

In Vitro Antimicrobial Susceptibility of *Corynebacterium pseudotuberculosis* Isolated from Sheep with Caseous Lymphadenitis

Ziya İLHAN*

Balikesir University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Microbiology, Balikesir, Turkey

ABSTRACT

Caseous lymphadenitis (CLA), caused by *Corynebacterium pseudotuberculosis*, is a highly prevalent disease of sheep and goats resulting in significant economic losses in the world. In this study, it was aimed to determine the *in vitro* antimicrobial susceptibility of *C. pseudotuberculosis* strains isolated from sheep with CLA to various antibiotics. A total of 16 *C. pseudotuberculosis* strains isolated from lung samples of 67 sheep with CLA lesions were tested. Tetracycline, oxytetracycline, streptomycin, enrofloxacin, cloxacillin, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid, penicillin/novobiocin, trimethoprim/sulfamethoxazole and neomycin/bacitracin/tetracycline discs were tested by disc diffusion method. A total of 14 (87.5%) *C. pseudotuberculosis* strains were susceptible to enrofloxacin, 13 (81.2%) strains to neomycin/bacitracin/tetracycline, 12 (75.0%) strains to penicillin/novobiocin, 11 (68.7%) strains to oxytetracycline, 11 (68.7%) strains to amoxicillin/clavulanic acid, 10 (62.5%) strains to cloxacillin, 9 (56.2%) strains to tetracycline, 5 (31.2%) strains to ampicillin/sulbactam and 3 (18.7%) strains to trimethoprim/sulfamethoxazole. None of the isolates were susceptible to streptomycin.

Keywords: Antimicrobial susceptibility testing, Caseous lymphadenitis, *Corynebacterium pseudotuberculosis*

Kazeöz Lenfadenitisli Koyunlardan İzole Edilen *Corynebacterium pseudotuberculosis* Suşlarının *in-Vitro* Antibiyotik Duyarlılıkları

ÖZ

Koyun ve keçilerde *Corynebacterium pseudotuberculosis* tarafından oluşturulan kazeöz lenfadenitis (KLA), tüm dünyada yaygın olarak görülmekte ve önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu çalışmada, KLA'li koyunlardan izole edilen *C. pseudotuberculosis* suşlarının çeşitli antibiyotiklere *in vitro* duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlandı. Çalışmada KLA lezyonları gösteren toplam 67 adet koyunun akciğerlerinden izole edilen 16 adet *C. pseudotuberculosis* suşu test edildi. Disk difüzyon yöntemiyle yapılan değerlendirmede; tetrasiklin, oksitetrasiklin, streptomisin, enrofloksasin, kloksasilin, ampisilin/sulbaktam, amoksisilin/klavulanik asit, penisilin/novobiosin, trimetoprim/sulfametaksazol ve neomisin/basitrasin/tetrasiklin diskleri kullanıldı. Suşların 14 (%87.5) adeti enrofloksasine, 13 (%81.2) adeti neomisin/basitrasin/tetrasikline, 12 (%75.0) adeti penisilin/novobiosine, 11 (%68.7) adeti oksitetrasikline, 11 (%68.7) adeti amoksisilin/klavulanik asite, 10 (%62.5) adeti kloksasiline, 9 (%56.2) adeti tetrasikline, 5 (%31.2) adeti ampisilin/sulbaktama ve 3 (%18.7) adeti ise trimetoprim/sulfametaksazole duyarlı bulundu. İzolatlardan hiçbiri streptomisine duyarlı bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik duyarlılık testi, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, Kazeöz lenfadenitis

To cite this article: İlhan Z. *In Vitro* Antimicrobial Susceptibility of *Corynebacterium pseudotuberculosis* Isolated from Sheep with Caseous Lymphadenitis. Kocatepe Vet J. (2020) 13(3):267-271

Submission: 17.05.2020

Accepted: 13.07.2020

Published Online: 28.08.2020

ORCID ID; Zİ: 0000-0003-3638-9196

*Corresponding author e-mail: zilhan@balikesir.edu.tr

GİRİŞ

Corynebacterium pseudotuberculosis Gram pozitif, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, kokoid veya çomak morfolojisinde, fakültatif intraselüler bir bakteridir. Bakteri 37°C'de, aerobik veya fakültatif anaerobik ortamlarda, 2-4 günde küçük, yuvarlak, sarımsı veya gri-beyaz renkte, agar yüzeyinde kayan koloniler oluşturmaktadır. Proteolitik etkisi olmayan etkenin, biyokimyasal aktivitesi zayıf ve değişkendir. *C. pseudotuberculosis*'in nitratla olan etkisi bakımından, nitrat negatif ve pozitif olmak üzere farklı suşları bulunmaktadır. Genel olarak koyun ve keçi orijinli suşlar nitrat negatif, at ve sığır orijinliler ise nitrat pozitifdir (Dorella ve ark. 2006, Quinn ve ark. 2011).

C. pseudotuberculosis insan dahil çeşitli canlı türlerinde değişik enfeksiyonlara neden olmaktadır (Kuria ve Holstad 1989, Dorella ve ark. 2006, Bastos ve ark. 2012). Bakteri daha çok koyun ve keçilerde kazeöz lenfadenitis (KLA)'in spesifik etkeni olarak bilinmektedir. KLA, özellikle eksternal lenf yumruları (eksternal form) ve akciğerler başta olmak üzere çeşitli iç organlarda kapsüllü apselerin oluşumuyla karakterize (internal form), kronik bir enfeksiyondur. Dünyanın birçok bölgesinde yaygın olarak görülen enfeksiyonda apseleşmeyle birlikte erken doğum, yavru atma, deri ve yapağı kalitesinde bozulma, ileri derecede zayıflamaya bağlı olarak et verimi ve kalitesinde düşme, genç hayvanlarda daha fazla olmak üzere nadiren de olsa ölümler görülebilmektedir (Middleton ve ark. 1991, İlhan 2001, Dorella ve ark. 2006, Parin ve ark. 2018).

KLA'in tedavisinde çeşitli antimikrobiyal maddeler kullanılmaktadır. Etkenin çeşitli antibiyotiklere *in vitro* duyarlılığına yönelik bazı çalışmalar yapılmıştır. Kanada'da yapılan bir çalışmada, KLA'li keçilerden izole edilen toplam 26 adet *C. pseudotuberculosis* suşu test edilmiş ve izolatlardan 3'ünün neomisine, tamamının ise ampisilin, kloramfenikol, linkomisin, gentamisin, tetrasiklin, penisilin G ve trimetoprim/sulfametaksazole duyarlı olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada tüm izolatların streptomisine ise dirençli olduğu bildirilmiştir (Muckle ve Gyles 1982). Fransa'da 6 farklı coğrafi bölgede yetiştirilen KLA'li koyun ve keçilerden elde edilen 22 adet *C. pseudotuberculosis* suşuyla yapılan çalışmada, izolatların birinin yüksek düzeyde streptomisine dirençli olduğu ifade edilmiştir (Pepin ve ark. 1989). İspanya'da subklinik mastitisli koyun orijinli 10 adet *C. pseudotuberculosis* suşunun incelendiği araştırmada; amoksisilin, penisilin, tetrasiklin, kanamisin, gentamisin, eritromisin, rifampisin, linkomisin, siprofloksasin, doksisisilin ve kloramfenikol test edilmiştir. Araştırmada sonuç olarak, izolatların tamamının MİK değerlerinin oldukça yüksek olduğu rapor edilmiştir (Fernández ve ark. 2001). Sa ve ark. (2013), Brezilya'da KLA'li koyun ve keçilerden izole ettikleri toplam 398 adet *C. pseudotuberculosis* suşuyla yaptıkları antibiyogram testinde; izolatların %100'ünün florfenikol ve tetrasikline, %99.2'sinin

linkomisin, enrofloksasin ve siprofloksasine, %98.9'unun sefalotine, %98.7'sinin norfloksasine, %97.7'sinin gentamisine, %94.2'sinin ampisiline, %91.2'sinin penisilin G'ye ve %89.2'sinin neomisine duyarlı; %100'ünün ise novobiyosine dirençli olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalar dikkate alındığında, KLA'li hayvanlardan izole edilen *C. pseudotuberculosis* suşlarının *in vitro* antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde, çeşitli antimikrobiyal maddelerin kullanıldığı ve bu çalışmalardan oldukça farklı sonuçların alındığı görülmektedir. Bu çalışmada, Balıkesir ilinde KLA'li koyunlardan izole edilen *C. pseudotuberculosis* suşlarının çeşitli antimikrobiyal maddelere *in vitro* duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlandı.

MATERYAL ve METOT

Materyal

Çalışma kapsamında toplam 67 adet koyun akciğer örneği materyal olarak kullanıldı. Materyaller, Bigadiç Belediye Mezbahasında Eylül 2018-Nisan 2019 tarihleri arasında kesimi yapılan koyunlardan toplandı. Kesimi yapılan hayvanların akciğerleri, veteriner hekimler tarafından kontrol edildi. Örnekler, makroskopik olarak pnömoni belirtileri gözlenen ve apseleşmiş lenf yumruları (bronşiyal ve mediastinal) saptanan hayvanlardan alındı. Kesim sonrasında yaklaşık 10-15 gr. ağırlığında temiz plastik kaplara konulan örnekler, soğuk zincirde ve kısa sürede Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına ulaştırıldı.

İzolasyon

Akciğer örneklerinden steril svaplarla %5-7 defibrine koyun kanlı agara (1.10886, Merck, Darmstadt, Germany) ekimler yapıldı. Petri kutuları 37°C'de ve aerobik ortamda 1-3 gün inkube edildi. Besiyerinde şekillenen koloniler makroskopik ve mikroskopik morfolojileriyle birlikte, çeşitli biyokimyasal özelliklerine göre *C. pseudotuberculosis* olarak tanımlandı (Dorella ve ark. 2006, Quinn ve ark. 2011).

Antibiyotik duyarlılık testi

Bu amaçla, akciğer örneklerinden tanımlanan *C. pseudotuberculosis* suşları brain heart infusion brotta (CM1135, Oxoid, Basingstoke, England) aerobik atmosferde, 37°C'de üretildi (McFarland Standart Tüp No: 0.5). Test, plate count agarda (105463, Merck), Kirby-Bauer Disk Difüzyon Yöntemine göre yapıldı (Bauer ve ark. 1966). Teste; tetrasiklin (30 µg, Oxoid), oksitetrasiklin (30 µg, Bioanalyse), streptomisin (10 µg, Bioanalyse), enrofloksasin (5 µg, Bioanalyse), kloksasilin (5 µg, Oxoid), ampisilin/sulbaktam (10/10 µg) (Bioanalyse), amoksisilin/klavulanik asit (2/1) (30 µg, Oxoid), penisilin/novobiosin (40 µg, Oxoid), trimetoprim/sulfametaksazol (1.25 µg/23.75 µg,

BBC) ve neomisin/basitrasin/tetrasiklin (30 µg/10 IU/30 µg, Mast Diagnostic) diskleri kullanıldı. Sonuçlar, besiyerleri 37°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra değerlendirildi (CLSI 2013).

BULGULAR

İzolasyon

İncelen 67 adet akciğer örneğinin 16 (%23.8)'sından *C. pseudotuberculosis* izole edildi. Etken 9 (%56.2) örnekte saf kültür olarak, 7 (%43.8) örnekte ise çeşitli

Gram pozitif ve negatif bakteriyel etkenlerle birlikte üredi.

Antibiyotik duyarlılık testi

Toplam 16 adet *C. pseudotuberculosis* suşunun kullanıldığı bu çalışmada, test edilen antimikrobiyal maddeler arasında en yüksek duyarlılık (%87.5) enrofloksasine karşı saptanırken, izolatların tamamının streptomisine dirençli olduğu görüldü (Tablo 1).

Tablo 1: *C. pseudotuberculosis* suşlarının *in vitro* antimikrobiyal duyarlılığı.

Table 1. *In vitro* antimicrobial susceptibility of *C. pseudotuberculosis* strains.

Antimikrobiyal Madde	İzolat Sayısı (%)		
	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli
Enrofloksasin	14(87.5)	1(6.2)	1(6.2)
Neomisin/basitrasin/tetrasiklin	13(81.2)	2(12.5)	1(6.2)
Penisilin/novobiosin	12(75.0)	0(0.0)	4(25.0)
Oksitetrasiklin	11(68.7)	1(6.2)	4(25.0)
Amoksisilin/klavulanik asit	11(68.7)	2(12.5)	3(18.7)
Kloksasilin	10(62.5)	3(18.7)	3(18.7)
Tetrasiklin	9(56.2)	4(25.0)	3(18.7)
Ampisilin/sulbaktam	5(31.2)	0(0.0)	11(68.7)
Trimetoprim/sulfametaksazol	3(18.7)	1(6.2)	12(75.0)
Streptomisin	0(0.0)	1(6.2)	15(93.7)

TARTIŞMA

KLA tüm dünyada yaygın olarak görülen ve küçük ruminant endüstrisinde önemli ekonomik kayıplara neden olan bir enfeksiyondur. OIE'nin raporuna göre 1996-2004 yılları arasında 201 farklı ülkeden alınan veriler değerlendirilmiş ve 64 ülkede enfeksiyonun varlığı bildirilmiştir. Bu ülkelerin 19'u Amerika Kıtasında, 18'i Afrika Kıtasında, 14'ü Avrupa Kıtasında, 11 Asya Kıtasında ve 2'si de Okyanusya'da bulunmaktadır (OIE 2009). Ülkelere göre enfeksiyonun prevalansı ile ilgili oldukça farklı değerler bulunmaktadır. Bu değerler yaklaşık %8-90 arasında değişmektedir (Kuria ve Holstad 1989, Middleton ve ark. 1991, Stanford ve ark. 1998, Ali ve ark. 2016). KLA'nın prevalansı ile ilgili değerlendirmeler, genellikle enfeksiyonun eksternal formunda görülen lezyonlara göre yapılmaktadır. Ancak hastalığın gerçek prevalansının saptanmasında internal forma ait lezyonların da mutlaka dikkate alınması gerektiği bildirilmektedir (Abebe ve Tessema 2015). Gerçekleştirilen bu çalışmada, Balıkesir İlindeki koyunlarda KLA'nın prevalansı %23.8 olarak saptanmıştır. Bu bulgu, incelenen hayvan sayısının az olması, istatistiksel bir örnekleme yönteminin/lerin uygulanmaması ve bazı nedenlerden dolayı enfeksiyonun eksternal formuna ait semptom ve lezyonların yeteri düzeyde incelenememesi

nedenleriyle, gerçek prevalans değeri olarak görülmeyebilir. Yine de bulgunun, konuyla ilgili bir ön çalışma olarak değerlendirilmesi olasıdır.

KLA'lı koyun ve keçilerden izole edilen *C. pseudotuberculosis* suşlarının *in vitro* antimikrobiyal maddelere duyarlılıklarının belirlenmesinde, Türkiye'de daha az olmak üzere, bazı ülkelerde değişik çalışmalar yapılmıştır. Konya'da KLA'lı koyunlardan izole edilen *C. pseudotuberculosis* suşlarının *in vitro* antimikrobiyal duyarlılığının araştırıldığı bir çalışmada; izolatların florfenikol (%98.6), telitromisin (%91.6), enrofloksasin (%83.3), penisilin G (%83.3), oksitetrasiklin (%81.9), rifampisin (%81.9), gentamisin (%81.9), amoksisilin (%77.7), ampisilin/sulbaktam (%76.3), eritromisin (%69.4), spiramisin (%58.3), kloksasilin (%55.5) ve ampisiline (%37.5) duyarlı olduğu ifade edilmiştir (Sakmanoğlu ve ark. 2015). Mısır'da yapılan bir çalışmada, klinik olarak KLA semptomları gösteren 80 adet koyun ve 46 adet keçinin eksternal lenf yumrularından alınan örneklerin analizinden elde edilen 52 adet *C. pseudotuberculosis* suşu test edilmiştir. En yüksek duyarlılığın siprofloksasin (%96.2), amikasin (%90.4), neomisin (%88.5) ve streptomisine (%80.8) karşı olduğu çalışmada; penisilin (%96.2) ve eritromisine (%92.3) karşı ise en yüksek dirençliliğin saptandığı rapor edilmiştir (Algammal 2016). Etiyopya'da 82 adet koyun ve keçiden alınan örneklerin bakteriyolojik

analizinde, 59 (%71.9) hayvandan *C. pseudotuberculosis* izole edilmiştir. Yapılan antibiyogram testinde izolatların 46'sı (%77.9) norfloksasine, 43'ü (%72.8) doksisisilin ve tetrasikline, 41'i (%69.4) kanamisin ve vankomisine, 35'i (%59.3) ise ampisilin ve klindamisine duyarlı bulunmuştur (Abebe ve Tessema 2015). Sudan'da koyun ve keçilerden izole edilen toplam 66 adet *C. pseudotuberculosis* suşunun disk difüzyon yöntemiyle yapılan değerlendirilmesinde; %86.7'sinin nitrofurantaine, %78.8'inin kloramfenikol ve rifampisine, %72.1'inin eritromisine, %66.2'sinin ampisiline, %65.2'sinin gentamisine, % 59.1'inin ise tetrasikline duyarlı olduğu bildirilirken; izolatların %100'ünün nalidiksik asit ve kolistine, %87.9'unun penisiline ve %72.7'sinin ise streptomisine dirençli olduğu ifade edilmiştir (Abdel Wahab ve Shigidi 2013). Robaj ve ark. (2017), Kosova'da 284 adet hayvandan oluşan bir koyun sürüsünde klinik olarak KLA semptomları gösteren 38 hayvandan aldıkları örnekleri kültüre ederek, 32 (%84.2) hayvandan *C. pseudotuberculosis* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar yaptıkları antibiyogram testinde; izolatların amoksisilin/klavulanik asit ve oksitetrasikline %100, kloksasiline %95.8, gentamisine %91.7, trimetoprim/sulfametaksazole %83.3 ve streptomisine %16.7 oranında duyarlı olduğunu rapor etmişlerdir. Gerçekleştirilen bu çalışmada, izolatların %87.5'i enfloksasine, %81.2'si neomisin/basitrasin/tetrasikline, %75.0'i penisilin/novobiosine, %68.7'si oksitetrasiklin ile amoksisilin/klavulanik asite, %62.5'i kloksasine, %56.2'si tetrasikline, %31.2'si ampisilin/sulbaktama ve %18.7'si ise trimetoprim/sulfametaksazole duyarlı bulunurken; tamamının ise streptomisine dirençli oldukları saptanmıştır. Konuyla ilgili çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, *C. pseudotuberculosis* suşlarının çeşitli antibiyotiklere olan duyarlılık/dirençliliğinin oldukça farklılıklar gösterdiği görülmektedir. Bu durum, çalışmanın yapıldığı ülke ve bölgelerin farklı olmasıyla açıklanabileceği gibi izolasyon yapılan hayvanlara yönelik antibiyotik uygulamaları ve çalışmalarda uygulanan yöntemlerin farklılığıyla da (değişik besiyerlerinin kullanılması gibi) ilgili olabilir.

Diğer bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi KLA'nin tedavisinde de en önemli rolü antibiyotikler üstlenmektedir. İlk antibiyotik olan penisilin keşfinden itibaren hem beşeri hem de veteriner hekimlikte enfeksiyöz hastalıklarla mücadelede antibiyotiklerle önemli başarılar elde edilmiştir. Ancak ilk antibiyotik kullanımıyla birlikte, muhtemelen ilk antimikrobiyal direnç de görülmeye başlamıştır. Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) başta olmak üzere, konuyla ilgili birçok kuruluş ve bilim insanı tarafından gelişen antibiyotik dirençliliğine dikkat çekilerek, gelecekte yeni antibakteriyellerin bulunmaması halinde, bazı bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde çok önemli sorunların yaşanabileceği bildirilmektedir (Lee ve ark. 2012, WHO 2020). Bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesinde

çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Bunlardan belki de en önemlisi bilinçsizce ve rastgele antibiyotik kullanımınıdır. Gerçekleştirilen bu çalışmada, KLA'nin internal formundan izole edilen *C. pseudotuberculosis* suşlarının oldukça yüksek oranlarda streptomisin (%93.7), trimetoprim/sulfametaksazol (%75.0) ve ampisilin/sulbaktama (%68.7) dirençli bulunması, bölgede koyunlara test yapılmadan antibiyotik uygulanmasıyla ilgili olabilir. Diğer yandan bu durum, koyun orijinli *C. pseudotuberculosis* suşlarında söz konusu antibiyotiklere karşı çoğul direnç gelişimiyle de açıklanabilir.

Streptomisin 1943 yılında *Streptomyces griseus*'tan elde edilen bir antibiyotik olup, daha çok *Brucella* spp. ve *Mycobacterium* spp. gibi fakültatif intraselüler bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (Quinn ve ark. 2001; Alavi ve Alavi 2013). Bu çalışmada, fakültatif intraselüler bir bakteri olan *C. pseudotuberculosis*'in streptomisine yüksek oranda (%93.7) dirençli olması, dikkat çekici bulunmuştur. Benzer durum, Kanada'da keçi orijinli (Muckle ve Gyles 1982), Fransa'da ise koyun ve keçi orijinli (Pepin ve ark. 1989) *C. pseudotuberculosis* suşlarıyla yapılan çalışmalarda da görülmektedir. Muckle ve Gyles (1982) ile Pepin ve ark. (1989) tarafından yapılan çalışmaların yapıldıkları dönemler dikkate alındığında, antibiyotiklere ulaşım ve kullanım oranlarının günümüz ve yakın geçmişe göre oldukça düşük düzeyde olduğu düşünülebilir. Bu hipotezden hareketle, koyun ve keçi orijinli *C. pseudotuberculosis* suşlarının streptomisine yüksek düzeyde dirençli olması, söz konusu bakterinin streptomisine doğal dirençli olabileceği şeklinde değerlendirilebilir.

C. pseudotuberculosis bir hayvan sürüsüne bulaştığında, enfeksiyonun kontrol altına alınmasında çeşitli sorunlar yaşanmaktadır. Bunlar arasında, hastalığın bazı vakalarda sub-klinik formda seyretmesi nedeniyle fazla sayıda hayvanın kısa sürede enfekte olması ve bakterinin hücre duvarındaki kalın lipit tabakası nedeniyle bazı antibiyotiklere dirençli olması sayılabilir (Abebe ve Tessema 2015). Bu durum dikkate alındığında, koyunlardaki KLA'nin tedavisinde mutlaka antibiyotik duyarlılık test sonuçlarına göre tedavi stratejilerinin belirlenmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, rastgele ve uygunsuz antibiyotik kullanımı dirençli suşların yayılmasına neden olabileceği gibi tedavi giderlerinin de artmasına yol açmaktadır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder

KAYNAKLAR

- Abdel Wahab MB, Shigidi MTA. *In vitro* sensitivity of *Corynebacterium pseudotuberculosis* to 16 antimicrobial agents. Sudan J Vet Res. 2013; 28: 23-25.
- Abebe D, Tessema TS. Determination of *Corynebacterium pseudotuberculosis* prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of isolates from lymph nodes of

- sheep and goats at an organic export abattoir, Modjo, Ethiopia. *Lett Appl Microbiol.* 2015; 61: 469-476.
- Alavi SM, Alavi L.** Treatment of brucellosis: a systematic review of studies in recent twenty years. *Caspian J Intern Med.* 2013; 4(2): 636–641.
- Algammal AM.** Molecular characterization and antibiotic susceptibility of *Corynebacterium pseudotuberculosis* isolated from sheep and goats suffering from caseous lymphadenitis. *Zagazig Vet J.* 2016; 44 (1): 1-8.
- Ali AD, Mahmoud AA, Khadr AM, Elshemey TM, Abdelrahman AH.** *Corynebacterium pseudotuberculosis*: disease prevalence, lesion distribution, and diagnostic comparison through microbiological culture and molecular diagnosis. *AJVS.* 2016; 51(2): 189-198.
- Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turck M.** Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol.* 1966; 45: 493.
- Bastos BL, Portela RWD, Dorella FA, Ribeiro D, Seyffert N, Castro TLP, Miyoshi A, Oliveira SO, Meyer R, Azevedo V.** *Corynebacterium pseudotuberculosis*: immunological responses in animal models and zoonotic potential. *J Clin Cell Immunol.* 2012; S4:005: doi:10.4172/2155-9899.S4-005.
- CLSI.** Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 23rd informational supplement. CLSI M100-S23. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- Dorella FA, Pacheco LGC, Olivera SC, Miyashi A, Azevedo V.** *Corynebacterium pseudotuberculosis*: microbiology, biochemical properties, pathogenesis and molecular studies of virulence. *Vet Res.* 2006; 37: 201-218.
- Fernández EP, Vela AI, Las Heras A, Domínguez L, Fernández-Garayzábal JF, Moreno MA.** Antimicrobial susceptibility of corynebacteria isolated from ewe's mastitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2001; 18: 571– 574.
- İlhan Z.** Koyunlarda *Corynebacterium pseudotuberculosis*'in ELISA ve dot-blot ELISA ile teşhisi. *Turk J Vet Anim Sci.* 2003; 27(6): 1327-1333.
- Kuria JK, Holstad G.** A seroepidemiological investigation of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in sheep flocks in southern Norway. *Acta Vet Scand.* 1989; 30: 107–108.
- Lee S, Siddiqui R, Khan NA.** Animals living in polluted environments are potential source of antimicrobials against infectious agents. *Pathogens Glob Health.* 2012; 106 (4): 218-223.
- Middleton MJ, Epstein WM, Gregory GG.** Caseous lymphadenitis on Flinders Island: prevalence and management surveys. *Aust Vet J.* 1991; 68: 311–312.
- Muckle CA, Gyles CL.** Characterization of strains of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Can J Comp Med.* 1982; 46: 206–208.
- OIE.** World health Organisation for Animal Health. Available at: http://www.oie.int/hs2/sit_mald_cont.asp?c_mald=156andc_cont=6andannee=2004. 2009; (Accession date: 02.02.2020).
- Parin U, Kırkan Ş, Ural K, Savaşan S, Erbaş G, Gültekin M, Yüksel HT, Balıkcı C.** Molecular identification of *Corynebacterium pseudotuberculosis* in sheep. *Acta Vet Brno.* 2018; 87: 3-8.
- Pepin M, Boisrame A, Marly J.** *Corynebacterium pseudotuberculosis*: biochemical properties, production of toxin and virulence of ovine and caprine strains. *Ann Rech Vet.* 1989; 20: 111–115.
- Quinn PJ, Markey BK, Leonard FC, Fitzpatrick ES, Fanning S, Hartigan PJ.** *Veterinary Microbiology and Microbial Disease.* 2nd ed. Wiley-Blackwell, West Sussex, UK. 2011; pp. 207-212.
- Robaj A, Hamidi A, Bytyqi H, Sylejmani D.** Frequency and antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from caseous lymphadenitis in sheep in Kosovo. *Bulgarian J Agri Sci.* 2017; 23(6): 1033–1036.
- Sa MCA, Veschi JLA, Santos GB, Amanso ES, Oliveira SAS, Mota RA, Veneroni-Gouveia G, Costa MM.** Activity of disinfectants and biofilm production of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Pesq Vet Bras.* 2013; 33(11): 1319-1324.
- Sakmanoğlu A, Hadimli HH, Erganiş E, Pınarkara Y, Sayın Z, Kav K.** Koyunlardan izole edilen *Corynebacterium pseudotuberculosis* suşlarının identifikasyonu ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Eurasian J Vet Sci.* 2015; 31(2): 116-121.
- Stanford K, Brogden KA, McClelland LA, Kozub GC, Audibert F.** The incidence of caseous lymphadenitis in Alberta sheep and assessment of impact by vaccination with commercial and experimental vaccines. *Can J Vet Res.* 1998; 62: 38-43.
- WHO.** World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/detail/17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections.2020>; (Accession date: 03.02.2020).