



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2021; 35 (3): 172 - 177
http://www.fusabil.org

Van ve Yöresinde Sığır Sütlerinden İzole Edilen Koagulaz Negatif Stafilokokların Bazı Antimikrobiyal Maddelere Karşı Duyarlılığının Belirlenmesi

Özgül GÜLAYDIN^{1, a}
Kemal GÜRTÜRK^{2, b}
İsmail Hakkı EKİN^{2, c}
Berivan KAPLAN^{3, d}

¹ Siirt Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Siirt, TÜRKİYE

² Van Yüzüncü Yıl
Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Van, TÜRKİYE

³ Van Yüzüncü Yıl
Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Mikrobiyoloji (Veteriner)
Anabilim Dalı,
Van, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0001-8376-2008

^b ORCID: 0000-0002-9372-8951

^c ORCID: 0000-0001-5029-8130

^d ORCID: 0000-0003-1671-8562

Geliş Tarihi : 06.10.2021
Kabul Tarihi : 20.10.2021

Yazışma Adresi Correspondence

Özgül GÜLAYDIN
Siirt Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Siirt – TÜRKİYE

ozgul.gulaydin@siirt.edu.tr

Bu çalışmada, Van ve yöresinde süt sığırları işletmelerindeki mastitis şüpheli vakalardan alınan süt örneklerinden izole edilen koagulaz negatif *Staphylococcus* spp. suşlarının bazı antimikrobiyal maddelere karşı duyarlılıkları araştırıldı. İzolatların tür düzeyinde identifikasyonları konvansiyonel bakteriyolojik yöntemlerle, antimikrobiyal duyarlılıkları ise disk difüzyon yöntemiyle belirlendi. Çalışmada en yüksek oranda izole edilen koagulaz negatif stafilokok (KNS) türünün *Staphylococcus vitulinus* olduğu ve bunu sırasıyla *S. epidermidis*, *S. xylosus* ve *S. warneri* izolatlarının izlediği belirlendi. İzolatlarda en yüksek oranda penisilin (%34.61) ve sefoksitin (%20.19) direnci tespit edilmekle birlikte, izolatların tamamı trimetoprim+ sulfametoksazole duyarlı bulundu. Araştırmada incelenen izolatlarda çoklu antibiyotik direncinin de sınırlı sayıda (%4.81) olduğu görüldü. Sonuç olarak, doğal florada bulunabildiği gibi mastitis vakalarından da sıklıkla izole edilen koagulaz negatif *Staphylococcus* spp. izolatlarında beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı direncin, diğer antibiyotik gruplarına göre daha yüksek olduğu belirlendi. Söz konusu etkenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde beta-laktam grubu antibiyotiklerin kullanımına dikkat edilmesi gerektiği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal direnç, sığır, süt, koagulaz negatif *Staphylococcus* spp.

Determination of Antimicrobial Susceptibility of Coagulase Negative Staphylococci Strains Isolated from Bovine Milk in Van Province

In this study, the antimicrobial susceptibility of coagulase negative *Staphylococcus* spp. strains isolated from milk samples collected from cows with mastitis in dairy cattle farms in Van province were investigated. Identification of the isolates at the species level was determined by conventional bacteriological methods, and antimicrobial susceptibility was determined by disc diffusion method. In the study, it was determined that the most isolated coagulase-negative staphylococcus (CNS) strain was *Staphylococcus vitulinus*, followed by *S. epidermidis*, *S. xylosus* and *S. warneri* isolates, respectively. Although the highest rate of penicillin (34.61%) and cefoxitin (20.19%) resistance was found in isolates, all isolates were found to be susceptible to trimethoprim+sulfamethoxazole. Multidrug resistance was found in a limited number (4.81%) in the isolates examined in the study. As a result, it was determined that resistance to beta-lactam group antibiotics was higher in coagulase negative *Staphylococcus* spp. isolates, which can be found in the natural flora as well as frequently isolated from mastitis cases, compared to other antibiotic groups. It was concluded that the use of beta-lactam group antibiotics should be re-considered in the treatment of infections caused by these bacterial agents.

Key Words: Antimicrobial resistance, bovine, milk, coagulase negative *Staphylococcus* spp.

Giriş

Mastitis, ülkemizde ve tüm dünyada süt yönlü yetiştiricilik yapılan işletmelerde önemli ekonomik kayıplara yol açan ve sütün, hem fiziksel hem de kimyasal yapısında bozulmalara neden olan meme dokusu yangısı olarak tanımlanmaktadır (1). Mastitis olgularından en sık izole ve identifiye edilen bakteriyel etkenlerin stafilokok türleri olduğu bildirilmektedir (2-4).

Staphylococcus türleri *Micrococcaceae* familyasında bulunan Gram pozitif, kok morfolojisinde, spor oluşturmeyen, hareketsiz, katalaz pozitif ve fakültatif anaerob bakterilerdir. *Staphylococcus* cinsi içinde 43 tür tanımlanmış olup, türler genel olarak koagulaz reaksiyonuna göre sınıflandırılmaktadır (5, 6).

Staphylococcus türleri insan ve hayvanlarda çeşitli enfeksiyonlara neden olmakla birlikte bunların arasında koagulaz pozitif tür olan *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), mastitis vakalarından en sık izole edilen etken olarak bildirilmektedir (7). Bunun yanı sıra yapılan çeşitli araştırmalarda koagulaz negatif *Staphylococcus* spp. (KNS) izolatlarının da sıklıkla mastitis vakalarından izole edildiği ve antimikrobiyal direnç oranlarının *S. aureus* izolatlarına göre daha yüksek seyrettiği belirtilmektedir (8-12). Bununla birlikte KNS izolatlarının, antimikrobiyal direnç ile ilişkili genlerin bakteriyel etkenler arasında aktarımında da rol oynadığı vurgulanmaktadır (13).

Stafilokok enfeksiyonlarının kontrol altına alınması amacıyla hayvanlarda beta-laktam, tetrasiklin, aminoglikozid, sulfonamid ve florokinolon grubu antimikrobiyal maddeler sıklıkla kullanılmaktadır. Sığırlarda kuru dönemde profilaktik amaçlı antibiyotik

kullanımı, etken izolasyon ve identifikasyonu yapılmadan gerçekleştirilen antibiyotik uygulamaları ve bakteriyel etkenlerde gelişen çeşitli direnç mekanizmaları nedeniyle *Staphylococcus* spp. izolatlarında antimikrobiyal maddelere karşı direnç gelişimi görülmektedir (6, 14, 15). Sığır sütlerinden izole edilen KNS suşlarında sırasıyla beta-laktam, sulfonamid, aminoglikozid ve tetrasiklin grubu antibiyotiklere yüksek oranda direnç görüldüğü belirtilmekle birlikte (16 -19) farklı bölgelerden izole edilen suşlarda tespit edilen direnç oranlarının da çeşitlilik gösterebileceği rapor edilmiştir (7).

Bu çalışmada da Van ve yöresinde süt sığıri yetiştiriciliği yapılan işletmelerden alınan süt örneklerinden elde edilen KNS izolatlarının çeşitli antimikrobiyal maddelere karşı duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 2021/09-04 nolu karar ile onaylanmıştır.

Bu çalışmada Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı kültür koleksiyonunda bulunan ve 2004-2020 yılları arasında mastitis şüpheli süt örneklerinden rutin mikrobiyolojik teşhis sonucu elde edilen 104 adet KNS izolatu kullanıldı.

İdentifikasyon: Kültür koleksiyonunda bulunan izolatların tür düzeyinde identifikasyonu için bakteriyolojik konvansiyonel yöntemler kullanıldı. Bunun için öncelikle izolatların %5 defibrine koyun kanı katılmış agar besiyerinde hemoliz yeteneği ve pigmentasyon özellikleri değerlendirildi. Ardından kanlı agar besiyerinde hemolitik ve/veya non-hemolitik sarı, beyaz renkte koloniler oluşturan (5) izolatların tüp koagülaz, nitrat redüksiyonu, arginin hidrolizi ve üreaz aktivitesi ile bazı karbonhidrat (maltoz, trehaloz, mannitol, ksiloz, sükroz, rafinoz ve mannoz) fermentasyon aktiviteleri belirlendi (5, 20, 21). Test sonuçları manuel olarak değerlendirildi ve Global Infectious & Epidemiology Network (GIDEON, Ver 2.0) programında analiz edilerek izolatların tür düzeyinde identifikasyonları gerçekleştirildi.

Antimikrobiyal Duyarlılık: Çalışmada incelenen izolatların çeşitli antimikrobiyal maddelere karşı duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle belirlendi (22). Bu amaçla penisilin (10 unit, Oxoid), amoksisilin+klavulanik asit (20/10 µg, Oxoid), sefoksitin (30 µg, Oxoid), seftiofur (30 µg, Oxoid), trimetoprim+sulfametoksazol (1.25/23.75 µg, Oxoid), tetrasiklin (30 µg, Oxoid), gentamisin (10 µg, Oxoid) ve siprofloksasin (5 µg, Oxoid) antibiyotik diskleri kullanıldı. Testin değerlendirilmesinde; penisilin, sefoksitin, seftiofur, trimetoprim+sulfametoksazol, tetrasiklin ve gentamisin için Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), 2018 (23), amoksisilin+klavulanik asit için CLSI, 2002 (24) ve siprofloksasin için European Committee on

Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), 2019 (25) kriterleri dikkate alındı. Test sonuçları belirtilen kriterler doğrultusunda duyarlı (S), orta duyarlı (I) ve dirençli (R) olarak değerlendirildi. Buna göre üç veya daha fazla antimikrobiyal kategoride yer alan antimikrobiyal maddelerden en az birine direnç görülmesi, çoklu antibiyotik direnci olarak kabul edildi (26). Antimikrobiyal duyarlılık testlerinde kontrol suşu olarak *Staphylococcus aureus* ATCC® 25923 kullanıldı.

Bulgular

İdentifikasyon: Araştırmada incelenen toplam 104 adet KNS izolatının 44 (%42.31)'ü *S. vitulinus*, 16 (%15.38)'si *S. epidermidis*, 12 (%11.54)'si *S. xylosus*, 12 (%11.54)'si *S. warneri*, 10 (%9.62)'u *S. cohnii*, 4 (%3.85)'ü *S. capitis*, 3 (%2.88)'ü *S. lugdunensis*, 2 (%1.92)'si *S. arlettae* ve 1 (%0.96)'i de *S. lentus* olarak tanımlandı (Tablo 1).

Tablo 1. KNS izolatlarının tür düzeyinde identifikasyon sonuçları

KNS	n	%
<i>S. vitulinus</i>	44	42.31
<i>S. epidermidis</i>	16	15.38
<i>S. xylosus</i>	12	11.54
<i>S. warneri</i>	12	11.54
<i>S. cohnii</i>	10	9.62
<i>S. capitis</i>	4	3.85
<i>S. lugdunensis</i>	3	2.88
<i>S. arlettae</i>	2	1.92
<i>S. lentus</i>	1	0.96
Toplam	104	100

Antimikrobiyal Duyarlılık: Çalışmada disk difüzyon test yöntemiyle incelenen izolatların çoğunluğunun kullanılan antimikrobiyal maddelere karşı duyarlı olduğu görüldü. İzolatların %65.39, %95.19, %79.81, %91.35, %100, %80.77, %97.12 ve %86.54'ü sırasıyla penisilin, amoksisilin+klavulanik asit, sefoksitin, seftiofur, trimetoprim+sulfametoksazol, tetrasiklin, gentamisin ve siprofloksasine karşı duyarlı bulundu. KNS izolatlarında en yüksek direncin penisiline (%34.61) karşı olduğu tespit edilirken (Tablo 2), 5 (%4.81) izolatta ise çoklu antibiyotik direnci gözlemlendi. Söz konusu izolatların 2'sinde beta-laktam+tetrasiklin+aminoglikozid+florokinolon direnci, 3'ünde ise beta-laktam+tetrasiklin+florokinolon direnci birlikte gözlemlendi. Sefoksitine (metisilin) dirençli olan 21 suşun aynı zamanda 19 (%90.48)'u penisilin, 9 (%42.86)'u tetrasiklin, 6 (%28.57)'si seftiofur, 13 (%61.90)'ü siprofloksasin, 2 (%9.52)'si gentamisin ve 2 (%9.52)'si de amoksisilin+klavulanik aside dirençli bulundu (Tablo 3).

Tablo 2. KNS izolatlarının antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarının dağılımı

Antimikrobiyal Madde	S n (%)	I n (%)	R n (%)
Penisilin	68 (65.39)	0	36 (34.61)
Amoksisilin+Klavulanik asit	99 (95.19)	0	5 (4.81)
Sefoksitin	83 (79.81)	0	21 (20.19)
Seftiofur	96 (91.35)	3 (2.88)	5 (5.77)
Trimetoprim+ Sulfametoksazol	104 (100)	0	0
Tetrasiklin	84 (80.77)	4 (3.85)	16 (15.38)
Gentamisin	101 (97.12)	1 (0.96)	2 (1.92)

S: Duyarlı I: Orta Duyarlı R: Dirençli

Tablo 3. Metisiline (Sefoksitin) dirençli KNS izolatlarının (n=21) direnç profilleri

Antimikrobiyal Madde	R	
	n	%
Penisilin	19	90.47
Amoksisilin+Klavulanik asit	2	9.52
Seftiofur	6	28.57
Tetrasiklin	9	42.86
Gentamisin	2	9.52
Siprofloksasin	13	61.90

R: Dirençli

Tartışma

Sığır, koyun, keçi vb. hayvanların meme bezlerinden sentezlenen süt, zengin gıda içeriği sayesinde hem yeni doğan hayvanların hem de insanların beslenmesinde önemli yere sahiptir. İçermiş olduğu yağ, protein, laktoz, vitamin, mineral madde, iz elementleri ve düşük moleköl ağırlıklı besin maddeleriyle oldukça besleyici bir özelliğe sahip olan sütün, mikrobiyal kalite yönünden uygun olarak tüketime sunulması kritik öneme sahiptir (27). Mastitis olguları da sütün hem mikrobiyal hem de fiziksel kalitesini etkileyen en önemli faktördür.

Staphylococcus spp. izolatları süt hayvanlarında klinik ve subklinik mastitis vakalarından en sık izole edilen etkenler olarak bildirilmektedir. Deri ve mukoz membranların doğal florasında bulunabilen KNS izolatlarının mastitisli sığır sütü örneklerinden de sıklıkla izole ve identifiye edildiği belirtilmektedir (9, 28-32).

Aydın'da yapılan bir çalışmada 300 adet mastitisli süt örneğinden 60 adet KNS izolatı elde edildiği ve çalışmada en yüksek oranda izole edilen suşların *S. hyicus* (%33.33), *S. chromogenes* (%26.66) ve *S. epidermidis* (%15) olduğu belirtilmiştir (9). Kenar ve ark. (33) Afyon'da yaptıkları çalışmalarında izole ettikleri KNS suşları arasında *S. epidermidis* izolatlarının (%26.8) diğer türlere oranla daha yüksek olduğunu ve bunu sırasıyla *S. simulans* (%20.8) ve *S. warneri* (%14.9) suşlarının izlediğini bildirmişlerdir. Kore'de yapılan bir çalışmada ise izole edilen 1444 adet KNS suşunun %26.9'u *S. simulans*, %19'u *S. haemolyticus* ve %14.5'i

S. sciuri olarak identifiye edilirken; *S. epidermidis* izolasyonu oranının (%3.3) oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir (34). Frey ve ark. (35), klinik ve subklinik mastitis olgularından elde ettikleri KNS suşlarının sırasıyla *S. xylosus* (%36), *S. chromogenes* (%16.8), *S. sciuri* (%8.9) ve *S. haemolyticus* (%8.4) olduğunu rapor etmişlerdir. Klibi ve ark. (32) 300 adet mastitisli süt örneğinden çoğunlukla *S. xylosus* (%40) identifiye edildiğini, Jimenez Velasquez ve ark. (36) ise *S. haemolyticus* izolasyonu oranının diğer türlere göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.

Sunulan bu çalışmada Van ve yöresinde sığır sütlerinden elde edilen 104 adet KNS izolatının %42.31'i *S. vitulinus*, %15.38'i *S. epidermidis*, %11.54'ü *S. xylosus* ve *S. warneri* olarak identifiye edildi. Diğer çalışmalarda (9, 34, 36) yüksek oranda izole edildiği belirtilen *S. sciuri*, *S. haemolyticus*, *S. chromogenes* ve *S. simulans* suşları bu çalışmada tespit edilemedi. *S. epidermidis* izolasyonu oranının kırk ve ark. (9)'nın bildirdiği ile benzer, Kenar ve ark. (33)'nin bildirdiklerinden daha düşük, Nam ve ark. (34)'nin bildirdiklerinden ise daha yüksek olduğu görüldü. *S. xylosus* suşları ise diğer araştırmaların (32, 35) aksine bu çalışmada daha düşük oranda belirlenirken, *S. warneri* oranının Kenar ve ark. (33)'nin yaptıkları çalışma ile uyumluluk gösterdiği tespit edildi. Yapılan değerlendirmede sığır sütlerinden izole edilen KNS suşlarında baskın tür oranlarının çalışmanın yapıldığı bölgeye göre değişiklik gösterebileceği ve identifikasyon yöntemlerinin de bu farklılıkta rol oynayabileceği düşünüldü.

Mastitis olgularında profilaktik ya da tedavi amaçlı olarak sıklıkla antimikrobiyal maddeler kullanılmaktadır. Bu nedenle bakteriyel etkenlerin çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının periyodik zaman dilimleri içerisinde takip edilmesi, etkin tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi açısından önem arz ettiği gibi ulusal ve uluslararası sörveyans programlarının oluşturulmasına da katkı sağlayacaktır.

Penisilin keşfini takiben, Kirby (37)'nin yapmış olduğu çalışmalarda *Staphylococcus* spp. izolatlarında antimikrobiyal direnç gelişmeye başladığı rapor edilmiştir. Tüm dünyada 1960'lı yıllardan itibaren *Staphylococcus* spp. suşlarında penisilin direncinin oldukça yüksek düzeye ulaştığı bildirilmiştir (38). Söz konusu dirence plazmid ya da kromozomda bulunabilen *blaZ* geni tarafından kodlanan beta-laktamaz enzimi neden olmaktadır (15).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda sığır sütü örneklerinden izole edilen *Staphylococcus* spp. izolatlarında penisilin direnci %47.05-%49.50 oranında belirlenmiştir (28, 29, 39). Buna karşılık KNS izolatlarında ise penisilin direncinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Şeker ve Özenç (40), 146 KNS izolatının %74'ünü, Kenar ve ark. (33) ise 67 KNS izolatının %58.3'ünü penisiline dirençli bulduklarını bildirmişlerdir. Kırkan ve ark. (9) ise 60 KNS izolatının büyük çoğunluğunun (%90) penisiline dirençli olduğunu rapor etmişlerdir.

Kaliwal ve ark. (31) mastitisli sütlerden izole ettikleri 180 KNS suşunun %76.77'sini penisiline karşı dirençli bulmuşlardır. Başka bir çalışmada mastitisli sığır sütlerinden izole edilen 36 KNS suşunun %38.9'unda penisilin direnci belirlenmiştir (36). İsviçre'de yapılan bir çalışmada klinik ve subklinik mastitis vakalarından izole edilen 408 adet KNS izolatının %23.3'ü penisiline dirençli bulunmuştur (35). Bununla birlikte Brezilya'da yapılan bir çalışmada (41) 100 adet KNS suşunun %79'u, Hindistan'da yapılan bir çalışmada (42) 125 KNS suşunun %85.6'sı, Kore'de yapılan çalışmada (34) ise 1444 izolatın yarısı penisiline dirençli bulunmuştur. Benzer şekilde sığırlardan ve bakıcılarından alınan çeşitli örneklerden izole edilen 56 KNS suşunun da penisiline direnç oranının (%82.1) yüksek olduğu belirlenmiştir (43).

Yapılan çalışmalarda (31, 34, 41-43), KNS izolatlarında en yüksek direncin penisiline karşı olduğu belirlenmiş ve benzer şekilde bu çalışmada incelenen 104 adet KNS izolatında da en yüksek direnç oranının (%34.61) penisiline karşı olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada tespit edilen penisilin direncinin, ülkemizde (9, 33, 40) ve diğer ülkelerde yapılan bazı çalışmalarda (31, 34, 41-43) bildirilen direnç oranları ile kıyaslandığında daha düşük olduğu görülmekle birlikte elde edilen sonucun Jimenes Velasquez ve ark. (36) tarafından bildirilen bulgulara benzerlik gösterdiği belirlendi. Çalışmaların yürütüldüğü bölgelerde mastitis görülme sıklığı ile antibiyotik uygulama alışkanlıklarının farklı olmasının sonuçlar arasında farklılık görülmesine neden olabileceğini düşündürdü.

Metisilin, penisiline dirençli stafilokok izolatları tarafından sentezlenen penisilinaz enzimine dirençli bir antibiyotik olup bakterilerde hücre duvarı sentezi için gerekli olan penisilin bağlayan proteinleri (PBP) bloke ederek etkisini göstermektedir (6). KNS suşlarında metisilin direncinin fenotipik karakterizasyonunda; disk difüzyon yöntemiyle sefoksitin inhibisyon zon çapının ve/veya oksasilin MİK değerinin belirlenmesi gerektiği bildirilmektedir (23).

Şeker ve Özenç (40), 146 KNS suşunun %61.6'sında, Kaynarca ve Türkyılmaz (30) 83 KNS suşunun %12.04'ünde, Ünal ve Yıldırım (39) ise sığır sütlerinden izole edilen *Staphylococcus* spp. suşlarının %3.1'inde disk difüzyon yöntemiyle sefoksitine direnç belirlediklerini bildirmişlerdir. Kırcan ve ark. (9) ise KNS suşlarının %73'ünü oksasiline dirençli bulmuşlardır. Jimenes Velasquez ve ark. (36) izole ettikleri 36 KNS suşunun tamamını sefoksitine duyarlı bulurken, başka bir çalışmada 300 adet mastitisli süt örneğinden izole edilen 68 KNS suşunun %29.41'inin sefoksitine dirençli olduğu rapor edilmiştir (32). Hindistan'da yapılan bir başka çalışmada ise 125 KNS suşunun %41.60'ı oksasiline dirençli bulunmuştur (42). Yapılan çalışmalarda izole edilen KNS suşlarında sefoksitin (metisilin) direncinin farklılık gösterdiği gözlenmiştir. Sunulan bu çalışmada da sefoksitin disk difüzyon yöntemiyle incelenen 104 adet KNS suşunun 21 (%20.19)'i metisiline dirençli olduğu saptandı. Araştırmada belirlenen metisilin direnç oranının Şeker ve Özenç (40) ile Klibi ve ark. (32)'nin bildirdiğinden daha

düşük, Kaynarca ve Türkyılmaz (30), Ünal ve Yıldırım (39) ve Jimenes Velasquez ve ark. (36)'nın bildirdiklerinden daha yüksek olduğu görüldü.

KNS izolatlarında folik asit sentezini inhibe ettiği bilinen sulfonamidlere karşı direncin genel olarak düşük (%0-18) olduğu rapor edilmiştir (35, 36, 39, 41, 43). Benzer şekilde sunulan bu çalışmada da izolatların tamamı trimetoprim+sulfametoksazole duyarlı bulundu. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda mastitisli sığır sütü örneklerinden izole edilen KNS suşlarında söz konusu antibiyotiğe karşı direnç oranının daha yüksek (%49-82) bulunduğu bildirilmiştir (33, 40, 42).

Farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda (32-36, 41-43) KNS izolatlarındaki tetrasikline direnç oranlarının da değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada (9) izole edilen KNS suşlarının tamamı tetrasikline duyarlı bulunurken, Kenar ve ark. (33)'nin yaptıkları benzer bir çalışmada direnç oranının oldukça yüksek (%52.3) olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte uluslararası alanda yapılan diğer çalışmalarda da KNS izolatlarında tetrasiklin direncinin %4-64 arasında değiştiği gözlenmiştir (32, 34-36, 41-43). Bu çalışmada ise Van ve yöresinde sığır sütlerinden izole edilen 104 adet KNS suşunun %16'sında tetrasiklin direnci belirlendi ve incelenen izolatlarda tetrasikline karşı direncin çok yüksek olmadığı görüldü.

Sunulan bu çalışmada incelenen 104 adet KNS suşunda trimetoprim+sulfametoksazol'den sonra en düşük direnç oranı gentamisine (%1.92) karşı tespit edildi. Elde edilen sonuçlar Frey ve ark. (35) ve Gizaw ve ark. (43)'nin yaptıkları çalışmalar ile uyumlu bulunurken, diğer araştırmacılar (31, 33-35, 42) tarafından yapılan çalışmalarda KNS izolatlarındaki gentamisin direnç oranının %10-58 arasında değişiklik gösterdiği gözlemlendi.

Kaliwal ve ark. (31) ile Kenar ve ark. (33), KNS izolatlarının yaklaşık %27'sinin siprofloksasine dirençli olduğunu, Singh ve Kumar (42) incelenen 125 adet KNS izolatının %8.80'inin, Gizaw ve ark. (43)'ü ise 56 adet KNS izolatının %3.6'sının siprofloksasine dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada ise izolatların %13.6'sı siprofloksasine dirençli bulundu.

Sonuç olarak, bu çalışmada yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde sığır sütlerinden izole edilen KNS suşlarında penisilin ve metisilin direncinin yüksek olduğu görüldü. İncelenen izolatlarda tetrasiklin ve siprofloksasin direnci %13-16 oranında belirlenirken, gentamisin direncinin oldukça düşük olduğu belirlendi. Süt sığırı yetiştiriciliğinde önemli ekonomik kayıplara neden olan mastitis olgularının koruma ve kontrolünde penisilin grubu antibiyotik kullanımına dikkat edilmesi gerektiği kanısına varıldı. Elde edilen verilerin Veteriner Hekimlik alanında antimikrobiyal duyarlılık izleme programlarının oluşturulmasına katkı sağlayacağı düşünüldü.

Teşekkür: Bu çalışma herhangi bir kurum ya da kuruluş tarafından maddi olarak desteklenmemiştir.

Kaynaklar

- Sasshofer A, Loibl A, Kessler O. Erkankungen bei Schaf und Ziege. 7. Euterentzündungen. Wien Tierarztl Mschr 1987; 4: 125-131.
- Tenhagen BA, Köster G, Wallmann J, Heuwieser W. Prevalence of mastitis pathogens and their resistance against antimicrobial agents in dairy cows in Brandenburg, Germany. J Dairy Sci 2006; 89: 2542-2551.
- Lundberg A, Nyman AK, Aspan A, et al. Udder infections with *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, and *Streptococcus uberis* at calving in dairy herds with suboptimal udder health. J Dairy Sci 2016; 99: 2102-2117.
- Wang Y, Wu CM, Lu LM, et al. Macrolide–lincosamide-resistant phenotypes and genotypes of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine clinical mastitis. Vet Mic 2008; 130: 118-125.
- Quinn PJ, Markey BK, Leonard FC, et al. Veterinary Microbiology and Microbial Disease. 2nd Edition, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2011.
- Samanta I, Bandyopadhyay S. Antimicrobial Resistance in Agriculture. Netherlands: Academic Press, 2020.
- Ünal N. Mastitisli hayvanlardan izole edilen stafilocokların antibiyotik direnci ve hayvanlarda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*. Erciyes Üniv Vet Fak Derg 2012; 9: 221-231.
- Adwan G, Abusafieh D, Aref R, Omar JA. Prevalence of microorganisms associated with intramammary infection in cows and small ruminants in the north of Palestine. IUGNS 2005; 13: 165-173.
- Kırkan Ş, Göksoy EÖ, Kaya O. Identification and antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci from bovine mastitis in the Aydın region of Turkey. Turk J Vet Anim Sci 2005; 29: 791-796.
- Lüthje P, Schwarz S. Antimicrobial resistance of coagulase-negative staphylococci from bovine subclinical mastitis with particular reference to macrolide-lincosamide resistance phenotypes and genotypes. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 966-969.
- Taponen S, Pyörala S. Coagulase-negative staphylococci as cause of bovine mastitis-Not so different from *Staphylococcus aureus*? Vet Mic 2009; 134: 29-36.
- Mariela ES, Yannick DNT, Josee L. Biofilm formation and antimicrobial resistance genes of coagulase-negative staphylococci isolated from cows with mastitis in Argentina. FEMS Microbiol Lett 2017; 364: 1-8.
- Archer GL, Climo MW. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 2231-2237.
- Sawant AA, Sordillo LM, Jayarao BM. A survey on antibiotic usage in dairy herds in Pennsylvania. J Dairy Sci 2005; 88: 2991-2999.
- Jensen SO, Lyon BR. Genetics of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*. Future Microbiol 2009; 4: 565-582.
- Türütoğlu H, Erçelik S, Öztürk D. Antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci isolated from bovine mastitis. Bull Vet Inst Pulawy 2006; 50: 41-45.
- Ünal N, İstanbulluoğlu E. İnsan ve sığır kökenli *Staphylococcus aureus* izolatlarının fenotipik ve genotipik özelliklerinin araştırılması. Ankara Univ Vet Fak Derg 2009; 56: 119-126.
- Macun HC, Pir Yağcı İ, Ünal N, ve ark. Kırıkkale'de belirlenen subklinik mastitisli ineklerde etken izolasyonu ve antibiyotik direnç durumu. Erciyes Üniv Vet Fak Derg 2011; 8: 83-89.
- Tel OY, Keskin O. Subklinik mastitisli ineklerden izole edilen stafilocok suşlarının bazı virulens faktörleri ve antibiyotik direnci. YYU Vet Fak Derg 2011; 22: 17-21.
- Carter GR. Pasteurella, Yersinia and Francisella. In: Diagnostic Procedures in Veterinary Bacteriology and Mycology. 4th Edition, USA: Charles C Thomas 1984: 111-121.
- Koneman EW, Allen SD, Dowel VR, et al. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 3rd Edition, Philadelphia: Lippincott Comp, 1988.
- Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. Am J Clin Pathol 1966; 45: 493-494.
- CLSI. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals. 4th Edition, Pennsylvania: CLSI 2018.
- CLSI. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals approved standard. 2nd Edition, Pennsylvania: CLSI 2002.
- EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. 9th Edition, Switzerland: EUCAST 2019.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 268-281.
- Ünal NR, Besler T. Beslenme Sütün Önemi. 1. Baskı, Ankara: Klasmat Matbaacılık, 2012.
- Sevinti DA, Şahin M. Sığır mastitislerinden izole edilen stafilocok suşlarının beta-laktamaz aktivitesi ve bazı antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının saptanması. Vet Bil Derg 2009; 25: 23-28.
- Çelik A, Solmaz H. Investigation of antibiotic susceptibility and presence of plasmids in staphylococci isolated from cow milk with subclinical mastitis. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi 2010; 21: 141-145.
- Kaynarca S, Türkyılmaz S. Sığır mastitislerinden izole edilen stafilocoklarda metisilin direnci ve slaym pozitifliği. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2010; 16: 567-572.
- Kaliwal BB, Sadashiv SO, Kurjogi MM, Sanakal RD. Prevalence and antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from bovine mastitis. Vet World 2011; 4: 158-161.

32. Klibi A, Maaroufia A, Torres C, Jouini A. Detection and characterization of methicillin-resistant and susceptible coagulase-negative staphylococci in milk from cows with clinical mastitis in Tunisia. *Int J Antimicrob Ag* 2018; 52: 930-935.
33. Kenar B, Kuyucuoğlu Y, Şeker E. Antibiotic susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from bovine subclinical mastitis in Turkey. *Pak Vet J* 2012; 32: 390-393.
34. Nam HM, Lim SK, Kim JM. Antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from bovine mastitis between 2003 and 2008 in Korea. *J Microbiol Biotechnol* 2010; 20: 1446-1449.
35. Frey Y, Rodriguez JP, Thomann A, Schwendener S, Perreten V. Genetic characterization of antimicrobial resistance in coagulase-negative staphylococci from bovine mastitis milk. *J Dairy Sci* 2013; 96: 2247-2257.
36. Jiménez Velásquez SC, Higuera LDT, Arangob JLP. Profile of antimicrobial resistance in isolates of *Staphylococcus* spp. obtained from bovine milk in Colombia. *Rev Argent Microbiol* 2020; 52: 121-130.
37. Kirby WM. Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci. *Science* 1944; 99: 452-453.
38. Blair JE, Carr M. Distribution of phage groups of *Staphylococcus aureus* in the years 1927 through 1947. *Science* 1960; 132: 1247-1248.
39. Ünal N, Yıldırım M. İneklerin süt, meme başı derisi ve burun mukozalarından izole edilen stafilocok türlerinin antibiyotik direnç profilleri. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2010; 16: 389-396.
40. Şeker E, Özenç E. Mastitisli inek sütlerinden izole edilen koagülaz negatif stafilocokların antibiyotik dirençlilikleri. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi* 2010; 21: 107-111.
41. Soares LC, Pereira IA, Pribul BR. Antimicrobial resistance and detection of *mecA* and *blaZ* genes in coagulase-negative *Staphylococcus* isolated from bovine mastitis. *Pesq Vet Bras* 2012; 32: 692-696.
42. Singh B, Kumar R. Antimicrobial susceptibility of coagulase negative *Staphylococci* isolates from suspected cases of bovine subclinical mastitis in parts of Bundelkhand region. *Asian Pac J Health Sci* 2018; 5: 100-107.
43. Gizaw F, Kekeba T, Teshome F. Distribution and antimicrobial resistance profile of coagulase-negative staphylococci from cattle, equipment, and personnel on dairy farm and abattoir settings. *Heliyon* 2020; 6: e03606.