |     | 8               |                    |    |       |
| 9                            | Amikasin (30)                        | 12            | ≥17              | 15-16 | ≤14 | 2               | ≤16                | 32 | ≥64   |
| 10                           | Enrofloksasin (5)                    | 12            |                  |       |     | 0,5             | ≤0,12              | -  | ≥0,25 |
| 11                           | Oksitetrasiklin (30)                 | 16            |                  |       |     | 0,25            |                    |    |       |
| 12                           | Seftiofur (30)                       | 15            |                  |       |     | 1,4             |                    |    |       |
| 13                           | Seftazidim (30)                      | 13            |                  |       |     |                 |                    |    |       |
| 14                           | Rifampin (5)                         | 12            | ≥20              | 17-19 | ≤16 |                 |                    |    |       |
| 15                           | Imipenem (10)                        | 24            |                  |       |     |                 |                    |    |       |
| 16                           | Amoksisilin-<br>Klavulonik asit (30) | 18            |                  |       |     |                 |                    |    |       |

S: Duyarlı I: Orta Derece Duyarlı R: Dirençli

Çizelge 3.11. *Staphylococcus equorum* 'un antibiyotiklere karşı duyarlılığı

| <b><i>Staphylococcus equorum</i></b> |                                      |                       |                          |          |          |                         |                            |          |          |
|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------|----------|----------|-------------------------|----------------------------|----------|----------|
|                                      |                                      | <b>Antibiyogram</b>   |                          |          |          | <b>MIK</b>              |                            |          |          |
|                                      |                                      | <b>Sonuç<br/>(mm)</b> | <b>Referans<br/>(mm)</b> |          |          | <b>Sonuç<br/>(mg/l)</b> | <b>Referans<br/>(mg/l)</b> |          |          |
|                                      |                                      |                       | <b>S</b>                 | <b>I</b> | <b>R</b> |                         | <b>S</b>                   | <b>I</b> | <b>R</b> |
| 1                                    | Amoksisilin (25)                     | 40                    |                          |          |          | 0,12                    | ≤8                         | 16       | ≥32      |
| 2                                    | Penisilin G (10)                     | 38                    | ≥29                      | -        | ≤28      | 0,12                    | ≤0,12                      | -        | ≥0,25    |
| 3                                    | Trimetoprim-<br>Sülfametoksazol (30) | 28                    | ≥16                      | 11-15    | ≤10      | 2                       |                            |          |          |
| 4                                    | Kanamisin (30)                       | 14                    | ≥18                      | 14-17    | ≤13      | 32                      | ≤16                        | 32       | ≥64      |
| 5                                    | Gentamisin (10)                      | 16                    | ≥15                      | 13-14    | ≤12      | 2                       | ≤4                         | 8        | ≥16      |
| 6                                    | Streptomisin (10)                    | 32                    |                          |          |          | 1                       |                            |          |          |
| 7                                    | Ampisilin-<br>Sulbaktam (20)         | 40                    |                          |          |          | 0,12                    | ≤4                         | 8        | ≥16      |
| 8                                    | Neomisin (30)                        | 24                    |                          |          |          | 4                       |                            |          |          |
| 9                                    | Amikasin (30)                        | 30                    | ≥17                      | 15-16    | ≤14      | 0,5                     | ≤16                        | 32       | ≥64      |
| 10                                   | Enrofloksasin (5)                    | 32                    |                          |          |          | 0,12                    | ≤0,12                      | -        | ≥0,25    |
| 11                                   | Oksitetrasiklin (30)                 | 38                    |                          |          |          | 64                      |                            |          |          |
| 12                                   | Seftiofur (30)                       | 36                    |                          |          |          | 0,7                     |                            |          |          |
| 13                                   | Seftazidim (30)                      | 30                    |                          |          |          |                         |                            |          |          |
| 14                                   | Rifampin (5)                         | 38                    | ≥20                      | 17-19    | ≤16      |                         |                            |          |          |
| 15                                   | Imipenem (10)                        | 50                    |                          |          |          |                         |                            |          |          |
| 16                                   | Amoksisilin-<br>Klavulonik asit (30) | 38                    |                          |          |          |                         |                            |          |          |

S: Duyarlı I: Orta Derece Duyarlı R: Dirençli

Çizelge 3.12. *Streptococcus pneumonia* 'nın antibiyotiklere karşı duyarlılığı

| <b><i>Streptococcus pneumonia</i></b> |                                      |                       |                          |          |          |                         |                            |          |          |
|---------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------|----------|----------|-------------------------|----------------------------|----------|----------|
|                                       |                                      | <b>Antibiyogram</b>   |                          |          |          | <b>MIK</b>              |                            |          |          |
|                                       |                                      | <b>Sonuç<br/>(mm)</b> | <b>Referans<br/>(mm)</b> |          |          | <b>Sonuç<br/>(mg/l)</b> | <b>Referans<br/>(mg/l)</b> |          |          |
|                                       |                                      |                       | <b>S</b>                 | <b>I</b> | <b>R</b> |                         | <b>S</b>                   | <b>I</b> | <b>R</b> |
| 1                                     | Amoksisilin (25)                     | 36                    | -                        | -        | -        | 0,12                    | ≤2                         | 4        | ≥8       |
| 2                                     | Penisilin G (10)                     | 46                    | ≥20                      | -        | -        | 0,12                    | ≤2                         | 4        | ≥8       |
| 3                                     | Trimetoprim-<br>Sülfametoksazol(30)  | -                     |                          |          |          | 64                      | ≤0,5                       | 1        | ≥4       |
| 4                                     | Kanamisin (30)                       | 14                    |                          |          |          | 16                      |                            |          |          |
| 5                                     | Gentamisin (10)                      | 18                    |                          |          |          | 2                       |                            |          |          |
| 6                                     | Streptomisin (10)                    | 18                    |                          |          |          | 4                       |                            |          |          |
| 7                                     | Ampisilin-<br>Sulbaktam (20)         | 40                    |                          |          |          | 0,12                    |                            |          |          |
| 8                                     | Neomisin (30)                        | 16                    |                          |          |          | 16                      |                            |          |          |
| 9                                     | Amikasin (30)                        | 24                    |                          |          |          | 4                       |                            |          |          |
| 10                                    | Enrofloksasin (5)                    | 32                    |                          |          |          | 0,12                    |                            |          |          |
| 11                                    | Oksitetrasiklin (30)                 | 34                    |                          |          |          | 0,12                    |                            |          |          |
| 12                                    | Seftiofur (30)                       | 30                    |                          |          |          | 0,35                    |                            |          |          |
| 13                                    | Seftazidim (30)                      | 16                    |                          |          |          |                         |                            |          |          |
| 14                                    | Rifampin (5)                         | 38                    |                          |          |          |                         |                            |          |          |
| 15                                    | Imipenem (10)                        | 50                    |                          |          |          |                         |                            |          |          |
| 16                                    | Amoksisilin-<br>Klavulonik asit (30) | 36                    |                          |          |          |                         | ≤2/1                       | 4/2      | ≥8/4     |

S: Duyarlı I: Orta Derece Duyarlı R: Dirençli

**Çizelge 3.13.** Tespit edilen 12 bakteri türünün antibiyotiklere karşı duyarlılığının karşılaştırma çizelgesi

|                                         | <i>Staphylococcus lentus</i> | <i>Staphylococcus sciuri</i> | <i>S. equi subs. zooepidemicus</i> | <i>Staphylococcus sciuri</i> | <i>Staphylococcus lentus</i> | <i>Staphylococcus sciuri</i> | <i>Staphylococcus sciuri</i> | <i>Staphylococcus sciuri</i> | <i>Staphylococcus sciuri</i> | <i>Staphylococcus sciuri</i> | <i>Staphylococcus equorum</i> | <i>Streptococcus pneumonia</i> |
|-----------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| <b>Amoksisilin (25)</b>                 | S                            | S                            |                                    | S                            | S                            | S                            | S                            | S                            | S                            | S                            | S                             | S                              |
| <b>Penisilin G (10)</b>                 | R                            | R                            |                                    | R                            |                              |                              |                              |                              |                              |                              | S                             | S                              |
| <b>Trimetoprim-Sülfametoksazol (30)</b> |                              |                              |                                    | R                            | I                            | R                            | R                            | R                            | R                            | R                            | S                             | R                              |
| <b>Kanamisin (30)</b>                   | R                            | R                            |                                    |                              | R                            |                              |                              |                              |                              |                              | I                             |                                |
| <b>Gentamisin (10)</b>                  | R                            | R                            |                                    |                              | R                            |                              |                              |                              |                              |                              | S                             |                                |
| <b>Streptomisin (10)</b>                |                              |                              |                                    |                              |                              |                              |                              |                              |                              |                              |                               |                                |
| <b>Ampisilin-Sulbaktam (20)</b>         | S                            | S                            |                                    | S                            | S                            | S                            | R                            | S                            | S                            | S                            | S                             |                                |
| <b>Neomisin (30)</b>                    |                              |                              |                                    |                              |                              |                              |                              |                              |                              |                              |                               |                                |
| <b>Amikasin (30)</b>                    |                              |                              |                                    |                              | R                            |                              |                              |                              |                              |                              | S                             |                                |
| <b>Enrofloksasin (5)</b>                | R                            | R                            |                                    | R                            | R                            | R                            | R                            | R                            | R                            | R                            | S                             |                                |
| <b>Oksitetrasiklin (30)</b>             |                              |                              |                                    |                              |                              |                              |                              |                              |                              |                              |                               |                                |
| <b>Seftiofur (30)</b>                   |                              |                              |                                    |                              |                              |                              |                              |                              |                              |                              |                               |                                |
| <b>Seftazidim (30)</b>                  |                              |                              |                                    |                              |                              |                              |                              |                              |                              |                              |                               |                                |
| <b>Rifampin (5)</b>                     |                              | R                            |                                    | I                            |                              | R                            | R                            | R                            | R                            | R                            | S                             |                                |
| <b>Imipenem (10)</b>                    |                              |                              |                                    |                              |                              |                              |                              |                              |                              |                              |                               |                                |
| <b>Amoksisilin-Klavulonik asit (30)</b> |                              |                              |                                    |                              |                              |                              |                              |                              |                              |                              |                               |                                |

S: Duyarlı I: Orta Derece Duyarlı R: Dirençli

Not: Referans değerleri bulunamayan ve MIC sonuçları ile Antibiyogram sonuçları uyuşmayanlar Çizelge 3.13'e yansıtılmamıştır.

#### 4. TARTIŞMA

Bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç gelişimi günümüzde önemli bir sorun haline gelmiştir. Sağlığın, doğal ortamın ve tür çeşitliliğinin korunması tüm Dünya'nın önemsendiği ve üzerinde durduğu konulardır. Bu nedenle bakterilerdeki antibiyotik direncini belirlemeye yönelik Türkiye'de ve Dünya'da yapılmış pek çok araştırma bulunmaktadır. Antibiyotik direncinin oluşması ve aktarılmasının araştırılarak anlaşılması bu sorunla mücadelede oldukça önemlidir (American Academy of Microbiology, 1999; FVE, 2007).

Diğer hayvan yetiştiriciliklerinde olduğu gibi, safkan at yetiştiriciliğinde de karşılaşılan önemli sorunlardan birisi enfeksiyon hastalıklarının neden olduğu performans ve ekonomik kayıplardır. Antibiyotikler, atların enfeksiyon hastalıkları ile mücadelede en önemli ve en yaygın kullanılan ilaçlardır. Ancak kullanılan antibiyotiklerle çoğu zaman başarılı sonuçlar alınamamakta ve etkin bir şekilde hastalıkların sağaltımı yapılamamaktadır. Bunun temel nedenlerinden birisi direnç gelişmesinden dolayı antibiyotiklere yeterli cevabın alınamamasıdır. Safkan at yetiştiriciliğinde yetiştiricilerin antibiyotik kullanımı konusunda bilinçsiz olduğu ve hastalıkların sağaltımında yaygın ve yanlış antibiyotik kullanıldığı bilinmektedir. Bu nedenle meydana gelen maddi kayıpların azaltılması için doğru antibakteriyellerin seçimi oldukça önemlidir (Wood ve ark., 2005; Johns ve Adams, 2015).

Direnç gelişmiş bakterilere karşı aynı antibiyotiklerin sürekli kullanımı, ilaca cevap alınamamasına, sağaltımın gecikmesine, hastalıktan dolayı performans ve ekonomik yönden ciddi kayıplara neden olmaktadır. İnsanlarda ve diğer hayvan türlerinde olduğu gibi atlarda kullanılan antibiyotiklere karşı oluşan direnç zamanla artış göstermektedir. Bu durum antibiyotik direncinin durumunun sürekli olarak izlenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Antibiyotik kullanım şeklinin direnç gelişiminde en önemli rolü oynaması nedeniyle antibiyotiklerin ne zaman ve nasıl

kullanılması gerektiği konusunda bazı tedbirler alınması gerektiği anlaşılmaktadır. İngiltere’de “İngiliz Atı Veterinerlik Birliği” tarafından klinisyenler için “ProtectME” adı ile atlarda antibiyotik kullanımı için bir rehber yayınlanmıştır (BEVA, 2018).

Ayrıca, Ülkemizde veteriner hekimlik alanında ilgilenilen türlerin kısmen dışında kalan ve ekonomik değeri yüksek olan safkan atlarla ilgili olarak, at hastalıkları, rasyonel ilaç kullanımı ve özellikle antibiyotik direncine yönelik çok az çalışma bulunmaktadır. Rasyonel sağaltımın temel ilkelerinden birisi ise hastalığa yönelik doğru ve etkin ilaç kullanımını sağlamaktır.

Bu amaçla Ankara 75. Yıl Hipodromu At Hastanesine çeşitli nedenlerle 24/04/2016 - 23/10/2017 tarihleri arasında getirilen 93 safkan İngiliz ve 40 safkan Arap atından olmak üzere toplam 133 numuneden izole edilen 2 adet *Streptococcus* spp. ve 10 adet *Staphylococcus* spp. etkeni incelendi. Etkenlerin antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla Clinical Laboratory Standards Institute’ün belirlediği standartlar kullanıldı.

Ankara 75. Yıl Hipodromu At Hastanesine getirilen safkan İngiliz ve Arap atlarından alınan numunelerden *Streptococcus* spp. ve *Staphylococcus* spp. bakterilerine karşı bazı penisilin, sefalosporin, aminoglikozid, tetrasiklin, rifamisin ve karbapenem grubu antibakteriyel ilaçlara (Amoksisilin, penisilin G, trimethoprim-sülfametoksazol, kanamisin, gentamisin, streptomisin, ampisilin-sulbaktam, neomisin, amikasin, enrofloksasin, oksitetrasiklin, seftiofur, seftazidim, rifampin, imipenem ve amoksisilin-klavulonik asit) karşı duyarlılık profili belirlendi.

Mir ve arkadaşları (2013) Hindistan’da 88 baş sağlıklı ve 53 baş solunum yolu hastalığı bulunan atta üst solunum yollarında aerobik bakterilerin izolasyonu ve idendifikasyonu çalışması yapmışlardır. Bu çalışma sonucunda her iki gruptan izole

edilen toplam 321 izolattan %84,11'i Gram pozitif ve %15,88'i Gram negatif bakteri olarak tespit edilmiştir. Bunlar %17.44 oranında *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus*, %9.96 oranında *Micrococcus* spp., %9.65 oranında *Corynebacterium*, %9.65 oranında *Staphylococcus intermedius*, %8.72 oranında *Staphylococcus aureus*, %7.16 oranında *Bacillus* spp., %5.60 oranında *Streptococcus pneumonia*, %5.60 oranında *Staphylococcus chromogens*, %5.29 oranında *Streptococcus equismilis*, %5.29 oranında *Pseudomonas aeruginosa*, %3.73 oranında *Rhodococcus equi*, %3.73 oranında *Escherichia coli*, %3.42 oranında *Klebsiella pneumoniae*, %3.42 oranında *Proteus vulgaris* ve %1.24 oranında *Streptococcus equi subsp. equi* olarak identifikasyonu yapılmıştır.

Gutema ve arkadaşlarının (2007) Etiyopya'da yapmış oldukları bir çalışmada, 80 sağlıklı ve 20 solunum yolları hastalığı bulunan eşeğin nazofarenks bölgesinden alınan svaplarda aerobik ortamda izolasyon ve identifikasyon yapılmıştır. Bu çalışmada her iki gruptan toplam 189 bakteri türü tespit edilmiş olup, bunların 159 adeti (%84,1) gram pozitif; 30 adeti gram negatif (%15,9)'tir. Bunların %28,1'i *Streptococcus* spp., %15,4'ü *Corynebacterium* spp., %13,2'si *Staphylococcus aureus*, %9,0'u *Bacillus* spp., %4,2'si *E. coli*, %0,5'i *Pseudomonas* spp. ve diğerleri olarak tanımlanmıştır. Bakteriler, solunum yolu hastalığı bulunan hayvanlarda sağlıklı olanlara göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Ancak *Pseudomonas* spp., *Pasteurella haemolytica* ve *Actinobacillus* spp. sadece sağlıklı hayvanlarda tespit edilmiştir.

Bu tez çalışması kapsamında ise toplam 133 numuneden 4 *Candida albicans* (%2,3), 155 Gram negatif bakteri (%90,6), 2 *Streptococcus* spp. (%1,2) (1 *Streptococcus equi subsp. Zooepidemicus* ve 1 *Streptococcus pneumonia*) ve 10 *Staphylococcus* spp. (%5,8) (2 *Staphylococcus lentus*, 7 *Staphylococcus sciuri*, 1 *Staphylococcus equorum*) etkeni izole edildi. Numunelerin farklı sebeplerle at hastanesine gelen atlardan alınması nedeniyle Gram negatif bakteri oranının yüksek olduğu ve bu bakterilerin Gram pozitif bakteriler üzerindeki baskılayıcı etkisinden

dolayı da analiz sonuçlarında doğal florada bulunan bakteri oranının düşük çıktığı düşünülmektedir.

Weese ve arkadaşlarının (2005b) yapmış oldukları bir araştırmada Ekim 2000'den Kasım 2002'ye kadar toplam 79 attan alınan burun svaplarından metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonu tespit edilmiştir. Bunların 27'si (%34) hayvan hastanesindeki atlardan izole edilirken, 41'i (%51) Ontario'da bulunan safkan at çiftliğinde izole edilmiştir. Metisilin direnci MRSA SCREEN antikor kiti ile PBP 2a tespit edilerek konfirme edilmiştir. NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)'a göre broth mikrodilüsyon ile antibiyotik duyarlılık testi yapılmıştır. M100-S14 NCCLS 2004'e göre çift disk difüzyon metodu ile Klindamisin-direnci (MLSB phenotype) tespit edilmiştir. Bu çalışma kapsamında ayrıca MRSA izolatlarının siprofloksasin, klindamisin, fusidik asit, linezolid, mupirosin, kuinupristin-dalfopristin ve vankomisine karşı duyarlı oldukları tespit edilmiştir.

Johns ve Adams tarafından yapılan bir çalışmada (2015) 1999'dan 2012 yılına kadar atların solunum yollarından izole edilen *Escherichia coli* veya *Streptococcus* spp.'nin (*S. equi*, *S. zooepidemicus*, *S. equisimilis* ve tanımlanamayan  $\beta$ -hemolitik *Streptococcus* spp. (UBHS)) enrofloksasin, seftiofur, gentamisin, penisilin G, trimetoprim-sulfametoksazol (TMPS) ve tetrasiklin duyarlılığı üzerine bir araştırma yapılmıştır. Bu araştırmada 1999-2004 yılları arasında (Erken dönem) tespit edilen 242 izolat ve 2007-2012 yılları arasında (Geç dönem) tespit edilen 222 izolat olmak üzere iki gruba ayrılmış, her antimikrobiyel dirençli ve çoklu ilaç dirençli izolatların oranlarının dönemsel olarak karşılaştırılması yapılmıştır. Bu kapsamda *E. coli* izolatlarının seftiofur (%7.3-22.7;  $P = 0.002$ ), gentamisin (%28.5-53.9;  $P < 0.001$ ), tetrasiklin (%48.4-74.2,  $P=0.002$ ) ve MDR (%26.6-49.4,  $P=0.007$ ) oranında kayda değer bir artış olduğu tespit edilmiştir. Bütün *Streptococcus* spp. (*S. equi*, *S. zooepidemicus*, *S. equisimilis* ve tanımlanamayan  $\beta$ -hemolitik *Streptococcus* spp. (UBHS)) türlerinde enrofloksasin direncinin türlere bağlı olarak erken dönemden (%0) geç döneme kadar (%63) oldukça arttığı tespit edilmiştir. *S. zooepidemicus*'un tetrasiklin ve MDR direncinin zamanla arttığı; trimetoprim-

sülfametoksazol direncinde ise zamanla azalma olduğu ve atlarda görülen genel patojen etkenlerde yaygın kullanılan antibiyotiklere karşı zamanla direnç artışı olduğu anlaşılmıştır. Antibiyotiklere karşı duyarlılık Kirby-Bauer disk difüzyon metodu ile ve zonlar çağdaş Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'a (önceden, NCCLS) göre değerlendirme yapılmıştır.

Bu tez çalışması kapsamında ise 1 tanesi *S. equi* ve 1 tanesi de *S. pneumonia* olmak üzere 2 *Streptococcus* spp. suşu izole edildi. Bu çalışmada da benzer şekilde *S. equi* etkeninin enrofloksasine karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir.

Darien ve arkadaşları (2005) 1987-1990 yılları arası (1. Dönem) ve 1997-2001 yılları arası (2. Dönem) olmak üzere iki dönemde Colorado Devlet Üniversitesi Veteriner Hekimi Eğitimi Hastanesine gelen atlardan alınan trakeal aspirasyon sıvısından izole edilen 50 *S. equi* izolatının trimetoprim-sülfametoksazol direnç artışının hatalı raporlanmasının araştırılmasına ilişkin bir çalışma yapmışlardır. İlk olarak CSU-VDL'de test edilmiş izolatlar (N 5 41) kültür ortamı olarak %5 koyun kırmızı kan hücresi ile Mueller-Hinton kullanarak Kirby-Bauer agar disk difüzyonla analiz yapılmıştır. CSU-VDL'de orjinal olarak dirençli izolatlar (N 5 7) kan ilavesi yapılmadan Mueller-Hinton agar kullanarak yeniden test edilmiştir. Purdue'de test edilmiş izolatlar (N 5 41) Sensititre/ Trek Broth Dilüsyon metodu ile analiz edilmiştir (SXT ile test etmek için Mueller-Hinton broth ortamına hemolize at kanı kullanarak yapılmıştır). Bu çalışma kapsamında elde edilen sonuçlar ışığında iki dönem arasındaki direnç gelişimi karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak analiz edilmiştir. 1987-1990 döneminde Quantitative Microbroth Dilüsyon yöntemi kullanarak elde edilen sonuçlarla (%8), 1997-2001 döneminde Kirby-Bauer Agar Disk Diffüzyon yöntemi kullanarak elde edilen (%42) sonuçlar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıklar bulunduğu anlaşılmıştır. Bu çalışma belirlenmiş laboratuvar testi uygulama rehberlerindeki küçük sapmaların bile antimikrobiyel direnç testi sonuçlarında büyük etkilerinin olabildiğini ortaya koymuştur. Çalışma, bu tür problemlerin tespit edilerek düzeltilmesi için antimikrobiyel dirençteki eğilimlerin uygun survey ve izleme yöntemlerine ihtiyaç bulunduğunun altını çizmektedir. Ayrıca bu çalışma ile epidemiyolojistlerin ve laboratuvarlardan veri toplayan diğer

uzmanların doğru analiz ve sonuçlar elde edebilmesi için çeşitli test metodlarının sonuçlarının yorumlanması ile ilgili olarak laboratuvarla etkileşim halinde olunması gerektiği yönünde uyarılması gerektiği ortaya konulmaktadır.

Bu çalışmada ise tek dönem olarak 24/04/2016 - 23/10/2017 tarihleri arasında at hastanesine getirilen 93 safkan İngiliz ve 40 safkan Arap atından olmak üzere toplam 133 numuneden elde edilen isolatlar üzerinde antibiyotik duyarlılığı test edildi. Söz konusu antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer Disk Difüzyon ve Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) Testi yöntemleri ile belirlendi. Disk Difüzyon yönteminde inkubasyon periyodunu takiben oluşan inhibisyon zon çapları ölçülerek standart zon çapları CLSI (2014)'nın belirlediği standartlarla karşılaştırıldı. MİK testinde ise MİK değeri CLSI (2014) baz alınarak mikrodilüsyon yöntemiyle belirlendi. *S. aureus* ATCC 29213 standart suşu kontrol olarak kullanıldı.

Karilyn (2004)'in İngiltere'de çeşitli çiftliklerde bulunan 27 atın nazofarengeal kavitesinden toplanan numuneler üzerinde yapmış olduğu çalışmada, izole edilen bakteri kolonilerinin antibiyotik direnci BBL SensiDisc™ antimikrobiyel direnç diski ile (Kirby Bauer antibiyotik duyarlılık testi) test edilmiştir. Toplanan numunelerin %92,59'unda Gram-pozitif kok, %85,19'unda Gram-negatif kok; %59,26'sında Gram-negatif basil ve %25,93'ünde Gram-pozitif basil olduğu tespit edilmiştir. Numuneler içerisinde atların doğal nazofarengeal florasında bulunabilen *E. coli*, *Shigella* spp, *Enterobacter* spp. ve *S. aureus* izole edilmiştir.

Karilyn'in çalışmasında 13 farklı antibiyotik diski kullanılmış olup, söz konusu antibiyotikler; 30 µg amikasin (AN), 10 µg gentamisin (GM), 5 µg siprofloksasin (CIP), 30 µg seftriakson (CRO), 2 µg klindamisin (CC), 30 µg sefotaksim (CTX), 10 µg ampisilin (AM), 5 µg kloramfenikol (C), 75 µg tisarsilin (TIC), 25 µg trimetoprim-sülfametoksazol (SXT), 30 µg tetrasiklin (Te), 10 µg basitrasin (B) ve 30 µg vankomisin (Va)'dır.

Çalışma sonunda zon çaplarının ölçülmesiyle elde edilen sonuçlara göre, izolatların %3.70 ile en fazla gentamisine duyarlı olduğu, daha sonra sırasıyla %11.11 ile amikasine; %15.38 ile sefotaksime; %18.52 ile siprofloksasine; %22.22 ile seftriaksona, %28.00 ile klindamisine; %33.33 ile tikarsiline; %37.04 ile ampisiline; %44.44 ile tetrasikline; %44.44 ile trimetoprim-sülfametoksazole; %52.00 ile kloramfenikole; %62.96 ile vankomisine ve son olarak da %68.00 ile basitrasine duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Amikasin, sefotaksim, siprofloksasin ve seftriakson %20'nin altında değer ile oldukça etkilidir (Direnç değerleri toplam numune alınan atlara göre verilen antibiyotiğe direnç gösteren bakterilere sahip atların sayısını yansıtmaktadır). Klindamisin, ampisilin, tikarsilin, trimetoprim-sülfametoksazol ve tetrasiklin %20 ile %40 arasında direnç değerine sahiptir. Kloramfenikol, vankomisin ve basitrasin %50 ile %70 arasında bir oranla normal at florasının öldürülmesinde nispeten etkisiz kalmakta olup, bu antibiyotikler veteriner alanında pek kullanılmamaktadır.

Bu tez çalışması kapsamında ise toplam 133 numuneden 4 *Candida albicans*, 155 Gram negatif bakteri, 2 *Streptococcus* spp. (1 *S. equi* ve 1 *S. pneumonia*) ve 10 *Staphylococcus* spp. (2 *S. lentus*, 7 *S. sciuri*, 1 *S. equorum*) etkeninin identifikasyonu yapıldı. Etkenlerden *Streptococcus* spp. ve *Staphylococcus* spp. üzerinde yapılan duyarlılık testlerinden elde edilen sonuçlara göre amoksisilin ve ampisilin-sulbaktam'a duyarlı olduğu; trimetoprim-sülfametoksazol, kanamisin, gentamisin, enrofloksasin ve rifampine ise dirençli olduğu tespit edildi.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma kapsamında 93 safkan İngiliz ve 40 safkan Arap atından olmak üzere toplam 133 safkan yarış atından örnekleme yapılarak; antimikrobiyal dirençlilik yönüyle değerlendirmeler yapılmıştır. Buna koşut oluşturacak şekilde öncelikle elde edilen bakterilerin identifikasyonları yapılmıştır.

Bu doğrultuda alınan 133 örnekten 3'ünde bakteri üremesi gerçekleşmedi; bunun dışında 4 *Candida albicans*, 155 Gram negatif bakteri, 2 *Streptococcus* spp. ve 10 *Staphylococcus* spp. etkenleri tespit edildi. İncelenen bu etkenlerden her biri farklı atlardan izole edilen 7 *S. sciuri*, 2 *S. lentus*, 1 *S. equorum*, 1 *S. pneumonia* ve 1 *S. equi* bakteri suşunun identifikasyonu yapıldı.

İdentifikasyonu yapılan bakterilerin antibiyogramları gerçekleştirildi. Buna göre 16 farklı antibiyotik için antibiyogram uygulandı; elde edilen sonuçlar referans değerleri bulunanlar için duyarlı, orta derecede duyarlı ve dirençli şeklinde yorumlanarak Çizelge 3.13.'de gösterildi.

Antibiyotiklar için Minimum İnhibitör Konsantrasyonlar belirlendi; bu doğrultuda olacak şekilde bazı penisilin, sefalosporin, aminoglikozid, tetrasiklin, rifamisin ve karbapenem grubu 16 farklı antibakteriyel ilaca (Amoksisilin, penisilin G, trimetoprim-sülfametoksazol, kanamisin, gentamisin, streptomisin, ampisilin-sulbaktam, neomisin, amikasin, enrofloksasin, oksitetrasiklin, seftiofur, seftazidim, rifampin, imipenem ve amoksisilin-klavulonik asit) karşı duyarlılık profili MIK değerlendirmesi yapılarak tablo halinde ifade edildi.

Bu çalışma kapsamında gerek bilimsel ve gerekse ekonomik ölçekte önemli sonuçlar ortaya çıkmıştır. Antibiyotiklere karşı direnç gelişmiş bakterilerde, kendisine önceden duyarlı bakterilerde ilacın etkinliği ve sağaltımın yararlılığında azalma şekillenebilmektedir. Direncin değerlendirilmesi, özellikle hayvan türleri için

ve hastalık çeşitliliği için son derece önemlidir. Bu nedenle ülkeler kendilerine özgü epidemiyolojik çalışmaları yapmak durumundadır. İşte bu noktada çalışma sonuçları bilimsel anlamda önemli veriler ortaya koymaktadır. Elde edilen veriler özellikle bu alanda çalışan veteriner hekimler için de yol gösterici olacaktır. Veteriner hekimlik alanında sağaltım protokolleri oluştururken bu sonuçları göz önüne alarak antibiyotik seçimine gidilebilecektir. Diğer taraftan söz konusu veriler bilimsel makale şeklinde de sunulacak olup, ulusal düzeyde ve uluslararası kaynaklarda referans oluşturacaktır.

Dirençlilik durumunda, hayvandan hayvana ya da hayvandan insana geçebilecek hastalıkların yaygınlaşması söz konusu olacaktır, dolayısıyla bu durum halk sağlığı yönüyle de önemlidir. Direnç gelişen bakteride ilacın etkinliğinde azalma olacağı için, ilacın artan dozlarıyla kullanılması yoluna gidilecektir.

Diğer taraftan elde edilen bu veriler ilaçların yanlış kullanımını ve bilinçsizce tüketimini de önleyerek ekonomik anlamda ve halk sağlığı konusunda önemli sonuçlar ortaya çıkaracaktır. Bugün için veteriner hekimliği alanında kullanılan bazı ilaçlara karşı gelişebilecek direnç sonucunda ortak kullanılabilecek ilaçlar yönüyle bu suşların insanlara da geçmesi söz konusu olabilmektedir. Yapılan çalışma ile bu yönde önemli değerlendirmelere de olanak sağlanmıştır. Ayrıca elde edilen bu veriler kullanılarak yeni projelerin oluşturulması mümkün olacak ve lisansüstü düzeyde farklı çalışmalar için de ışık tutacaktır.

## ÖZET

### **Türkiye’deki Yarış Atlarının Solunum Yollarından İzole Edilen *Streptococcus* Spp ve *Staphylococcus* Spp Etkenlerinde Antibakteriyel İlaçlara Direncin Tespit Edilmesi**

Diğer hayvan yetiştiriciliklerinde olduğu gibi, yarış atı yetiştiriciliğinde de karşılaşılan önemli sorunlardan birisi özellikle enfeksiyon hastalıklarının neden olduğu performans ve ekonomik kayıplardır. Bu hastalıklarla mücadelede en önemli ve yaygın olarak kullanılan ilaçların başında antibiyotikler gelmektedir. Ülkemizde Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü tarafından ruhsatlandırılmış atlarda kullanılan çeşitli etken maddeleri içeren 139 adet antibiyotik preparatı bulunmaktadır. Bunların arasında dar ve geniş spektrumlu penisilinler, aminoglikozidler ve sülfonamid grubu preparatlar önemli yer tutmaktadır.

Bilinçsiz ve yaygın antibiyotik kullanımı, mikroorganizmalarda direnç gelişmesine neden olarak uygulanan tedaviler başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir. Son zamanlarda gerek beşeri gerekse veteriner hekimlikte bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç gelişimi önemli bir sorun haline gelmiştir. Bu nedenle bakterilerdeki antibiyotik direncini belirlemeye yönelik Türkiye’de ve Dünya’da yapılmış pek çok araştırma bulunmaktadır. Ancak, ekonomik değeri yüksek olan yarış atlarında antibiyotik direncine yönelik ülkemizde kapsamlı bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu çalışma kapsamında Ankara 75. Yıl Hipodromu At Hastanesine getirilen safkan İngiliz ve safkan Arap atlarından örnekleme yöntemiyle alınan trakeal aspirasyon sıvısından izole edilen ve identifikasyonu yapılan *Streptococcus* spp. ve *Staphylococcus* spp. etkenlerinde antibakteriyel ilaçlara karşı duyarlılığın Disk Difüzyon ve Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) Testi yöntemleriyle araştırması yapılmıştır.

Antibiyotikler için Minimum İnhibitör Konsantrasyonlar (MİK) belirlendi; bu doğrultuda olacak şekilde bazı penisilin, sefalosporin, aminoglikozid, tetrasiklin, rifamisin ve karbapenem grubu 16 farklı antibakteriyel ilaca (amikasin, amoksisilin, amoksisilin-klavulonik asit, ampicilin-sulbaktam, enrofloksasin, gentamisin, imipenem, kanamisin, neomisin, oksitetrasiklin, penisilin G, rifampin, seftazidim, seftiofur, streptomisin, trimetoprim-sülfametoksazol) karşı duyarlılık profili MİK değerlendirmesi yapılarak tablo halinde ifade edildi.

Bu çalışma kapsamında safkan atlardan alınan 133 örnekten 4 *Candida albicans*, 155 Gram negatif bakteri, 2 *Streptococcus* spp. ve 10 *Staphylococcus* spp. etkenleri tespit edildi. İncelenen bu etkenlerden her biri farklı atlardan izole edilen 7 *S. sciuri*, 2 *S. lentus*, 1 *S. equorum*, 1 *S. pneumonia* ve 1 *S. equi* bakteri suşunun identifikasyonu yapıldı. Çalışma sonucunda *Streptococcus* spp. ve *Staphylococcus* spp. etkenlerinin amoksisilin ve ampicilin-sulbaktama duyarlı olduğu, trimetoprim-sülfametoksazol, kanamisin, gentamisin, enrofloksasin, rifampine ise dirençli olduğu tespit edildi.

Bu kapsamda elde edilen veriler ışığında gereksiz dozda ve aralıkta antibakteriyel kullanımı azaltılarak antimikrobiyel direnç gelişimi önlenebilir ve tedavi masrafları azaltılabilir.

**Anahtar sözcükler:** Antibakteriyel duyarlılık, Direnç, Disk Difüzyon, Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK), Safkan at, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.

## SUMMARY

### **Antimicrobial Resistance of *Streptococcus* spp. and *Staphylococcus* spp. Isolated from Respiratory Tract of Race Horses in Turkey**

One of the significant challenges in racehorse breeding is performance and economical loss arises from infectious diseases as other animal breeding types. Antibiotics are the most important and common drugs used for combating against infectious diseases. For horses 139 antibiotic drugs comprised diverse active ingredients are certified by the General Directorate of Food and Control. Most of these drugs are narrow and broad-spectrum penicillins, aminoglycosides and sulphonamides. However, senseless and extensive antibiotic usage leads acquisition of antimicrobial resistance and this circumstance may cause ineffective treatment as a result.

Recently, acquisition of antimicrobial resistance has become a significant complication in both human and animal health. Therefore, many researches on detection of antibiotic resistance of bacteria are existing both in Turkey and in the World. However, a comprehensive research on antibiotic resistance of bacteria in economical valuable racehorses has not been encountered in Turkey.

Within the scope of this study, antimicrobial susceptibility and resistance of *Streptococcus* spp. and *Staphylococcus* spp. isolated and identified from tracheal aspiration fluid taken from the thoroughbreds in animal hospital in Ankara 75. Yıl racecourse is researched by using Disc Diffusion Method and Minimum Inhibitory Concentration (MIC) Test.

Minimum inhibitory concentrations (MICs) are defined for the antibacterials; it is indicated as tables of sensitivity profile of agents against 16 different antibacterials under the group of some penicillines, cephalosporins, aminoglycosides, tetracyclines, rifamycins and carpanems (Amoxicillin, Penicilline G, Trimethoprim- Sulphamethoxazole, Kanamycin, Gentamicin, Streptomycin, Ampicilline-Sulbactam, Neomycine, Amikacine, Enrofloxacin, Oxytetracycline, Cefitiofur, Cefazidime, Rifampin, İmipenem ve Amoxicilline-Clavulanic acid) by the evaluation of MICs.

Within the scope of this study 4 *Candida albicans*, 155 Gram negative bacteria, 2 *Streptococcus* spp. and 10 *Staphylococcus* spp. are isolated from 133 samples collected from the thoroughbreds. *Streptococcus* spp. and *Staphylococcus* spp. isolated from different horses are identified as 2 *S. lentus*, 7 *S. sciuri*, 1 *S. equorum*, 1 *S. equi* and 1 *S. pneumonia*. As a result of this study it is determined that *Streptococcus* spp. and *Staphylococcus* spp. are sensitive to amoxicilline and ampicilline-sulbactam; and are resistance to trimethoprim-sulphamethoxazole, kanamycine, gentamicin, enrofloxacin and rifampin.

In this scope antibacterial resistance may be prevented and treatment costs may be decreased by reducing dosage and interval of antibacterials in the light of obtained data.

**Keywords:** Antimicrobial susceptibility, Disc Diffusion, Minimum Inhibitory Concentration (MIC), Resistance, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., Thoroughbred horse.

## KAYNAKLAR

- ACET A (1989). Hayvansal gıdalarda antimikrobiyal ilaç rezidüleri. Türk Veteriner Hekimliği Derg. 3: 32-36.
- AKAN M (2006). Staphylococcus Enfeksiyonları-Streptococcus Enfeksiyonları In: Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastalıklar), Ed.: Aydın N., Paracıkoğlu J. İlke-Emek Matbaacılık ve Yayıncılık, Ankara. 5-29.
- ALEKSHUN MN, LEVY SB (2007). Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. Cell. 128 (6):1037-1050.
- AMERICAN ACADEMY OF MICROBIOLOGY (1999). Antimicrobial resistance an ecological perspective. Washington: American Society for Microbiology.
- ART T, MC GORUM BC, LEKEUX P (2002). Environmental Control of Respiratory Disease. International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, USA.
- BAIRD-PARKER AC 1972. Classification and identification of staphylococci and their resistance to physical agents, p. 1-20. In J. O. Cohen (ed.), The staphylococci. John Wiley & Sons, Inc., New York.
- BARBER M, ROZWADOWSKA-DOWZENKO M (1948). Infection by penicillin-resistant staphylococci. Lancet ii: 641-644.
- BARBER M (1974). Staphylococcal infection due to penicillin-resistant strains. Br. Med. J. 2: 863-865.
- BARBOSA T and LEVY SB (2000). The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. drug resistance updates, 3: 303-311.
- BAŞTÜRK S (2005). Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter baumannii suşlarında çeşitli kinolon grubu antibiyotiklerin duyarlılıklarının araştırılması. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği (Uzmanlık Tezi).
- BENTON B, BREUKINK E, VISSCHER I, DEBABOV D, LUNDE C, JANC J, MAMMEN M, HUMPHREY P (2007). Telavancin inhibits peptidoglycan biosynthesis through preferential targeting of transglycosylation: Evidence for a multivalent interaction between telavancin and lipid II, Int. J. Antimicrob. Agents (Suppl.), 29: 51-52.
- BRITISH VETERINARY ASSOCIATION (BEVA) (2018) Antimicrobials. Erişim: [https://www.bva.co.uk/eaad/]. Erişim tarihi: 24.02.2018.
- BOYCE JM (1997). Epidemiology and prevention of nosocomial infections. In Staphylococci in Human Disease ed. Crossley, K.B. and Archer, G.L. pp.: 309-329. New York: Churchill Livingstone.

- BUSSCHER JF, VAN DUIJKEREN E, SLOET VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN MM (2006). The prevalence of methicillin-resistant staphylococci in healthy horses in the Netherlands. *Vet Microbiol* 113: 131–136.
- COYLE MB (2005). Manual of antimicrobial susceptibility testing. American society for microbiology: pp.: 6-7.
- CRUYWAGEN CW, JORDAAN I, VENTER L (1996). Effect of *Lactobacillus acidophilus* supplementation of milk replacer on preweaning performance of calves. *J. Dairy Sci*, 79 (3): 483-486.
- DARIEN JF, DOREENE H, JOSIE TD, SUSAN R, ROBERT LJ, CHING CW, PAUL SM (2005). Investigation of falsely reported resistance of *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* isolates from horses to trimethoprim–sulfamethoxazole. *J Vet Diagn Invest* 17: 483–486.
- DATTA N (1984). Introduction to antibiotic resistance in bacteria. In *British Medical Bulletin*, pp.: 1-2. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- DEBELU T, AKILILU N, SISAY T, DESISSA F (2014). Isolation and identification of aerobic bacterial species from upper respiratory tract of carthorses in Central Ethiopia. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*. Vol. 6 (9), pp.: 239-244.
- DOĞAN O, ÇIRAK MY, ENGİN D, TURET S (2005). Klinik örneklerden izole edilen stafilokoklarda metisilin direnci ve çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları, *ANKEM Derg.* 19 (1): 39-42.
- DÖKMECİ İ, AKÇASU A, BANOĞLU N, BERKARDA Ş ve ark. (1992). *Farmakoloji. İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar*. Editör: İsmet Dökmeci. Nobel Tıp Kitabevleri. s.: 705-785.
- DZIDIC S, SUSKOVIC J, KOS B (2007). Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects. *Food Technol. Biotechnol.* 46 (1): 11–21.
- ECDC, EFSA, EMA (2017). Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. Erişim: [file:///C:/Users/HP/Downloads/2017-EFSA\_Journal%20(1).pdf]. Erişim tarihi: 18.02.2018.
- EKİCİ H, YARSAN E (2008). Antibiyotiklere direnç ve dirençliliğin boyutlarının çok yönlü değerlendirilmesi. *Türk Veteriner Hekimleri Birliği Derg.*: 3-4.
- ENDTZ HP, RUIJS GJ, VAN KLINGEREN B, JANSEN WH, VAN DER REYDEN T, MOUTON RP (1991). Quinolone resistance in campylobacter isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 27: 199-208.
- EROL E, LOCKE SJ, DONAHOE JK, MACKIN MA, CARTER CN (2012). Beta-hemolytic *Streptococcus* spp. from horses a retrospective study. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*.

- EŞEL D, DOĞANAY M, ALP E, SÜMERKAN B (2003). Prospective evaluation of blood cultures in a Turkish university hospital: epidemiology, microbiology and patient outcome, *Clin Microbiol Infect.* 9 (10): 1038-44.
- FEDERATION OF VETERINARIANS OF EUROPE (FVE) (2007). Antibiotic resistance & prudent use of antibiotics in veterinary medicine. Published by Federation of Veterinarians of Europe.
- FEDERATION OF VETERINARIANS OF EUROPE (FVE) (2018). Antibiotic resistance and prudent use of antibiotics in veterinary medicine. Erişim: [http://www.fve.org/news/publications/pdf/antibioen.pdf]. Erişim tarihi: 17.02.2017.
- FERNANDES WR, SANCHES A, RAMOS MCC, SOUZA VRC, COELHO CS (2011). Microbiological Findings of Tracheobronchial Washes of Healthy Horses and those with Respiratory Diseases. *Ars Veterinaria.* 27 (2): 73-79.
- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO). (2010). Fisheries and Aquaculture Department, The State of World Fisheries and Aquaculture 2010 (Cilt 978-92-5-106675-1). Rome: Food and Agriculture Organization of The United Nations.
- FURUYA EY, LOWY FD (2006). Antimicrobial resistant bacteria in the community setting. *nature reviews*, 4:36-45.
- GKGM (2017). Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü. Ruhsatlı Veteriner Tıbbi Ürünler. Erişim: [http://www.gkgm.gov.tr/vtu/]. Erişim tarihi: 16.12.2017.
- GOOSSENS H (2006). Mechanisms of Antibiotic Resistance. Erişim: [http://www.infectionacademy.org/slides/singapore2006/08-Antibiotics-and-resistance-Goossens.ppt]. Erişim tarihi: 1.03.2008.
- GUTEMA DF, DUGUMA BE, DINKA AG (2007). Isolation and identification of aerobic bacterial flora from the upper respiratory tract of donkeys in Central Ethiopia. Faculty of veterinary medicine of Addis Ababa University Donkey Health and Welfare Project.
- JOHNS IC, ADAMS EL (2015). Trends in antimicrobial resistance in equine bacterial isolates: 1999-2012. *Veterinary Record*, 176 (13): 334.
- KADLEC K, SCHWARZ S (2008). Analysis and distribution of class 1 and class 2 integrons and associated gene cassettes among *Escherichia coli* isolates from swine, horses, cats and dogs collected in the BfT-GermVet monitoring study. *J Antimicrob Chemother.* 62 (3): 469-473.
- KARILYN A (2004). Equine infectious disease and microbial resistance to antibiotics. *Dartmouth Undergraduate Journal of Science.* Spring, 2004.
- KANG HY, JEONG YS, OH JY, TAE SH, CHOI CH, MOON DC, LEE WK, LEE YC, SEOL SY, CHO DT (2005). Characterization of antimicrobial resistance and class 1 integrons found in *Escherichia coli* isolates from humans and animals in Korea. *J Antimicrob Chemother.* 55 (5): 639-644.

- KAYAALP SO (1991). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 6. Baskı. Feryal Matbaacılık. Ankara S.: 826-863.
- KAYAALP SO (2002). Kemoterapötiklere Giriş. Enfeksiyon Tedavisinin Farmakolojik ve Farmakokinetik Esasları. Alınmıştır: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 10. Baskı Ed.: S.O. KAYAALP, Ankara: Hacettepe-Taş S.: 185-209.
- KAYA S (1984). Hayvansal üretimde gelişmeyi hızlandırıcı maddeler ve sakıncaları. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 31 (3): 410-423.
- KAYA S, PİRİNÇCİ İ, ÜNSAL A, KARAER Z, TRAŞ B, BİLGİLİ A, AKAR F (1997). Veteriner Farmakoloji Ders Kitabı Cilt-2.
- KAYA S, ŞAHAL M (1989). Besinlerimizdeki ilaç kalıntıları, bunlara ilişkin tolerans düzeyleri, ilaç verilmiş hayvanlarda uyulması gereken kesim öncesi bekleme veya sütün kullanılmama süreleri. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 36 (2): 390-403.
- KAYA S, YAVUZ HBC, AKAR F, LİMAN B C, FİLAZİ A (1993). Mezbahadan sağlanan sığır et, karaciğer ve böbrek örneklerinde antibiyotik kalıntıları. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 39 (1-2): 13-29.
- KAYA S (2007). Antibiyotikler. Alınmıştır: Veteriner Farmakoloji, Cilt:2 Baskı: 4 Ed.: S. KAYA. Medisan Yayınevi, Ankara. S.: 329-488.
- KEMPER N (2008). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. Ecological Indicators no. 8 (1): 1-13.
- KHACHATOURIANS GG (1998). Agricultural use of antibiotics and the evolution and transfer of antibiotic-resistant bacteria. CMAJ 159: 1129-36.
- KLOOS WE (1980). Natural populations of the genus Staphylococcus. Annu Rev Microbiol. 34: 559-592.
- LAMBERT PA (2005). Bacterial Resistance to Antibiotics: Modified target sites. Advanced Drug Delivery Reviews, 57: 1471-1485.
- LAXIMINARAYAN R, DUSE A, WATTAL C, ZAIDI AKM, WERTHEIM HFL, SUMPRADIT N, VLIEGHE E, HARA GL, GOULD IM, GOOSSENS H, GREKO CD, SO A, BIGDELI M, TOMSON G, WOODHOUSE W, OMBAKA E, PERALTA AQ, QAMAR FN, MIR F, KARIUKI S, BHUTTA ZA, COATES A, BERGSTROM R, WRIGHT GD, BROWN ED, CARS O (2013). Antibiotic resistance – the need for global solutions. The Lancet Infectious Diseases Commission, 13: 1057-1098.
- LEACH KL, SWANEY SM, COLCA JR, MCDONALD WG, BLINN JR, THOMASCO LM, GADWOOD RC, SHINABARGER D, XIONG L, MANKIN AS (2007). The site of action of oxazolidinone antibiotics in living bacteria and in human mitochondria, Mol. Cell, 26: 393-402.
- LINDEN PK (1998). Clinical implication of nosocomial gram-positive bacteremia and superimposed antimicrobial resistance, Am J Med 1998; 104(5A): S24-30.; Lowy FD: Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus, J Clin Invest 2003; 111 (9): 1265-73.

- LINTON AH (1977). Animal to man transmission of Enterobacteriaceae. *Royal Society of Health Journal* 97: 115-8.
- LINTON AH (1986). Flow of resistance genes in the environment and from animals to man. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 18, Suppl. C.: 189-97.
- MARTINEZ JL (2009). Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environmental Pollution* no. 157 (11): 2893-2902.
- MARTINEZ M, SILLEY P (2010). Antimicrobial Drug Resistance. *Handb Exp. (199)*: 227-64.
- MIR IA, KUMAR B, TAKU A, WANI N, FARIDI FN, DAR SA, GAZAL S, BADROO GA, ZARGAR AA, IQBAL A (2013). The study of aerobic bacterial flora of the upper respiratory tract of equines from Jammu and Kashmir region of India. *Veterinary World*, EISSN: 2231-0916.
- NORTH EA, CHRISTIE R, 1946. Acquired resistance of staphylococci to the action of penicillin. *Med. J. Aust.* 1: 176-179.
- OEDING P (1983). Taxonomy and identification, p. 1-31. In C. S. F. Easmon and C. Adlam (ed.), *Staphylococci and Staphylococcal infections*, vol. 1. Clinical and epidemiological aspects. Academic Press, Inc., Ltd., London.
- O'BRIEN TF (2002). Emergence, spread, and environmental effect of antimicrobial resistance: how use of an antimicrobial anywhere can increase resistance to any antimicrobial anywhere else. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (Suppl 3): 78-84.
- O'MAHONY R, ABBOTT Y, LEONARD FC, MARKEY BK, QUINN PJ, POLLOCK PJ, FANNING S, ROSSNEY AS (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from animals and veterinary personnel in Ireland. *Vet Microbiol* 109: 285-296.
- PEAK N, KNAPP CW, YANG RK, HANFELT MM, SMITH MS, AGA DS, GRAHAM DV (2007). Abundance of six tetracycline resistance genes in wastewater lagoons at cattle feedlots with different antibiotic use strategies. *Environment Microbial*, 9 (1): 143-51.
- PEREZ-TRALLERO E, ZIGORRAGA, CECILIA G, IDIGORAS P, LOPEZ LOPATEGUI C, SOLAUN L (1988) Animal origin of the antibiotic resistance of human pathogenic *Yersinia enterocolitica*. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 20: 573-6.
- PERL TM (1999). The threat of vancomisin resistance. *A.M.Med.*, 10 (5A): 26S-37S.
- PLORDE JJ, SHERRIS JC (1974). Staphylococcal resistance to antibiotics: origin, measurement, and epidemiology. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 236: 413-434.
- RUDHOLM N (2002). Economic implications of antibiotic resistance in a global economy. *Journal of Health Economics*. 21: 1071-1083.
- SAĞMANLIGİL H (1989). Antibiyorezistans oluşumu ve sağlık yönünden getirdiği sorunlar. *U. Ü. Vet. Fak. Derg.* 8-9: 249-256.

- SHANSON DC (1981). Antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*. J. Hosp. Infect. 2: 1X-36.
- SELLON DC, LONG MT (2007). Equine infectious disease. Section I Clinical Problems, Chapter 1 Respiratory Infections, Equine Respiratory Tract.
- SENGUPTA S, CHATTOPADHYAY MK, GROSSART HP (2013). The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. Front Microbiol, 4: 47.
- SPIKA JS, WATERMAN SH, SOO HOO GW, ST LOUIS ME, PACER RE, JAMES SM et al (1987). Chloramphenicol-resistant *Salmonella newport* traced through hamburger to dairy farms New England Journal of Medicine 316: 565-70.
- STRAUS SK ve HANCOCK REW (2006). Mode of action of the new antibiotic for Gram-positive pathogens daptomycin: Comparison with cationic antimicrobial peptides and lipopeptides, Biochim. Biophys. Acta, 1758 (9): 1215–1223.
- STROHL W R (1997). Biotechnology of Antibiotics, Marcel Dekker Inc., New York, USA.
- SUTCLIFFE JA, MUELLER JP, UTT EA (1999). Antibiotic Resistance Mechanisms of Bacterial Pathogens. In: Manual of Industrial Microbiology and Biotechnology, A.L. Demain, J.E. Davies (Eds.), ASM Press, Washington, USA pp. 759–775.
- SWEENEY CR, HOLCOMBE SJ, BARNINGHAM SC et al (1991). Aerobic and anaerobic bacterial isolates from horses with pneumonia or pleuropneumonia and antimicrobial susceptibility patterns of the aerobes. JAVMA 198: 839-842.
- ŞANLI Y, KAYA S (1994). Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağıtım Seçenekleri. Medisan Yayınevi, Ankara, S.: 571-650.
- ŞENER S (1990). Veteriner Klinik Farmakoloji ve Formüller. Pethask Veteriner Hekimliği Yayınları. S.: 83- 91.
- TENOVER FC (2006). Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria, Am. J. Med. (Suppl.), 119: 3–10.
- TİGEM (2015). Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğü. Erişim: [http://www.tigem.gov.tr/Icerik.aspx]. Erişim tarihi: 25.07.2015.
- TJK (2015). Türkiye Jokey Kulübü. Erişim: [http://www.tjk.org/TR/YarisSever/Static/Page/]. Erişim tarihi: 25.07.2015.
- TOMLIN J, PEAD MJ, LLOYD DH, HOWELL S, HARTMANN F, JACKSON HA, MUIR P (1999). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in 11 dogs. Vet Rec 144: 60–64.
- WEBB V, DAVIES J (1993). Antibiotic preparation containing DNA: a source of drug resistance genes. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 37: 2379-84.
- WEESE JS, ARCHAMBAULT M, WILLEY BM, HEARN P, KREISWIRTH BN, SAID-SALIM B, MCGEER A, LIKHOSHVAY Y, PRESCOTT JF, LOW DE (2005a). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel, 2000-2002. Emerging Infect. Dis. 11: 430-435.

- WEESE JS, ROUSSEAU J, TRAUB-DARGATZ JL, WILLEY BM, MCGEER AJ, LOW DE (2005b). Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and humans who work with horses. *J Am Vet Med Assoc* 226: 580–583.
- WEESE JS, ROUSSEAU J, WILLEY BM, ARCHAMBAULT M, MCGEER A, LOW DE (2006). Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Horses at a Veterinary Teaching Hospital: Frequency, Characterization, and Association with Clinical Disease.
- WOOD JLN, NEWTON JR, CHANTER N, MUMFORD JA (2005). Association between respiratory disease and bacterial and viral infections in British racehorses. *J. Clin. Microbiol*, 43 (1): 120-126.
- WOODS CR (2006). Antimicrobial Resistance: Mechanism and Strategies. *Paediatric Respiratory Reviews*, 7S: S128-S129.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (1998). The Medical Impact of the Use of Antimicrobials in Food Animals - Report and Proceedings of a WHO Meeting, Berlin, Germany, 13-17 October 1997.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (2011). Tackling Antibiotic Resistance From a Food Safety Perspective in Europe. Edited by World Health Organization. Copenhagen, Denmark.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). (2014). Antimicrobial resistance: Global report on surveillance 2014. Edited by World Health Organization.
- WRIGHT GD (2005). Bacterial resistance to antibiotics: Enzymatic degradation and modification. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57: 1451-1470.
- WRIGHT GD (2007). The Antibiotic Resistome: The Nexus of Chemical and Genetic Diversity. *Nature Reviews*, 5: 175.
- YARSAN E (2012). Veteriner Hekimlikte Antibiyotikler: Antibiyotiklere Direnç ve Direncin Çok Yönlü Etkileri. *Türk Veteriner Hekimleri Birliği*.
- YARSAN E (2016). Antibiyotik Farkındalık Haftası: Erişim: [<http://veteriner.com.tr/Haber-antibiyotik-farkindalik-haftasi-14-20-kasim-2016-46>]. Erişim tarihi: 17.02.2018.
- YARSAN E (2017). Kemoterapi. Alınmıştır: Veteriner Hekimlikte Antibiyotikler, Genişletilmiş İkinci Baskı. Ed.: E. Yarsan. Güneş Tıp Kitapevi, Ankara. S.: 5-26.
- YARSAN E (2018). Veteriner Hekimlikte Akılcı Antibiyotik Kullanımı: Erişim: [[file:///C:/Users/HP/Downloads/EYarsan\\_AkYlcYAntibKullanYmY\\_TVHB.pdf](file:///C:/Users/HP/Downloads/EYarsan_AkYlcYAntibKullanYmY_TVHB.pdf)]. Erişim tarihi: 17.02.2018.
- YASUDA R, KAWANO J, MATSUO E, MASUDA T, SHIMIZU A, ANZAI T, HASHIKURA S (2002). Distribution of *mecA*-harboring staphylococci in healthy mares. *J Vet Med Sci* 64: 821–827.
- YONEYAMA H, KATSUMATA R (2006). Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development biosci. *Biotechnol. Biochem.*, 70 (5): 1060-1075.

## EKLER

**EK-1**

### **Etik Kurulu Kararı**

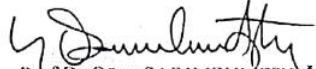
#### **HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR ÖRNEĞİ**

TOPLANTI TARİHİ : 26/08/2015  
TOPLANTI NO : 2015-13  
DOSYA NO : 2015-113  
KARAR NO : 2015-13-153

Yürütücülüğünü Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Ender Yarsan'ın yaptığı ve araştırmacı olarak Mehmet Diri'nin katıldığı "Türkiye'deki Yarış Atlarının Solunum Yollarından İzole Edilen Streptococcus Spp. Ve Staphylococcus Spp. Etkenlerinde Antibakteriyel İlaçlara Direncin Tespit Edilmesi" başlıklı araştırma projesinin içeriği Kurulumuzca incelenmiş olup, söz konusu çalışmanın Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine göre aşağıda belirtilen kapsamda yapılması oy birliğiyle karar verilmiştir.

Hayvan Türü : At  
Hayvan Sayısı : 100  
Geçerlilik Süresi : 01/01/2016-01/06/2016

ASLININ AYNIDIR  
26/08/2015

  
Prof.Dr.Oğuz SARİMEİMETOĞLU  
A.Ü. HADYEK Başkanı

## TÜRKİYE JOKEY KULÜBÜ



Genel Müdürlük  
Ekrem Kurt Bulvarı 34144  
Bakırköy / İstanbul / TÜRKİYE  
Tel : (0212) 444 0 855  
Faks : (0212) 414 69 33  
web : www.tjk.org

Sayı : 1347  
Konu : Veteriner Hekim Mehmet DİRLİ hk.

İstanbul/ /09/11/2015

## İLGİLİ MAKAMA;

T.C. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı doktora öğrencisi Veteriner Hekim Mehmet DİRLİ'nin, "*Türkiye'deki Yarış Atlarının solunum yollarından izole edilen Streptococcus spp. ve Staphylococcus spp. etkenlerinde antibakteriyel ilaçlara direncin tespit edilmesi.*" başlıklı doktora tezi çalışması için Kulübümüze bağlı at hastanelerinden materyal (solunum yollarından swap) toplanması uygun görülmüştür.

Bilgilerinize sunarız.

Saygılarımızla,

  
Murat KULUÖZTÜRK  
Genel Müdür Yardımcısı

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı: Mehmet  
Soyadı: Dirı  
Doğum yeri ve tarihi: Burdur-15.01.1978  
Uyruğu: T.C.  
Medeni durumu: Evli  
İletişim adresi ve telefonu: [mehmet.diri@tarim.gov.tr](mailto:mehmet.diri@tarim.gov.tr) /0 531790 73 35

### II- Eğitimi

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi-Lisans Eğitimi (1996-2001)  
Yabancı dili: İngilizce

### III- Unvanı

Veteriner Hekim

### IV- Mesleki Deneyimi

Veteriner Hekim / İlçe Tarım Müdürlüğü Şiran /Gümüşhane (2003-2005)  
Veteriner Hekim / Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü (2005-Devam Ediyor)

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği

### VI- Bilimsel İlgi Alanları

#### Yayınlar:

- 1- Türkiye, Avrupa Birliği, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya’da Veteriner Sağlık Ürünleri Mevzuatı ve İdari Yapısı - Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi, 2013.
- 2- Veteriner Sağlık Ürünleri Mevzuatı ve GMP (İyi Üretim Uygulamaları) – Ruminant Performans Dergisi, 2014.
- 3- Galaktojen Tıbbi Bitkiler - Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi, 2015.

**Poster:** 27-30 Mayıs 2016 tarihinde 2. Uluslararası Adli Toksikoloji Kongresi ve Çalıştayı’nda “Herbal Galactogogues on Milk Production” konulu poster bildirisi.

## VII- Bilimsel Etkinlikleri

### Projeler:

**Yarsan, E., Diri, M. (2017).** Safkan Atların Üst Solunum Yollarından İzole Edilen ve İdentifikasyonu Yapılan *Streptococcus* spp ve *Staphylococcus* spp Etkenlerinde Antibakteriyel İlaçlara Karşı Duyarlılığın ve Direncin Tespit Edilmesi. (2016-2017)

### Seminerler:

1. Türkiye, Avrupa Birliği, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'daki Veteriner Sağlık Ürünleri Mevzuatı ve İdari Yapıları” Aralık 2013, Doktora 1. Semineri, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Danışman: Prof. Dr. Ender YARSAN
2. “Süt Verimini Artıran (Galaktojen) Tıbbi Bitkiler” Kasım 2014, Doktora 2. Semineri, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Danışman: Prof. Dr. Ender YARSAN

## VIII-Diğer Bilgiler

### Katıldığı Eğitim Seminerleri:

1. Avrupa Birliği Genel Sekreterliği “Avrupa Birliği Projesi Yönetimi Eğitimi”
2. Yurtdışında çeşitli ülkelerde “Nakilde ve Çiftlikte Hayvan Refahı Eğitimleri”
3. Avrupa Birliği’nde Et Üretiminde Kullanılan Piliç ve Tavuklar için Hayvan Refahı Eğitimi
4. Maliye Bakanlığı, İç Denetim Koordinasyon Kurulu “İç Denetçi Eğitimi”
5. Maliye Bakanlığı, “Kurumsal Risk Yönetimi Eğitimi”
6. Uluslararası İç Denetçi (CIA) Eğitimi