

**SIĞIR MASTİTİSLERİNDE MİNÖR VE MAJÖR
PATOJENLERİN ANTİBİYOTİK
DİRENÇLERİNİN BELİRLENMESİ**

Dr. Öğr. Üyesi Derya OKUYAN

Dr. Fatma POYRAZLI

Arzu ÖZKAN

Öğr. Gör. Kürşat Can ATEŞ

Prof. Dr. Bünyamin SÖĞÜT

yaz

yayınları

SIĞIR MASTİTİSLERİNDE MİNÖR VE MAJÖR PATOJENLERİN ANTİBİYOTİK DİRENÇLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Öğr. Üyesi Derya OKUYAN

Dr. Fatma POYRAZLI

Arzu ÖZKAN

Öğr. Gör. Kürşat Can ATEŞ

Prof. Dr. Bünyamin SÖĞÜT

yaz
yayınları

2026

**Sığır Mastitislerinde Minör ve Majör
Patojenlerin Antibiyotik Dirençlerinin
Belirlenmesi**

Yazar: Dr. Öğr. Üyesi Derya OKUYAN, 0000-0001-6758-8556

Yazar: Dr. Fatma POYRAZLI, 0000-0001-8069-6447

Yazar: Arzu ÖZKAN, 0009-0001-3228-4701

Yazar: Öğr. Gör. Kürşat Can ATEŞ, 0000-0002-4434-8274

Yazar: Prof. Dr. Bünyamin SÖĞÜT, 0000-0002-7644-7226

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8996-35-7

Mayıs 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
1.1. Mastitisin Yaygınlığı ve Sınıflandırılması.....	3
1.2. Mastitise Neden Olan Başlıca Patojenler	6
1.2.1. Sığır stafilokokal mastitisi.....	7
1.2.2. Aureus dışı stafilokoklara bağlı mastitis	13
1.2.3. Sığır streptokokal mastitisi.....	19
1.3. Konakçı Tepkisi ve Patojen Enfeksiyonu.....	24
2. MATERYAL VE METOD	28
2.1. Materyal	28
2.1.1. Örneklerin Toplanması.....	28
2.1.2. Besiyerleri ve Ekim İşlemleri	28
2.2. Metod	29
2.2.1. Bakteri İzolasyonu ve Tanımlama.....	29
2.2.2. Kullanılan Testler	30
3. SONUÇ.....	33
4. TARTIŞMA.....	36
KAYNAKÇA.....	42

**Bu çalışma Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından
desteklenmiştir. Proje Numarası: BAP-22-1003-007.**

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğın sorumluluğın yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

1. GİRİŞ

Süt ve süt ürünleri, dünya genelinde geniş bir nüfus için temel besin kaynakları arasında yer almakta olup, bu ürünlere yönelik artan küresel talep, inek başına süt veriminin yükseltilmesini gerekli kılmaktadır (Lucy, 2001). Süt verimini artırmaya yönelik çalışmalar ağırlıklı olarak genetik seleksiyon ve dengeli, kontrollü besleme stratejileri üzerinde yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte, yüksek süt verimini sınırlayan en önemli faktörlerden biri mastitis ve buna bağlı olarak gelişen meme sağlığı problemleridir (De Vliegher ve ark., 2012). Meme bezinin inflamasyonu ile karakterize edilen mastitis, süt sığırlarında en yaygın görülen hastalıklardan biri olarak tanımlanmaktadır (Ruegg, 2003; Halasa ve ark., 2007; Jamali ve ark., 2018). Ayrıca mastitis etkenlerinin zoonotik özellik göstermesi, bu hastalığı yalnızca hayvan sağlığı açısından değil, aynı zamanda halk sağlığı bakımından da önemli bir risk faktörü hâline getirmektedir (Blum ve ark., 2008; Zouharova & Rysanek, 2008). Mastitis, süt üretiminde azalmaya ve dolayısıyla işletme gelirlerinde ciddi kayıplara yol açmaktadır (Philpot, 2003; Ullah, 2004; Heikkilä ve ark., 2012; Bezman ve ark., 2015; Sánchez-Macías ve ark., 2013; Sánchez-Macías ve ark., 2020). Bu nedenle, süt çiftliklerinde kullanılan antibiyotiklerin yaklaşık %60-70'inin mastitisin önlenmesi ve tedavisine yönelik olduğu

bildirilmektedir (Stevens ve ark., 2016). Bununla birlikte, çiğ sütün hayvan, çevre, ekipman ve kaplardan kaynaklanabilecek kontaminasyon riski taşıması nedeniyle doğrudan tüketimi önerilmemektedir. Bu bağlamda, sütün mikrobiyolojik güvenliğinin sağlanması ve raf ömrünün uzatılması amacıyla pastörizasyon işlemi zorunlu bir uygulama olarak kabul edilmektedir (Abdullah ve ark., 2019).

İnflamasyon, dokuların hasara karşı geliştirdiği biyolojik bir savunma yanıtı olarak tanımlanmaktadır (Jain, 1979). Mastitisin bakteriyel etiolojisinde, *Escherichia coli*, *Streptococcus uberis* ve *Staphylococcus aureus* gibi patojenler meme bezini enfekte ederek hastalığın gelişimine neden olmaktadır (Wellnitz & Bruckmaier, 2012). Mastitise yol açan çok sayıda bakteriyel etken bulunmakla birlikte, koagülaz negatif stafilokoklar (CNS) önemli bir problem grubu olarak öne çıkmaktadır (Vakkamäki ve ark., 2017). Bununla birlikte, bu etkenlerin görülme sıklığı ve enfeksiyon oluşturma kapasiteleri çevresel ve mevsimsel koşullara bağlı olarak değişmekte, dolayısıyla her sürü ya da bölgede baskın patojen olarak bulunmayabilmektedir. Somatik hücre sayısı (SCC), meme sağlığının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan güvenilir bir biyobelirteçtir. Sağlıklı veya enfeksiyondan iyileşmiş ineklerde SCC değerinin 200.000 hücre/mL'nin altında olması beklenirken, 400.000 hücre/mL'nin üzerindeki değerler genellikle meme içi

enfeksiyon varlığına işaret etmektedir (Idriss ve ark., 2013). Mastitis, sütün hem teknolojik özelliklerini hem de hijyenik kalitesini doğrudan etkileyen bir hastalık olup, aynı zamanda ürünün içsel bileşimini de dolaylı biçimde değiştirmektedir (Halasa ve ark., 2007).

Günümüzde mastitis yönetiminde karşılaşılan önemli sorunlardan biri de patojenlerin antimikrobiyal ajanlara karşı geliştirdiği dirençtir. Yapılan çalışmalar, mastitise neden olan izolatların yaklaşık %62'sinin en az bir antibiyotiğe direnç gösterdiğini ortaya koymuştur. Direnç profilleri incelendiğinde, izolatların sıklıkla streptomisin, neomisin, sefaleksine ve penisiline karşı direnç geliştirdiği belirlenmiştir. Özellikle *Streptococcus agalactiae* izolatlarında tüm örneklerin en az bir antimikrobiyal ajana dirençli olması dikkat çekicidir. Benzer şekilde, *Streptococcus uberis* izolatlarının %86'sında ve *Escherichia coli* izolatlarının %79'unda direnç tespit edilmiştir. Bu durum, mastitis tedavisinde antibiyotik etkinliğinin giderek azalmasına ve alternatif yaklaşımlara olan ihtiyacın artmasına neden olmaktadır (Holko ve ark., 2019).

1.1. Mastitisin Yaygınlığı ve Sınıflandırılması

Mastitis, farklı kriterlere göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilen hastalık olup, en yaygın yaklaşım hastalığın

kökenine dayanmaktadır. Bu kapsamda mastitis, çevresel ve bulaşıcı olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Çevresel mastitis, hayvanın bulunduğu ortamdan kaynaklanan mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonları ifade ederken; bulaşıcı mastitis, enfekte hayvanlardan diğerlerine yayılım sonucu ortaya çıkmaktadır (Smith ve ark., 1985; Zehner ve ark., 1986; Klaas & Zadoks, 2018). Çevresel patojenler arasında *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* ve *Streptococcus uberis* sıklıkla yer almaktadır. Bununla birlikte, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus agalactiae* gibi bazı patojenlerin yalnızca bulaşıcı değil, aynı zamanda çevresel kaynaklı olarak da değerlendirilebileceği ileri sürülmüştür (Klaas & Zadoks, 2018). Bu yaklaşım, söz konusu etkenlerin sadece enfekte süt veya sağıım hijyenindeki yetersizliklerle değil; aynı zamanda yataklık materyali, dışkı, idrar ve çevresel kontaminantlar aracılığıyla da bulaşabilmesiyle desteklenmektedir. Ayrıca *Prototheca* türleri genellikle çevresel mastitis etkenleri arasında değerlendirilse de, bu mikroorganizmaların bulaşıcı mı yoksa çevresel mi olduğu konusunda kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır (János ve ark., 2001; Osumi ve ark., 2008).

Çevresel mastitis, çevrede bulunan patojenlerin meme kanalından giriş yaparak meme dokusunu enfekte etmesiyle gelişmektedir (Eberhart, 1984). Bu patojenlerin başlıca kaynağının dışkı olduğu bildirilmiştir (Nemeth ve ark., 1994). Sağımdan sonra meme kanalının 1-2 saat süreyle açık kalabilmesi, bu dönemde meme ucunun çevresel mikroorganizmalara maruz kalmasına neden olmaktadır (Jones, 2006; Smith ve ark., 1985). Nitekim meme içi enfeksiyonların büyük kısmının sağım sırasında veya sonrasında ilk iki saat içinde oluştuğu belirtilmektedir (Idriss ve ark., 2013). Sağım öncesi ve sonrası mikrobiyal kontaminasyon süreçleri de detaylı biçimde ortaya konmuştur (Tançin ve ark., 2006). Mastitis kontrolünde uygulanan meme ucu dezenfeksiyonu ve kuru dönem tedavisi gibi yöntemler, bulaşıcı patojenlere karşı oldukça etkili bulunurken, çevresel etkenlere karşı etkinliklerinin daha sınırlı olduğu bildirilmektedir (King, 1981; Natzke, 1981; Sommerhäuser ve ark., 2003).

Bulaşıcı mastitiste ise en önemli etkenler arasında *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* ve *Streptococcus uberis* yer almaktadır (Sharif ve ark., 2009; Idriss ve ark., 2013; Holko ve ark., 2019; Zigo ve ark., 2019). Bu patojenlerin başlıca rezervuarları meme dokusunun yanı sıra rektal, ruminal ve genital bölgeler olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyon genellikle sağım sırasında, enfekte sütle temas

yoluyla gerçekleşmekte ve bakterilerin meme kanalına girişiyle yayılım göstermektedir (Pettersson-Wolfe ve ark., 2010).

Mastitis ayrıca klinik belirtilere göre klinik ve subklinik formlar şeklinde de sınıflandırılmaktadır. Klinik mastitis, memede kızarıklık, şişlik ve ani başlangıç ile karakterize olup, sütte pıhtı, pul oluşumu veya sulu görünüm gibi belirgin değişikliklere yol açmaktadır. Bu durum çoğu zaman sistemik belirtilerle (iştahsızlık, letarji ve ateş) birlikte görülür (Gruet ve ark., 2001). Somatik hücre sayısı bu vakalarda genellikle normal değerlerin oldukça üzerindedir. Buna karşın subklinik mastitis, görünür semptomların olmamasıyla karakterize edilmesine rağmen süt veriminde azalma ve SCC artışı ile kendini göstermektedir (Ruegg, 2017; Khan & Khan, 2006; Tančin & Uhrinčat', 2014). Subklinik formun klinik mastitise kıyasla 15-40 kat daha yaygın olduğu ve daha uzun süre devam edebildiği bildirilmektedir (Shearer ve Harris, 2003; Seegers ve ark., 2003). Bu nedenle subklinik mastitisin tespiti daha güç olup, enfekte hayvanlar sürü içerisinde patojenlerin yayılmasında önemli bir rezervuar görevi üstlenmektedir.

1.2. Mastitise Neden Olan Başlıca Patojenler

Mastitis etkenleri, kökenlerine göre yapılan sınıflandırmanın yanı sıra, yaygınlıkları ve oluşturdukları klinik tablonun

şiddetine bağlı olarak majör ve minör patojenler şeklinde de değerlendirilmektedir. Bu kapsamda, mastitisin en önemli etkenleri arasında *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve çeşitli streptokok türlerinin yer aldığı bildirilmiştir (Heikkilä ve ark., 2018; Saidani ve ark., 2018). Söz konusu mikroorganizmalar, hastalığın daha ağır seyretmesine neden olan başlıca patojenler olarak kabul edilmektedir. Ayrıca *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* gibi etkenlerin zoonotik özellik göstermesi, bu patojenlerin hayvanlardan insanlara bulaşabilmesi nedeniyle halk sağlığı açısından da önem arz ettiğini ortaya koymaktadır (Zi ve ark., 2018).

1.2.1. Sığır stafilokokal mastitisi

Staphylococcus cinsi, *Staphylococcaceae* ailesi içerisinde yer almakta olup (du Preez, 2000; Bhutto, Murray & Woldehiwet, 2010; Charaya, Sharma, Kumar, Singh & Goel, 2014), memeli ve kuşların burun boşluğu, mukozal yüzeyleri ve deri florasında bulunan fırsatçı komensal veya çevresel mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (Ismail, 2017; Käppeli ve ark., 2019). Bu cins, 60'tan fazla türü kapsamakta olup (du Preez, 2000; Bhutto, Murray & Woldehiwet, 2010; Leelahapongsathon ve ark., 2014), süt sığırlarında mastitis çoğunlukla *Staphylococcus aureus*, koagülaz-negatif stafilokoklar (CNS) ve koagülaz-pozitif ya da

değişken özellik gösteren *S. aureus* dışı stafilocokları içeren NAS grubu tarafından oluşturulmaktadır (Luoreng ve ark., 2018; Mohanty ve ark., 2013; Phuektes ve ark., 2001; Sharma ve ark., 2012; Sudhan ve ark., 2005; Tiwari ve ark., 2008).

Stafilocoklar, mikroskopik olarak üzüm salkımını andıran kümeler hâlinde bulunan, hareketsiz ve fakültatif anaerob kok bakteriler olup; *Staphylococcus saccharolyticus* ve *Staphylococcus aureus* subsp. *anaerobius* gibi istisnalar dışında çoğunlukla bu özellikleri taşımaktadır (Käppeli ve ark., 2019). Biyokimyasal olarak oksidaz negatif, katalaz pozitif ve Gram pozitif özellik gösterirler; koagülaz aktivitesine göre ise pozitif, negatif veya değişken gruplara ayrılabilirler (du Preez, 2000; Käppeli ve ark., 2019; Lam ve ark., 2013). Bu bakteriler çevresel koşullara dayanıklı olup uzun süre canlı kalabilmekte ve genellikle %10 NaCl içeren ortamlarda büyüme yeteneğine sahiptir (Trevisi ve ark., 2014; Twomey ve ark., 2000; Bhutto ve ark., 2010).

Bazı türler, koagülaz (Coa) ve/veya von Willebrand faktör bağlayıcı protein (vWbp) sentezleyerek protrombin ile etkileşime girer ve fibrinojeni fibrine dönüştüren kompleksler oluşturabilir (Loeb, 1903; Viana ve ark., 2010). Bu özellik, özellikle *Staphylococcus aureus* için önemli bir virülans faktörü olup, bu tür majör patojen olarak kabul edilmektedir (Ismail,

2017; Käppeli ve ark., 2019; Verbeke ve ark., 2014). Buna karşın, non-aureus stafilokoklar (NAS) genellikle minör patojenler olarak değerlendirilmektedir (Ismail, 2017; Käppeli ve ark., 2019; Verbeke ve ark., 2014). Bununla birlikte, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus pseudintermedius* ve *Staphylococcus coagulans* gibi bazı koagülaz pozitif türlerin, özellikle evcil hayvanlarda enfeksiyonlara ve nadiren sığırlarda mastitise yol açabildiği bildirilmiştir (Devriese ve ark., 2005; Bannoehr ve ark., 2007; Sasaki ve ark., 2007). Ayrıca *Staphylococcus hyicus* ve *Staphylococcus agnetis* gibi koagülaz değişken türlerin de süt sığırlarında mastitis etkeni olabileceği belirtilmiştir (Sharma ve ark., 2012).

Bunun yanında, *Staphylococcus aureus*'un koagülaz-negatif varyantlarının varlığı da rapor edilmiştir (Akineden ve ark., 2011; Fox ve ark., 1996). Özellikle *Staphylococcus chromogenes*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus haemolyticus* ve *Staphylococcus epidermidis* gibi koagülaz-negatif türlerin, süt sığırlarında subklinik mastitis ve bazı klinik vakalarla ilişkili olduğu giderek daha fazla bildirilmektedir (Mohanty ve ark., 2013; Sharma ve ark., 2012; Wald ve ark., 2019; Pyörälä ve Taponen, 2009).

Non-aureus stafilokoklar, patojenite düzeyi, epidemiyolojik yayılım ve genomik yapı açısından önemli farklılıklar

göstermektedir. Bu nedenle, her bir türün ayrı ayrı tanımlanması ve virülans özellikleri, yayılımı, süt somatik hücre sayısı üzerindeki etkileri ile süt verim kayıplarına katkısının detaylı olarak incelenmesi, bu etkenlere bağlı mastitisin kontrolü açısından kritik önem taşımaktadır.

1.2.1.1. *Staphylococcus aureus* Mastitits

Staphylococcus aureus, dünya genelinde bulaşıcı mastitisin en önemli etkenlerinden biri olarak kabul edilmekte olup (United States Department of Agriculture, 2008; Vidlund ve ark., 2022; Abdi ve ark., 2021), sürü içinde yayılma kabiliyeti, mastitis oluşturma potansiyeli, süt veriminde kayıplara yol açması ve belirgin virülans özellikleri ile öne çıkmaktadır (Smith ve ark., 1998; Campos ve ark., 2022; Zadoks ve ark., 2000; Haveri ve ark., 2005; Vaughn ve ark., 2020; Middleton ve Fox, 2002; Mullarky ve ark., 2001; Fox ve ark., 2005; Atalla ve ark., 2008). Ayrıca bu patojenin meme epitel hücrelerine invazyon yeteneği, enfeksiyonun kalıcılığını artıran önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir (Hensen ve ark., 2000; Côté-Gravel ve Malouin, 2019). Farklı suşlar arasında epidemiyolojik yayılım, patojenite ve klinik etki açısından belirgin farklılıklar bulunduğu da bildirilmektedir (Aarestrup ve ark., 1995; Zadoks ve ark., 2002; Smith ve ark., 2005).

S. aureus kaynaklı mastitis çoğunlukla subklinik seyirli olup yüksek somatik hücre sayısı (SCC) ile karakterize kronik enfeksiyonlara yol açmaktadır (Barkema ve ark., 2006; Sears ve McCarthy, 2003). Bununla birlikte hastalık, nadir görülen ancak ağır seyreden perakut gangrenöz formlardan, daha yaygın olan ve süt veriminde azalma ile ilişkili kronik subklinik tablolara kadar geniş bir klinik spektrum gösterebilmektedir (Taponen ve ark., 2022; Woudstra ve ark., 2023).

Her ne kadar *in vitro* çalışmalar *S. aureus* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlı olabileceğini gösterse de, saha koşullarında tedavi başarı oranlarının beklenenden düşük olduğu sıklıkla bildirilmektedir. Bu durumun başlıca nedenleri arasında patojenin nötrofil aracılı savunma mekanizmalarından kaçabilmesi, meme dokusunda fibrozis oluşturması ve hücre içi yerleşim göstererek antibiyotik etkisinden korunması yer almaktadır (Mullarky ve ark., 2001; Lammers, 2000). Ayrıca meme dokusunda oluşan mikroapseler, antibiyotiklerin enfeksiyon odağına ulaşmasını sınırlandırarak tedavi etkinliğini azaltmaktadır (Petersson-Wolfe ve ark., 2010; Erskine ve ark., 2003). Bu nedenle, *S. aureus* enfeksiyonlarının neden olduğu üretim kayıpları genellikle uzun süreli olup, meme salgı dokusunda kalıcı hasar meydana gelmesi sonucunda süt verimi belirgin şekilde düşmektedir (Zhao ve Lacasse, 2008).

S. aureus'un yalnızca hayvandan hayvana bulaşmakla kalmayıp, belirli süreler boyunca çiftlik ortamında da varlığını sürdürebildiği ifade edilmektedir (Zadoks ve ark., 2011). Özellikle düveler bu patojen için önemli bir rezervuar olarak tanımlanmakta ve ilk laktasyondaki ineklerin %12-15'inin enfekte olabileceği bildirilmektedir. Bu hayvanların çoğu, klinik belirti göstermeksizin tüm laktasyon boyunca enfekte kalabilmekte ve sürü içerisinde yayılım kaynağı oluşturmaktadır. Genel olarak klinik mastitis vakalarının yaklaşık %10-12'sinden *S. aureus* sorumludur (Tenhagen ve ark., 2009). Bununla birlikte, patojenin in vivo tedaviye yanıtı sınırlı olup, çoğu durumda meme dokusunda kalıcılığını sürdürmektedir (Barkema ve ark., 2006). Antibiyotik direnci özellikle penisilin grubu ilaçlara karşı yaygın olmakla birlikte, direnç düzeylerinin yıllara ve coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir (De Oliveira ve ark., 2000; Erskine ve ark., 2002; Makovec ve Ruegg, 2003).

S. aureus kaynaklı mastitisin çoğunlukla subklinik ve kronik seyirli olduğu, ayrıca laktasyonun geç dönemlerinde daha sık ortaya çıktığı bildirilmektedir (Tenhagen ve ark., 2006). Bu durum, geç laktasyon döneminde somatik hücre sayısının arttığını ortaya koyan çalışmalarla uyumludur (Laevens ve ark., 1997; Tančin ve ark., 2007). Ayrıca enfeksiyonun erken laktasyon döneminde, özellikle birinci ve ikinci laktasyonlarda meydana

gelmesi durumunda süt verimi üzerindeki olumsuz etkisinin daha belirgin olduğu ifade edilmektedir (Hertl ve ark., 2014). Benzer şekilde, bazı çalışmalarda en yüksek süt kayıplarının birinci ve üçüncü laktasyonlarda gözlemlendiği, ikinci laktasyonda ise bu etkinin daha sınırlı olduğu rapor edilmiştir.

1.2.2. Aureus dışı stafilocoklara bağlı mastitis

1.2.2.1. Meme bezlerinde minör patojenler/komensaller olarak NAS

Non-aureus stafilocoklar (NAS), koagülaz-negatif türlerin yanı sıra bazı koagülaz pozitif ve değişken stafilocokları da içeren geniş bir bakteri grubunu temsil etmektedir. Bu grup 50'den fazla türü kapsamakla birlikte, yalnızca yaklaşık 15-20 türün sığır meme içi enfeksiyonları (IMI) ile ilişkili olduğu ve en sık izole edilen türler arasında *Staphylococcus chromogenes*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus haemolyticus* ve *Staphylococcus epidermidis* yer almaktadır (Sharma ve ark., 2012; Wald ve ark., 2019; Mohanty ve ark., 2013).

NAS türlerinin izolasyon kaynakları ve yaygınlıkları, örnekleme bölgesine göre değişiklik göstermektedir. Meme ucu derisi ve meme yüzeyinden elde edilen örneklerde çoğunlukla *Staphylococcus chromogenes*, *Staphylococcus simulans*,

Staphylococcus epidermidis ve *Staphylococcus xylosus* baskın olarak bulunurken; süt örneklerinde ise *Staphylococcus chromogenes*, *Staphylococcus haemolyticus* ve *Staphylococcus xylosus* daha sık rapor edilmektedir (Koop ve ark., 2012; Rosa ve ark., 2022; Ruiz-Romero ve ark., 2020; Traversari ve ark., 2019).

Staphylococcus chromogenes özellikle buzağılama döneminde düvelerin meme ucu ve meme derisinde kolonize olurken, ilk laktasyon dönemindeki ineklerin sütünde ve özellikle mastitisli süt örneklerinde yaygın olarak tespit edilmektedir. Buna karşın, *Staphylococcus simulans* genellikle mastitisli süt ile ilişkilendirilmekte ve klinik vakalarda daha sık izole edilmektedir. Ayrıca *Staphylococcus agnetis*, *Staphylococcus hyicus* ile benzer özellikler gösteren koagülaz değişken bir tür olarak tanımlanmıştır. Moleküler çalışmalar, *Staphylococcus simulans*'ın mastitis ile daha güçlü ilişkili olduğunu, buna karşın *Staphylococcus chromogenes*'in daha çok subklinik mastitis ve deri mikrobiyotası ile bağlantılı olabileceğini ortaya koymuştur (Taponen ve ark., 2008; White ve ark., 1989). NAS türleri yalnızca meme dokusu ile sınırlı kalmayıp, meme derisi, burun boşluğu ve meme kanalı gibi farklı anatomik bölgelerde de bulunabilmektedir (Adkins ve ark., 2022). Bu bakteriler genetik çeşitlilikleri nedeniyle farklı patojenite ve virülans özellikleri sergilemekte, bu da süt verimi ve somatik hücre sayısı (SCC) üzerinde türlere özgü etkiler oluşturmaktadır. Ayrıca biyofilm

oluşturabilme yetenekleri sayesinde sağım ekipmanları ve sağımcı elleri üzerinde kolonize olarak sürü içinde yayılım gösterebilmektedirler (Pedersen ve ark., 2021; Silva ve ark., 2022).

Bağışıklık yanıtı açısından değerlendirildiğinde, makrofajlar meme bezindeki doğuştan gelen immünitenin ilk savunma hücreleri olup, ardından nötrofiller enfeksiyon bölgesine göç etmektedir (Mosser ve Edwards, 2008) . Stafilokok türleri inflamatuvar yanıtı tetikleme ve SCC'yi artırma kapasiteleri bakımından farklılık gösterirken, en yüksek artış genellikle *Staphylococcus aureus* ile ilişkilidir. Bununla birlikte, *Staphylococcus chromogenes*, *Staphylococcus hyicus*, *Staphylococcus agnetis*, *Staphylococcus simulans* ve *Staphylococcus xylosus* gibi NAS türlerinin de SCC artışına katkıda bulunabildiği gösterilmiştir (Taponen ve ark., 2022; Supré ve ark., 2011). Bazı NAS türleri düşük veya orta düzeyde SCC artışı ile ilişkili klinik mastitise neden olurken, özellikle *Staphylococcus simulans*'ın diğer NAS türlerine kıyasla daha fazla klinik mastitis vakasına yol açtığı bildirilmiştir (Taponen ve ark., 2006; Jarp, 1991). Ayrıca *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus haemolyticus* gibi türlerin yüksek SCC değerleri ile ilişkili olabileceği de gösterilmiştir (Nyman ve ark., 2018).

İmmün yanıt mekanizmaları açısından, NAS türleri fagositoz ve opsonofagositik öldürülmeye karşı farklı düzeylerde direnç gösterebilmekte, bu durum türler arasında patojenite farklılıklarının temel nedenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, NAS ve *Staphylococcus aureus* arasındaki patojenik mekanizmaların henüz tam olarak aydınlatılmadığı ve bu farklılıkların yeni tanımlanmamış virülans faktörlerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, NAS kaynaklı mastitisin daha iyi anlaşılabilmesi için ileri moleküler ve fonksiyonel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

1.2.2.2. *Escherichia coli*

Çevresel mastitise yol açan başlıca etkenlerden biri olan *Escherichia coli*, özellikle erken laktasyon döneminde meme bezini enfekte ederek ciddi klinik tablolara neden olabilmektedir. Tedavi edilmediği durumlarda enfeksiyonun ölümcül sonuçlar doğurabildiği ve hiperakut formunun mastitise bağlı ölümlerin en yaygın nedenlerinden biri olduğu bildirilmektedir (Burvenich ve ark., 2003; Menzies ve ark., 1995). *E. coli* mastitisinin klinik seyri; enfeksiyonun şiddeti, laktasyon evresi, enerji dengesi, vitamin düzeyi ve aşılama durumu gibi çok sayıda faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir

(Burvenich ve ark., 2003; Lehtolainen, 2004; Suriyasathaporn ve ark., 2000; Zadoks ve ark., 2011). Hastalığın hafif formlarında yalnızca meme ve sütle sınırlı lokal belirtiler gözlenirken, akut vakalarda sistemik etkiler ortaya çıkabilmekte ve durum yaşamı tehdit edici hâle gelebilmektedir (Lehtolainen, 2004). Patojen genellikle alveoler dokuyu derinlemesine invaze etmek yerine meme kanalı ve süt sinüsünde lokalize olmaktadır. Bu nedenle koliform mastitis durumlarında sağım sıklığının artırılması bazı durumlarda yararlı olabilmektedir (Burvenich ve ark., 2003). Ancak orta ve şiddetli vakalarda bu yaklaşımın etkinliği sınırlı olup, bakterinin hızlı çoğalma kapasitesi nedeniyle enfeksiyonun kontrol altına alınması zorlaşmaktadır (Leininger ve ark., 2003).

Meme bezinin *E. coli*'ye karşı temel hücresel savunması, nötrofiller aracılığıyla gerçekleşen fagositoz mekanizmasına dayanmaktadır (Van Werven ve ark., 1997). Nötrofil yanıtının hızı ve etkinliği, bakteri yükünü ve hastalığın şiddetini belirleyen temel faktörler arasındadır. Bu durum, *E. coli*'ye karşı geliştirilen aşuların diğer mastitis etkenlerine kıyasla daha etkili olabilmesini açıklamaktadır (Schukken ve ark., 2011). Ayrıca patojenin laktozu metabolize edebilme ve düşük oksijen koşullarında çoğalabilme yeteneği, meme bezinde hayatta kalmasını kolaylaştırmaktadır. Kuru dönemde ise demir bağlayıcı protein olan laktoferrinin yüksek düzeyde bulunması,

bakteriyel çoğalmayı sınırlayan önemli bir savunma mekanizmasıdır. Bununla birlikte, nötrofil yanıtının geciktiği durumlarda *E. coli* popülasyonunun yaklaşık her 20 dakikada bir iki katına çıkabildiği bildirilmiştir (Kehrli ve Harp, 2001; Hogan ve Smith, 2003).

E. coli'nin hücre duvarında bulunan endotoksinler, patogeneizde kritik rol oynayan başlıca virülans faktörleri olup, meme dokusunda hasara yol açarken aynı zamanda lökosit aktivasyonunu da tetiklemektedir. Yeni enfeksiyonların oluşumunun özellikle kuru dönemde daha sık meydana geldiği ve enfeksiyon riskinin kuru dönem sonrası ilk iki hafta ile doğuma yakın son iki haftada en yüksek düzeye ulaştığı belirtilmektedir (Hogan ve Smith, 2003). Doğumdan önceki son iki haftada gelişen enfeksiyonların çoğu laktasyon dönemine taşınarak klinik mastitise dönüşebilmektedir (Smith ve ark., 1985). Bu enfeksiyonlar genellikle subklinik olarak başlayıp erken laktasyon döneminde klinik tabloya ilerleyebilmekte ve uzun süre devam edebilmektedir (Bradley ve Green, 2000). Nitekim laktasyonun ilk iki ayında görülen klinik mastitis vakalarının büyük bir kısmının kuru dönemde başladığı gösterilmiştir (Smith ve ark., 1985; Bradley ve Green, 2000). Bu bulgular doğrultusunda, etkili bir kuru dönem yönetiminin mastitis kontrol programlarının temel bileşenlerinden biri

olduğu ve hastalığın önlenmesinde kritik rol oynadığı kabul edilmektedir (Tançin ve ark., 2018).

1.2.3. Sığır streptokokal mastitisi

1.2.3.1. *Streptococcus uberis*

Streptococcus uberis'in çevresel bir patojen olarak sınıflandırılması uzun süredir kabul görse de, son çalışmalar bu yaklaşımın tartışmalı olduğunu ve patojenin sürü içinde inekten ineğe bulaşmasının da önemli bir yayılım yolu olabileceğini göstermektedir (Zadoks ve ark., 2003; Davies ve ark., 2016). Bununla birlikte, birçok araştırmacı, hayvanın bulunduğu çevreden izole edilen *Streptococcus uberis*'i çevresel bir etken olarak değerlendirmektedir. *Klebsiella pneumoniae*'ye benzer şekilde bu patojen, özellikle turba ve saman gibi yataklık materyallerinde yaygın olarak bulunur (Ericsson Unnerstad ve ark., 2009). Ayrıca meme derisi ve ağız gibi vücut bölgelerinde de yer alabilmesi, enfekte ve sağlıklı hayvanlar arasındaki temasın—örneğin karşılıklı emmenin—bulaşmada rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Cruz Colque ve ark., 1993).

Streptococcus uberis enfeksiyonlarının çoğu sağımlar arasında gelişmekte olup, bu durum çevresel hijyenin önemini ortaya koymaktadır. Bu nedenle uygun dezenfeksiyon uygulamaları,

barınak temizliği, yataklık materyalin düzenli olarak yenilenmesi ve gübre yönetimi, bu patojene bağlı mastitisin kontrolünde temel stratejiler arasında yer almaktadır. Mera temelli yetiştiricilik sistemlerinde ise meranın kendisi patojen için başlıca rezervuar olarak kabul edilmektedir (Lopez-Benavides ve ark., 2007). Günümüzde maliyet ve erişim sorunları nedeniyle geleneksel yataklık materyallerinin yerine geri dönüştürülmüş gübre katılarının kullanılması, çevresel mastitis vakalarında artış ile ilişkilendirilmiştir (Leach ve ark., 2015).

Mastitisin şiddeti; konak bağışıklık yanıtı, patojen türü ve suş özelliklerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Tassi ve ark., 2013). *Streptococcus uberis* enfeksiyonlarının önemli bir kısmı kuru dönemde ortaya çıkmakta ve çoğunlukla subklinik seyretmektedir (Hughes, 1999). Ancak bu enfeksiyonlar, sonraki laktasyon döneminde akut mastitis tablolarına dönüşebilmektedir (Bramley ve Dodd, 1984). Laktasyon sırasında teşhis edilen mastitis vakalarının önemli bir bölümünün kuru dönemde başladığı da bildirilmektedir (Wilkinson, 2003). İlginç olarak, kuru dönemdeki ineklerden elde edilen makrofajların daha aktif olmasına rağmen, enfeksiyonların yine de bu dönemde sık görülmesi, patojenin konak savunma mekanizmalarını aşabilme yeteneğine işaret etmektedir (Denis ve ark., 2006). Ayrıca genç ineklerde (ilk ve

ikinci laktasyon) iyileşme oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Samson ve ark., 2016).

Enfeksiyonun ilerleyen aşamalarında, *Streptococcus uberis* alveolar dokuda hasara ve fibrozise yol açarak, *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarına benzer patolojik değişiklikler oluşturabilmektedir. Bu durum, bazı vakalarda antibiyotik tedavisine yanıtın neden sınırlı olduğunu açıklayabilir (Milne ve ark., 2005). Buna karşın, bazı araştırmalar çevresel patojenlerin neden olduğu mastitisin antibiyotik tedavisine genellikle iyi yanıt verdiğini de bildirmektedir (Pyörälä, 2009). Enfeksiyon süresi oldukça değişken olup çoğu vaka 16–46 gün arasında iyileşirken (Todhunter ve ark., 1995; McDougall ve ark., 2004), bazı durumlarda bu süre aylar boyunca devam edebilmektedir (Lam, 1996; Watt, 1999). Özellikle kalıcı enfeksiyonlarda, başarılı tedavi sonrasında yeniden enfeksiyon riskinin arttığı ve bu durumun *Staphylococcus aureus* mastitisinde de benzer şekilde gözlemlendiği bildirilmiştir (Zadoks ve ark., 2001).

1.2.3.2. *Streptococcus agalactiae*

Streptococcus agalactiae'nin sürüler arasında yayılımında sağımlı personelinin önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (Lyhs ve ark., 2016). Nitekim mastitis vakalarından ve insan enfeksiyonlarından elde edilen suşların karşılaştırıldığı

çalışmalarda, bu izolatlar arasında anlamlı düzeyde genetik benzerlikler saptanmış; yaklaşık %58 oranında benzerlik ve kümelenme analizlerinde %70'e varan genetik yakınlık bildirilmiştir (Martinez ve ark., 2000). Bununla birlikte, insan kaynaklı suşlarla oluşan enfeksiyonların kendiliğinden iyileşme olasılığının, hayvandan hayvana bulaşan suşlara kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Jensen, 1982). Buna karşılık, sürü içinde yayılan suşlarda spontan iyileşme oranı oldukça düşüktür (Wilson ve ark., 1999). Ayrıca, ilk laktasyondaki genç ineklerin bulaşıcı patojenlere karşı daha dirençli olduğu da gösterilmiştir (Goli ve ark., 2012). *Streptococcus agalactiae* enfeksiyonları genellikle uzun süre belirti vermeden memede kalabilmekte ve bu durum enfekte hayvanların fark edilmeden sürü içinde rezervuar görevi görmesine yol açmaktadır (Merl ve ark., 2003). Bu özellik, hastalığın kontrolünü zorlaştıran önemli bir faktördür.

Staphylococcus aureus ve diğer bulaşıcı mastitis etkenlerinden farklı olarak, *Streptococcus agalactiae* meme dokusu dışında çoğalma yeteneğine sahip değildir; ancak sağıcı personelinin ellerinde, sağıcı ekipmanlarında ve meme yüzeyinde kısa süreli olarak canlılığını koruyabilmektedir. Bu kısa süreli kontaminasyon bile sağıcı sırasında patojenin sağlıklı hayvanlara aktarılması için yeterli olmaktadır. Sürü hijyeninin iyi düzeyde olması dahi, enfekte hayvanların karantina

uygulanmadan sürüye dahil edilmesi durumunda bulaş riskini tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Bu nedenle *Streptococcus agalactiae*, yüksek bulaşıcılığı, hızlı yayılım kapasitesi ve çoğu zaman belirti vermeden ilerleyen enfeksiyon seyri ile dikkat çeken önemli bir mastitis etkeni olarak değerlendirilmektedir (Keefe, 1997).

1.2.3.3. *Streptococcus dysgalactiae*

Streptococcus dysgalactiae'nin mastitis etkeni olarak sınıflandırılması konusunda görüş birliği bulunmamakla birlikte, bu patojenin hem bulaşıcı hem de çevresel özellikler gösterebileceği ifade edilmektedir (Fox ve Gay, 1993). Bununla uyumlu olarak, bu bakterinin meme bezi başta olmak üzere rumen, dışkı, yataklık materyalleri ve ahır ortamı gibi çok farklı ekolojik nişlerde bulunabildiği bildirilmiştir (Khan ve Khan, 2006). Ayrıca *Streptococcus dysgalactiae* yalnızca memeden değil; ağız, bademcikler ve vajina gibi çeşitli anatomik bölgelerden de izole edilebilmekte, bu da patojenin yayılım yollarının oldukça geniş olduğunu göstermektedir (Cruz Colque ve ark., 1993; Schalm ve ark., 1971). Enfeksiyonun, sürüde daha önce görülmemiş olsa dahi özellikle kuru dönemde ortaya çıkabilmesi, bu etkenin epidemiyolojik açıdan önemini artırmaktadır (Bramley ve Dodd, 1984).

Süt sığırcılığı işletmelerinde *Streptococcus dysgalactiae* varlığı önemli bir sorun olarak değerlendirilmektedir; zira bu patojenin neden olduğu mastitis çoğunlukla akut inflamatuvar yanıt ile karakterizedir (Rantamäki ve Müller, 1995). Enfeksiyonun kaynağı genellikle çevresel olmakla birlikte, nadir durumlarda eşek arıları ve sinekler gibi böcek vektörleri aracılığıyla da bulaşabileceği bildirilmiştir (Yeruham ve ark., 2002). Ancak bu tür vektör kaynaklı bulaşmaların çoğunlukla yaz ayları ile sınırlı olduğu ifade edilmektedir. Patojenin virülansı, konak savunma mekanizmalarını aşabilen enzim ve toksin üretme kapasitesi ile ilişkilidir. *Streptococcus dysgalactiae* tarafından salgılanan bu faktörler, konak organizmanın spesifik olmayan bağışıklık yanıtını baskılayarak enfeksiyonun yerleşmesini ve ilerlemesini kolaylaştırmaktadır (Brubaker, 1985). Bu özellikler, söz konusu patojenin mastitis patogenezindeki önemini ve kontrolünün gerekliliğini ortaya koymaktadır.

1.3. Konakçı Tepkisi ve Patojen Enfeksiyonu

Meme bezinin patojenlere karşı ilk savunma hattını meme ucu ve meme ucu kanalı oluşturmaktadır. Düz kaslardan oluşan sfinkter yapısı, hem sütün dışarı kaçmasını engelleyen hem de mikroorganizmaların girişini sınırlayan önemli bir fiziksel bariyer görevi görmektedir. Meme ucu kanalı, sağımdan

yaklaşık 30 dakika ile iki saat arasında keratin ile zenginleşmiş çok katlı skuamöz epitel tarafından doldurulmakta; bu süre zarfında kanalın açık kalması ise çevrede bulunan bakterilerin içeri girmesi için kritik bir fırsat oluşturmaktadır (Burvenich ve ark., 2003). Keratin yapısı, içerdiği yağ asitleri ve lifli proteinler sayesinde antimikrobiyal özellik göstermekte; bu proteinler patojenlere elektrostatik olarak bağlanarak hücre duvarlarını zayıflatmakta ve ozmotik dengenin bozulması sonucu bakteriyel lizise neden olmaktadır (Burvenich ve ark., 2003; Capuco ve ark., 1992). Meme ucunun koruyucu kapasitesi; kanal uzunluğu ve çapı, keratin miktarı ve sağlabilirlik gibi fiziksel ve fizyokimyasal özelliklere bağlı olarak değişmektedir (Tançin ve Uhrinčať, 2014; Shearer ve Harris, 2003). Bu bariyerleri aşabilen patojenler ise meme bezinde enfeksiyon sürecini başlatabilmektedir.

İkinci savunma hattını konağın bağışıklık sistemi oluşturmaktadır. Mastitisin şiddeti büyük ölçüde konağın immün yanıtına ve genetik yatkınlığına bağlı olmakla birlikte, patojenin virülans özellikleri de hastalık seyrinde belirleyici rol oynamaktadır (Burvenich ve ark., 2003; Fernandes ve ark., 2011). Patojen kaynaklı faktörler arasında tür, suş özellikleri, virülans ve inokulum miktarı yer alırken; konak faktörleri arasında yaş, laktasyon dönemi, doğum sayısı, bağışıklık durumu, stres ve

aşılama düzeyi sayılmaktadır (Bradley ve ark., 2015; Schwarz ve ark., 2010; Giraudo ve ark., 1997).

Bağışıklık sisteminin erken yanıtı, hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla mikrobiyal yapıların tanınması ve buna eşlik eden akut faz proteinleri ile sitokinlerin salınımı ile şekillenmektedir (Schukken ve ark., 2011; Aitken ve ark., 2011). Bu yanıt, etken mikroorganizmanın türüne göre farklılık gösterebilmektedir (Bannerman, 2009). Örneğin, *Escherichia coli* gibi Gram negatif bakteriler, Gram pozitif etkenlere kıyasla daha yüksek immünoglobulin G (IgG) düzeyleri ve laktat dehidrogenaz aktivitesi ile ilişkilendirilmektedir (Hernández-Castellano ve ark., 2017). Bu durum, laktat dehidrogenazın somatik hücre sayısı ile birlikte kullanıldığında, farklı bakteri gruplarının ayırt edilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.

Günümüzde mastitis tedavisi çoğunlukla antibiyotik kullanımına dayanmakta olup, bu tedavilere sıklıkla prednizolon gibi glukokortikoidler de eklenmektedir (Sipka ve ark., 2013). Bu ajanlar, kan-süt bariyerinin bütünlüğünü destekleyerek süt kalitesinin korunmasına katkıda bulunurken (Wall ve ark., 2016), aynı zamanda glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak proinflamatuvar sitokin üretimini baskılayabilmekte ve immün hücrelerin inflamasyon bölgesine göçünü modüle

edebilmektedir (Schukken ve ark., 2011). Ancak prednizolonun, süt içindeki immünooglobulin G düzeyini azaltarak lokal bağışıklığı zayıflatabileceği de bildirilmektedir; bu nedenle tedavide hem yararlı hem de sınırlayıcı etkileri bulunmaktadır (Wall ve ark., 2016). Ayrıca yüksek doz Oksitosin uygulamalarının kan-süt bariyerini geçirgen hâle getirebildiği ve özellikle lipopolisakkarit kaynaklı mastitis durumlarında bu etkinin arttığı gösterilmiştir (Wall ve ark., 2016). Bu durum, bazı subklinik mastitis vakalarında terapötik açıdan avantaj sağlayabilmektedir.

Sonuç olarak, mastitis gelişebilmesi için patojenin yalnızca meme dokusuna giriş yapması yeterli olmayıp, aynı zamanda konak savunma mekanizmalarını aşarak çoğalabilmesi gerekmektedir (Saidani ve ark., 2018). Mastitis etkenleri virülans düzeyleri açısından farklılık gösterdiği gibi, konak organizmanın bu etkenlere karşı geliştirdiği yanıtlar da değişkenlik göstermektedir. Bu etkileşim, hastalığın ortaya çıkışı ve şiddetinin belirlenmesinde temel rol oynamaktadır (Fernandes ve ark., 2011; Bradley ve ark., 2015).

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Materyal

2.1.1. Örneklerin Toplanması

Bu çalışmanın materyalini, Balıkesir ili Susurluk ilçesinde faaliyet gösteren süt sığırcılığı işletmelerinden elde edilen mastitisli süt örnekleri oluşturmuştur. Çalışma kapsamında, klinik veya subklinik mastitis bulguları gösteren ineklerden aseptik koşullar altında toplam 200 adet süt örneği toplanmıştır. Örnek alımı sırasında meme uçları öncelikle temizlenmiş ve %70 etil alkol ile dezenfekte edilmiştir. İlk süt akışı uzaklaştırıldıktan sonra, steril tüplere yaklaşık 10–15 mL süt örneği alınmıştır.

Toplanan örnekler, soğuk zincir koşulları korunarak (4 °C) laboratuvara taşınmış ve mümkün olan en kısa sürede analiz edilmiştir. Analiz öncesinde örnekler vortex cihazı ile homojenize edilerek mikrobiyolojik incelemeye hazır hâle getirilmiştir.

2.1.2. Besiyerleri ve Ekim İşlemleri

Bakteriyel izolasyon amacıyla MacConkey Agar, CNA Agar, Edwards Medium ve Blood Agar kullanılmıştır. Besiyerleri üretici firma talimatlarına uygun şekilde hazırlanmış ve steril koşullarda 4 gözlü petri kaplarına dökülmüştür.

Homojenize edilen süt örneklerinden steril öze yardımıyla alınan örnekler, ilgili besiyerlerinin yüzeyine çizgi ekim yöntemi ile inoküle edilmiştir. Ekim yapılan plaklar, 37 °C'de aerobik koşullarda 24-48 saat süreyle inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda gelişen koloniler makroskopik olarak (renk, şekil, hemoliz özellikleri) değerlendirilmiş, ardından saf koloni elde etmek amacıyla alt kültür işlemleri gerçekleştirilmiştir.

Kanlı agarda saf kültür elde edilen koloniler, Gram boyama ve temel biyokimyasal testler kullanılarak standart tanımlama şemalarına göre identifiye edilmiştir. Selektif besiyerlerinde gelişen koloniler ise kanlı agar referans alınarak karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

2.2. Metod

2.2.1. Bakteri İzolasyonu ve Tanımlama

Mikroorganizmaların izolasyonu ve tanımlanmasında klasik mikrobiyolojik yöntemler kullanılmıştır.

Escherichia coli izolasyonu için MacConkey ve kanlı agarda 37 °C'de 18-24 saat inkübasyon sonrası gelişen laktoz pozitif (pembe renkli) koloniler değerlendirilmiştir. Koloniler

makroskopik ve mikroskopik özellikleri açısından incelenmiş ve biyokimyasal testlerle doğrulanmıştır.

Streptococcus türlerinin izolasyonu için kanlı agar, Edwards besiyeri ve CNA agar kullanılmıştır. 24-48 saatlik inkübasyon sonrası gelişen küçük, şeffaf ve parlak koloniler seçilmiş; Gram boyama ve katalaz testi uygulanarak identifikasyon yapılmıştır.

Staphylococcus türleri, kanlı agar ve CNA besiyerlerinde gelişen koloniler arasından seçilmiş; şüpheli koloniler koagülaz testine tabi tutularak Staphylococcus aureus ve koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) ayrımı yapılmıştır.

2.2.2. Kullanılan Testler

2.2.2.1. Gram Boyama

Bakterilerin hücre duvarı yapısına göre sınıflandırılması amacıyla Gram boyama yöntemi uygulanmıştır. Şüpheli kolonilerden alınan örnekler fizyolojik tuzlu su ile lam üzerinde yayılmış, kurutulmuş ve alevden geçirilerek fikse edilmiştir. Preparatlar sırasıyla kristal viyole (1 dk), lugol (1 dk), %96 etil alkol (10-15 sn) ve safranin (30 sn) ile boyanmıştır. Boyama sonrası preparatlar mikroskop altında incelenmiş ve bakteriler Gram pozitif veya Gram negatif olarak değerlendirilmiştir.

2.2.2.2. Katalaz Testi

Stafilokok ve streptokokların ayırımında katalaz testi uygulanmıştır. Koloniler lam üzerine alınarak üzerine %3'lük hidrojen peroksit (H_2O_2) damlatılmıştır. Kabarcık oluşumu katalaz pozitiflik, kabarcık oluşmaması ise negatiflik olarak değerlendirilmiştir.

2.2.2.3. Koagülaz Testi

Koagülaz testi, *Staphylococcus aureus* ile koagülaz negatif stafilokokların ayırımında kullanılmıştır. Koloniler fizyolojik tuzlu su ile süspanse edilmiş, üzerine taze plazma eklenmiş ve pıhtılaşma oluşumu gözlemlenmiştir. Pıhtı oluşumu pozitif sonuç olarak değerlendirilmiştir.

2.2.2.4. Oksidaz Testi

Gram negatif bakterilerin oksidaz aktiviteleri oksidaz diskleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Disk üzerine sürülen bakteri kolonilerinde 25-30 saniye içerisinde mor renk oluşumu pozitif, renk değişiminin olmaması negatif sonuç olarak kabul edilmiştir.

2.2.2.5. İndol Testi

İndol üretimini belirlemek amacıyla bakteriler indol besiyerine ekilmiş ve 37 °C'de 5 gün inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası indol ayıracı eklenmiş ve üst tabakada kırmızı renk oluşumu pozitif olarak değerlendirilmiştir.

2.2.2.6. Antibiyotik Duyarlılık Testi

İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları, Clinical and Laboratory Standards Institute kriterlerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir (CLSI, 2017). Bu amaçla bakteriler %0,9 NaCl çözeltisi içinde 0,5 McFarland standardına ($\approx 1 \times 10^8$ kob/mL) ayarlanmıştır.

Hazırlanan süspansiyonlar steril eküvyon yardımıyla Mueller Hinton Agar yüzeyine yayılmış ve ardından antibiyotik diskleri yerleştirilmiştir. Kullanılan antibiyotikler arasında Neomisin-Basitrasin-Tetrasiklin (NBT70C), Cefapirin (CPR30C), Amoksisilin-klavulanik asit (30 µg), Penisilin (10 IU), Tetrasiklin (30 µg), Klindamisin (2 µg), Kanamisin (30 µg) ve Sefalotin (30 µg) yer almıştır. Plaklar 37 °C'de 18-24 saat inkübe edilmiş, inkübasyon sonrası oluşan inhibisyon zon çapları milimetrik olarak ölçülmüş ve CLSI standartlarına göre duyarlı, orta duyarlı veya dirençli olarak sınıflandırılmıştır.

3. SONUÇ

Bu çalışmada, Balıkesir ili Susurluk ilçesinde bulunan süt sığırları işletmelerinden seçilen toplam 200 inek, California Mastitis Test kullanılarak mastitis yönünden taranmıştır. Tarama sonucunda 179 ineğin CMT pozitif olduğu belirlenmiş ve bu hayvanlardan aseptik koşullarda süt örnekleri alınarak mikrobiyolojik analizlere tabi tutulmuştur.

Laboratuvara ulaştırılan süt örnekleri, homojenizasyon işleminin ardından Blood Agar, MacConkey Agar, CNA Agar ve Edwards Medium üzerine ekilmiş ve 37°C'de 24-48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası gelişen koloniler makroskopik özelliklerine göre değerlendirilmiş, ardından Gram boyama ve biyokimyasal testler ile identifikasyonları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, süt örneklerinden izole edilen mikroorganizmaların %83'ünün Gram pozitif, %12'sinin Gram negatif olduğu belirlenmiş; örneklerin %5'inde ise etken mikroorganizma tanımlanamamıştır. Bu bulgular, mastitis etkenlerinin büyük çoğunluğunun Gram pozitif bakterilerden oluştuğunu gösteren literatür verileri ile uyumludur.

Toplam 128 bakteriyel izolatın tür düzeyinde dağılımı incelendiğinde; *Staphylococcus aureus*: 41 izolat (%32), *Streptococcus uberis*: 14 izolat (%10,9), *Streptococcus spp.*: 31 izolat (%24,2), *Escherichia coli*: 27 izolat (%18,75), Koagülaz

negatif stafilokoklar (CNS): 15 izolat (%11,71) olarak tespit edilmiştir. Bu dağılım, özellikle *Staphylococcus aureus*'un mastitis etkenleri arasında baskın rol oynadığını ortaya koymaktadır.

İzolasyon sürecinde kullanılan besiyerlerinin performansı değerlendirildiğinde; *Staphylococcus aureus* izolatlarının tamamının (%100) kanlı agar ve CNA besiyerinde ürediği gözlenmiştir. *Streptococcus* türlerinin tamamı kanlı agar ve CNA'da üreme göstermiş, ayrıca izolatların %88,3'ünün Edwards besiyerinde karakteristik koloni oluşturduğu belirlenmiştir. *Escherichia coli* izolatlarının MacConkey agarda laktoz fermentasyonu sonucu pembe renkli koloniler oluşturduğu gözlenmiştir.

Kanlı agarda hemolitik özellikler incelendiğinde, özellikle *S. aureus* ve bazı streptokok türlerinde belirgin hemoliz zonlarının olduğu tespit edilmiştir. Gram boyama sonuçlarına göre Gram pozitif koklar (*Staphylococcus* ve *Streptococcus* spp.) ile Gram negatif basiller (*E. coli*) ayırt edilmiştir. Katalaz testi sonucunda *Staphylococcus* türleri katalaz pozitif, *Streptococcus* türleri ise katalaz negatif olarak belirlenmiştir. Koagülaz testi ile *Staphylococcus* izolatları arasında *Staphylococcus aureus* (koagülaz pozitif) ve CNS (koagülaz negatif) ayrımı yapılmıştır. Oksidaz testinde Gram negatif izolatların büyük çoğunluğunun

oksidaz negatif olduğu belirlenmiştir. İndol testi sonucunda *E. coli* izolatlarının büyük kısmının indol pozitif olduğu saptanmıştır.

Antibiyotik duyarlılık testleri, Clinical and Laboratory Standards Institute kriterlerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile Mueller Hinton Agar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada kullanılan antibiyotik diskleri: Seftiofur, Spiramisin, Florfenikol, Amoksisilin, Oksitetrasiklin, Sefprozil, Amoksisilin-klavulanik asit, Marbofloksasin, Neomisin/Basitrasin/Tetrasiklin kombinasyonu ve Sefkinom'dur. Elde edilen bulgular genel olarak şu eğilimleri göstermiştir: *Staphylococcus aureus* izolatlarının önemli bir kısmı penisilin ve tetrasiklin grubu antibiyotiklere karşı direnç gösterirken, seftiofur ve florfenikole karşı daha yüksek duyarlılık sergilemiştir. *Escherichia coli* izolatlarında özellikle amoksisilin ve oksitetrasikline karşı direnç gözlenmiş, marbofloksasin ve seftiofura karşı ise daha yüksek duyarlılık belirlenmiştir. *Streptococcus spp.* izolatlarının çoğu beta-laktam antibiyotiklere duyarlı bulunmuş, ancak bazı izolatlarda çoklu antibiyotik direnci saptanmıştır. CNS izolatlarının antibiyotik duyarlılık profillerinin heterojen olduğu ve bazı suşların çoklu direnç gösterebildiği belirlenmiştir.

Elde edilen bulgular, mastitis etkenleri arasında Gram pozitif bakterilerin baskın olduğunu ve özellikle *Staphylococcus aureus*'un en yaygın patojen olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca antibiyotik direnç profillerinin değişkenlik göstermesi, mastitis tedavisinde uygun antibiyotik seçiminin önemini vurgulamaktadır. Sonuçlar, literatürde bildirilen verilerle uyumlu olup, hem bulaşıcı hem de çevresel patojenlerin birlikte rol oynadığı karma bir mastitis etiyolojisini desteklemektedir. Bu durum, mastitis kontrolünde hijyen uygulamaları, sürü yönetimi ve antibiyotik kullanım stratejilerinin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, klinik mastitisli süt örneklerinden izole edilen bakteriyel etkenler ve bu etkenlerin antibiyotik duyarlılık profilleri kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, mastitis etiyolojisinde hem bulaşıcı hem de çevresel patojenlerin birlikte rol oynadığını ve özellikle *Escherichia coli* ile *Staphylococcus aureus*'un başlıca etkenler arasında yer aldığını ortaya koymaktadır. Bu durum, mastitisin multifaktöriyel doğasını vurgulayan literatür verileri ile uyumludur (Burvenich ve ark., 2003; Zadoks ve ark., 2011).

Çalışmamızda *Escherichia coli* önemli bir çevresel patojen olarak öne çıkmış olup, özellikle erken laktasyon döneminde enfeksiyon oluşturma eğilimi göstermesi ve hızlı çoğalma kapasitesi nedeniyle ciddi klinik tablolara yol açabilmesi literatürde de vurgulanmaktadır (Burvenich ve ark., 2003; Lehtolainen, 2004). Elde edilen antibiyogram sonuçlarına göre, *E. coli* izolatlarının %16,3'ünün çoklu antibiyotik direnci göstermesi, çevresel mastitis etkenlerinde giderek artan direnç problemini desteklemektedir. Bununla birlikte, Marbofloksasinin en etkili ajanlardan biri olarak belirlenmesi, florokinolon grubu antibiyotiklerin bu patojene karşı yüksek etkinliğini bildiren çalışmalarla uyumludur. Nitekim, Mohanty ve ark. Levofloksasinin (%96,66) ve kloramfenikolün (%90) *E. coli*'ye karşı yüksek etkinlik gösterdiğini bildirmiştir (Mohanty ve ark., 2013). Benzer şekilde, mandalardan izole edilen *E. coli* suşlarının kloramfenikole %94,59 oranında duyarlı olduğu da rapor edilmiştir (Charaya ve ark., 2014). Bu farklılıklar, bölgesel antibiyotik kullanım alışkanlıkları ve direnç gelişimi ile açıklanabilir.

Staphylococcus aureus ise çalışmamızda en sık izole edilen patojen olup, bulaşıcı mastitisin başlıca etkenlerinden biri olarak literatürde geniş şekilde tanımlanmaktadır (Zadoks ve ark., 2000; Barkema ve ark., 2006). Bu patojenin meme epitel hücrelerine invazyon yeteneği, biyofilm oluşturma kapasitesi ve

immün sistemden kaçabilme mekanizmaları nedeniyle tedavisinin zor olduğu bilinmektedir (Mullarky ve ark., 2001; Lammers, 2000). Çalışmamızda elde edilen bulgular da bu durumu desteklemekte olup, *S. aureus*'un antibiyotik tedavisine sınırlı yanıt verdiği gözlenmiştir. Literatürde de *S. aureus* kaynaklı mastitis vakalarında antibiyotik tedavisinin sıklıkla başarısız olduğu bildirilmektedir (Luoreng ve ark., 2018).

Antibiyotik duyarlılık sonuçlarımız, Neomisin/Basitrasin/Tetrasiklin kombinasyonu, Marbofoksasin ve Spiramisinin *S. aureus* üzerinde daha etkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, farklı çalışmalarda bu patojenin Enrofloksasin, Siprofloksasin, Levofloksasin (%88,23), Gentamisin (%100) ve Eritromisin (%100) gibi antibiyotiklere daha yüksek duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (Ismail, 2017; Uppal ve ark., 1994). Bu farklılıklar, suşlar arası genetik varyasyonlar ve bölgesel antibiyotik kullanımına bağlı seleksiyon baskısı ile açıklanabilir. Ayrıca, *S. aureus*'un sürü içinde yayılım hızının yüksek olması ve kronik enfeksiyonlara yol açması, sürü yönetimi ve hijyen uygulamalarının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır (Sharma ve ark., 2012).

Çalışmamızda izole edilen bir diğer önemli etken olan *Streptococcus uberis*, hem çevresel hem de bulaşıcı özellikler gösterebilen bir patojen olarak dikkat çekmektedir. Literatürde

bu etkenin klinik mastitis vakalarının %14-26'sından sorumlu olduğu bildirilmektedir (Käppeli ve ark., 2019). Ayrıca kuru dönemde gelişen enfeksiyonların laktasyon döneminde klinik mastitise dönüştüğü bilinmektedir (Bramley ve Dodd, 1984). Çalışmamızda bu patojenin belirli bir oranda izole edilmesi, özellikle çevresel hijyen ve kuru dönem yönetiminin önemini desteklemektedir. Phuektes ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *S. uberis* izolatlarının sefaleksine ve vankomisine %100 duyarlı olduğu bildirilmiştir (Phuektes ve ark., 2001). Bununla birlikte, diğer çalışmalarda streptokok türlerinin kloramfenikol, tetrasiklin ve florokinolon grubu antibiyotiklere yüksek duyarlılık gösterdiği belirtilmiştir (Ismail, 2017; Verbeke ve ark., 2014; De Vliegher ve ark., 2012).

Çalışmamızda ayrıca koagülaz negatif stafilokoklar (NAS) gibi minör patojenlerin de belirli oranlarda izole edilmesi, bu etkenlerin giderek artan önemini göstermektedir. NAS türlerinin genellikle daha düşük virülansa sahip olmaları nedeniyle antibiyotik direnci geliştirme olasılıklarının majör patojenlere göre daha düşük olabileceği düşünülmektedir. Ancak son yıllarda bu etkenlerin subklinik mastitis vakalarında önemli rol oynadığı ve somatik hücre sayısını artırarak süt kalitesini olumsuz etkilediği bildirilmektedir (Pyörälä ve Taponen, 2009).

Mastitisin patogeneğinde yalnızca patojenin varlığı değil, aynı zamanda konak savunma mekanizmalarının etkinliği de belirleyici rol oynamaktadır. Meme ucunun fiziksel bariyer özellikleri ve keratin tabakasının antimikrobiyal etkisi, enfeksiyonun önlenmesinde kritik öneme sahiptir (Burvenich ve ark., 2003; Capuco ve ark., 1992). Bununla birlikte, bu bariyerlerin aşılması durumunda konağın bağışıklık yanıtı devreye girmekte ve hastalığın şiddeti büyük ölçüde bu yanıtın etkinliğine bağlı olmaktadır (Schukken ve ark., 2011; Bannerman, 2009). Özellikle Gram negatif bakterilerin, Gram pozitif etkenlere kıyasla daha güçlü inflamatuvar yanıt oluşturduğu ve daha ciddi klinik tablolarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Hernández-Castellano ve ark., 2017).

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular, mastitisin etiyolojisinin oldukça karmaşık olduğunu ve hem patojen özellikleri hem de konak faktörlerinin hastalık seyrini belirlediğini göstermektedir. Antibiyotik direnç profillerinin bölgesel farklılıklar göstermesi, tedavi protokollerinin lokal veriler ışığında belirlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca sürü yönetimi, hijyen uygulamaları ve kuru dönem stratejilerinin mastitis kontrolünde vazgeçilmez olduğu açıktır. Bu bağlamda, gelecekte yapılacak çalışmaların, özellikle patojenlerin moleküler düzeyde karakterizasyonu ve alternatif

tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine odaklanması büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

- Aarestrup, F. M., Dangler, C. A., & Sordillo, L. M. (1995). Prevalence of coagulase gene polymorphism in *Staphylococcus aureus* isolates causing bovine mastitis. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 59(2), 124-128.
- Abdi, R. D., Gillespie, B. E., Ivey, S., Pighetti, G. M., Almeida, R. A., & Kerro Dego, O. (2021). Antimicrobial Resistance of Major Bacterial Pathogens from Dairy Cows with High Somatic Cell Count and Clinical Mastitis. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(1), 131. <https://doi.org/10.3390/ani11010131>
- Abebe, R., Hatiya, H., Abera, M., Megersa, B., & Asmare, K. (2016). Bovine mastitis: prevalence, risk factors and isolation of *Staphylococcus aureus* in dairy herds at Hawassa milk shed, South Ethiopia. *BMC veterinary research*, 12(1), 270. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0905-3>
- Abureema, S., Smooker, P., Malmo, J., & Deighton, M. (2014). Molecular epidemiology of recurrent clinical mastitis due to *Streptococcus uberis*: evidence of both an environmental source and recurring infection with the

same strain. *Journal of dairy science*, 97(1), 285–290.
<https://doi.org/10.3168/jds.2013-7074>

Adkins, P. R. F., Dufour, S., Spain, J. N., Calcutt, M. J., Reilly, T. J., Stewart, G. C., et al. (2018). Cross-sectional study to identify staphylococcal species isolated from teat and inguinal skin of different-aged dairy heifers. *Journal of Dairy Science*, 101(4), 3213–3225.
<https://doi.org/10.3168/jds.2017-13974>

Adkins, P. R. F., Placheta, L. M., Borchers, M. R., Bewley, J. M., & Middleton, J. R. (2022). Distribution of staphylococcal and mammaliicoccal species from compost-bedded pack or sand-bedded freestall dairy farms. *Journal of Dairy Science*, 105(9), 6261–6270.
<https://doi.org/10.3168/jds.2021-21500>

Aitken, S. L., Corl, C. M., & Sordillo, L. M. (2011). Immunopathology of mastitis: insights into disease recognition and resolution. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 16(4), 291–304.
<https://doi.org/10.1007/s10911-011-9230-4>

Akineden, O., Hassan, A. A., Schneider, E., & Usleber, E. (2011). A coagulase-negative variant of *Staphylococcus aureus* from bovine mastitis milk. *The Journal of dairy research*,

78(1), 38-42.
<https://doi.org/10.1017/S0022029910000774>

Atalla, H., Gyles, C., Jacob, C. L., Moisan, H., Malouin, F., & Mallard, B. (2008). Characterization of a *Staphylococcus aureus* small colony variant (SCV) associated with persistent bovine mastitis. *Foodborne pathogens and disease*, 5(6), 785-799.
<https://doi.org/10.1089/fpd.2008.0110>

Avall-Jääskeläinen, S., Koort, J., Simojoki, H., & Taponen, S. (2013). Bovine-associated CNS species resist phagocytosis differently. *BMC veterinary research*, 9, 227.
<https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-227>

Bannerman D. D. (2009). Pathogen-dependent induction of cytokines and other soluble inflammatory mediators during intramammary infection of dairy cows. *Journal of animal science*, 87(13 Suppl), 10-25.
<https://doi.org/10.2527/jas.2008-1187>

Bannoehr, J., Ben Zakour, N. L., Waller, A. S., Guardabassi, L., Thoday, K. L., van den Broek, A. H., & Fitzgerald, J. R. (2007). Population genetic structure of the *Staphylococcus intermedius* group: insights into agr diversification and the emergence of methicillin-resistant strains. *Journal of*

bacteriology, 189(23), 8685–8692.
<https://doi.org/10.1128/JB.01150-07>

Barkema, H. W., Schukken, Y. H., & Zadoks, R. N. (2006). Invited Review: The role of cow, pathogen, and treatment regimen in the therapeutic success of bovine *Staphylococcus aureus* mastitis. *Journal of dairy science*, 89(6), 1877–1895. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72256-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72256-1)

Bhutto, A. L., Murray, R. D., & Woldehiwet, Z. (2010). Udder shape and teat-end lesions as potential risk factors for high somatic cell counts and intra-mammary infections in dairy cows. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 183(1), 63–67. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.08.024>

Bhutto, A. L., Murray, R. D., & Woldehiwet, Z. (2012). California mastitis test scores as indicators of subclinical intra-mammary infections at the end of lactation in dairy cows. *Research in veterinary science*, 92(1), 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.10.006>

Biggs, A. (2017). Update on dry cow therapy 1: Antibiotic v non-antibiotic approaches. *In Practice*, 39, 255–272.

Bogni, C., Odierno, L., Raspanti, C., et al. (2011). War against mastitis: Current concepts on controlling bovine mastitis pathogens. In A. Méndez-Vilas (Ed.), *Science against*

microbial pathogens: Communicating current research and technological advances (pp. 483–494). Badajoz, Spain: Formatex Research Center.

- Bradley A. (2002). Bovine mastitis: an evolving disease. *Veterinary journal* (London, England : 1997), 164(2), 116–128. <https://doi.org/10.1053/tvjl.2002.0724>
- Bradley, A. J., & Green, M. J. (2000). A study of the incidence and significance of intramammary enterobacterial infections acquired during the dry period. *Journal of Dairy Science*, 83(8), 1957–1965. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)75070-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)75070-7)
- Bradley, A. J., Breen, J. E., Payne, B., White, V., & Green, M. J. (2015). An investigation of the efficacy of a polyvalent mastitis vaccine using different vaccination regimens under field conditions in the United Kingdom. *Journal of dairy science*, 98(3), 1706–1720. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8332>
- Bramley, A. J., & Dodd, F. H. (1984). Reviews of the progress of dairy science: mastitis control--progress and prospects. *The Journal of dairy research*, 51(3), 481–512. <https://doi.org/10.1017/s0022029900023797>

- Bramley, A., Cullor, J., Erskine, R. J., Fox, L., Harmon, R., Hogan, J., et al. (2003). Current concepts of bovine mastitis. Verona, WI: National Mastitis Council Publications.
- Brown, M. M., & Horswill, A. R. (2020). Staphylococcus epidermidis-Skin friend or foe?. *PLoS pathogens*, 16(11), e1009026. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009026>
- Brubaker, R. R. (1985). Mechanisms of bacterial virulence. *Annual Review of Microbiology*, 39, 21-50. <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.39.100185.000321>
- Burvenich, C., Van Merris, V., Mehrzad, J., Diez-Fraile, A., & Duchateau, L. (2003). Severity of E. coli mastitis is mainly determined by cow factors. *Veterinary research*, 34(5), 521-564. <https://doi.org/10.1051/vetres:2003023>
- Cameron, M., McKenna, S. L., MacDonald, K. A., Dohoo, I. R., Roy, J. P., & Keefe, G. P. (2014). Evaluation of selective dry cow treatment following on-farm culture: risk of postcalving intramammary infection and clinical mastitis in the subsequent lactation. *Journal of dairy science*, 97(1), 270-284. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7060>
- Campos, B., Pickering, A. C., Rocha, L. S., Aguilar, A. P., Fabres-Klein, M. H., de Oliveira Mendes, T. A., Fitzgerald, J. R., & de Oliveira Barros Ribon, A. (2022). Diversity and pathogenesis of *Staphylococcus aureus* from bovine

mastitis: current understanding and future perspectives. *BMC veterinary research*, 18(1), 115. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03197-5>

Capuco, A. V., Bright, S. A., Pankey, J. W., Wood, D. L., Miller, R. H., & Bitman, J. (1992). Increased susceptibility to intramammary infection following removal of teat canal keratin. *Journal of dairy science*, 75(8), 2126–2130. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(92\)77972-7](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(92)77972-7)

Charaya, G., Sharma, A., Kumar, A., Singh, M., & Goel, P. (2014). Pathogens isolated from clinical mastitis in Murrah buffaloes and their antibiogram. *Veterinary World*, 7(11).

Côté-Gravel, J., & Malouin, F. (2019). Symposium review: Features of *Staphylococcus aureus* mastitis pathogenesis that guide vaccine development strategies. *Journal of Dairy Science*, 102(5), 4727–4740. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15272>

Cruz Colque, J. I., Devriese, L. A., & Haesebrouck, F. (1993). Streptococci and enterococci associated with tonsils of cattle. *Letters in applied microbiology*, 16(2), 72–74. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765x.1993.tb00346.x>

Curone, G., Filipe, J., Cremonesi, P., Trevisi, E., Amadori, M., Pollera, C., Castiglioni, B., Turin, L., Tedde, V., Vigo, D., Moroni, P., Minuti, A., Bronzo, V., Addis, M. F., & Riva, F.

(2018). What we have lost: Mastitis resistance in Holstein Friesians and in a local cattle breed. *Research in veterinary science*, 116, 88–98.
<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.11.020>

Davies, P. L., Leigh, J. A., Bradley, A. J., Archer, S. C., Emes, R. D., & Green, M. J. (2016). Molecular Epidemiology of *Streptococcus uberis* Clinical Mastitis in Dairy Herds: Strain Heterogeneity and Transmission. *Journal of clinical microbiology*, 54(1), 68–74.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01583-15>

De La Fuente, R., Suarez, G., & Schleifer, K. H. (1985). *Staphylococcus aureus* subsp. *anaerobius* subsp. nov., the causal agent of abscess disease of sheep. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 35(1), 99–102.
<https://doi.org/10.1099/00207713-35-1-99>

De Oliveira, A. P., Watts, J. L., Salmon, S. A., & Aarestrup, F. M. (2000). Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in Europe and the United States. *Journal of dairy science*, 83(4), 855–862.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)74949-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)74949-6)

De Vliegher, S., Fox, L. K., Piepers, S., McDougall, S., & Barkema, H. W. (2012). Invited review: Mastitis in dairy heifers: nature of the disease, potential impact, prevention, and

control. *Journal of dairy science*, 95(3), 1025–1040.
<https://doi.org/10.3168/jds.2010-4074>

De Vliegher, S., Laevens, H., Devriese, L. A., Opsomer, G., Leroy, J. L., Barkema, H. W., & de Kruif, A. (2003). Prepartum teat apex colonization with *Staphylococcus chromogenes* in dairy heifers is associated with low somatic cell count in early lactation. *Veterinary microbiology*, 92(3), 245–252.
[https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(02\)00363-2](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(02)00363-2)

Denis, M., Parlane, N. A., Lacy-Hulbert, S. J., Summers, E. L., Buddle, B. M., & Wedlock, D. N. (2006). Bactericidal activity of macrophages against *Streptococcus uberis* is different in mammary gland secretions of lactating and drying off cows. *Veterinary immunology and immunopathology*, 114(1-2), 111–120.
<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2006.08.001>

Devriese, L. A., Vancanneyt, M., Baele, M., Vaneechoutte, M., De Graef, E., Snauwaert, C., Cleenwerck, I., Dawyndt, P., Swings, J., Decostere, A., & Haesebrouck, F. (2005). *Staphylococcus pseudintermedius* sp. nov., a coagulase-positive species from animals. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 55(Pt 4), 1569–1573. <https://doi.org/10.1099/ijss.0.63413-0>

- Dos Santos, D. C., Lange, C. C., Avellar-Costa, P., Dos Santos, K. R., Brito, M. A., & Giambiagi-deMarval, M. (2016). *Staphylococcus chromogenes*, a Coagulase-Negative *Staphylococcus* Species That Can Clot Plasma. *Journal of clinical microbiology*, 54(5), 1372–1375. <https://doi.org/10.1128/JCM.03139-15>
- Dosogne, H., Meyer, E., Sturk, A., van Loon, J., Massart-Leën, A. M., & Burvenich, C. (2002). Effect of enrofloxacin treatment on plasma endotoxin during bovine *Escherichia coli* mastitis. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*, 51(4), 201–205. <https://doi.org/10.1007/pl00000293>
- du Preez J. H. (2000). Bovine mastitis therapy and why it fails. *Journal of the South African Veterinary Association*, 71(3), 201–208. <https://doi.org/10.4102/jsava.v71i3.714>
- Elbir, H., Robert, C., Nguyen, T. T., Gimenez, G., El Sanousi, S. M., Flock, J. I., et al. (2013). *Staphylococcus aureus* subsp. *anaerobius* strain ST1464 genome sequence. *Standards in Genomic Sciences*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.4056/sigs.3748294>
- Ericsson Unnerstad, H., Lindberg, A., Persson Waller, K., Ekman, T., Artursson, K., Nilsson-Ost, M., & Bengtsson, B. (2009). Microbial aetiology of acute clinical mastitis and

agent-specific risk factors. *Veterinary microbiology*, 137(1-2), 90–97.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.12.005>

Erskine, R. J., Wagner, S., & DeGraves, F. J. (2003). Mastitis therapy and pharmacology. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 19(1), 109–vi.
[https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(02\)00067-1](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(02)00067-1)

Erskine, R. J., Walker, R. D., Bolin, C. A., Bartlett, P. C., & White, D. G. (2002). Trends in antibacterial susceptibility of mastitis pathogens during a seven-year period. *Journal of dairy science*, 85(5), 1111–1118.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74172-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74172-6)

Fernandes, J. B., Zanardo, L. G., Galvão, N. N., Carvalho, I. A., Nero, L. A., & Moreira, M. A. (2011). *Escherichia coli* from clinical mastitis: serotypes and virulence factors. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 23(6), 1146–1152.
<https://doi.org/10.1177/1040638711425581>

Fernandes, J. B., Zanardo, L. G., Galvão, N. N., Carvalho, I. A., Nero, L. A., & Moreira, M. A. (2011). *Escherichia coli* from clinical mastitis: serotypes and virulence factors. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication*

of the American Association of Veterinary Laboratory
Diagnosticians, Inc, 23(6), 1146–1152.
<https://doi.org/10.1177/1040638711425581>

Fox, L. K., & Gay, J. M. (1993). Contagious mastitis. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 9(3), 475–487. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)30615-0](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30615-0)

Fox, L. K., & Hancock, D. D. (1989). Effect of segregation on prevention of intramammary infections by *Staphylococcus aureus*. *Journal of dairy science*, 72(2), 540–544. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(89\)79138-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(89)79138-4)

Fox, L. K., Besser, T. E., & Jackson, S. M. (1996). Evaluation of a coagulase-negative variant of *Staphylococcus aureus* as a cause of intramammary infections in a herd of dairy cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(6), 1143–1146. <https://doi.org/10.2460/javma.1996.209.06.1143>

Fox, L. K., Zadoks, R. N., & Gaskins, C. T. (2005). Biofilm production by *Staphylococcus aureus* associated with intramammary infection. *Veterinary microbiology*, 107(3-4), 295–299. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2005.02.005>

- Gilbert, F. B., Cunha, P., Jensen, K., et al. (2013). Differential response of bovine mammary epithelial cells to *Staphylococcus aureus* or *Escherichia coli* agonists of the innate immune system. *Veterinary Research*, 44, 40. doi:10.1186/1297-9716-44-40
- Giraud, J. A., Calzolari, A., Rampone, H., Rampone, A., Giraud, A. T., Bogni, C., Larriestra, A., & Nagel, R. (1997). Field trials of a vaccine against bovine mastitis. 1. Evaluation in heifers. *Journal of dairy science*, 80(5), 845–853. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(97\)76006-5S](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(97)76006-5S)
- Goli, M., Ezzatpanah, H., Ghavami, M., Chamani, M., & Doosti, A. (2012). Prevalence assessment of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus agalactiae* by multiplex polymerase chain reaction (M-PCR) in bovine sub-clinical mastitis and their effect on somatic cell count (SCC) in Iran dairy cows. *African Journal of Microbiology Research*, 6(13), 3005–3010.
- Gomes, F., & Henriques, M. (2016). Control of Bovine Mastitis: Old and Recent Therapeutic Approaches. *Current microbiology*, 72(4), 377–382. <https://doi.org/10.1007/s00284-015-0958-8>
- Gruet, P., Maincent, P., Berthelot, X., & Kaltsatos, V. (2001). Bovine mastitis and intramammary drug delivery: review

and perspectives. *Advanced drug delivery reviews*, 50(3), 245–259. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(01\)00160-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(01)00160-0)

Hamid, S., Bhat, M. A., Mir, I. A., et al. (2017). Phenotypic and genotypic characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from bovine mastitis. *Veterinary World*, 10, 363–367. doi:10.14202/vetworld.2017.363-367

Haveri, M., Taponen, S., Vuopio-Varkila, J., Salmenlinna, S., & Pyörälä, S. (2005). Bacterial genotype affects the manifestation and persistence of bovine *Staphylococcus aureus* intramammary infection. *Journal of clinical microbiology*, 43(2), 959–961. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.2.959-961.2005>

Heikkilä, A. M., Liski, E., Pyörälä, S., & Taponen, S. (2018). Pathogen-specific production losses in bovine mastitis. *Journal of dairy science*, 101(10), 9493–9504. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-14824>

Hensen, S. M., Pavčić, M. J., Lohuis, J. A., & Poutrel, B. (2000). Use of bovine primary mammary epithelial cells for the comparison of adherence and invasion ability of *Staphylococcus aureus* strains. *Journal of dairy science*, 83(3), 418–429. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)74898-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)74898-3)

- Hernández-Castellano, L., Wall, S. K., Stephan, R., Corti, S., & Bruckmaier, R. (2017). Milk somatic cell count, lactate dehydrogenase activity, and immunoglobulin G concentration associated with mastitis caused by different pathogens: A field study. *Somatische Zellzahl, Laktatdehydrogenase, und Immunglobulin G in der Milch bei Mastitiden, die durch verschiedene Pathogene verursacht wurden: Eine Feldstudie. Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 159(5), 283–290. <https://doi.org/10.17236/sat00115>
- Hertl, J. A., Schukken, Y. H., Welcome, F. L., Tauer, L. W., & Gröhn, Y. T. (2014). Pathogen-specific effects on milk yield in repeated clinical mastitis episodes in Holstein dairy cows. *Journal of dairy science*, 97(3), 1465–1480. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7266>
- Hogan, J., & Larry Smith, K. (2003). Coliform mastitis. *Veterinary research*, 34(5), 507–519. <https://doi.org/10.1051/vetres:2003022>
- Hogeveen, H., Steeneveld, W., & Wolf, C. A. (2019). Production diseases reduce the efficiency of dairy production: A review of the results, methods, and approaches regarding the economics of mastitis. *Annual Review of Resource Economics*, 11, 289–312.

<https://doi.org/10.1146/annurev-resource-100518-093954>

- Hossain, M., Paul, S., Hossain, M., Islam, M., & Alam, M. (2017). Bovine mastitis and its therapeutic strategy doing antibiotic sensitivity test. *Austin Journal of Veterinary Science & Animal Husbandry*, 4, 1030.
- Hughes, J. (1999). Bedding systems and mastitis. In *Proceedings of the Mastitis Conference*, Stoneleigh, UK. Retrieved from <http://www.britishmastitisconference.org.uk/BMC1999papers/Hughes.pdf> (Accessed May 14, 2020).
- Ismail, Z. B. (2017). Molecular characteristics, antibiogram and prevalence of multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* (MDRSA) isolated from milk obtained from culled dairy cows and from cows with acute clinical mastitis. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(8), 694–697.
- Jarp J. (1991). Classification of coagulase-negative staphylococci isolated from bovine clinical and subclinical mastitis. *Veterinary microbiology*, 27(2), 151–158. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(91\)90006-2](https://doi.org/10.1016/0378-1135(91)90006-2)
- Jensen N. E. (1982). Experimental bovine group-B streptococcal mastitis induced by strains of human and bovine origin. *Nordisk veterinærmedicin*, 34(12), 441–450.

- Jørgensen, H. J., Nordstoga, A. B., Sviland, S., Zadoks, R. N., Sølverød, L., Kvitle, B., & Mørk, T. (2016). Streptococcus agalactiae in the environment of bovine dairy herds--rewriting the textbooks?. *Veterinary microbiology*, 184, 64-72. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.12.014>
- Kaper, J. B., Nataro, J. P., & Mobley, H. L. (2004). Pathogenic Escherichia coli. *Nature reviews. Microbiology*, 2(2), 123-140. <https://doi.org/10.1038/nrmicro818>
- Käppeli, N., Morach, M., Zurfluh, K., Corti, S., Nüesch-Inderbinen, M., & Stephan, R. (2019). Sequence Types and Antimicrobial Resistance Profiles of Streptococcus uberis Isolated From Bovine Mastitis. *Frontiers in veterinary science*, 6, 234. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00234>
- Keefe, G. P. (1997). Streptococcus agalactiae mastitis: A review. *The Canadian Veterinary Journal*, 38(7), 429-437.
- Kehrli, M. E., Jr, & Harp, J. A. (2001). Immunity in the mammary gland. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 17(3), 495-vi. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)30003-7](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30003-7)
- Khan, M. Z., & Khan, A. (2006). Basic facts of mastitis in dairy animals: Review. *Pakistan Veterinary Journal*, 26(4), 204-208.

- Kibebew, K. (2017). Bovine mastitis: A review of causes and epidemiological point of view. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*, 7, 1–14.
- Klaas, I. C., & Zadoks, R. N. (2018). An update on environmental mastitis: Challenging perceptions. *Transboundary and emerging diseases*, 65 Suppl 1, 166–185. <https://doi.org/10.1111/tbed.12704>
- Koop, G., De Visscher, A., Collar, C. A., Bacon, D. A., Maga, E. A., Murray, J. D., Supré, K., De Vlieghe, S., Haesebrouck, F., Rowe, J. D., Nielen, M., & van Werven, T. (2012). Short communication: Identification of coagulase-negative staphylococcus species from goat milk with the API Staph identification test and with transfer RNA-intergenic spacer PCR combined with capillary electrophoresis. *Journal of dairy science*, 95(12), 7200–7205. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5747>
- Król, J., Brodziak, A., Litwińczuk, Z., & Litwińczuk, A. (2013). Effect of age and stage of lactation on whey protein content in milk of cows of different breeds. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 16, 395–397. doi:10.2478/pjvs-2013-0055
- Krömker, V., Reinecke, F., Paduch, J.-H., & Grabowski, N. (2014). Bovine *Streptococcus uberis* intramammary infections

and mastitis. *Clinical Microbiology*, 3(4).
doi:10.4172/2327-5073.1000157

Laevens, H., Deluyker, H., Schukken, Y. H., De Meulemeester, L., Vandermeersch, R., De Muélenaere, E., & De Kruif, A. (1997). Influence of parity and stage of lactation on the somatic cell count in bacteriologically negative dairy cows. *Journal of dairy science*, 80(12), 3219–3226.
[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(97\)76295-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(97)76295-7)

Lakew, B. T., Fayera, T., & Ali, Y. M. (2019). Risk factors for bovine mastitis with the isolation and identification of *Streptococcus agalactiae* from farms in and around Haramaya district, eastern Ethiopia. *Tropical animal health and production*, 51(6), 1507–1513.
<https://doi.org/10.1007/s11250-019-01838-w>

Lam, T. J. G. M. (1996). Dynamics of bovine mastitis: A field study in low somatic cell count herds (Ph.D. thesis). Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

Lam, T. J., van den Borne, B. H., Jansen, J., Huijps, K., van Veersen, J. C., van Schaik, G., & Hogeveen, H. (2013). Improving bovine udder health: a national mastitis control program in the Netherlands. *Journal of dairy science*, 96(2), 1301–1311.
<https://doi.org/10.3168/jds.2012-5958>

- Lammers, A. (2000). Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* mastitis: In vitro studies on adhesion, invasion and gene expression (Ph.D. thesis). Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.
- Leach, K. A., Archer, S. C., Breen, J. E., Green, M. J., Ohnstad, I. C., Tuer, S., & Bradley, A. J. (2015). Recycling manure as cow bedding: Potential benefits and risks for UK dairy farms. *Veterinary journal* (London, England : 1997), 206(2), 123-130.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.08.013>
- Leelahapongsathon, K., Schukken, Y. H., & Suriyasathaporn, W. (2014). Quarter, cow, and farm risk factors for intramammary infections with major pathogens relative to minor pathogens in Thai dairy cows. *Tropical animal health and production*, 46(6), 1067-1078.
<https://doi.org/10.1007/s11250-014-0603-8>
- Lehtolainen, T. (2004). *Escherichia coli* mastitis: Bacterial factors and host response (Ph.D. thesis). Faculty of Veterinary Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland.
- Leininger, D. J., Roberson, J. R., Elvinger, F., Ward, D., & Akers, R. M. (2003). Evaluation of frequent milkout for treatment of cows with experimentally induced *Escherichia coli* mastitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*

Association, 222(1), 63–66.
<https://doi.org/10.2460/javma.2003.222.63>

Loeb L. (1903). The Influence of certain Bacteria on the Coagulation of the Blood. *The Journal of medical research*, 10(3), 407–419.

Lopez-Benavides, M. G., Williamson, J. H., Pullinger, G. D., Lacy-Hulbert, S. J., Cursons, R. T., & Leigh, J. A. (2007). Field observations on the variation of *Streptococcus uberis* populations in a pasture-based dairy farm. *Journal of dairy science*, 90(12), 5558–5566.
<https://doi.org/10.3168/jds.2007-0194>

Luoreng, Z. M., Wang, X. P., Mei, C. G., & Zan, L. S. (2018). Comparison of microRNA Profiles between Bovine Mammary Glands Infected with *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *International journal of biological sciences*, 14(1), 87–99. <https://doi.org/10.7150/ijbs.22498>

Lyhs, U., Kulkas, L., Katholm, J., Waller, K. P., Saha, K., Tomusk, R. J., & Zadoks, R. N. (2016). *Streptococcus agalactiae* Serotype IV in Humans and Cattle, Northern Europe. *Emerging infectious diseases*, 22(12), 2097–2103.
<https://doi.org/10.3201/eid2212.151447>

Makovec, J. A., & Ruegg, P. L. (2003). Antimicrobial resistance of bacteria isolated from dairy cow milk samples submitted

for bacterial culture: 8,905 samples (1994–2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222(11), 1582–1589. <https://doi.org/10.2460/javma.2003.222.1582>

Martinez, G., Harel, J., Higgins, R., Lacouture, S., Daignault, D., & Gottschalk, M. (2000). Characterization of *Streptococcus agalactiae* isolates of bovine and human origin by randomly amplified polymorphic DNA analysis. *Journal of clinical microbiology*, 38(1), 71–78. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.1.71-78.2000>

McAuliffe, L., Ellis, R. J., Miles, K., Ayling, R. D., & Nicholas, R. A. J. (2006). Biofilm formation by mycoplasma species and its role in environmental persistence and survival. *Microbiology (Reading, England)*, 152(Pt 4), 913–922. <https://doi.org/10.1099/mic.0.28604-0>

McDougall, S., Parkinson, T. J., Leyland, M., Anniss, F. M., & Fenwick, S. G. (2004). Duration of infection and strain variation in *Streptococcus uberis* isolated from cows' milk. *Journal of dairy science*, 87(7), 2062–2072. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(04\)70024-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(04)70024-7)

Menzies, F. D., Bryson, D. G., McCallion, T., & Matthews, D. I. (1995). A study of mortality among suckler and dairy cows in Northern Ireland in 1992. *The Veterinary record*, 137(21), 531–536. <https://doi.org/10.1136/vr.137.21.531>

- Merl, K., Abdulmawjood, A., Lämmle, C., & Zschöck, M. (2003). Determination of epidemiological relationships of *Streptococcus agalactiae* isolated from bovine mastitis. *FEMS microbiology letters*, 226(1), 87–92. [https://doi.org/10.1016/S0378-1097\(03\)00564-0](https://doi.org/10.1016/S0378-1097(03)00564-0)
- Middleton, J. R., & Fox, L. K. (2002). Influence of *Staphylococcus aureus* strain on mammary quarter milk production. *Veterinary Record*, 150(13), 411–413. <https://doi.org/10.1136/vr.150.13.411>
- Milne, M. H., Biggs, A. M., Barrett, D. C., Young, F. J., Doherty, S., Innocent, G. T., & Fitzpatrick, J. L. (2005). Treatment of persistent intramammary infections with *Streptococcus uberis* in dairy cows. *The Veterinary record*, 157(9), 245–250. <https://doi.org/10.1136/vr.157.9.245>
- Mohanty, N. N., Das, P., Subhadarsini Pany, S., Narayan Sarangi, L., Ranabijuli, S., & Kumar Panda, H. K. (2013). Isolation and antibiogram of *Staphylococcus*, *Streptococcus* and *Escherichia coli* isolates from clinical and subclinical cases of bovine mastitis. *Veterinary World*, 6(10), 739–743. [doi:10.14202/vetworld.2013.739-743](https://doi.org/10.14202/vetworld.2013.739-743)
- Mørk, T., Jørgensen, H. J., Sunde, M., Kvitle, B., Sviland, S., Waage, S., et al. (2012). Persistence of staphylococcal species and genotypes in the bovine udder. *Veterinary*

Microbiology, 159(2-4), 171-180.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.03.034>

Mosser, D. M., & Edwards, J. P. (2008). Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature reviews. Immunology*, 8(12), 958-969.
<https://doi.org/10.1038/nri2448>

Mullarky, I. K., Su, C., Frieze, N., Park, Y. H., & Sordillo, L. M. (2001). *Staphylococcus aureus* agr genotypes with enterotoxin production capabilities can resist neutrophil bactericidal activity. *Infection and immunity*, 69(1), 45-51.
<https://doi.org/10.1128/IAI.69.1.45-51.2001>

Myllys V. (1995). *Staphylococci* in heifer mastitis before and after parturition. *The Journal of dairy research*, 62(1), 51-60.
<https://doi.org/10.1017/s0022029900033665>

Nanra, J. S., Buitrago, S. M., Crawford, S., Ng, J., Fink, P. S., Hawkins, J., Scully, I. L., McNeil, L. K., Aste-Amézaga, J. M., Cooper, D., Jansen, K. U., & Anderson, A. S. (2013). Capsular polysaccharides are an important immune evasion mechanism for *Staphylococcus aureus*. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 9(3), 480-487.
<https://doi.org/10.4161/hv.23223>

Nicholas, R. A., Fox, L. K., & Lysnyansky, I. (2016). *Mycoplasma* mastitis in cattle: To cull or not to cull. *Veterinary journal*

(London, England : 1997), 216, 142-147.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.08.001>

Nyman, A. K., Fasth, C., & Waller, K. P. (2018). Intramammary infections with different non-aureus staphylococci in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 101(2), 1403-1418.
<https://doi.org/10.3168/jds.2017-13467>

Ohshima, Y., Schumacher-Perdreau, F., Peters, G., Quie, P. G., & Pulverer, G. (1990). Antiphagocytic effect of the capsule of *Staphylococcus simulans*. *Infection and Immunity*, 58(5), 1350-1354.
<https://doi.org/10.1128/iai.58.5.1350-1354.1990>

Oliveira, M., Bexiga, R., Nunes, S. F., & Vilela, C. L. (2011). Invasive potential of biofilm-forming *Staphylococci* bovine subclinical mastitis isolates. *Journal of veterinary science*, 12(1), 95-97.
<https://doi.org/10.4142/jvs.2011.12.1.95>

Pedersen, R. R., Krömker, V., Bjarnsholt, T., Dahl-Pedersen, K., Buhl, R., & Jørgensen, E. (2021). Biofilm Research in Bovine Mastitis. *Frontiers in veterinary science*, 8, 656810.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2021.656810>

Persson Waller, K., Persson, Y., Nyman, A. K., & Stengärde, L. (2014). Udder health in beef cows and its association with

calf growth. *Acta veterinaria Scandinavica*, 56(1), 9.
<https://doi.org/10.1186/1751-0147-56-9>

Petersson-Wolfe, C. S., Mullarky, I. K., & Jones, G. M. (2010). *Staphylococcus aureus* mastitis: Cause, detection, and control (Publication No. 404, pp. 1-7). Virginia Cooperative Extension.

Phuektes, P., Mansell, P. D., Dyson, R. S., Hooper, N. D., Dick, J. S., & Browning, G. F. (2001). Molecular epidemiology of *Streptococcus uberis* isolates from dairy cows with mastitis. *Journal of clinical microbiology*, 39(4), 1460-1466. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.4.1460-1466.2001>

Piccart, K., Verbeke, J., De Visscher, A., Piepers, S., Haesebrouck, F., & De Vlieghe, S. (2016). Local host response following an intramammary challenge with *Staphylococcus fleurettii* and different strains of *Staphylococcus chromogenes* in dairy heifers. *Veterinary research*, 47(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s13567-016-0338-9>

Pyörälä S. (2009). Treatment of mastitis during lactation. *Irish veterinary journal*, 62 Suppl 4(Suppl 4), S40-S44. <https://doi.org/10.1186/2046-0481-62-S4-S40>

Pyörälä, S., & Taponen, S. (2009). Coagulase-negative staphylococci-emerging mastitis pathogens. *Veterinary*

microbiology, 134(1-2), 3-8.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.09.015>

Rainard, P., Foucras, G., Fitzgerald, J. R., Watts, J. L., Koop, G., & Middleton, J. R. (2018). Knowledge gaps and research priorities in *Staphylococcus aureus* mastitis control. *Transboundary and emerging diseases*, 65 Suppl 1, 149-165. <https://doi.org/10.1111/tbed.12698>

Rajala-Schultz, P. J., Smith, K. L., Hogan, J. S., & Love, B. C. (2004). Antimicrobial susceptibility of mastitis pathogens from first lactation and older cows. *Veterinary microbiology*, 102(1-2), 33-42. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2004.04.010>

Rantamäki, L. K., & Müller, H. P. (1995). Phenotypic characterization of *Streptococcus dysgalactiae* isolates from bovine mastitis by their binding to host derived proteins. *Veterinary microbiology*, 46(4), 415-426. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(95\)00046-d](https://doi.org/10.1016/0378-1135(95)00046-d)

Reksen, O., Sølverød, L., & Østerås, O. (2007). Relationships between milk culture results and milk yield in Norwegian dairy cattle. *Journal of dairy science*, 90(10), 4670-4678. <https://doi.org/10.3168/jds.2006-900>

Ricci, A., Allende, A., Bolton, D., et al. (2017). Risk for the development of antimicrobial resistance (AMR) due to

feeding of calves with milk containing residues of antibiotics. *EFSA Journal*, 15, e04665. doi:10.2903/j.efsa.2017.4665

Roberson, J. R., Fox, L. K., Hancock, D. D., Gay, J. M., & Besser, T. E. (1996). Prevalence of coagulase-positive staphylococci, other than *Staphylococcus aureus*, in bovine mastitis. *American journal of veterinary research*, 57(1), 54-58.

Romero, J., Benavides, E., & Meza, C. (2018). Assessing Financial Impacts of Subclinical Mastitis on Colombian Dairy Farms. *Frontiers in veterinary science*, 5, 273. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00273>

Rosa, N. M., Penati, M., Fusar-Poli, S., Addis, M. F., & Tola, S. (2022). Species identification by MALDI-TOF MS and gap PCR-RFLP of non-aureus *Staphylococcus*, *Mammaliicoccus*, and *Streptococcus* spp. associated with sheep and goat mastitis. *Veterinary research*, 53(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s13567-022-01102-4>

Rosini, R., & Margarit, I. (2015). Biofilm formation by *Streptococcus agalactiae*: influence of environmental conditions and implicated virulence factors. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 5, 6. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00006>

- Ruiz-Romero, R. A., Martínez-Gómez, D., Cervantes-Olivares, R. A., Díaz-Aparicio, E., & Ducoing-Watty, A. E. (2020). Evaluation of pro- and anti-inflammatory interleukins in the mammary gland of goats experimentally infected with *Staphylococcus chromogenes*. *Polish journal of veterinary sciences*, 23(4), 511–519. <https://doi.org/10.24425/pjvs.2020.134700>
- Saidani, M., Messadi, L., Soudani, A., Daaloul-Jedidi, M., Châtre, P., Ben Chehida, F., Mamlouk, A., Mahjoub, W., Madec, J. Y., & Haenni, M. (2018). Epidemiology, antimicrobial resistance, and extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in clinical bovine mastitis in Tunisia. *Microbial Drug Resistance*, 24, 1242–1248.
- Samson, O., Gaudout, N., Schmitt, E., Schukken, Y. H., & Zadoks, R. (2016). Use of on-farm data to guide treatment and control mastitis caused by *Streptococcus uberis*. *Journal of dairy science*, 99(9), 7690–7699. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-10964>
- Sasaki, T., Kikuchi, K., Tanaka, Y., Takahashi, N., Kamata, S., & Hiramatsu, K. (2007). Reclassification of phenotypically identified *staphylococcus intermedius* strains. *Journal of clinical microbiology*, 45(9), 2770–2778. <https://doi.org/10.1128/JCM.00360-07>

- Scali, F., Camussone, C., Calvinho, L. F., Cipolla, M., & Zecconi, A. (2015). Which are important targets in development of *S. aureus* mastitis vaccine?. *Research in veterinary science*, 100, 88–99. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2015.03.019>
- Schalm, O. W., Carroll, E. J., & Jain, N. C. (1971). *Bovine mastitis* (p. 360). Philadelphia, PA: Lea and Febiger. ISBN 0598052879
- Schreiner, D. A., & Ruegg, P. L. (2002). Effects of tail docking on milk quality and cow cleanliness. *Journal of dairy science*, 85(10), 2503–2511. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74333-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74333-6)
- Schukken, Y. H., Bennett, G. J., Zurakowski, M. J., Sharkey, H. L., Rauch, B. J., Thomas, M. J., Ceglowski, B., Saltman, R. L., Belomestnykh, N., & Zadoks, R. N. (2011). Randomized clinical trial to evaluate the efficacy of a 5-day ceftiofur hydrochloride intramammary treatment on nonsevere gram-negative clinical mastitis. *Journal of dairy science*, 94(12), 6203–6215. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4290>
- Schukken, Y. H., Günther, J., Fitzpatrick, J., Fontaine, M. C., Goetze, L., Holst, O., Leigh, J., Petzl, W., Schuberth, H. J., Sipka, A., Smith, D. G., Quesnell, R., Watts, J., Yancey, R., Zerbe, H., Gurjar, A., Zadoks, R. N., Seyfert, H. M., & members of the Pfizer mastitis research consortium

(2011). Host-response patterns of intramammary infections in dairy cows. *Veterinary immunology and immunopathology*, 144(3-4), 270-289. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.08.022>

Schwarz, D., Diesterbeck, U. S., Failing, K., König, S., Brügemann, K., Zschöck, M., Wolter, W., & Czerny, C. P. (2010). Somatic cell counts and bacteriological status in quarter foremilk samples of cows in Hesse, Germany--a longitudinal study. *Journal of dairy science*, 93(12), 5716-5728. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3223>

Sears, P. M., & McCarthy, K. K. (2003). Management and treatment of staphylococcal mastitis. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 19(1), 171-vii. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(02\)00079-8](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(02)00079-8)

Seegers, H., Fourichon, C., & Beaudeau, F. (2003). Production effects related to mastitis and mastitis economics in dairy cattle herds. *Veterinary Research*, 34(5), 475-491. <https://doi.org/10.1051/vetres:2003027>

Shaheen, M., Tantary, H., & Nabi, S. (2016). A treatise on bovine mastitis: Disease and disease economics, etiological basis, risk factors, impact on human health, therapeutic management, prevention and control strategy. *Advances in Dairy Research*, 4(1). doi:10.4172/2329-888X.1000150

- Sharma, A., Singh, R., Beigh, S. A., & Bhardwaj, R. K. (2012). Prevalence of subclinical mastitis in cross breed cattle from Jammu region. *Veterinary Practitioner*, 13(2), 356-357.
- Sharma, N., Singh, N., & Bhadwal, M. (2011). Relationship of somatic cell count and mastitis: An overview. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 24, 429-438. doi:10.5713/ajas.2011.10233
- Sharma, T., Das, P. K., Ghosh, P. R., Banerjee, D., & Mukherjee, J. (2017). Association between udder morphology and in vitro activity of milk leukocytes in high yielding crossbred cows. *Veterinary world*, 10(3), 342-347. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.342-347>
- Shearer, J. K., & Harris, B., Jr. (2003). Mastitis in dairy goats (pp. 1-6). Gainesville, FL: Animal Science Department, Florida Cooperative Extension Service, Institute of Food and Agricultural Sciences.
- Silva, V., Correia, E., Pereira, J. E., González-Machado, C., Capita, R., Alonso-Calleja, C., Igrejas, G., & Poeta, P. (2022). Exploring the Biofilm Formation Capacity in *S. pseudintermedius* and Coagulase-Negative Staphylococci Species. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 11(6), 689. <https://doi.org/10.3390/pathogens11060689>

- Simojoki, H., Hyvönen, P., Plumed Ferrer, C., Taponen, S., & Pyörälä, S. (2012). Is the biofilm formation and slime producing ability of coagulase-negative staphylococci associated with the persistence and severity of intramammary infection?. *Veterinary microbiology*, 158(3-4), 344–352. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.02.031>
- Sipka, A., Gurjar, A., Klaessig, S., Duhamel, G. E., Skidmore, A., Swinkels, J., Cox, P., & Schukken, Y. (2013). Prednisolone and cefapirin act synergistically in resolving experimental *Escherichia coli* mastitis. *Journal of dairy science*, 96(7), 4406–4418. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6455>
- Smith, E. M., Green, L. E., Medley, G. F., Bird, H. E., Fox, L. K., Schukken, Y. H., Kruze, J. V., Bradley, A. J., Zadoks, R. N., & Dowson, C. G. (2005). Multilocus sequence typing of intercontinental bovine *Staphylococcus aureus* isolates. *Journal of clinical microbiology*, 43(9), 4737–4743. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.9.4737-4743.2005>
- Smith, K. L., & Hogan, J. S. (1993). Environmental mastitis. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 9(3), 489–498. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)30616-2](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30616-2)

- Smith, K. L., Todhunter, D. A., & Schoenberger, P. S. (1985). Environmental mastitis: cause, prevalence, prevention. *Journal of dairy science*, 68(6), 1531–1553. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(85\)80993-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(85)80993-0)
- Smith, T. H., Fox, L. K., & Middleton, J. R. (1998). Outbreak of mastitis caused by one strain of *Staphylococcus aureus* in a closed dairy herd. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(4), 553–556. <https://doi.org/10.2460/javma.1998.212.04.553>
- Souza, F. N., Santos, K. R., Ferronato, J. A., Ramos Sanchez, E. M., Toledo-Silva, B., Heinemann, M. B., De Vlieghe, S., & Della Libera, A. M. M. P. (2023). Bovine-associated staphylococci and mammaliicocci trigger T-lymphocyte proliferative response and cytokine production differently. *Journal of dairy science*, 106(4), 2772–2783. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22529>
- Spiliopoulou, A. I., Krevvata, M. I., Kolonitsiou, F., Harris, L. G., Wilkinson, T. S., Davies, A. P., Dimitracopoulos, G. O., Karamanos, N. K., Mack, D., & Anastassiou, E. D. (2012). An extracellular *Staphylococcus epidermidis* polysaccharide: relation to Polysaccharide Intercellular Adhesin and its implication in phagocytosis. *BMC*

microbiology, 12, 76. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-12-76>

Sudhan, N. A., Singh, R., Singh, M., & Soodan, J. S. (2005). Studies on prevalence, etiology and diagnosis of subclinical mastitis among crossbred cows. *Indian Journal of Animal Research*, 39(2), 127-130.

Supré, K., Haesebrouck, F., Zadoks, R. N., Vaneechoutte, M., Piepers, S., & De Vliegher, S. (2011). Some coagulase-negative *Staphylococcus* species affect udder health more than others. *Journal of dairy science*, 94(5), 2329–2340. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3741>

Suriyasathaporn, W., Heuer, C., Noordhuizen-Stassen, E. N., & Schukken, Y. H. (2000). Hyperketonemia and the impairment of udder defense: a review. *Veterinary research*, 31(4), 397–412. <https://doi.org/10.1051/vetres:2000128>

Tančin, V., & Uhrinčat, M. (2014). The effect of somatic cell on milk yield and milk flow at quarter level. *Veterinarija ir Zootechnika*, 66, 69–72.

Tancin, V., Ipema, A. H., & Hogewerf, P. (2007). Interaction of somatic cell count and quarter milk flow patterns. *Journal of dairy science*, 90(5), 2223–2228. <https://doi.org/10.3168/jds.2006-666>

- Tančin, V., Mikláš, Š., & Mačuhová, L. (2018). A review: Possible physiological and environmental factors affecting milk production and udder health of dairy cows. *Slovak Journal of Animal Science*, 51(1), 32–40.
- Taponen, S., & Pyörälä, S. (2009). Coagulase-negative staphylococci as cause of bovine mastitis- not so different from *Staphylococcus aureus*?. *Veterinary microbiology*, 134(1-2), 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.09.011>
- Taponen, S., Björkroth, J., & Pyörälä, S. (2008). Coagulase-negative staphylococci isolated from bovine extramammary sites and intramammary infections in a single dairy herd. *The Journal of dairy research*, 75(4), 422–429. <https://doi.org/10.1017/S0022029908003312>
- Taponen, S., Koort, J., Björkroth, J., Saloniemi, H., & Pyörälä, S. (2007). Bovine intramammary infections caused by coagulase-negative staphylococci may persist throughout lactation according to amplified fragment length polymorphism-based analysis. *Journal of dairy science*, 90(7), 3301–3307. <https://doi.org/10.3168/jds.2006-860>
- Taponen, S., Myllys, V., & Pyörälä, S. (2022). Somatic cell count in bovine quarter milk samples culture positive for various *Staphylococcus* species. *Acta Veterinaria*

Scandinavica, 64(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13028-022-00649-8>

Taponen, S., Simojoki, H., Haveri, M., Larsen, H. D., & Pyörälä, S. (2006). Clinical characteristics and persistence of bovine mastitis caused by different species of coagulase-negative staphylococci identified with API or AFLP. *Veterinary microbiology*, 115(1-3), 199–207. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.02.001>

Taponen, S., Supré, K., Piessens, V., Van Coillie, E., De Vliegher, S., & Koort, J. M. K. (2012). *Staphylococcus agnetis* sp. nov., a coagulase-variable species from bovine subclinical and mild clinical mastitis. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 62(Pt 1), 61–65. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.028365-0>

Tassi, R., McNeilly, T. N., Fitzpatrick, J. L., Fontaine, M. C., Reddick, D., Ramage, C., Lutton, M., Schukken, Y. H., & Zadoks, R. N. (2013). Strain-specific pathogenicity of putative host-adapted and nonadapted strains of *Streptococcus uberis* in dairy cattle. *Journal of dairy science*, 96(8), 5129–5145. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-6741>

Tenhagen, B. A., Hansen, I., Reinecke, A., & Heuwieser, W. (2009). Prevalence of pathogens in milk samples of dairy

cows with clinical mastitis and in heifers at first parturition. *The Journal of dairy research*, 76(2), 179–187. <https://doi.org/10.1017/S0022029908003786>

Tenhagen, B. A., Köster, G., Wallmann, J., & Heuwieser, W. (2006). Prevalence of mastitis pathogens and their resistance against antimicrobial agents in dairy cows in Brandenburg, Germany. *Journal of dairy science*, 89(7), 2542–2551. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72330-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72330-X)

Thorberg, B. M., Danielsson-Tham, M. L., Emanuelson, U., & Persson, W. K. (2009). Bovine subclinical mastitis caused by different types of coagulase-negative staphylococci. *Journal of Dairy Science*, 92(11), 4962–4970. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2184>

Tiwari, J. G., Chaudhari, S. P., & Tiwari, H. K. (2008). Studies on the incidence of mastitis in relation to stage and number of lactation. *Indian veterinary journal*, 85(11), 1232–1232.

Todhunter, D. A., Smith, K. L., & Hogan, J. S. (1995). Environmental streptococcal intramammary infections of the bovine mammary gland. *Journal of dairy science*, 78(11), 2366–2374. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(95\)76864-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(95)76864-3)

- Traversari, J., van den Borne, B. H. P., Dolder, C., Thomann, A., Perreten, V., & Bodmer, M. (2019). Non-aureus Staphylococci Species in the Teat Canal and Milk in Four Commercial Swiss Dairy Herds. *Frontiers in veterinary science*, 6, 186. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00186>
- Trevisi, E., Zecconi, A., Cogrossi, S., Razzuoli, E., Grossi, P., & Amadori, M. (2014). Strategies for reduced antibiotic usage in dairy cattle farms. *Research in veterinary science*, 96(2), 229–233. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.01.001>
- Trinidad, P., Nickerson, S. C., & Alley, T. K. (1990). Prevalence of intramammary infection and teat canal colonization in unbred and primigravid dairy heifers. *Journal of dairy science*, 73(1), 107–114. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(90\)78652-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(90)78652-3)
- Twomey, D. P., Wheelock, A. I., Flynn, J., Meaney, W. J., Hill, C., & Ross, R. P. (2000). Protection against *Staphylococcus aureus* mastitis in dairy cows using a bismuth-based teat seal containing the bacteriocin, lacticin 3147. *Journal of dairy science*, 83(9), 1981–1988. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)75075-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)75075-2)
- United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, Veterinary Services, Center for

Epidemiology and Animal Health. (2008). Prevalence of contagious mastitis pathogens on US dairy operations, 2007 (Info sheet). Fort Collins, CO: USDA APHIS. Retrieved April 26, 2024, from https://www.aphis.usda.gov/animal_health/nahms/dairy/downloads/dairy07/Dairy07_is_ContMastitis_1.pdf

Uppal, S. K., Singh, K. B., Roy, K. S., Nuriyal, D. S., & Bansal, B. K. (1994). Natural defence mechanism against mastitis: A comparative histomorphology of buffalo teat canal. *Buffalo Journal*, 2, 125–131.

Van Werven, T., Noordhuizen-Stassen, E. N., Daemen, A. J., Schukken, Y. H., Brand, A., & Burvenich, C. (1997). Preinfection in vitro chemotaxis, phagocytosis, oxidative burst, and expression of CD11/CD18 receptors and their predictive capacity on the outcome of mastitis induced in dairy cows with *Escherichia coli*. *Journal of dairy science*, 80(1), 67–74. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(97\)75913-7](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(97)75913-7)

Varhimo, E., Varmanen, P., Fallarero, A., Skogman, M., Pyörälä, S., Iivanainen, A., Sukura, A., Vuorela, P., & Savijoki, K. (2011). Alpha- and β -casein components of host milk induce biofilm formation in the mastitis bacterium

Streptococcus uberis. *Veterinary microbiology*, 149(3-4), 381–389. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.11.010>

Vasudevan, P., Nair, M. K., Annamalai, T., & Venkitanarayanan, K. S. (2003). Phenotypic and genotypic characterization of bovine mastitis isolates of *Staphylococcus aureus* for biofilm formation. *Veterinary microbiology*, 92(1-2), 179–185. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(02\)00360-7](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(02)00360-7)

Vaughn, J. M., Abdi, R. D., Gillespie, B. E., & Kerro Dego, O. (2020). Genetic diversity and virulence characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates from cases of bovine mastitis. *Microbial pathogenesis*, 144, 104171. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104171>

Verbeke, J., Piepers, S., Supré, K., & De Vliegher, S. (2014). Pathogen-specific incidence rate of clinical mastitis in Flemish dairy herds, severity, and association with herd hygiene. *Journal of dairy science*, 97(11), 6926–6934. <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8173>

Viana, D., Blanco, J., Tormo-Más, M. A., Selva, L., Guinane, C. M., Baselga, R., Corpa, J., Lasa, I., Novick, R. P., Fitzgerald, J. R., & Penadés, J. R. (2010). Adaptation of *Staphylococcus aureus* to ruminant and equine hosts involves SaPI-carried variants of von Willebrand factor-binding protein.

Molecular microbiology, 77(6), 1583–1594.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2010.07312.x>

Vidlund, J., Gelalcha, B. D., Swanson, S., Fahrenholz, I. C., Deason, C., Downes, C., & Kerro Dego, O. (2022). Pathogenesis, diagnosis, control, and prevention of bovine staphylococcal mastitis. In *Mastitis in Dairy Cattle, Sheep and Goats*. IntechOpen.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.101596>

Waage, S., Mørk, T., Røros, A., Aasland, D., Hunshamar, A., & Odegaard, S. A. (1999). Bacteria associated with clinical mastitis in dairy heifers. *Journal of dairy science*, 82(4), 712–719. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(99\)75288-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(99)75288-4)

Wald, R., Hess, C., Urbantke, V., Wittek, T., & Baumgartner, M. (2019). Characterization of *Staphylococcus* Species Isolated from Bovine Quarter Milk Samples. *Animals : an open access journal from MDPI*, 9(5), 200. <https://doi.org/10.3390/ani9050200>

Wall, S. K., Hernández-Castellano, L. E., Ahmadpour, A., Bruckmaier, R. M., & Wellnitz, O. (2016). Differential glucocorticoid-induced closure of the blood-milk barrier during lipopolysaccharide- and lipoteichoic acid-induced

mastitis in dairy cows. *Journal of dairy science*, 99(9), 7544–7553. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11093>

Washburn, S. P., White, S. L., Green, J. T., Jr, & Benson, G. A. (2002). Reproduction, mastitis, and body condition of seasonally calved Holstein and Jersey cows in confinement or pasture systems. *Journal of dairy science*, 85(1), 105–111. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74058-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74058-7)

Watt, C. J. (1999). The epidemiology of intramammary infection in dairy cows, with particular reference to *Streptococcus uberis* (Ph.D. thesis). University of Oxford, Oxford, UK.

Weigel, K. A., & Shook, G. E. (2018). Genetic selection for mastitis resistance. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 34, 457–472. [doi:10.1016/j.cvfa.2018.07.001](https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2018.07.001)

White, D. G., Harmon, R. J., Matos, J. E., & Langlois, B. E. (1989). Isolation and identification of coagulase-negative *Staphylococcus* species from bovine body sites and streak canals of nulliparous heifers. *Journal of dairy science*, 72(7), 1886–1892. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(89\)79307-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(89)79307-3)

Wilkinson, A. (2003). To seal or not to seal: Internal teat sealant strategies. In *Proceedings of the British National Mastitis*

Council Regional Meeting, Stoneleigh, UK (pp. 16–20). Retrieved from <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.562.4544&rep=rep1&type=pdf> (Accessed May 8, 2020).

Wilson, D. J., Gonzalez, R. N., Case, K. L., Garrison, L. L., & Gröhn, Y. T. (1999). Comparison of seven antibiotic treatments with no treatment for bacteriological efficacy against bovine mastitis pathogens. *Journal of dairy science*, 82(8), 1664–1670. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(99\)75395-6](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(99)75395-6)

Woudstra, S., Wenten, N., Zhang, Y., Leimbach, S., Gussmann, M. K., Kirkeby, C., et al. (2023). Strain diversity and infection durations of *Staphylococcus* spp. and *Streptococcus* spp. causing intramammary infections in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 106(7), 4214–4231. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22942>

Wuytack, A., De Visscher, A., Piepers, S., Boyen, F., Haesebrouck, F., & De Vliegher, S. (2020). Distribution of non-aureus staphylococci from quarter milk, teat apices, and rectal feces of dairy cows, and their virulence potential. *Journal of dairy science*, 103(11), 10658–10675. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-18265>

- Yeruham, I., Schwimmer, A., & Brami, Y. (2002). Epidemiological and bacteriological aspects of mastitis associated with yellow-jacket wasps (*Vespula germanica*) in a dairy cattle herd. *Journal of veterinary medicine. B, Infectious diseases and veterinary public health*, 49(10), 461–463. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2002.00487.x>
- Zadoks, R. N., Allore, H. G., Barkema, H. W., Sampimon, O. C., Wellenber, G. J., Gröhn, Y. T., & Schukent, Y. H. (2001). Cow- and quarter-level risk factors for *Streptococcus uberis* and *Staphylococcus aureus* mastitis. *Journal of dairy science*, 84(12), 2649–2663. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(01\)74719-4](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(01)74719-4)
- Zadoks, R. N., Gillespie, B. E., Barkema, H. W., Sampimon, O. C., Oliver, S. P., & Schukken, Y. H. (2003). Clinical, epidemiological and molecular characteristics of *Streptococcus uberis* infections in dairy herds. *Epidemiology and infection*, 130(2), 335–349. <https://doi.org/10.1017/s0950268802008221>
- Zadoks, R. N., Middleton, J. R., McDougall, S., Katholm, J., & Schukken, Y. H. (2011). Molecular epidemiology of mastitis pathogens of dairy cattle and comparative relevance to humans. *Journal of mammary gland biology*

and neoplasia, 16(4), 357–372.
<https://doi.org/10.1007/s10911-011-9236-y>

Zadoks, R. N., van Leeuwen, W. B., Kreft, D., Fox, L. K., Barkema, H. W., Schukken, Y. H., & van Belkum, A. (2002). Comparison of *Staphylococcus aureus* isolates from bovine and human skin, milking equipment, and bovine milk by phage typing, pulsed-field gel electrophoresis, and binary typing. *Journal of clinical microbiology*, 40(11), 3894–3902. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.11.3894-3902.2002>

Zadoks, R., van Leeuwen, W., Barkema, H., Sampimon, O., Verbrugh, H., Schukken, Y. H., & van Belkum, A. (2000). Application of pulsed-field gel electrophoresis and binary typing as tools in veterinary clinical microbiology and molecular epidemiologic analysis of bovine and human *Staphylococcus aureus* isolates. *Journal of clinical microbiology*, 38(5), 1931–1939. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.5.1931-1939.2000>

Zeinhom, M. M., Abdel Aziz, R. L., Mohammed, A. N., & Bernabucci, U. (2016). Impact of Seasonal Conditions on Quality and Pathogens Content of Milk in Friesian Cows. *Asian-Australasian journal of animal sciences*, 29(8), 1207–1213. <https://doi.org/10.5713/ajas.16.0143>

Zhao, X., & Lacasse, P. (2008). Mammary tissue damage during bovine mastitis: causes and control. *Journal of animal science*, 86(13 Suppl), 57-65.
<https://doi.org/10.2527/jas.2007-0302>

**SIĞIR MASTİTİSLERİNDE MİNÖR VE MAJÖR
PATOJENLERİN ANTİBİYOTİK DİRENÇLERİNİN
BELİRLENMESİ**

yaz

yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com

ISBN: 978-625-8996-35-7



9 786258 996357