

Köpeklerde Burun Boşluğundan *Pseudomonas aeruginosa*'nın İzolasyonu ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Seyfullah Zeyrek¹, Göksel Erbaş²

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Işıklı/Aydın

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Işıklı/Aydın

Geliş Tarihi / Received: 06.02.2019, Kabul Tarihi / Accepted: 14.05.2019

Özet: *Pseudomonas aeruginosa* inatçı bir patojendir ve antibiyotik dirençliliği nedeniyle de mücadelesi zordur. Araştırmamızda Aydın'ın Kuşadası ilçesinde bulunan özel bir Veteriner kliniğine 2017 yılı Ekim - Kasım - Aralık aylarında gelen köpeklerin burun boşluğundan alınan 100 adet sürüntü örneği *P. aeruginosa* yönünden incelenmiştir. Örnekler alındıktan sonra soğuk zincir altında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Rutin Teşhis laboratuvarına getirilmişlerdir. Yapılan mikrobiyoloji analizler neticesinde 11 adet *P. aeruginosa* izole ve tanımlanmış ve izolatların Kirby Bauer disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılıkları belirlenmiştir. *P. aeruginosa* izolatlarının tamamı Amoksisilin klavulonik asit, Ampisilin/sulbaktam, İmipemen, Kloksasilin ve Penisilin/Novobiosin'e karşı dirençli oldukları tespit edilmiştir. Kanamisin/Cephaleksin'e karşı izolatlardan 7'sinin dirençli (%64), 4'ünün ise duyarlı (%36) olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte 5 izolatin Oksitetrasiklin'e orta düzey duyarlı (%45), 6 izolatin ise duyarlı (%55) olduğu belirlenmiştir. Çalışmada elde edilen 11 izolatin tümünün Enrofloksasin ve Gentamisin'e karşı duyarlı olduğu saptanmıştır. Köpeklerde solunum yolunu etkileyen bakteriyel hastalıklarda etkenin tanımlanması ve doğru antibiyotik seçimi oldukça önemlidir. Çalışma sonuçları *P. aeruginosa* izolatlarının çoklu antibiyotik direncine sahip olduklarını göstermiştir. Bununla birlikte klinik olarak karşılaşılabilecek vakalarda tedavide Enrofloksasin ve/veya Gentamisin etken maddeleri tavsiye edilmektedir.

Anahtar kelimeler: Köpek, *Pseudomonas aeruginosa*, burun boşluğu, antibiyotik duyarlılık

Isolation and Antibiotic Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* from Nasal Cavity in Dogs

Abstract: *Pseudomonas aeruginosa* is a persistent pathogen and it is difficult to control because of its antibiotic resistance. In our study, a sample of 100 swabs taken from the nasal cavity of dogs from October to December 2017 in a private veterinary clinic in Kuşadası district of Aydın were examined. After the samples had been taken, they were brought to Aydın Adnan Menderes University Veterinary Faculty Microbiology Routine Diagnosis laboratory under cold chain. In consequences of performed microbiological tests, 11 *P. aeruginosa* were isolated and identified, and antibiotic susceptibility tests were performed by using Kirby Bauer disc diffusion method. All of the 11 identified strains were determined resistant to Amoxicillin clavulonic acid, Ampicillin/sulbactam, İmipemen, Cloxacillin and Penicillin/Novobiosin. Seven of the isolates were resistant to Kanamycin/Cephaleksin (64%) while 4 of them (36%) were sensitive. However, 5 isolates were detected moderately-sensitive (45%) and 6 isolates were sensitive (55%) to oxytetracycline. And all identified bacteria were reported to be sensitive to Enrofloxacin and Gentamicin. In bacterial diseases, affecting the respiratory tract in dogs, identification of the agent and selection of the correct antibiotic are very important. The results showed that *P. aeruginosa* isolates had multiple antibiotic resistances. However, in the clinically relevant cases, Enrofloxacin and / or Gentamicin are recommended for treatment.

Key words: Dog, *Pseudomonas aeruginosa*, nasal cavity, antibiotic susceptibility

Giriş

Köpeklerde gastrointestinal sistem ve deri hastalıklarının takiben, en sık karşılaşılan hastalıklar solunum sistemi hastalıklarıdır [18]. Köpeklerde solunum sistemi hastalıkları diğer türlere istinaden az olsa da; barınak, araştırma üniteleri ve petshoplar gibi köpeklerin sık barındırıldığı ortamlarda yoğun karşılaşılan sağlık problemlerindedir [11, 21].

Köpeklerdeki alt solunum yolu hastalıkları; viral, bakteriyel, riketsiyal, paraziter, fungal ve protozoal kökenli enfeksiyonlar; hipersensitivite ve immün kökenli hastalıklar; tromboembolizm, hipertansiyon, neoplasi ve travmatik akciğer hastalıklarının içerir [3]. Köpeklerde enfeksiyöz kökenli solunum sistemi hastalıklarının oluşmasında, bakteriler önemli bir rol oynamaktadır. Sağlıklı köpeklerin alt solunum yollarında düşük miktarda mikroorganizma

(alfa-hemolitik streptokok, stafilokok, *Bordatella bronchiseptica*, *P. aureginosa*, *Pasteurella multocida* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi) bulunmaktadır [12, 16]. Mukosilyer mekanizmanın işlevinin azalması ve bağışıklık sisteminin zayıflaması durumunda, normal florada yer alan fırsatçı veya enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların çoğalması söz konusudur [12]. *Escherichia coli*, *P. multocida*, *Klebsiella* türleri, *Streptokokal* türler, *B. bronchiseptica* ve *Staphylococcus* türleri, *Pseudomonas* ve *Mycoplasma* türleri gibi fırsatçı bakteriler, bakteriyel pnemonilerde yaygın izole edilen bakterilerdir [25].

P. aeruginosa fırsatçı patojen bakteri olarak kabul edilmektedir. Bu bakterinin patojenik ve patojenik olmayan suşları arasındaki temel farklılık, patojenik suşların virulans faktörleri üretebilme özelliği bulunmaktadır. Çeşitli virulans faktörleri olabildiği içinde çok farklı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Bunların başında akut veya kronik yapıda akciğer enfeksiyonu, sepsisemi, üriner sistem enfeksiyonu, endokardit, dermatit ve osteokondrit gibi enfeksiyonlara neden olmaktadır [23].

Pneumoni, özellikle köpeklerde barınaklarda, yetiştiriciliğin yapıldığı bölgelerde yüksek mortaliteye sahip bir sorundur. Bu nedenle pneumoni, pek çok viral, bakteriyel, fungal, paraziter nedenlerden dolayı ortaya çıkabilir. Solunum sistemi yaşamı ciddi anlamda tehdit eden bir durumdur. Bu sebeple *P. aeruginosa* çok fazla araştırılmamış olması ve antibiyotik dirençliliğinin de çok fazla olması nedeniyle tedavilere cevap vermemesi sebebiyle bu konu üzerine çalışma yapılması planlanmıştır.

Bu araştırma ile Aydın ili, Kuşadası ilçesindeki köpeklerde solunum yolu hastalıklarına sebebiyet verebilen ve aynı zamanda zoonoz özelliğe sahip *P. aeruginosa* isimli bakterinin köpeklerin burun boşluğundan izolasyonu ve bu bakterinin antibiyotiklere karşı olan duyarlılığının saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Örnekler

Çalışmada Aydın'ın Kuşadası ilçesinde bulunan özel bir Veteriner kliniğine 2017 yılı Ekim - Kasım - Aralık aylarında getirilen köpeklerin burun boşluğundan alınan 100 adet sürüntü örneği kullanıldı.

Bu örneklerin 50'si dişi köpeklerden 50'si ise erkek köpeklerden alındı. Örnekler alındıktan sonra soğuk zincir altında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Rutin Teşhis laboratuvarına getirildi.

Örneklerden *P. aeruginosa* İzolasyonu ve İdentifikasyonu

Köpeklerin burun boşluğundan alınan ve soğuk zincir altında laboratuvara getirilen sürüntü örnekleri, %7 koyun kanlı agarlara (Oxoid, CM0055) ve MacConkey (Oxoid, CM0115) besiyerlerine inokule edildi ve 37°C'de yaklaşık 24 saat süre ile inkubasyona bırakıldı. İnkubasyon sonucunda morfolojik yönden *Pseudomonas* kolonilerine benzeyen koloni oluşumları öze yardımı ile alınarak tekrar MacConkey agar ve *Pseudomonas* selektif besiyerlerine (Oxoid, CM0559) pasajlandı ve 37°C'de 24 saat inkubasyona bırakıldı. Daha sonra üreme görülen bakteriyel kolonilerinden Gram boyama yapıldı. Gram negatif, oksidaz ve katalaz testi pozitif olan kolonilerden pasajlanarak izolatların saf kültürleri elde edildi [17, 20]. Bu izolatları *P. aeruginosa* yönünden biyokimyasal testler uygulandı [5, 6, 15]. Ayrıca izolatlar TSB'ye inokule edildi ve 24-48 saat 37°C'de ve 25°C'de oda ısısında inkubasyona bırakıldı. İnkubasyon sonrası sarı-yeşil renkte pyosiyanın pigment varlığı saptanan koloniler *P. aeruginosa* olarak doğrulandı.

Antibiyotik Duyarlılık Testleri

İzole edilen suşların antibiyotik duyarlılık testleri Kirby Bauer Disk Diffüzyon yöntemine göre yapıldı [4]. Çalışmada Antibiyotik duyarlılık testlerinde, Amoxicillin-Clavulanik asit (Oxoid, 20/10 µg), Gentamisin (Oxoid, 10 µg), Ampisilin/sulbaktam (Oxoid, 10/10 µg), Kanamisin+Cephaleksin (Oxoid, 75 µg), Enrofloksasin (Oxoid, 5 µg), İmipemen (Oxoid, 10 µg), Kloksasilin (Oxoid, 5 µg), Oksitetrasiklin (Oxoid, 30 µg) ve Penisilin + Novobiosin (Oxoid, 10U/30 µg) etken maddeleri kullanıldı. Özetle içinde 1 ml TSB bulunan tüplere McFarland No:1 yoğunluğunda ekilerek 37°C'de inkube edildi. Mueller Hinton agar petrilere bu buyyon kültürlerinden 0,1 ml pipet aracılığı ile aktarılarak cam bagetle yayıldı ve kurumaya bırakıldı. Standart antibiyotik diskleri steril bir pens yardımı ile eşit aralıklarla petri üzerine yerleştirildi. Petri 37°C'de 18 saat inkube edildi. İnkubasyon sonrasında her

diskin çevresinde bulunan inhibisyon zon çapları milimetrik olarak ölçüldü ve standartları ile karşılaştırıldı [4, 7].

Bulgular

Araştırmada köpeklerin burun boşluğundan alınan toplam 100 adet sürüntü örneğinden genel amaçlı ve spesifik besiyerleri kullanılarak ve de yapılan biyokimyasal testler sonucunda 11 (%11) adet *P. aeruginosa* izolatu tanımlanmıştır.

Örneklerin, cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde, *P. aeruginosa* izolatlarından 4'ü (%36) erkek, 7'si (%64) dişi köpeklerden elde edilmiştir. Bununla birlikte bu 11 köpeğin 3'ünün (%27) ev ortamında beslendiği, 8'inin (%73) ise dış ortamda bakılan köpeklerden oluştuğu belirlenmiştir. Ek olarak köpeklerin 2'si (%18) küçük köpek ırklarından, 9'u (%82) ise iri cüsseli ırklardandı.

P. aeruginosa izolatlarına yapılan antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda 11 suşun tamamı Amoksisilin klavulonik asit, Ampisilin/sulbaktam, İmipenem, Kloksasilin ve Penisilin/Novobiosin'e karşı dirençli olarak tespit edilmiştir. Elde edilen izolatlardan 7'si ise Kanamisin/Cephaleksin'e dirençli (%64), 4'ü ise duyarlı (%36) olarak bulunmuştur. Bununla birlikte 5 izolat Oksitetrasiklin'e orta düzey duyarlı (%45), 6 izolat ise duyarlı (%55) olarak belirlenmiştir. Çalışmada izole ve tanımlanan 11 bakterinin tümü ise Enrofloksasin ve Gentamisin etken maddelerine karşı duyarlı bulunmuştur.

Elde edilen antibiyogram sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo1. *Pseudomonas aeruginosa* İzolatlarının Antibiyogram Sonuçları (n=11)

Antibiyotik Etken Maddesi	S*	I*	R*
Amoksisilin klavulonik asit (20/10 µg)			11
Gentamisin (10 µg)	11		
Ampisilin/sulbaktam (10/10 µg)			11
Kanamisin/Cephaleksin (75 µg)	4		7
Enrofloksasin (5 µg)	11		
İmipenem (10 µg)			11
Kloksasilin (5 µg)			11
Penisilin/Novobiosin (10U/30 µg)			11
Oksitetrasiklin (30 µg)	6	5	

* S = Duyarlı, I = Orta derece Duyarlı, R = Dirençli

Tartışma ve Sonuç

Solunum sistemi hastalıkları köpek ve kedilerde sık görülür. Solunum yolunun primer problemleri olan öksürük ve nefes darlığı gibi klinik belirtiler ile ortaya çıkmakta, diğer organ sistemlerinde (örneğin konjestif kalp yetmezliği) bozukluklara neden olabilmektedirler [3].

Hem genç hem de yaşlı hayvanlar, solunum yolu hastalığı geliştirme riski altındadır. Doğumda, solunum ve bağışıklık sistemleri tamamen gelişmemiştir; bu, akciğerlere patojenlerin girmesini ve yayılmasını kolaylaştırır ve alveoler bulaşma meydana gelebilir. Yaşlı hayvanlarda normal mukosilyer klirensi ve immünolojik anerjiyi bozan kronik dejeneratif değişiklikler, akciğerleri havadaki patojenlere ve toksik partiküllere karşı daha savunmasız hale getirebilir [1].

Normalde köpeklerde çeşitli kommensal bakteri florası (*P. multocida*, *B. bronchiseptica*, *Streptococci*, *Staphylococci*, *P. aeruginosa* ve koliform bakteriler dahil) vardır ve bu bakteriler burun, nazofarinks ve üst trakeanda ve en azından aralıklı olarak klinik bulgulara neden olmadan akciğerlerde bulunmaktadırlar. Bu bakterilerden kaynaklanan fırsatçı enfeksiyonlar genellikle, solunum savunma mekanizmalarının birincil bir patojenle (örneğin, distemper, parainfluenza virüsü veya köpeklerde köpek tipi 2 adenovirüs ve kedilerde rinotracheitis virüsü veya kedilerde kalikivirüs) enfeksiyonu ile ortaya çıkmaktadır [25].

Solunum yolu hastalığını meydana getiren patojenler, iyileşme gösteren hayvanların solunum yolunda kalmaya devam ederler. Çeşitli stres ortamlarında, bu hayvanlarda enfeksiyon tekrarlayabilir; ayrıca diğerleri için bir enfeksiyon kaynağı olarak da tehdit oluştururlar. Kötü yönetim uygulamaları (örneğin, aşırı kalabalıklaşma) genellikle kötü hijyenik ve çevresel koşullar ile ilişkilendirilir ve ortaya çıkan stres, enfeksiyonların görülme sıklığını ve şiddetini artırır. Enfeksiyonların yayılmasını destekleyen koşullar, genellikle, kulübelere, evcil hayvan dükkanlarında, yatılı tesislerde ve barınaklarda meydana gelir [2].

Solunum yolu enfeksiyonu bulunan köpeklerde klinik olarak; halsizlik, iştahsızlık gibi genel semptomlarla birlikte öksürük, yüksek ateş, burun akıntısı ve trakeal duyarlılık olduğu bildirilmekte-

dir. *P. aeruginosa* enfeksiyonunda mortalitenin asıl sebeplerinden olan akciğer, enfeksiyonda en çok etkilenen organdır. Bakteriyemik *P. aeruginosa* pnömonisinin patolojik özellikleri 1917 yılı başlarında tanımlanmış olup, kan damarı invazyonu ve nekroz ile karakterizedir [22].

Köpeklerde solunum yolu ile ilgili çalışmalar incelendiğinde *P. aureginosa* izolasyon oranının genelde %5 ile 10 arasında olduğu gözlemlenmektedir. Angus ve ark [1] solunum yolu hastalığı şüpheli köpeklerde %7.8 oranında *P. aureginosa* izole etmişlerdir. Knotek ve ark [13] ise kronik rinitli bir köpekten *P. aeruginosa* izole ettiklerini bildirmişlerdir. Johnson ve ark [10] 2001-2011 yılları arasında yaptıkları retrospektif çalışmada, bronkoalveoler lavaj yöntemi kullanarak solunum sistemi problemlili köpeklerden aldıkları 105 numunenin 6 (%6)'sının *P. aeruginosa* olduğunu tespit etmişlerdir. Koçhan ve ark [14] Diyarbakır'da İnfeksiyöz Trakeabronşitis semptomları gösteren hayvanlarda yaptıkları bir çalışmada %10 oranında *P. aeruginosa* izole etmişler ve izolatlar ile yapılan antibiyotik duyarlılık testlerinde ampicilin, sefurüksim ve sefurüksim aksetil'e orta düzey, gentamisin, amikasin, sefoksitin, amoksisilin+klovulonik asit, piperasin/tazobaktam, kolitsin ve tetrasiklin etken maddelerine ise duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışma sonuçlarımız daha önce yapılan araştırmalar ile karşılaştırıldığında *P. aureginosa* izolasyon oranımızın az da olsa yüksek olduğu görülmektedir.

P. aeruginosa antibiyotiklere dirençli olduğundan dolayı tehlikeli bir patojendir. Bakteri doğal olarak sahip olduğu lipopolisakkarit (LPS) yapısındaki dış membran ile (permeabilite bariyerleri mevcut olduğundan) bir çok antibiyotiğe rezistanslık kazanmaktadır. Terapötik dozlardaki antibiyotik konsantrasyonlarına karşı, yüzeylerinde, hücrelerin içine girişi engelleyen, hava ve su geçirmez özellikte biyofilm oluşturma eğilimindedirler. Ayrıca, doğal olarak yaşadığı çevrede basiller, aktinomycesler, küfler ve mayalarla ilişkili olarak yaşadıklarından, çevrelerinde doğal olarak bulunan antibakteriyellere dirençli bulunmaları doğaldır. Ayrıca bünyelerinde antibiyotik rezistant plazmidlerini de barındırırlar. R faktörleri ve RTFs ile birlikte, genlerin transdüksiyon ve konjugasyon gibi bakteriyel proseslerle aktarılabilecekleri anlamındadır. Sadece birkaç antibiyotik *Pseudomonas*'lara karşı etkilidir

ki bunlar, flourokinolonlar, gentamisin ve imipenem'dir. Yine de bunların herbiri tüm serotiplere karşı etkili değildir [19, 24]. Köpeklerde *P. aeruginosa* ile ilişkili bronşiektazi enfeksiyonlarında, amoksisilin klavulanik asit kombinasyonu hariç betalaktamlar uygun seçim değildir çünkü solunum yollarına penetrasyonları zayıftır. Florokinolonlar, tetrasiklinler, klindamisin, metronidazol ve azitromisin solunum yollarına iyi penetre olmaları sebebiyle uygun seçimlerdir. Makrolidler (özellikle azitromisin) biyofilm formasyonuna neden olan *P. aeruginosa*'yı inhibe etmek için çok daha iyi bir seçimdir [9]. Araştırmamızda izole ve identifiye edilen 11 *P. aeruginosa* izolatının tamamı literatür bilgisinde de bahsedildiği üzere Amoksisilin klavulonik asit (%100), Ampisilin/sulbaktam (%100), İmipemen (%100), Kloksasilin (%100) ve Penisilin/Novobiosin (%100) etken maddelerine dirençli olarak tespit edilmiştir. Sonuçlarımız irdelendiğinde, literatür bilgide de verildiği [24] üzere İmipemen etken maddesinin *Pseudomonas*'ların tüm suşlarına karşı etkili olmadığı görülmüştür. Bunun yanında bahsedilen bilgilere paralel bir şekilde izole edilen tüm suşlar Gentamisin'e karşı duyarlı bulunmuşlardır.

Harihahan ve ark [8] tarafından Grenada'daki köpeklerden çeşitli klinik koşullarda 44 *P. aeruginosa* suşu elde edilmiştir. İzolatların çoğunluğu otitis, dermatitisi de kapsayan deri hastalıkları, yara ve apselerden izole edilmiştir. İzolatlar 6 antibiyotiğe karşı standart disk difüzyon testiyle test edilmiştir. En az direnç sırasıyla gentamisine (%9.8), enrofloksasine (%15.8) ve neomisine (%41.8) karşı gelişmiştir. Tetrasikline % 85.3 oranında direnç oluşmakla beraber, tüm izolatlar amoksisilin klavulanik asit ve cephalothin'e doğal direnç göstermiştir [8]. Araştırmamızda elde edilen izolatlardan 7'si Kanamisin/Cephaleksin'e dirençli (%64), 4'ü ise duyarlı (%36) olarak bulunmuştur. Bununla birlikte 5 izolat Oksitetrasiklin'e orta düzey duyarlı (%45), 6 izolat ise duyarlı (%55) olarak belirlenmiştir. Çalışmada izole ve identifiye edilen 11 bakterinin tümü (%100) ise Harihahan ve ark [8] araştırmasında ki sonuçlara benzer şekilde Enrofloksasin ve Gentamisin etken maddesine karşı duyarlı olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, araştırmada köpeklerin burun boşluğundan alınan toplam 100 adet sürüntü örneğinden genel amaçlı ve spesifik besiyerleri kullanı-

arak ve de yapılan biyokimyasal testler sonucunda 11 (% 11) adet *P. aeruginosa* izolatu elde edilmiştir. *P. aeruginosa*'nın köpeklerin burun boşluğunda kommensal olarak bulunabileceği bilinmektedir. Ancak bakterinin immun sistemin zayıfladığı durumlarda virülens faktörleri yardımı ile patojenite kazanabileceği ve başta pnemoni olmak üzere çeşitli enfeksiyonlara yol açabileceği unutulmamalıdır. Araştırma sonuçlarında da görüldüğü üzere bakterinin birçok antibiyotiğe karşı kuvvetli bir dirençliliği olduğu tespit edilmiştir. Bundan dolayıdır ki özellikle inatçı pnemoni vakalarında mutlaka etken izolasyonu ve antibiyogram yapılması zorunluluğu vardır. Doğru antibiyotik etken maddesi kullanılmadığı sürece hem bakterilerde ki hızlı direnç gelişimi hem de hastalığın sağaltılamaması gibi durumlar kaçınılmazdır.

Teşekkür

Bu çalışma Veteriner Hekim Seyfullah Zeyrek'in Yüksek Lisans tez çalışmasından özetlenmiştir ve Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-17051 proje numarası ile desteklenmiştir. Araştırmada yalnızca sürüntü örnekleri kullanıldığından dolayı Etik kurul kararı gerekmemektedir.

Kaynaklar

1. Angus CA, Jang SS, Hirsh DC, (1997). *Microbiological study of transtracheal aspirates from dogs with suspected lower respiratory tract disease: 264 cases (1989-1995)*. J Am Vet Med Ass. 1, 55-58.
2. Aslan V, (1998). *Solumun sistemi hastalıkları. İmren HY, ed. Kedi ve Köpek Hastalıkları*. 1st ed. Medisan Yayınevi, Ankara, 37
3. Ayodhya S, Tirumala Rao DS, Narsimha Reddy Y, Syam Sundar N, Girish Kumar V, (2013). *Isolation and characterization of bacteria from canine respiratory diseases in and around Hyderabad city, Andhra Pradesh*. Indian Veterinary World. 6(9), 601-604.
4. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turek M, (1966). *Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method*. Am J Clin Pathol. 45(4):493-496
5. Bilgehan H, (1995). *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. Fakülteler Kitapevi. 2. Basım.
6. Chakraborty M, Roy JP, (2001). *Prevalance Biochemical Characterisation and Pathogenicity of P. aeruginosa Isolated from Human and Animal Sources*. Indian Veterinary Journal. 78 (12), 1079-1081
7. CLSI, (2002). *Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals. Approved Standard, CLSI Document M31-A2*. Second ed. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, PA
8. Harihahan H, McPhee L, Heaney S, Bryenton J, (1995). *Antimicrobial drug susceptibility of clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa*. Canadian Veterinary Journal. 36(3), 166-168
9. Imperi F, Leoni L, Visca P, (2014). *Antivirulence activity of azithromycin in Pseudomonas aeruginosa*. Front Microbiol. 5:178.
10. Johnson LR, Queen EV, Varnau W, Sykes JE, Byrne BA, (2013). *Microbiologic ve cytologic assesement of bronchoalveolar lavage fluid from dogs with lower respiratory tract infection: 105 cases (2001-2011)*. J Vet Intern Med. 27: 259-267
11. Kennerman E, Yılmaz Z, Gölcü E, Yalçın E, (2000). *Köpeklerde alt solumun yolu hastalıklarında arteriyel kan gazlarındaki değişikliklerin belirlenmesi*. Van Veterinary Journal. 11(1), 57-60.
12. King RR, Pressel MA, (2007). *Parenchymal disorders and diseases. Rubin SI, Carr AP, editors. Canine Internal Medicine Secrets*. 1st ed. Elsevier Mosby, Missouri. 196-204.
13. Knotek Z, Fichtel T, Kohout P, Benak J, (2001). *Diseases of the nasal cavity in the dog. Aetiology, symptomatology, diagnostics*. Acta Vet Brno. 70, 73-82
14. Koçhan A, İçen H, Simten YA, (2017). *İnfeksiyöz Trakeabronşitisi Köpeklerde Transtrakeal Yıkama Yöntemi ile Etiyolojik Ajanların Belirlenmesi, Prognostik Kriterler ve Sağaltım Seçenekleri*. Fırat University Medical Journal of Health Sciences. 31 (1), 11 - 19
15. Koneman E, Allen DS, Jonda WM, Schreckenberger PC, Winn WCJ, (1997). *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5. Edi., pp. 268
16. Kuehn NF, (2005). *Respiratory system introduction*. 9th ed. New Jersey: Merck & Co., Inc.
17. Lappin MR, Blondeau J, Boothe D, Breitschwerdt EB, Guardabassi L, Lloyd D H, Papich MG, Rankin SC, Sykes JE, Turnidge J, Weese JS, (2017). *Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases*. J Vet Intern Med. 31(2), 279-294.
18. Maden M, Birdane FM, Alkan F, Hadimli HH, Şen İ, Aslan V, (2000). *Köpeklerde solumun yolu hastalıklarının klinik, sitolojik, bakteriyolojik ve radyografik analizi*. Veteriner Bilimleri Dergisi. 16(1): 43-50.
19. Park KM, Nam HS, Woo HM, (2013). *Successful Management of Multidrug-Resistant Pseudomonas aeruginosa Pneumonia after Kidney Transplantation in a Dog*. J Vet Med Sci. 75(11): 1529-1533.
20. Peabody CR, Chung YJ, Yen MR, Vidal-Ingigliardi D, Pugsley A, Saier MH, (2003). *Type II protein secretion and its relationship to bacterial type IV pili and archaeal flagella*. Microbiology-Sgm. 149, 3051- 3072.
21. Peeters D, Day MJ, Farnir F, Moore P, Clercx C, (2005). *Distribution of leucocyte subsets in canine respiratory tract*. J of Comp Path. 132, 261-272.

22. Sadikot RT, Blackwell TS, Christman JW, Prince AS, (2005). *Pathogen–host interactions in pseudomonas aeruginosa pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med. 171(11), 1209-1223
23. Stover CK, Pham XQ, Erwin AL, Mizoguchi SD, Warriner P, Hickey MJ, Brinkman FS, Hufnagle WO, Kowalik DJ, Lagrou M, Garber RL, Goltry L, Tolentino E, Westbrook-Wadman S, Yuan Y, Brody LL, Coulter SN, Folger KR, Kas A, Larbig K, Lim R, Smith K, Spencer D, Wong GK, Wu Z, Paulsen IT, Reizer J, Saier MH, Hancock RE, Lory S, Olson MV, (2000). *Complete genome sequence of P. aeruginosa PAO1, an opportunistic pathogen*. Nature. 406, 959-964.
24. Todar K (2002). *Bacteriology at UW*. Madison, University of Wisconsin –Madison, Erişim adresi: www.bact.wisc.edu./ Bact 330 / Lecture pseudomonas, Erişim Tarihi: 11.06.2018.
25. Viitanen SJ, Lappalainen AK, Koho NM, Pessa-Morikawa T, Ressel L, Rajamäki MM, (2019). *Recurrent bacterial pneumonia in Irish Wolfhounds: Clinical findings and etiological studies*. J Vet Intern Med. 1–10.