

## **DeneySEL Olarak Enfekte Edilen Sığır Memelerine, Parenteral Antibiyotik Uygulamaları Sonucu Kan Serumu ve Sütteki Antibiyotik Konsantrasyonları Üzerinde Çalışmalar**

**E. Fatih ÜNAL\***

### **ÖZET**

*Bu çalışmada, sığır mastitisine karşı intramusküler olarak antibiyotik uygulanmasından sonra kan serumu ve sütte antibiyotik konsantrasyonlarının seviyesinin saptanması amaçlanmıştır. Sağlıklı memelere sahip beş normal inek meme başı duvarlarından deneysel olarak Streptococcus uberis verilerek enfekte edilmişlerdir. İki inek 20 mg/kg.i/m. olarak ampicilline trihidrat verilerek sağutulmuş, üç ineğe ise 10.000 I.U./kg. Benzylpenicilline potassium ile 20.000 I.U./kg. Benzylpenicilline procain kombine olarak intramuskuler yol ile uygulanmıştır.*

*DeneySEL enfeksiyonu takiben değişik saatlerde vena jugularisten kan örnekleri ve enfekte edilen meme ile normal meme bölümlerinden süt örnekleri alınmıştır. Antibiyotik konsantrasyonları, mikrobiyolojik agar uygun dağılım metoduna göre analiz edilmiştir.*

*Sonuç olarak verilen miktarlardaki antibiyotiklerin sığır mastitis ajanı (Streptococcus uberis) na karşı kuvvetli öldürücü etkiye sahip olduğu saptanmıştır.*

\* Yard. Doç. Dr.; U.Ü. Veteriner Fakültesi, Bursa-Türkiye.

## SUMMARY

### Concentration of Antibiotics in Milk and Blood Serum After Parenteral Injection of Antibiotics in Experimentally Infected Bovine Udders

*In this study was to determine the level of antibiotic concentrations in blood and milk after injection intramuscularly of antibiotics against to bovine mastitis.*

*Five normal cows with healthy udders were inoculated through the wall of the teat with Streptococcus uberis, for experimental infection.*

*Two cows were treated with ampicilline-trihydrat 20 mg/kg. i/m., and three cows were treated with benzylpenicilline potassium 10.000 I.U./kg. combined with benzylpenicilline procaine 20.000 I.U./kg. via the intra musculare route.*

*Blood samples were taken from jugular vein and milk sampes from the affected and normal quarters in different hours after experimental inoculation.*

*Finally, it was determined that the amounts of antibiotics used had a strong killing effect on bovine mastitis agent (Strep. uberis).*

*Key words: Experimental mastitis, parenteral antibiotics, bovine.*

## GİRİŞ

Sığır mastitisin sağıtımında antibiyotik kullanımına ilişkin çok sayıda araştırma mevcuttur. Meme içi veya kas içi yol ile antibiyotik uygulaması en sık kullanılan yöntemlerdendir<sup>1,2</sup>.

Funke, benzylpenicilline'in intra-muskuler yolla uygulanması sonucu, meme içi kullanımına göre dağılımda daha olumlu sonuçlar alınabileceğini gözlemiştir<sup>3</sup>. Bunun sebebi meme içi uygulamada proliferen hücre ve yıkım ürünlerinin memeninde ödemli olması nedeniyle ilacın yayılmasına engel olmasıdır.

Birçok klinik vakada mastitis benzylpenicilline procain yalnız veya dihydrostreptomycine sulphate ile kombine olarak kullanılmaktadır<sup>4,5</sup>. Benzylpenicilline potassium ile benzylpenicilline procain'in kombine olarak kullanılması bir saat içinde sütte yüksek bir konsantrasyon sağlaması açısından önerilmektedir<sup>6,7,8</sup>.

Bu çalışmadaki amaç i/m olarak verilen ampicillinetrihydrat ve kombine olarak verilen benzylpenicilline potasium ile benzylpenicilline procain'in kan serumu ve sütteki seviyelerini ortaya çıkarmaktır (Staphylococcus-Streptococcus için Endüşük durdurucu derişik-Minimum inhibitory concentration (MIC) < 0.12 mg/ml dir)<sup>9</sup>.

## MATERYAL VE METOD

Beş adet sağlıklı memelere sahip Holstein inek çalışmada kullanılmıştır. (Yapılan California Mastitis Testi negatif ve hücre sayısı 150.000/ml veya daha

az olarak tesbit edilmişlerdir). İnekler İsveç Kraliyet Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji kliniğinde normal bakım koşullarında ve düşük verimli süt sığırı besi rasyonu verilerek tutulmuşlardır. Günde iki defa sabah 7.30 ve akşam 15.30 da sağılmışlardır.

*DeneySEL enfeksiyon:* Sabah sağımını takiben bir doz  $1 \times 10^5$  bakteri taşıyan *Streptococcus uberis*, 595 suşu (SVA), 47, 51, 30, 117 ve 340 kulak nolu ineklere sağ ön meme başı duvarına i/m olarak enjekte edilmişlerdir. Klinik mastitis semptomları eaksiyonu takiben 96 saat sonra ortaya çıkmıştır (Tablo: I).

**Tablo: I**  
**DeneySEL Enfeksiyonu Takiben 96 Saat Sonunda Şekillenen Mastitis Semptomları**

İnek No.	CMT	Temp.	Hücre Sayısı	Mastitis Semptomları
47	+ 4	40.5°C	> 5 milyon	şişlik, sertlik, sıcaklık, ağrı.
51	+ 4	40.1°C	> 5 milyon	" " " "
30	+ 4	40.8°C	> 5 milyon	" " " "
117	+ 4	40.6°C	> 5 milyon	" " " "
340	+ 4	40.4°C	> 5 milyon	" " " "

*Tedavi:* Tipik acut mastitis semptomlarının ortaya çıkmasını takiben başlatılmıştır. 47 ve 51 nolu ineklere 20 mg/kg. ampicilline trihidrat ve üç ineğe de (30, 340, 117) benzylpenicilline potassium 10.000 I.U./kg ile benzylpenicilline procain 20.000 I.U./kg kombine olarak i/m enjekte edilmiştir.

*Kan ve süt örnekleri:* Kan örnekleri v. jugularisten, süt örnekleri ise enfekte edilen meme ve diğerlerinden alınmıştır. Örnekler 1/2, 1, 1 1/2, 2, 4, 6, 8, 12, 24 ve 48. saatlerde toplanmış ve kontrol edilene kadar buzdolabında saklanmışlardır.

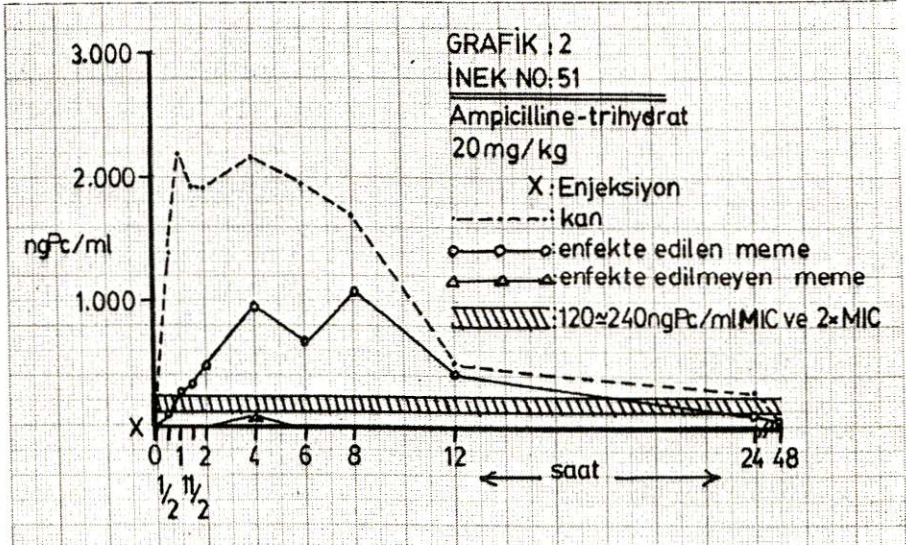
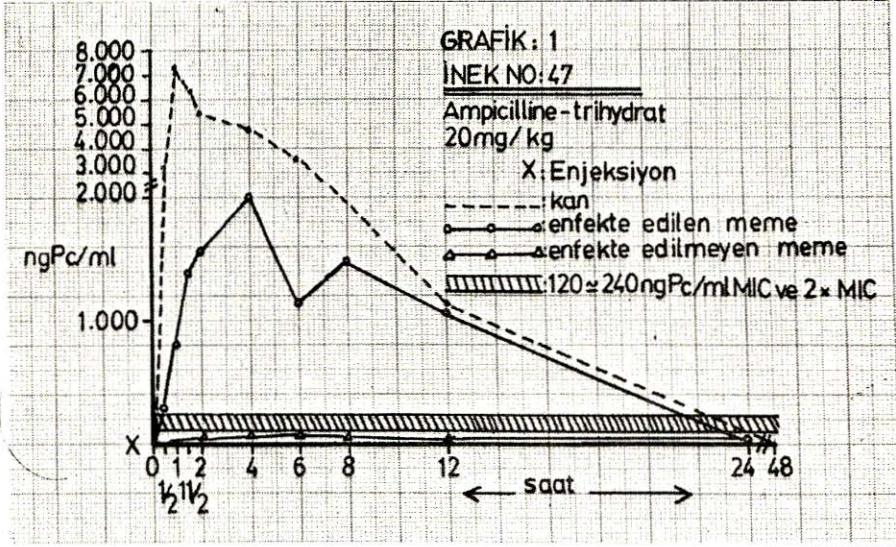
*Kan ve süt analizlerinin yapılması:* Kan ve süt örnekleri Kuvahagh'ın mikrobiyolojik agar uygun dağılım metoduna göre incelenmiştir<sup>10</sup>. Vasatlar uluslararası codex kurallarına göre hazırlanmış ve daima 1:1 veya 1:10 oranında sulandırılan kan ve süt örnekleri kullanılmıştır<sup>11</sup>. Benzylpenicilline'nin aranmasında, "Bacillus sterothrophilus var. calidolactic c 953", ve ampicilline'nin aranmasında "Sarcina lutea At cc A-9341" test ayrıçlarından yararlanılmıştır.

*Grafiklerin hazırlanması:* Standart eğri hazırlanırken standart sulandırma 225x225 mm. lik grafik kağıdı üzerinde benzylpenicilline ve ampicilline birlikte işaretlenmişler ve MIC değerleri de mukayese edilmek üzere aynı grafikte işaretlenmişlerdir.

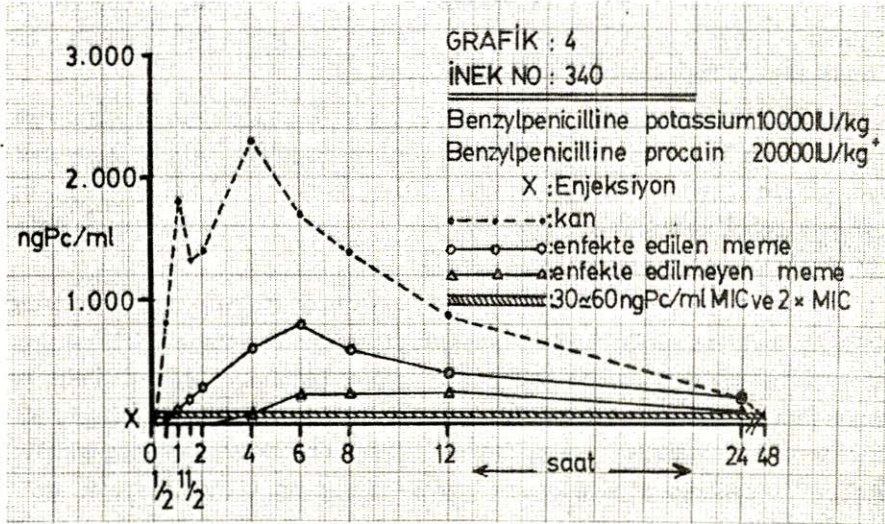
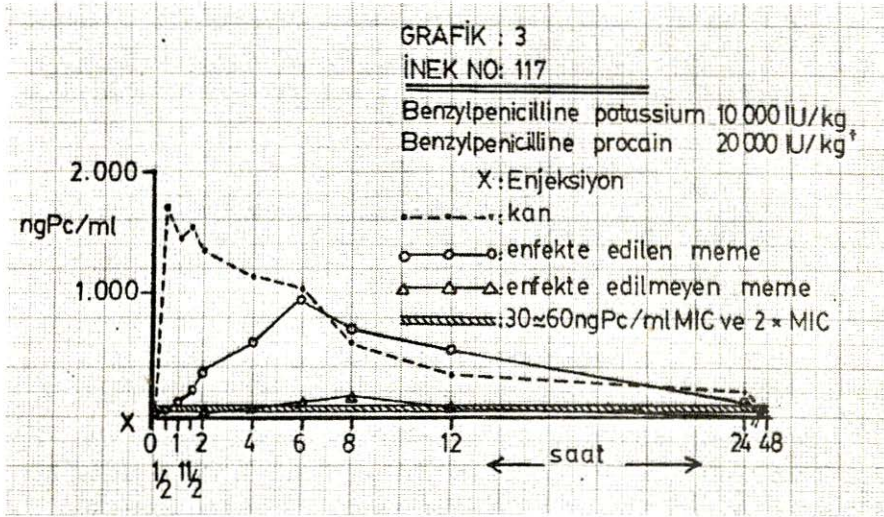
## BULGULAR

Çalışma sonucu elde ettiğimiz bulgular grafikler biçiminde sunulmuştur (Grafik: 1-5).

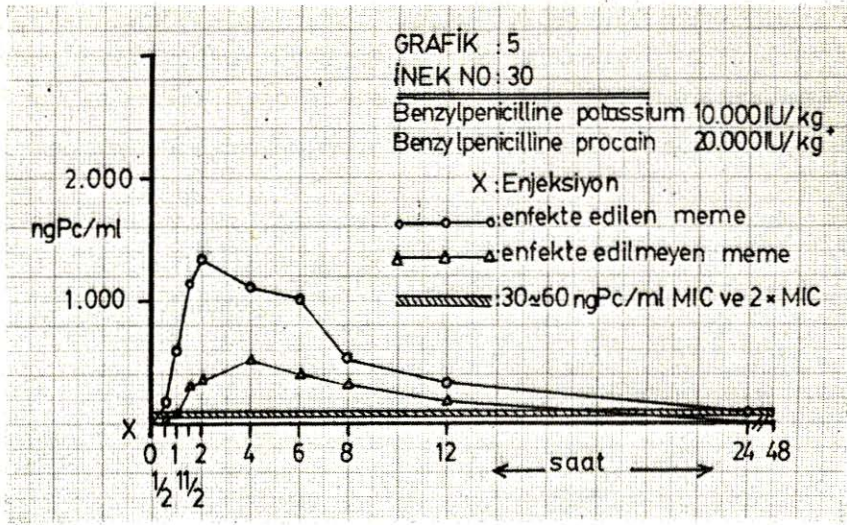
Enfekte edilen memelerden alınan süt örnekleri ve kan serumundaki ampicilline seviyeleri, ampicilline uygulamasını takip eden 1, ile 1 1/2 saat sonunda MIC değerlerine ulaşmışlar ve kan ile sütte 24 saat bu seviyelerini korumuşlardır (Grafik: 1-2).



Aynı şekilde enfekte edilen memelerden alınan sütte ve kan serumunda benzylpenicilline seviyeleri tedaviyi takiben MIC değerlerine (hatta 2xMIC değerine) ulaşmıştır. Bu konsantrasyonlar tedaviden sonraki 24 saat içinde 117 ve 340 nolu ineklerde tesbit edilmişlerdir (Grafik: 3-4).



30 numaralı ineğin kötü huyu nedeni ile kan örnekleri düzenli toplanamamış, ancak enfekte edilen memeden alınan sütteki antibiyotik seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bütün enfekte edilmeyen memelerden alınan sütlerdeki antibiyotik seviyeleri çok düşük olarak tesbit edilmişlerdir (Grafik: 5).



### TARTIŞMA VE SONUÇ

Ampicilline trihidrat veya penicilline'nin i/m olarak uygulanmasını takip ederek alınan kanda ve enfekte memelerden alınan süt örneklerinde yüksek antibiyotik konsantrasyonuna ulaşıldığı literatür verilerde de belirtilmektedir<sup>12</sup>.

Meme dokusuna enfeksiyon yerleşince, kan-süt bariyerinin geçirgenliğini değiştirerek arttığı ve antibiyotiklerin meme dokusuna geçmesine izin veren bir yapıya dönüştüğü kaynaklarca ifade edilmektedir<sup>13.14.15</sup>.

Araştırmamızda Grafik: 1 ve 2 de de izlenebileceği gibi ampicilline konsantrasyonunun kısa süre içinde literatür verileri destekler biçimde kan serumunda yüksek değerlerine ulaşmıştır (> 7.000 ngPc/ml ve > 2.300 ngPc/ml). Bu konsantrasyona 1/2 saat gibi çok kısa bir sürede ulaşılmış, 24 saat sonunda tedavi tekrar edilmezse konsantrasyon düşmüştür.

Çalışmamızın amacı ampicilline'nin uzun süreli etkisini ortaya çıkarmak olduğu için kombine olarak benzylpenicilline potassium ve benzylpenicilline procain'in etkileri de incelenmiştir. İyileşmekte olan mastitise uygun klinik bulgular yanında 10.000 I.U./kg benzylpenicilline potassium ile 20.000 I.U./kg. benzylpenicilline procain'in parenteral uygulanması sonucu sütteki ve kan serumundaki yüksek antibiyotik konsantrasyonları Grafiklerde de görülebileceği gibi tesbit edilmişlerdir.

Sonuç olarak,

1. Enfekte edilmiş memelerden alınan süt örneklerinde, enfekte edilmeyenlere göre daima daha yüksek oranda antibiyotik konsantrasyonu tesbit edilmiştir.

2. Ampicilline'nin kan ve sütteki konsantrasyonu çok çabuk yükselmiş, ancak çok çabuk düşmüştür.

3. Benzylpenicilline kombinasyonu ise bir saat içinde MIC değerlerini aşmış ve bu etkisini 24 saat sürdürmüştür.

Çalışmamızın bulguları ışığında; sığır mastitisine yol açan Streptococcus uberis'e karşı uyguladığımız antibiyotik kombinasyonunun öldürücü bir etkiye sahip olduğunu ancak uzun süreli etkimesi açısından uygulamanın 3-5 gün sürdürülmesinin yararlı olacağı kanısına varmış bulunuyoruz.

## KAYNAKLAR

1. SCHALM, O.W., CARROLL, E.J., JAIN, N.C.: Bovine mastitis. Lea-Febiger, Philadelphia, 359 (1971).
2. DOĞANELİ, M.Z., ALAÇAM, E.: Sağım ve mastitis. (Özel sayı), Vet. Hek. Der. Derg., 47, 3, 39-44 (1977).
3. FUNKE, H.: The distribution of 35s-labelled benzylpenicilline in normal and mastitis mammary glands of cows and goat after local and systematic administrations. Acta Vet. Scand. 2. Suppl. 1 (1961).
4. ŞANLI, Y.: Kemoterapötik ilaçlar arasında etkileşme tipleri ve kombinasyon seçenekleri. A.Ü. Vet. Fak. Derg., 28, 1-4, 230-253 (1981).
5. BAGGOT, J.D.: Principles of drug administration in domestic animals. The basic of Veterinary clinical pharmacology. W.B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto (1977).
6. JEWETZ, E.: Combined actions of microbial drugs: In Gillette, Jr. and Michelle, Jr. (Editors): Handbook of experimental pharmacology. 343-358 (1975).
7. VAN OS, J.L., BUITELAAR, J.W., GOUDS, W.J.: Intramusculatë treatment of bovine mastitis with various penicillines. Penicilline concentration in the milk. Tijdschr. Diergenesk, 2, 114-122 (1974).
8. RASMUSSEN, F.: Mammary excretion of benzylpenicilline, erythromycin and phenethamate hydroidide. Acta Pharm. Toxicology. 16, 194-200 (1959).
9. ANON: Food and Drug. code of federal regulation. Washington D.C. 21, 300-499 (1977).
10. KUVAHAGH, F.: Analytic microbiology. Vol: II, Academic Press, Newyork (1972).
11. FRANKLIN, A., WIERUP, M.: Evaluation of sensitive method adapted for antimicrobial drug susceptibility testing in veterinary medicine. Vet. Microbiol., 7, 447-454 (1982).
12. ZIV, G.: Practical pharmacologic aspects of mastitis therapy. Veterinary Medicine/Small Animal Clinician, 277-290 (1980).

13. KILIÇOĞLU, Ç., ALAÇAM, E.: Veteriner Doğum Bilgisi ve Üreme Organlarının Hastalıkları (Theriogenoloji). Ogun Kardeşler Matbaacılık Sanayi. 267 (1983).
14. ALAÇAM, E.: Mastitisin sağıtımı, I. Mastitis Semineri A.Ü.V.F., Ankara, 85-92 (1984).
15. ZIV, G.: Practical pharmakinetics of mastitis therapy, 2: Practical and therapeutic applications. Veterinary Medicine/Small Animal Clinician 469-474 (1980).