

Sığırlarda *Pasteurella Multocida* Enfeksiyonlarının Tarihçesi, Etiyolojisi, Epidemiyolojisi, Patogenezi, Patolojisi, Klinik Bulguları, Tanısı ve Tedavisi

İkram Selçuk Virdil¹

Berrah Gözegir²

Yavuz Selim Sağlam³

İsmail Bolat⁴

Özet

Pasteurella multocida enfeksiyonları, sığırlarda önemli ekonomik kayıplara neden olan bakteriyel hastalıklar arasındadır. 19. yüzyılın sonlarında ilk kez tanımlanan bu etken, özellikle solunum sistemi hastalıkları ile ilişkilendirilmiş ayrıca bovin respiratuvar hastalık kompleksi içinde zamanla kritik bir rol oynadığı anlaşılmıştır. *P. multocida*, gram negatif olan, fakültatif anaerob özelliği gösteren ve kapsüllü yapıda bulunan bir kokobasildir. Bu bakteri beş kapsül tür (A, B, D, E ve F) ile sınıflandırılmaktadır. En sık tip A ve B sığırlarda izole edilmekte olup bu serotipler hemorajik sepsis ile pnömoni tablolarından sorumlu olmaktadır. IBR), bağışıklık yetmezliği ve de eş zamanlı enfeksiyonlar rol oynamaktadır. IBR, BRSV ve PI3 gibi faktörler yanında bağışıklık durumu önemli rol oynamaktadır.

Bakterinin kapsül yapısı patogeneze fagositozu engeller sayesinde. Lipopolisakaritler de inflamasyonu başlatır doku yıkımına toksinlerle

- 1 Veteriner Hekim, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji AD., selcukvirdil@gmail.com, ORCID ID: 0008-0005-4536-657X
- 2 Araş. Gör., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji AD., berrahgzgr@gmail.com, ORCID ID: 0009-0005-3580-912X
- 3 Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji AD., ysağlam@atauni.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-7861-9642
- 4 Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji AD., ismail.bolat@atauni.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-1398-7046

katkıda bulunur. Pnömoni, solunum yollarında kolonizasyona sebep olmakta bakteriyemi ise alveoler makrofajların tepkisiz kalmasıyla hemorajik septisemiye sebep olmaktadır. Akciğerlerde patolojik olarak fibrinli, hemorajik ve nekrotik lezyonlar görülmektedir. Klinik bulgular arasında ateş durumu, öksürük hali, depresyon hissi ve iştahsızlık durumu yer almaktadır. Ani ölümler ile birlikte hızlı seyirli olgularda nazal akıntı da görülebilir.

Tanıda bakteriyolojik kültür, serotiplendirme ve PCR yöntemleri kullanılmaktadır. Direnç sorunları göz önünde bulundurulmalı, tedavide antibiyotikler sayesinde (tetrasiklinler, florokinolonlar, sefalosporinler) etkili olmaktadır. Koruyucu hekimlik alanında aşılama çok temel bir yaklaşımdır. Stres faktörlerinin kontrol edilmesi de bir o kadar önemlidir.

Sonuç olarak *P. multocida* enfeksiyonları, tanı ve kontrolü için multidisipliner bir yaklaşım gerektiren ve patogeneğinde çevresel ayrıca immün faktörlerin rol oynadığı sığırlarda solunum sağlığını tehdit eden önemli bir enfeksiyondur.

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler

Pasteurella multocida, üç alt türe, beş kapsüler serogruba (A, B, D, E ve F) (Townsend, K. M. ve ark., 2001) ve 16 serotipe sınıflandırılmış patojenik bir Gram-negatif bakteridir. *P. multocida* serogrup A izolatları, sığır nazofaringeal komensalleri, sığır patojenleri ve sığır solunum yolu hastalığından (BRD) yaygın izolatlardır, enzootik neonatal buzağı pnömonisi gibi sendromlarda daha genç sığırları etkileyen solunum yolu hastalıklarında ve yeni sütten kesilmiş, yüksek stresli buzağuların nakliye ateşinde daha yaygın olarak tanımlanır. *P. multocida* ile ilişkili pnömoni gelişimi için ek predispozan faktörler gereklidir. Bu faktörler arasında olumsuz iklim ve diğer çevresel koşullar gibi bağışıklığı baskılayıcı stres faktörleri, hasarlı yem maddeleri ve ani rasyon değişiklikleri gibi olumsuz beslenme koşulları, hayvanların taşınması ve nakliyesi gibi durumlar rol oynar. *P. multocida* A:3, BRD'den izole edilen en yaygın serotiptir (Dabo ve ark., 2007). *Pasteurella multocida* fırsatçı bir patojendir ve yaygın olarak hem evcilleştirilmiş hem de evcil olmayan hayvanların üst solunum yollarında yaşayan dünya çapında ekonomik açıdan önemli birçok hastalığın etkenidir, örneğin enzootik sığır ve koyunlarda bronkopnömoni ve sığırlarda hemorajik septisemiye neden olan önemli bir enfeksiyon kaynağıdır (De Alwis, 1992) ve virülans faktörleri kapsüller, dış membran proteinleri, fimbria ve adhezinler gibi *P. multocida*'nın neden olduğu hastalıkların patogeneğinde önemlidir.

1.2. *Pasteurella multocida*'nın Önemi:

Pasteurella multocida BRD ile ilişkili yaygın etiyolojik ajan olarak kabul edilir. Bu ajan klinik BRD vakalarında üst ve alt solunum yollarında yaygın olsa da, bazıları normal flora olarak da bulunur ve bu da yalnızca üst solunum yollarında bulunmalarının hastalık durumu veya riski açısından mutlaka bilgilendirici olmadığını gösterir (Barnewall ve ark., 2022).

Sığırlarda *P. multocida*, büyük bir ekonomik etkiye sahip sığır solunum yolu hastalığı kompleksinde yer alan önemli bir mikroorganizmadır (Su ve ark. 2020). Sığır solunum yolu hastalığı, ilaç maliyetleri, ölümler, yemle geçen sürenin artmasıyla ilişkili aşırı yem girdileri, satış fiyatlarının düşmesi ve ilişkili işçilik maliyetleri nedeniyle ekonomik kayıplara neden olur. Sığır solunum yolu hastalığı, sığırları hastalığa yatkın hale getiren çok sayıda hayvan, çevre ve yönetim risk faktörüne sahip karmaşık birçok faktörlü durumdur (Cusack, 2023).

2. PASTEURELLA MULTOCIDA'NIN ÖZELLİKLERİ

2.1. Bakterinin Tarihçesi:

Pasteurella multocida, Gram negatif bir bakteri olup 1881'de Louis Pasteur tarafından kümes hayvanı kolerasının etkeni olarak tanımlanmıştır. Pasteur ayrıca, zayıflatılmış suşlarla aşılanmanın koruyucu bağışıklık sağladığını göstermiştir (Pasteur, 1880; 1881). İlk insan enfeksiyonu 1930'da rapor edilmiş, bakteri 1939'da bugünkü adını almıştır (Kapel ve Holm, 1930). Türkiye'de 1959'da zoonoz listesine eklenmiştir (Arashima ve ark., 2005).

Başlangıçta *P. septica* olarak sınıflandırılan bakteri, daha sonra *P. multocida* ismini almıştır (Weber ve ark., 1984; Fajfar Whetstone ve ark., 1995). Günümüzde *Gammaproteobacteria* sınıfında, *Pasteurellaceae* ailesinde yer almaktadır; bu ailede 30'dan fazla bakteri cinsi tanımlanmıştır (Quinn ve ark., 2011; William ve ark., 2022).

2.2. Bakterinin Mikrobiyolojisi ve Morfolojisi

Pasteurella multocida, Gram-negatif, motil olmayan, spor oluşturmeyen, kokoid/çubuk formunda fakültatif anaerob bir bakteridir (Wilson ve ark., 2013). Gram boyamada genellikle tek basil şeklinde görülür, bazen çiftler veya kısa zincirler oluşturur ve bipolar boyanma gösterebilir (von Graevenitz ve ark., 2007).

Bakteri %5 koyun kanlı agar, çikolata veya Mueller-Hinton agarda 37°C'de iyi ürer; MacConkey agarda ise üreme nadirdir (Zbinden, 2015). Koloniler genellikle yuvarlak, gri, düzgün kenarlı ve parlaktır; mukoid veya

mukoid olmayan formlar konak türüne göre değişir (Krause ve ark., 1987). Dört koloni tipi tanımlanmıştır: Mukoid (M), Smooth (S), İridesans (F) ve Rough (R) (Garrity ve ark., 2007).

Biyokimyasal olarak *P. multocida* üreaz negatiftir; oksidaz ve katalaz pozitifdir. Glikoz, sukroz, mannitolü fermente ederken laktoz ve maltozu fermente etmez; diğer şekerlerde varyasyon görülebilir (Quinn ve ark., 2011; Markey ve ark., 2013).

Çevre koşullarına ve güneş ışığına nispeten dayanıklı olmakla birlikte deterjanlara karşı hassastır (Dziva ve ark., 2000; 2001). Hücreler genellikle $0.2-0.4 \times 0.6-2.5 \mu\text{m}$ boyutlarındadır; polisakkarit kapsül virülans açısından önemlidir.

Taksonomik olarak üç alt tür (subsp. *multocida*, *septica*, *gallicida*) tanımlansa da *multocida* ve *gallicida*'nın filogenetik olarak tek soy oluşturduğu bildirilmiştir. Kapsül yapısına göre 5 serogrup (A, B, D, E, F), LPS antijenine göre 16 serotip tanımlanmıştır (Carter, 1955). Ayrıca 14 biyovarin varlığı bildirilmiş, PCR tabanlı yöntemler klasik serotiplendirmeye alternatif olarak öne çıkmıştır (Magyar ve Lax, 2014).

Virülans faktörleri arasında kapsül, LPS, demir bağlayan proteinler ve *Pasteurella multocida* toksini (PMT) bulunur (Wilson ve ark., 2013).

3. ETİYOLOJİ

Pasteurella multocida, Gram negatif, $0.2 \times 1-2 \mu\text{m}$ boyutlarında kokoid veya küçük çomakçıklar şeklinde olup, nadiren filamentöz yapılar halinde bulunabilir. Sporsuz, hareketsiz ve kapsüllü bir bakteri olan *P. multocida*, dokudan hazırlanan sürme preparatlar Giemsa ile boyandığında bipolar boyanma özelliği göstermektedir. Bu bakteri, aerobik veya fakültatif anaerobik olarak büyüyebilir ve optimum olarak 37°C sıcaklık ile pH 7.2–7.8 arasında 24–48 saat içerisinde üreyebilir. Kültür aşamasında izolasyon amacıyla en sık kullanılan besiyerleri arasında Nutrient agar, kanlı agar ve çikolata agar yer almaktadır. Ancak, %5 koyun ya da %10 sığır kanı içeren kanlı agarda *Pasteurella* türlerinin izolasyon şansının anlamlı derecede arttığı rapor edilmiştir (Muhairwa ve ark., 2000; 2001; Dziva ve ark., 2000; 2001).

Pasteurella multocida, sıvı besi yerlerinde bulanıklık ve tortu oluştururken; katı besi yerlerinde genellikle yuvarlak, parlak, düzgün kenarlı ve yaklaşık $1 \mu\text{m}$ çapında grimsi koloniler meydana getirir. Kolonilerin zamanla orta kısımlarında koyu bir saha oluşur ve kanlı agarda hemoliz gözlenmez. Bununla birlikte, *P. multocida*'nın kolonileri, konakçı türüne bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Kanlı agarda mukoid veya mukoid olmayan

koloniler oluşturabildiği bilinmektedir. Mukoid koloniler genellikle sığır, domuz ve tavşanlardan elde edilen pnömonik akciğer lezyonlarından izole edilirken; mukoid olmayan koloniler daha çok kanatlı hayvanlardan elde edilen izolatlarda gözlenmektedir. Ayrıca, V faktörüne bağımlı izolatların da rapor edildiği unutulmamalıdır (Krause ve ark., 1987).

Katı besi yerlerinde dört farklı koloni formu tanımlanmıştır: Mukoid (M) tipi (daha çok kronik olgularda), Smooth (S) tipi, İridesans (F) tipi (genellikle akut olgularda) ve Rough (R) tipi. *P. multocida*'nın koloni yapıları dissosiasyona yatkındır ve bu değişim genellikle $M > S > I > R$ sıralaması şeklinde gerçekleşir. MacConkey agarında ise içeriğindeki safra tuzları nedeniyle üreme göstermez (Garrity ve ark., 2007).

Biyokimyasal özellikleri açısından incelendiğinde, *P. multocida* üreaz negatifken, ornitin dekarboksilaz ve indol testleri pozitifdir. Glikoz, sukroz ve mannitolu fermente edebilirken, laktoz ve maltozu fermente edemez. Ayrıca D-trehaloz, L-arabinoz ve D-ksiloz fermentasyon yetenekleri değişkenlik gösterebilir. Oksidaz ve katalaz reaksiyonlarının pozitif olması, *P. multocida*'nın biyokimyasal tanımlanmasında önemli bir kriterdir. Bu bakteri, çevresel koşullarda ve güneş ışığı altında uzun süre canlı kalabilmektedir ancak deterjanlara karşı oldukça duyarlıdır (Dziva ve ark., 2000; 2001; Quinn ve ark., 2011).

Dünya genelinde çiftlik hayvanlarının yetiştiriciliğinde solunum sistemi hastalıklarının önemli ekonomik kayıplara neden olduğu bilinmektedir (Yates, 1982; Frank, 1986; Batmaz, 2006). Sığır Solunum Yolu Hastalığı Kompleksi (SSHK), 1800'li yıllara kadar uzanan bir geçmişe sahip olup, günümüzde de yaygın olarak araştırılan hastalık gruplarından biridir. Bu kompleksin en yaygın etkenleri arasında Mannheimia haemolytica, *Pasteurella multocida*, Histophilus somni ve Mycoplasma bovis yer almaktadır. Bu bakterilerin, klinik vakalardan izole edilmesi (Welsh ve ark., 2004; Janzen, 1997), aşılama çalışmaları (Ribble ve ark., 1988; O'Connor ve ark., 2001) ve serolojik incelemeler (Martin ve ark., 1989; Booker ve ark., 1999) gibi çeşitli yöntemlerle hastalıkla ilişkisi ortaya konulmuştur. Daha sonraki çalışmalar, *Bibersteinia trehalosi*'nin de bu gruba dahil edildiğini göstermiştir. Genellikle üst solunum yollarında kommensal olarak bulunan bu patojen bakteriler, hayvanların maruz kaldığı stres faktörleri (rutubetli hava, kötü beslenme, kötü bakım koşulları, uzun yolculuklar) ve viral enfeksiyonlar gibi olumsuz koşullar altında hızla çoğalarak akciğerlere ilerleyebilir ve tek başına hastalık oluşturabilirler (Hodgson ve ark., 2005; Confer, 2009).

Pasteurella multocida, sığırların solunum yolu hastalığı kompleksinin en yaygın bakteriyel etkenlerinden biri olarak kabul edilmektedir ve özellikle

enzootik pnömoni ile shipping fever hastalıklarına neden olmaktadır (Dabo ve ark., 2008). Belirlenemeyen etkenlerin neden olduğu sığır solunum yolu hastalığı (BRD) vakaları genellikle ‘shipping fever’ olarak tanımlanmaktadır. Ancak, bu hastalık kompleksinin aynı zamanda enzootik buzağı pnömonisini de içerdiği unutulmamalıdır. Bu nedenle, solunum yolu hastalıkları, besi sığırlarında özellikle sütten kesim sonrası, nakliyat sırasında veya olumsuz ahır koşullarında ‘shipping fever’ olarak değerlendirilmelidir. Enzootik buzağı pnömonisi (ECP) ile shipping fever arasında belirgin benzerlikler bulunmaktadır. Ancak ECP aslında bir teşhisten ziyade bir tanımlama olarak kabul edilmektedir. Sütten kesimden önceki buzağılarda oluşan solunum sistemi hastalıkları dikkate alındığında, her iki durumu birbirinden ayırt etmek zorlaşmaktadır. Bununla birlikte, sütten kesim öncesi besi danalarında pnömoniye nadiren rastlanmaktadır. ECP, genellikle kapalı alanda yetiştirilen buzağılarda artan solunum sistemi hastalıklarını içermektedir. Belirsiz çevresel koşullar altında yetiştiriciler hastalığı zamanında tespit edemeyebilmektedir. Bu nedenle, veteriner hekimler tarafından doğru tanı konulması oldukça zorlaşmaktadır. Teşhis kriterleri ise genellikle her iki hastalık durumu için benzerlik göstermektedir (Van Donkersgoed ve ark., 1992; Virtala ve ark., 1999; Svensson ve ark., 2006).

Ülkemizde de çiftlik hayvanlarında görülen solunum yolu hastalıkları, ciddi ekonomik kayıplara yol açmaya devam etmektedir. Özellikle sporadik ve enzootik karakterde seyreden Pastörelloz, hayvancılık açısından büyük önem arz etmektedir. Sığırlarda her yaş grubunda görülebilen bu hastalık, koyunlarda ise daha çok sütten kesilmiş kuzularda ortaya çıkmaktadır.

4. EPİDEMİYOLOJİ

4.1. Genel Bilgi

Dünya genelinde çiftlik hayvanlarının yetiştiriciliğinde solunum sistemi hastalıklarının önemli ekonomik kayıplara neden olduğu bilinmektedir (Yates, 1982; Frank, 1986; Batmaz, 2006). Sığır Solunum Yolu Hastalığı Kompleksi (SSHK), 1800’lü yıllara kadar uzanan bir geçmişe sahip olup, günümüzde de yaygın olarak araştırılan hastalık gruplarından biridir. Bu kompleksin en yaygın etkenleri arasında *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ve *Mycoplasma bovis* yer almaktadır. Bu bakterilerin, klinik vakalardan izole edilmesi (Janzen, 1997; Welsh ve ark., 2004), aşılama çalışmaları (Ribble ve ark., 1988; O’Connor ve ark., 2001) ve serolojik incelemeler (Martin ve ark., 1989; Booker ve ark., 1999) gibi çeşitli yöntemlerle hastalıkla ilişkisi ortaya konulmuştur. Daha sonraki

çalışmalar, *Bibersteinia trehalosi*'nin de bu gruba dahil edildiğini göstermiştir. (Hodgson ve ark., 2005; Confer, 2009;).

4.2. Sığır Popülasyonunda Yayılım

Pasteurella multocida, sığırların solunum yolu hastalığı kompleksinin en yaygın bakteriyel etkenlerinden biri olarak kabul edilmektedir ve özellikle enzootik pnömoni ile shipping fever hastalıklarına neden olmaktadır (Dabo ve ark., 2008). Belirlenemeyen etkenlerin neden olduğu sığır solunum yolu hastalığı (BRD) vakaları genellikle 'shipping fever' olarak tanımlanmaktadır. Ancak, bu hastalık kompleksinin aynı zamanda enzootik buzağı pnömonisini de içerdiği unutulmamalıdır. Bu nedenle, solunum yolu hastalıkları, besi sığırlarında özellikle sütten kesim sonrası, nakliyat sırasında veya olumsuz ahır koşullarında 'shipping fever' olarak değerlendirilmelidir. Enzootik buzağı pnömonisi (ECP) ile shipping fever arasında belirgin benzerlikler bulunmaktadır. Ancak ECP aslında bir teşhisten ziyade bir tanımlama olarak kabul edilmektedir. Sütten kesimden önceki buzağılarda oluşan solunum sistemi hastalıkları dikkate alındığında, her iki durumu birbirinden ayırt etmek zorlaşmaktadır. Bununla birlikte, sütten kesim öncesi besi danalarında pnömoniye nadiren rastlanmaktadır. ECP, genellikle kapalı alanda yetiştirilen buzağılarda artan solunum sistemi hastalıklarını içermektedir. Belirsiz çevresel koşullar altında yetiştiriciler hastalığı zamanında tespit edemeyebilmektedir. Bu nedenle, veteriner hekimler tarafından doğru tanı konulması oldukça zorlaşmaktadır. Teşhis kriterleri ise genellikle her iki hastalık durumu için benzerlik göstermektedir (Van Donkersgoed ve ark., 1992; Virtala ve ark., 1999; Svensson ve ark., 2006). Ülkemizde de çiftlik hayvanlarında görülen solunum yolu hastalıkları, ciddi ekonomik kayıplara yol açmaya devam etmektedir. Özellikle sporadik ve enzootik karakterde seyreden Pastörelloz, hayvancılık açısından büyük önem arz etmektedir. Sığırlarda her yaş grubunda görülebilen bu hastalık, koyunlarda ise daha çok sütten kesilmiş kuzularda ortaya çıkmaktadır.

4.3. Predispozan Faktörler

Genellikle üst solunum yollarında kommensal olarak bulunan bu patojen bakteriler, hayvanların maruz kaldığı stres faktörleri (rutubetli hava, kötü beslenme, kötü bakım koşulları, uzun yolculuklar) ve viral enfeksiyonlar gibi olumsuz koşullar altında hızla çoğalarak akciğerlere ilerleyebilir ve tek başına hastalık oluşturabilirler (Hodgson ve ark., 2005; Confer, 2009).

4.4. Rezarvuar, Taşıyıcılık, Hastalığın Tanımlanması Ve Bulaş

Pasteurella multocida, üst solunum yollarında kommensal bulunabilmesi nedeniyle pnömoni ile ilişkisini göstermek zordur. Tanıda TTW ve BAL gibi yöntemler kullanılmakla birlikte sürü sığırları için pratik değildir. Bakteri primer veya sekonder patojen olabilir; adı “çok sayıda ölüm” anlamına gelir.

Sığırlarda hemorajik sepsisemi, enzootik pnömoni ve shipping fever; kanatlılarda kolera; domuz ve tavşanlarda atrofik rinit gibi hastalıklara yol açar. Ayrıca insanlarda lokal veya sistemik enfeksiyonlar oluşturabilir (Christensen ve ark., 2005; Wilson ve Ho, 2013). Özellikle su kuşları ve çiftlik hayvanlarında salgınlara neden olurken, domuz, koyun ve keçide daha az yaygındır (Wobeser, 1992). Nesli tehlike altındaki sayga antiloplarında kitlesel ölümler rapor edilmiştir (Kock ve ark., 2018). Nemli çevre koşulları yayılımı artırır; organik maddelerde uzun süre, suda ise bir yıla kadar yaşayabilir (DuYong ve ark., 2020).

Bulaşma genellikle kontamine tükürük, dışkı veya aerosol yoluyla gerçekleşir. Sağlıklı taşıyıcı hayvanlar ana yayılma kaynağıdır. Evcil hayvan ısırıkları sonrası insan enfeksiyonları önemli bir halk sağlığı sorunudur; köpek ısırıkları %85–90, kedi ısırıkları %5–10 oranında görülür. Ancak kedi ısırıklarında enfeksiyon gelişme riski (%50), köpeklere göre (%10–15) daha yüksektir. *P. multocida* bu yaraların en sık etkenidir. Hayvanların deriyi yalamasıyla da bulaşabilir (Magyar ve ark., 2014).

İnsan enfeksiyonları nadir olup genellikle hayvan temasıyla ilişkilidir; gıda zinciri için risk oluşturduğuna dair kanıt yoktur. Bununla birlikte, bazı izolatlarda *Pasteurella multocida* toksini (PMT) bulunması kanserojen potansiyeli açısından önemlidir.

Sığırlarda *P. multocida* serogrup A izolatları BRD, neonatal buzağı pnömonisi ve nakliye ateşinde yaygındır. Özellikle *P. multocida* A:3 en sık izole edilen serotiptir. İzolasyon oranı sağlıklı buzağılarda %20–60, solunum hastalığı olanlarda ise yaklaşık iki kat fazladır (Dabo ve ark., 2007; Angen ve ark., 2009). Nekropside pnömonik akciğerlerden izolasyon, bakterinin nedensel rolünü destekler (Prado ve ark., 2000).

5. PATOGENEZ

5.1. Genel Bigiler

Pasteurella ve *Mannheimia* türlerinin neden olduğu enfeksiyonlar genellikle solunum sistemi üzerinden gelişir. Bu bakteriler, üst solunum yollarının doğal florasında bulunabilir ve özellikle bağışıklık sistemi

baskılanmış hayvanlarda çoğalma, patojenite kazanma ve dokulara yayılma eğilimi gösterir. Bu durum sonucunda enfeksiyonlar ortaya çıkabilir (Quinn ve ark., 2011). Solunum yolu enfeksiyonları genellikle bronko plöropnömoni veya üst solunum yolu hastalığı şeklinde ortaya çıkar. Örneğin, domuzlarda atrofik rinit ve tavuklarda enfeksiyöz nezle gibi hastalıklar görülebilir. Geviş getiren çiftlik hayvanlarında ise pnömoni veya plöropnömoni en yaygın klinik bulgulardır. Bu tür enfeksiyonlarda, *M. haemolytica* ve *P. multocida*, primer ya da sekonder etken olarak yer alabilmektedir (McMullen ve ark., 2020). Çevresel stres faktörleri (örneğin, nakliye veya sütten kesme), viral enfeksiyonlar ya da diğer bakteriyel enfeksiyonlar (örneğin, *Mycoplasma* spp.) akciğerlerde enfeksiyon gelişimine zemin hazırlar. Mikroorganizmaların akciğerlere ulaşması durumunda, alveoler epitel ve alt solunum yollarının istilası gerçekleşir. Bu süreçte akciğer yapısı ve fonksiyonları hızla bozulur. Enfeksiyondan kısa bir süre sonra bronş, bronşiyoller ve alveoller içerisine nötrofiller, fibrin, kan ve seroproteinli sıvı sızar. Pulmoner hasarla birlikte bakteriyel toksinler, lökosit ve trombosit aracılı zararlar meydana getirerek akut fibrinöz plöropnömoni oluşumuna neden olur (Quinn ve ark., 2011). Solunum sisteminin silier yapısı ve mukus salgısı, mikroorganizmaların rumene taşınarak mide asidinin etkisiyle inaktive edilmesine yardımcı olur. Ancak çeşitli predispozan faktörler bu eliminasyon mekanizmasını bozduğunda, enfeksiyon riski artar. Bakteriler, dış zar proteinleri (OMP) ve yüzey lipoproteinleri sayesinde bronş epitellerine kolonize olur. Kapsül yapılarının antifagositik özellikleri nedeniyle makrofajlardan kaçarak üst solunum yolundan akciğere geçerler ve pnömoni oluşumuna yol açarlar (Yavrucu, 2008). Geviş getiren hayvanlarda ve kuşlarda *P. multocida* enfeksiyonları genellikle septisemik bir karakterde ilerler. Özellikle serotip B ve E'ye ait *P. multocida* suşlarının Asya, Afrika ve Orta Doğu'da sığır ve mandalarda ciddi bir hastalık olan hemorajik septisemiye neden olduğu rapor edilmiştir. Diğer bölgelerde ise bu enfeksiyonlar daha çok sporadik vakalar şeklinde görülmektedir (Christensen ve ark., 2005).

5.3. Patolojik Durumlar

P. multocida enfeksiyonlarında görülen patolojik durumlar, inkübasyon süresine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Enfeksiyon, yalın bronkopnömoni şeklinde olabileceği gibi akut fibrinosuppuratif, fibrinli, fibrinopurulent, suppuratif ya da fibrinonekrotik lezyonlar şeklinde de gelişebilir (Dungworth, 1985; Tegtmeier ve ark., 1999; Mathy ve ark., 2002; Ewers ve ark., 2006; Gagea ve ark., 2006).

M. haemolytica enfeksiyonları genellikle akut kranio-ventral fibrinöz ve fibrinopurulent plöropnömoni olarak ortaya çıkar. Makroskobik

incelemelerde, akciğer kesit yüzeyinin mermerimsi bir yapıda olduğu gözlenir. Akciğer loblarında hemoraji, koagülasyon nekrozu ve gri-kırmızı renk değişimleri belirgindir. Ayrıca interlobüler septumda fibrin bakımından zengin ödem bulunur. Histolojik incelemelerde ise alveollerde nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu ile fibrinli eksüda birikimi tespit edilir (Rice ve ark., 2007; Aitken, 2008).

Pasteurella ve *Mannheimia* türleri, üst solunum yollarının doğal florasında yer almakla birlikte, belirli koşullar altında patojenite kazanarak enfeksiyonlara neden olabilen karmaşık bakterilerdir. *Pasteurella* türleri arasında en patojen olanı *P. multocida* olup, bu bakteri üst solunum yolu florasında kommensal olarak bulunurken, çeşitli faktörlerin etkisiyle patojen hale gelebilir. Ancak kommensal suşlar ile patojen suşlar arasındaki farkların tam olarak anlaşılamadığı belirtilmektedir.

P. multocida, geniş bir konakçı yelpazesinde enfeksiyon oluşturabilir ve bu enfeksiyonlardaki spesifik semptomların çeşitliliği dikkat çekicidir. Yeni doğmuş buzağılar, sütten kesilmiş ve nakliye edilen besi sığırları gibi hayvanlarda görülen zorlu pnömoni vakalarının *P. multocida* kaynaklı olup olmadığını belirlemek, bu patojeni *M. haemolytica* ve *Histophilus somni* gibi diğer bakteriyel patojenlerden ayırt etmek genellikle zordur. Ayrıca, bu patojenlerin çoğunlukla solunum yolu virüsleri ve/veya *Mycoplasma* spp. ile birlikte pnömonik akciğerlerden izole edilmesi, *P. multocida*'nın sığır pnömonilerinde primer patojen olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir (Gagea ve ark., 2006).

P. multocida'nın tek başına deneysel olarak sığır pnömonisi oluşturabilmesi ve doğal pnömoni vakalarında diğer enfeksiyöz ajanlar olmadan izole edilmesi, özellikle genç veya strese maruz kalan sığırlarda primer patojen olabileceğini göstermiştir. Bronkopnömonilerin ani başlangıçlı vakalarının çoğunlukla *P. multocida* kaynaklı olduğu bildirilmektedir. *P. multocida*'nın primer etken olduğu hastalıklar; kanatlı kolerası, sığırlarda hemorajik septisemi, domuz atrofik riniti ve tavşan pastörellozu olarak sıralanabilir. *P. multocida*'nın patogeneze katkıda bulunan faktörler tam olarak anlaşılmamış olsa da, ruminantlarda alt solunum yolu enfeksiyonları, Tip B'nin yol açtığı non-hemorajik septisemi ve farklı kapsül tiplerini içeren sporadik septisemiler gibi enfeksiyonlara önemli ölçüde katılım sağladığı bilinmektedir (Wilkie ve ark., 2012). Bakterinin akciğerlerde oluşturduğu patolojik lezyonlarda genellikle değişken miktarda intra-alveoler hemorajiler meydana gelirken, alveoler lümenlerde nötrofil ve makrofajlar içerisinde *P. multocida* hücreleri ve antijenleri tespit edilmiştir. Fagositlerin fagozomları içinde hayatta

kalabilmesi, bu bakterinin patojenitesine önemli bir katkı sağlamaktadır (Dowling ve ark., 2004).

Bakterinin virülens mekanizmaları üzerine yapılan araştırmalar, transpozon mutajenezi, in vivo ekspresyon ve tüm genom sekansı gibi yöntemlerle incelenmiştir. Evrensel olarak *P. multocida* genomlarının tamamında bulunan virülens faktörleri arasında; dış membran proteinlerini kodlayan genler (*ompA*, *ompH* ve *ompW*), demir edinim genleri (*exxB*, *exbD*, *tonB*, *hgbA*, *fur*), tiamin metabolizması genleri (*thpA*, *tiP* ve *tiQ*) ve adezyon/Flp pilus birleştirme genleri (*tadZABCDEFGHI*) yer almaktadır (Boyce ve ark., 2001; Boyce ve ark., 2002; Boyce ve ark., 2004; Boyce ve ark., 2012).

Biyofilm üretimi de *P. multocida*'nın virülensinde önemli bir mekanizmadır. Özellikle sığır solunum yolu hastalıkları üzerinde yapılan çalışmalar, biyofilm oluşumunun bakterinin konakçıda oluşturduğu enfeksiyonları artıran bir faktör olduğunu göstermektedir (Rajagopal ve ark., 2013; Petruzzi ve ark., 2020). Ayrıca Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, sığır solunum yolu hastalığına sahip buzağılarda sadece *P. multocida*'nın izole edilmesi ve serum akut faz proteinlerinin (APPs) konsantrasyonundaki artışın ilişkili olduğu gösterilmiştir (Nikunen ve ark., 2007). *P. multocida* kaynaklı sığır pnömonisi, özellikle genç süt buzağılarında, süten kesilmiş ve nakliye edilen besi sığırlarında görülen pnömoni vakalarıyla benzer klinik belirtiler gösterebilir. Bu durum, *M. haemolytica* ve *H. somni* gibi diğer sığır patojenleriyle karışmasına neden olarak, tanıyı zorlaştırmaktadır. Dungworth (1985), bronkopnömonilerin daha sık olarak *P. multocida* tarafından meydana getirildiğini bildirmiştir. Bununla birlikte, bu bakterilerin solunum yolu virüsleri ve/veya *Mycoplasma* spp. gibi ajanlarla birlikte akciğerlerden izole edilmesi yaygın bir durumdur (Gagea ve ark., 2006). Bu gözlem, *P. multocida*'nın sığır pnömonisinde birincil patojen olup olmadığı konusunda tartışmalara yol açmıştır.

P. multocida'nın yalnız başına deneysel olarak sığır pnömonisini oluşturabilmesi ve doğal olarak meydana gelen pnömoni vakalarında diğer etkenler olmadan izole edilebilmesi, özellikle genç ya da stres altındaki sığırlarda primer patojen olarak rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. *P. multocida* kaynaklı sığır pnömonilerinde akciğerlerde meydana gelen patolojik değişiklikler, farklı şekillerde tanımlanmıştır. Genellikle bu lezyonlar, diğer enfeksiyöz ajanların varlığından bağımsız olarak karakterize edilmektedir. Tipik olarak, kranioventral bronkopnömoni şeklinde görülmektedir. Lezyonların tipi ve yapısı dikkate alındığında, bronkopnömoninin akut fibrinosüpuratif (Gagea ve ark., 2006), kronik fibrinopürülen ve fibrinonekrotizan (Tegtmeier ve ark., 1999) olarak sınıflandırılabilceği

belirtilmiştir. Ayrıca, fibrinopurulent plörit, ödem, fibrin birikimi ve apse oluşumu sonucunda genişleyen interlobüler septumun da *P. multocida* enfeksiyonlarında gözlenebileceği ifade edilmektedir. İnterlobüler lenfatiklerde de fibrinözden fibrinopürülente kadar değişen eksüdat varlığı gözlenebilir. Büyük nekroz ve apse odakları nadir de olsa bildirilmiştir (Ishiguro ve ark., 2005). Bununla birlikte, doğal olarak gelişen sığır pnömonisi vakalarına yönelik immünohistokimyasal çalışmalar, apselerin *P. multocida*'dan ziyade *M. haemolytica*, *Arcanobacterium pyogenes* veya *M. bovis* gibi diğer patojenlerle daha yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (Gagea ve ark., 2006).

5.4. Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik bulgular, genellikle bronşlar ve bronşiyollerin içinde, az miktarda fibrinle birlikte nötrofiller, makrofajlar ve nekrotik epitelin biriktiğini göstermektedir. Benzer şekilde, özellikle enfeksiyonun erken dönemlerinde en ciddi etkilenen alanlar olan peribronşiyolar alveoller de eksüdat ile doludur. Akut lezyonlarda, eksüdat yapısının daha yüksek oranda nötrofil ve daha düşük oranda makrofaj içerdiği, buna ek olarak intraalveolar kanamanın da sıklıkla görüldüğü belirtilmiştir. *P. multocida* antijenlerinin, alveolar lümenlerde ve bu yapılar içindeki nötrofiller ile makrofajlar arasında tespit edildiği bildirilmiştir (Dowling ve ark., 2004).

6. KLİNİK BULGULAR

6.1. Genel Bilgiler

Pasteurella türleri, oldukça geniş bir konakçı yelpazesine sahiptir. Bu patojenler; kanatlarda kolera, sığırlarda solunum yolu kompleksleri, hemorajik septisemi, nakliye ateşi (pastörelloz) ve enzootik pnömoni gibi çeşitli şekillerde bulunabilmektedir. Ayrıca domuzlarda atrofik rinit ve tavşanlarda rinit vakalarında da birincil veya aşırı patojen olarak izole edilebilmektedir (Dziva ve ark., 2008). Bunun yanı sıra, *Pasteurella* türleri kedi ve köpeklerin yayılmaları yoluyla insanlar bulaşabilmektedir (Christensen ve ark., 2005). Ancak gıda yoluyla *P. multocida* enfeksiyonu oluşumuna ilişkin bir çalışma mevcut değildir (Dryden ve ark., 1996). Deneyssel olarak oluşturulan enfeksiyonlarda inkübasyon süresi 6-24 saat iken doğal enfeksiyonlarda bu süre 2-5 gün olarak tanımlanmıştır (Quinn ve ark., 2004). Pnömonik pastörellozis, sığırlarda genellikle bronkopneumoni olarak ortaya çıkarken, 6 ay ve daha küçük buzağılarda enzootik pnömoni şeklinde görülmektedir. Solunum sistemi hastalıkları arasında serogrup A'nın yaygın olduğu tespit edilmiştir. Hemorajik septisemi, özellikle Güneydoğu

Asya'da *P. multocida*'nın serogrup B ve E suşlarıyla sığır, manda ve nadiren diğer türlerde ciddi ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Ayrıca geyiklerde de *P. multocida* kaynaklı hemorajik sepsisemilerin meydana geldiği rapor edilmiştir (De Alwis, 1999; Eriksen ve ark. 1999; Davies, 2004; Soike ve ark., 2012).

6.2. Klinik

Pastörellozis, sığır ve mandalarda akut, subakut ve kronik olmak üzere üç farklı biçimde seyredebilir. Akut formda hastalıklar genellikle ani ölümlerle sonuçlandığı için hizmetlerin gözlemlenmesi zordur. Etkilenen hayvanlarda durgunluk ve ilgisizlik görülür. Ödemelerin sulu olduğu süre boyunca devam eden süreçte kanın silinmesi, kaslarda bolluklar, burun kanaması (epistaksis) ve hematüri gibi oluşumlar da ortaya çıkabilir. Subakut formunda ise baş, boğaz ve göğüs bölgelerindeki kayıtları gösteren ödemeler meydana gelir. Bu ödemeler ayrıca anüs, genital organlar, dil, dolgular ve ekler gibi farklı parçalar da görülebilir. Bunlardan asfeksi veya kanlı ishal sonucunda hayatlarını kaybedebilirler. Kronik formda solunum hızlı ve yüzeysel hale gelir ve hayvanın genel durumunda belirgin bir bozulma gözlemlenir. Kuru ve ağırlı ses veren iledir. Burundan önce mukoz yapıda, ilerleyen süreç ise mukopurulent ve kanlı akıntılar gelir. Akciğerlerin oskültasyonunda ise krepatasyon sesleri duyulabilir (De Alwis, 1999).

P. multocida, kapsüler antijen tiplerine göre farklı hayvan türlerinde çeşitli klinik tablolar ortaya çıkmaktadır. Serotip A, özellikle sığırlarda uzun süreli nakliyat sonrasında görülen seyahatlerde (nakliye ateşi), enzootik pnömoni ve mastitise neden olmaktadır (Okay, 2011; Markey ve ark., 2013). Ayrıca bu serotip küçükbaş hayvanlarda mastitis ve plörapnömoni de rol oynamaktadır. Serotip B ve Serotip E, sığır, manda, bizon gibi geviş getiren hayvanlarda epizootik hemorajik sepsisemiye yol açan başlayanların başlangıcıdır (Soike ve ark., 2012). Öte yandan, koyun ve sığırlarda Serotip D ve Serotip F kökenli köken olarak nadir olarak görülmektedir. *M. haemolytica* ise sığırlarda nakli sonrasında kök ateşin bir parçası olup, pnömoni ve hemorajik sepsisemiye neden olabilir. Ayrıca, ergin koyunlarda enzootik pnömoni ve gangrenli mastitis, kuzularda ise sepsisemiye yol açıldığı bildirilmektedir (Christensen ve ark., 2005; Dziva ve ark., 2008).

7. TANI VE AYIRICI TANI

7.1. Ayırıcı Tanı

Pasteurella enfeksiyonlarında görülen klinik belirtiler, etkilenen hayvanların yaşı ve işletmelerdeki hayvan popülasyonuna bağlı olarak

çeşitlilik gösterebilir. Genç hayvanlar genellikle enfeksiyona karşı daha duyarlıdır ve belirtiler daha kolay fark edilirken, laktasyon dönemindeki hayvanlarda süt veriminde ve yem tüketiminde azalma gibi belirtiler daha belirgin hale gelebilir. Bireysel vakalarda, hastalığın yakın takibi ve oskultasyon yöntemiyle solunum sistemindeki değişiklikler izlenebilir. Pnömonik pasteurellozis vakalarında yaygın klinik belirtiler arasında artan solunum hızı, yüksek ateş, solunum güçlüğü ile nazal ve oküler akıntı yer alır. Ancak bu belirtiler tek başına kesin tanı için yeterli değildir. Pasteurellozis, klinik belirtileri açısından birçok enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan hastalıkla karışabilir. Bu hastalıklar arasında kontagiyöz bovine plöyrapnömoni, enfeksiyöz bovine rhinotracheitis, verminöz pnömoni, *Haemophilus somnus* ve *Dictyocaulus viviparus* enfeksiyonları, akciğer apseleri ve aspirasyon pnömonisi bulunmaktadır (Griffin, 1998; Radostitis ve ark., 2007).

7.2. Laboratuvar tanısı

Pasteurella enfeksiyonlarının teşhisinde yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında konvansiyonel kültür teknikleri, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) temelli moleküler yöntemler ve serolojik analizler bulunmaktadır

7.2.1. Konvansiyonel Tanı

Konvansiyonel yöntemler, etiyolojik etkenin çeşitli besiyerlerinde üretilmesi ve ardından biyokimyasal testler ile tanımlanmasına dayanmaktadır. Pek çok bakteriyel patojenin teşhisinde altın standart olarak kabul edilen kültür yöntemi, zaman alıcı ve zahmetli olmasına rağmen halen en güvenilir tanı aracı olarak değerlendirilmektedir (Dziva ve ark., 2008).

Kültürel analiz için genellikle nazal swap, tonsil svabı, transtrakeal aspirasyon içeriği, bronkoalveolar lavaj ve nekropsi sonrası elde edilen trake, akciğer ve bölgesel lenf nodu dokuları kullanılmaktadır. Ayrıca, kan ve süt örnekleri de değerlendirmeye alınmaktadır. Doku örneklerinden hazırlanan preparatlar Giemsa boyama ile incelenerek *Pasteurella* spp.'nin karakteristik bipolar görüntüleri tanıda yardımcı olmaktadır

Pasteurella spp.'nin izolasyonu genellikle %5 kan (koyun-sığır) ilave edilmiş Kanlı agarda yapılır. Bunun yanı sıra, Çikolata agar, Dextrose Starch agar ve Casein Sucrose Yeast agar gibi çeşitli besiyerleri de kullanılmaktadır (De Alwis, 1999; Garrity ve ark., 2004; Quinn ve ark., 2004). Selektif izolasyon amacıyla bu besiyerlerine klindamisin, neomisin, gentamisin, vankomisin, potasyum tellürit ve amfoterisin gibi antimikrobiyaller ilave edilebilmektedir (Knight ve ark. 1983; Avril ve ark. 1990).

Acrobik koşullarda 37°C'de 24 saatlik inkübasyon sonrasında *P. multocida*, kanlı agarda düzgün, yuvarlak, gri renkli, nonhemolitik mukoid veya nonmukoid koloniler oluşturmaktadır (Dziva ve ark., 2008). *M. haemolytica* ise 1-2 mm çapında, düzgün, grimsi, β-hemolitik S-tipli koloniler oluşturmakta ve laktoz pozitif oldukları için MacConkey agarda küçük, kırmızı koloniler şeklinde görülmektedir.

Kültür sonrası *P. multocida* ve *M. haemolytica*'nın ön tanımlaması, Gram boyama özellikleri, oksidaz ve katalaz reaksiyonları, hemoliz yetenekleri, MacConkey agarda üreme durumu ve çeşitli biyokimyasal testler ile yapılmaktadır (Dziva ve ark., 2008). Identifikasyon kitleri (API 20NE) teşhis için kullanılsa da güvenilirlikleri tartışmalıdır (Samuel ve ark., 2003).

Son yıllarda, fenotipik identifikasyon yöntemlerine dayanan ve hem zaman kazandıran hem de daha güvenilir sonuçlar sunan otomatize identifikasyon sistemleri geliştirilmiştir. BD Phoenix, Vitek 2 ve MicroScan gibi sistemler, pek çok laboratuvar da yaygın olarak kullanılmakta olup Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler ile mayaların identifikasyonunu sağlamakta ve aynı zamanda test edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarını belirleyebilmektedir (Abubakr ve ark., 2020).

7.2.2. Serolojik Tanı

Serolojik yöntemler, *Pasteurella* enfeksiyonlarında genellikle enfekte hayvanlar ile portörleri ayırt etmekten ziyade izolatların varyantlarını belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. *P. multocida* izolatlarının kapsül tiplerinin tespiti için çabuk lam aglutinasyon testi, indirekt hemaglutinasyon (IHA) (Namioka ve Murata, 1961), counter immunoelectrophoresis (CIE), agar jel immunodiffüzyon (AGID), koaglutinasyon testi ve ELISA gibi çeşitli teknikler uygulanmaktadır (Fillion ve ark., 1985). Ayrıca, bu kapsül tipleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile de tespit edilebilmektedir (Towsened ve ark., 2001).

Pasteurella enfeksiyonlarında doğal antikorların veya aşılama sonrası antikor seviyelerinin belirlenmesinde de serolojik yöntemler kullanılmaktadır. Özellikle domuzlarda atrofik rinit tanısında ELISA yöntemi yaygın olarak tercih edilmektedir (De Jong, 1999).

7.2.3. Moleküler Tanı

Kültürel yöntemlerin zahmetli, zaman alıcı olması ve izolatların biyokimyasal özelliklerinin değişkenlik göstermesi gibi dezavantajlar; serolojik yöntemlerde ise çapraz reaksiyonların yarattığı sınırlamalar,

Pasteurella enfeksiyonlarının teşhisinde moleküler yöntemlerin kullanılmasını zorunlu hale getirmiştir (Hassan ve ark., 2016; Rawat ve ark., 2019).

P. multocida ve *M. haemolytica* etkenlerinin moleküler tanımlanmasında kullanılan teknikler arasında Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE), Restriction endonuclease analysis (REA), Multilokus sekans tiplendirme (MLST), Random-amplified polymorphic DNA (RAPD) ve PCR fingerprint gibi yöntemler yer almaktadır (Dziva ve ark., 2008). Özellikle PCR fingerprint yöntemi, farklı konaklardan izole edilen *P. multocida* suşlarının tanımlanmasında yaygın olarak tercih edilmektedir (Dabo ve ark., 1999; Dziva ve ark., 2004).

PCR yöntemi, türlere özgü koruyucu genlerin in vitro ortamda çoğaltılmasıyla tanı imkânı sunmaktadır (Townsend ve ark., 1998). Kolay uygulanabilirliği, ekonomik oluşu ve yüksek tanısal doğruluğu nedeniyle tercih edilen bu yöntem, solunum sistemi örnekleri, kan, idrar, dışkı gibi çeşitli klinik materyallerden doğrudan tanı sağlayabildiği gibi, bakteri kültürleri ve izolatlarının da tanımlanmasına olanak tanımaktadır (Townsend ve ark., 1998). Ayrıca PCR yöntemi, *P. multocida*'nın kapsüler tiplerini (A, B, D, E, F) belirleyerek alternatif bir tiplendirme aracı olarak da kullanılmaktadır (Townsend ve ark., 2001).

8. TEDAVİ

Pasteurella enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotikler temel bir rol oynamaktadır. Hızlı, uygun ve doğru bir şekilde uygulanan antibiyotik tedavisi sayesinde bu enfeksiyonlar genellikle kontrol altına alınabilir. *Pasteurella* enfeksiyonlarının yönetiminde sıkça tercih edilen antibiyotik grupları arasında betalaktamlar, tetrasiklinler ve kinolonlar yer alır. Bunun yanı sıra sulfonamid kombinasyonları da tedavi protokollerinde kullanılmaktadır. Ancak *Pasteurella* enfeksiyonları, özellikle *Mycoplasma* türleri gibi çeşitli viral etkenlerle birlikte seyrettiğinde, antibiyotik tedavisinde başarısızlıklar yaşanabilmektedir (Erbaş ve Kaya, 2008). Bu durum, özellikle solunum sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde, dokulara iyi nüfuz eden ve geniş bir etki yelpazesine sahip antibiyotiklerin seçilmesini zorunlu kılmaktadır (Erbaş ve Kaya, 2008).

Antimikrobiyal ajanların yanı sıra, *Pasteurella* enfeksiyonlarının tedavisinde öksürüğü hafifletmek amacıyla antitüssif ilaçlar da devreye girebilmektedir. Örneğin, sığırlarda bu amaçla amonyum klorür tercih edilebilir; ancak eksudat veya amfizem varlığında bu tür ilaçların kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir (Perino ve Apley, 1999). Tedavi sürecinde bronşlardaki spazmları azaltmak için antihistaminikler, ağrı ve ateşi

kontrol altına almak için nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve bronkodilatörler de kullanılmaktadır (Friton ve ark., 2005). Ek olarak, destekleyici tedavi kapsamında A ve C vitaminlerinin kullanımına özen gösterilmesi önerilmektedir (Güneş ve ark., 2013).

Pasteurella türleri arasında antimikrobiyal direnç, özellikle *M. haemolytica* izolatlarında daha sık gözlemlenmektedir (Katsuda ve ark., 2009). Bu direnç genellikle bakteriyel plazmidler ve transpozonlarla ilişkilendirilmektedir (Klima ve ark., 2010). Hayvan yemlerine profilaksi amacıyla ya da büyümeyi teşvik etmek için kontrolsüz ve uzun süreli antibiyotik eklenmesi, mevcut direnç sorununun en önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Schwarz ve ark., 2004).

9. Kaynakça

- Abubakr, H. S., Iskander, D., & El Shafci, A. A. (2020). *Pasteurella multocida* in cows: identification of the isolates by vitek2 system and detection of toxigenic strains by one-step elisa. *J. Anim. Health Prod*, 9(s1), 121-127.
- Aitken, I. D. (Ed.). (2008). Diseases of sheep. John Wiley & Sons.
- Angen, O., Thomsen, J., Larsen, L. E., Larsen, J., Kokotovic, B., Heegaard, P. M., & Enemark, J. M. (2009). Respiratory disease in calves: microbiological investigations on trans-tracheally aspirated bronchoalveolar fluid and acute phase protein response. *Veterinary microbiology*, 137(1-2), 165-171.
- Arashima, Y., & Kumasaka, K. (2005). Pasteurellosis as zoonosis. *Internal medicine* (Tokyo, Japan), 44(7), 692-693.
- Avril, J. L., Donnio, P. Y., & Pouedras, P. (1990). Selective medium for *Pasteurella multocida* and its use to detect oropharyngeal carriage in pig breeders. *J Clin Microbiol*, 28, 1438-1440.
- Barnewall, R. J., Marsh, I. B., Williams, T. M., Cusack, P., Sales, N., Galea, F., Szentirmay, A. N., & Quinn, J. C. (2022). Efficiency-corrected PCR quantification for identification of prevalence and load of respiratory disease-causing agents in feedlot cattle. *Australian veterinary journal*, 100(11), 539-549.
- Batmaz, H. (2006). *Pasteurella* pneumonileri ve ekonomik önemi. In. Sığırların Solunum Sistemi Hastalıkları Sempozyumu, Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, 58-64.
- Booker, C. W., Guichon, P. T., Jim, G. K., Schunicht, O. C., Harland, R. J., & Morley, P. S. (1999). Seroepidemiology of undifferentiated fever in feedlot calves in western Canada. *The Canadian Veterinary Journal*, 40(1), 40.
- Boyce, J. D., & Adler, B. (2000). The capsule is a virulence determinant in the pathogenesis of *Pasteurella multocida* M1404 (B: 2). *Infection and immunity*, 68(6), 3463-3468.
- Boyce, J. D., Cullen, P. A., Nguyen, V., Wilkie, I., & Adler, B. (2006). Analysis of the *Pasteurella multocida* outer membrane sub-proteome and its response to the in vivo environment of the natural host. *Proteomics*, 6(3), 870-880.
- Boyce, J. D., Seemann, T., Adler, B., & Harper, M. (2012). Pathogenomics of *Pasteurella multocida*. *Molecular Biology, Toxins and Infection*, 23-38.
- Boyce, J. D., Wilkie, I., Harper, M., Paustian, M. L., Kapur, V., & Adler, B. (2002). Genomic scale analysis of *Pasteurella multocida* gene expression during growth within the natural chicken host. *Infection and immunity*, 70(12), 6871-6879.

- Boyce, J. D., Wilkie, I., Harper, M., Paustian, M. L., Kapur, V., & Adler, B. (2004). Genomic-scale analysis of *Pasteurella multocida* gene expression during growth within liver tissue of chickens with fowl cholera. *Microbes and infection*, 6(3), 290-298.
- Carroll, J. A., & Forsberg, N. E. (2007). Influence of stress and nutrition on cattle immunity. The Veterinary clinics of North America. *Food animal practice*, 23(1), 105-149.
- Charbon. C R Trav Congr Int Dir Agronom session de Versailles 151-162.
- Christensen, H., Bisgaard, M., Angen, Q., Frederiksen, W., & Olsen, J. E., (2005). Characterization of sucrose-negative *Pasteurella multocida* variants, including isolates from large-cat bite wounds. *Journal of clinical microbiology*, 43(1), 259-270.
- Christensen, H., Bisgaard, M., Angen, Ø., Frederiksen, W., & Olsen, J. E. (2005). Characterization of sucrose-negative *Pasteurella multocida* variants, including isolates from large-cat bite wounds. *Journal of clinical microbiology*, 43(1), 259-270.
- Christensen, H., Bisgaard, M., Angen, Ø., Frederiksen, W., & Olsen, J. E. (2005). Characterization of sucrose-negative *Pasteurella multocida* variants, including isolates from large-cat bite wounds. *Journal of clinical microbiology*, 43(1), 259-270.
- Confer, A. W. (2009). Update on bacterial pathogenesis in BRD. *Animal Health Research Reviews*, 10(2), 145-148.
- Cusack, P. (2023). Evaluation of practices used to reduce the incidence of bovine respiratory disease in Australian feedlots (to November 2021). *Australian veterinary journal*, 101(6), 230-247.
- Dabo, S., Confer, A. W., Montelongo, M., & Lu, Y. S. (1999). Characterization of rabbit *Pasteurella multocida* isolates by use of whole-cell, outer-membrane, and polymerase chain reaction typing. *Lab Anim Sci*, 49, 551-559.
- Dabo, S. M., Confer, A., Montelongo, M., York, P., & Wyckoff III, J. H. (2008). Vaccination with *Pasteurella multocida* recombinant OmpA induces strong but non-protective and deleterious Th2-type immune response in mice. *Vaccine*, 26(34), 4345-4351.
- Dabo, S. M., Taylor, J. D., & Confer, A. W. (2007). *Pasteurella multocida* and bovine respiratory disease. *Animal health research reviews*, 8(2), 129-150.
- Davies, R. L., MacCorquodale, R., & Reilly, S. (2004). Characterisation of bovine strains of *Pasteurella multocida* and comparison with isolates of avian, ovine and porcine origin. *Veterinary microbiology*, 99(2), 145-158.
- DE ALVIS, M.C.L. (1999). Haemorrhagic septicaemia. Australian Centre for International Agricultural Research. ACIAR Monograph, Australia. 1-141.

- De Alwis, M. C. (1992). Haemorrhagic septicaemia--a general review. *The British veterinary journal*, 148(2), 99–112.
- De Jong, M. F. (1999). Progressive and nonprogressive atrophic rhinitis. Straw BE, D'allaire S, Mengeling WL, Taylor DJ. Diseases of Swine. Iowa State University Press, Iowa. Pp: 355-384.
- Desem, M. I., Handharyani, E., Setiyono, A., Safika, S., Subekti, D. T., & Ekawasti, F. (2023). Morphology, biochemical, and molecular characterization of *Pasteurella multocida* causing hemorrhagic septicemia in Indonesia. *Veterinary medicine international*, 2023, 7778707.
- Dowling, A., Hodgson, J. C., Dagleish, M. P., Eckersall, P. D., & Sales, J. (2004). Pathophysiological and immune cell responses in calves prior to and following lung challenge with formalin-killed *Pasteurella multocida* biotype A: 3 and protection studies involving subsequent homologous live challenge. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 100(3-4), 197-207.
- Dryden, M., & Dalglish, D. (1996). *Pasteurella multocida* from a dog causing Ludwig's angina. *The Lancet*, 347(8994):123.
- Du, C. H., Huang, Y., Jiang, J. F., Gao, Z. H., Jia, N., Yang, S., ... & Cao, W. C. (2020). A large-scale fatal outbreak of *Pasteurella multocida* among wild rodents in southwestern China. *Journal of Biosafety and Biosecurity*, 2(2), 91-98.
- Duff, G. C., & Galycan, M. L. (2007). Board-invited review: recent advances in management of highly stressed, newly received feedlot cattle. *Journal of animal science*, 85(3), 823–840.
- Dungworth, D. C. (1985). The respiratory system, in 'Pathology of Domestic Animals'. Editor, Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N, Pp: 448-489, Academic Press, Orlando.
- Dziva, F., Christensen, H., Van Leengoed, L. A. M. G., Mohan, K., & Olsen, J. E. (2004). Differentiation of *Pasteurella multocida* isolates from cases of atrophic rhinitis in pigs from Zimbabwe by RAPD and ribotyping. *Veterinary microbiology*, 102(1-2), 117-122.
- Dziva, F., Muhairwa, A. P., Bisgaard, M., & Christensen, H. (2008). Diagnostic and typing options for investigating diseases associated with *Pasteurella multocida*. *Veterinary microbiology*, 128(1-2), 1-22.
- Dziva, F., Christensen, H., Olsen, J. E., & Mohan, K. (2001). Random amplification of polymorphic DNA and phenotypic typing of Zimbabwean isolates of *Pasteurella multocida*. *Veterinary Microbiology*, 82(4), 361-372.
- Dziva, F., Mohan, K., & Pawandiwa, A. (2000). Capsular serogroups of *Pasteurella multocida* isolated from animals in Zimbabwe. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 67(4), 225-228.

- Erbaşı, G., & Kaya, O. (2008). Aydın ve İzmir bölgesindeki sığırlardan *Pasteurella multocida*'nın izolasyonu, tiplendirilmesi ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Bornova Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 30, 7-14.
- Eriksen, L., Aalbæk, B., Leifsson, P. S., Basse, A., Christiansen, T., Eriksen, E., & Rimler, R. B. (1999). Hemorrhagic septicemia in fallow deer (*Dama dama*) caused by *Pasteurella multocida multocida*. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 285-292.
- Ewers, C. (2006). Molecular epidemiologic analyses of bacteria of the genera *Pasteurella* and *Mannheimia* to establish valid diagnostic tools based on Multiplex polymerase chain reactions (Doctoral dissertation, Dissertation, Freie Universität Berlin).
- Fajfar-Whetstone, C. J., Coleman, L., Biggs, D. R., & Fox, B. C. (1995). *Pasteurella multocida* septicemia and subsequent *Pasteurella dagmatis* septicemia in a diabetic patient. *Journal of clinical microbiology*, 33(1), 202-204.
- Frank, G. (1989). Pasteurellosis of cattle. *Pasteurella* and pasteurellosis, 197-222.
- Frank, G. H. (1986). The role of *Pasteurella haemolytica* in the bovine respiratory disease complex. *Veterinary Medicine*, 22-31.
- Friton, G. M., Cajal, C., & Ramirez-Romero, R. (2005). Long-term effects of meloxicam in the treatment of respiratory disease in fattening cattle. *Veterinary record*, 156(25), 809-811.
- Fuller, T. E., Kennedy, M. J., & Lowery, D. E. (2000). Identification of *Pasteurella multocida* virulence genes in a septicemic mouse model using signature-tagged mutagenesis. *Microbial pathogenesis*, 29(1), 25-38.
- Gagea, M. I., Bateman, K. G., Van Dreumel, T., McEwen, B. J., Carman, S., Archambault, M., ... & Caswell, J. L. (2006). Diseases and pathogens associated with mortality in Ontario beef feedlots. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 18(1), 18-28.
- Ganesan, S., Comstock, A. T., & Sajjan, U. S. (2013). Barrier function of airway tract epithelium. *Tissue barriers*, 1(4), c24997.
- Garrity GM, Brenner DJ, Krieg NR, Staley JR. *Bergey's Manual Of Systematic Bacteriology*, Vol., 2 The Proteobacteria, Part B. The Gammaproteobacteria, 2004.
- Garrity, G. (2007). *Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology: Volume 2: The Proteobacteria, Part B: The Gammaproteobacteria (Vol. 2)*. Springer Science & Business Media.
- Griffin, D. (1998). Feedlot diseases. *Veterinary clinics of North America: Food Animal Practice*, 14, 199-231.
- Güneş, V., Onmaz, A. C., & Uluşan, M. (2013). Neonatal buzağların solunum sistemi hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 4(1), 86-94.

- Hassan, G. M., El-Feky, Z. A., Eissa, E. A., & Teleb, A. A. (2016). Rapid diagnosis of virulent *Pasteurella multocida* isolated from farm animals with clinical manifestation of pneumonia respiratory infection using 16S rDNA and KMT1 gene. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 6(1), 21-26.
- Hodgson, P. D., Aich, P., Manuja, A., Hokamp, K., Roche, F. M., Brinkman, F. S. L., ... & Griebel, P. J. (2005). Effect of stress on viral-bacterial synergy in bovine respiratory disease: novel mechanisms to regulate inflammation. *Comparative and functional genomics*, 6(4), 244-250.
- Hunt, M. L., Adler, B., & Townsend, K. M. (2000). The molecular biology of *Pasteurella multocida*. *Veterinary microbiology*, 72(1-2), 3-25.
- Ishiguro, K., Kitajima, T., Kubota, S., Amimoto, K., Oda, K., Fukuyama, S., & Shimizu, Y. (2005). Experimental infection of calves with *Pasteurella multocida* serovar A: 3 isolated in Japan. *Journal of veterinary medical science*, 67(8), 817-819.
- Janzen, E. D. (1997). The role of *Haemophilus somnus* in bovine respiratory disease (BRD). *The Bovine Practitioner*, 39-45.
- Klima, C. L., Holman, D. B., Cook, S. R., Conrad, C. C., Ralston, B. J., Allan, N., ... & McAllister, T. A. (2020). Multidrug resistance in *Pasteurellaceae* associated with bovine respiratory disease mortalities in North America from 2011 to 2016. *Frontiers in microbiology*, 11, 606438.
- Knight, D. P., Paine, J. E., & Speller, D. C. (1983). A selective medium for *Pasteurella multocida* and its use with animal and human specimens. *Journal of Clinical Pathology*, 36(5), 591-594.
- Kock, R. A., Orynbayev, M., Robinson, S., Zuther, S., Singh, N. J., Beauvais, W., ... & Milner-Gulland, E. J. (2018). Saigas on the brink: Multidisciplinary analysis of the factors influencing mass mortality events. *Science advances*, 4(1), 2314.
- Koneman's Color Atlas And Textbook Of Diagnostic Microbiology. (6. Edition). Lippincott Williams & Wilkins. Chepter 8. Pp: 459-46, 2006.
- Krause, T. H., Bertschinger, H. U., Corboz, L., & Mutters, R. (1987). V-factor dependent strains of *Pasteurella multocida* subsp. *multocida*. Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. Series A: Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology, 266(1-2), 255-260.
- Linden, S. K., Sutton, P., Karlsson, N. G., Korolik, V., & McGuckin, M. A. (2008). Mucins in the mucosal barrier to infection. *Mucosal immunology*, 1(3), 183-197.
- Magyar, T., & Lax, A. (2014). Bacteria: *Pasteurella multocida*. *Encyclopedia of Food Safety*, 476-479.
- Martin, S. W., Bateman, K. G., Shewen, P. E., Rosendal, S., & Bohac, J. E. (1989). The frequency, distribution and effects of antibodies, to seven

- putative respiratory pathogens, on respiratory disease and weight gain in feedlot calves in Ontario. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 53(3), 355.
- Mathy, N. L., Mathy, J. P., Lee, R. P., Walker, J., Lofthouse, S., & Meeusen, E. N. T. (2002). Pathological and immunological changes after challenge infection with *Pasteurella multocida* in naive and immunized calves. *Veterinary immunology and immunopathology*, 85(3-4), 179-188.
- McDaneld, T. G., Kuehn, L. A., & Keele, J. W. (2018). Evaluating the microbiome of two sampling locations in the nasal cavity of cattle with bovine respiratory disease complex (BRDC). *Journal of animal science*, 96(4), 1281-1287.
- McMullen, C., Alexander, T. W., Léguillette, R., Workentine, M., & Timsit, E. (2020). Topography of the respiratory tract bacterial microbiota in cattle. *Microbiome*, 8, 1-15.
- Mosier, D. A. (1997). Bacterial pneumonia, *Veterinary Clinics of North America, Food Animal Practice*, 13, 483-493.
- Muhairwa, A. P., Christensen, J. P., & Bisgaard, M. (2000). Investigations on the carrier rate of *Pasteurella multocida* in healthy commercial poultry flocks and flocks affected by fowl cholera. *Avian pathology*, 29(2), 133-142.
- Muhairwa, A. P., Christensen, J. P., & Bisgaard, M. (2001). Relationships among *Pasteurellaceae* isolated from free ranging chickens and their animal contacts as determined by quantitative phenotyping, ribotyping and REA-typing. *Veterinary microbiology*, 78(2), 119-137.
- Mutters, R., Ihm, P., Pohl, S., Frederiksen, W., & Mannheim, W. (1985). Reclassification of the genus *Pasteurella* Trevisan 1887 on the basis of deoxyribonucleic acid homology, with proposals for the new species *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella canis*, *Pasteurella stomatis*, *Pasteurella anatis*, and *Pasteurella langaa*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 35(3), 309-322.
- Namioka, M., & Murat, S. (1961). Serological studies on *Pasteurella multocida* I: A simplified method for capsular typing of the organisms. *Cornell Vet*, 51, 498-507.
- Nikunen, S., Härtel, H., Orro, T., Neuvonen, E., Tanskanen, R., Kivelä, S. L., ... & Soveri, T. (2007). Association of bovine respiratory disease with clinical status and acute phase proteins in calves. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 30(3), 143-151.
- O'Connor, A., Martin, S. W., Nagy, E., Menzies, P., & Harland, R. (2001). The relationship between the occurrence of undifferentiated bovine respiratory disease and titer changes to bovine coronavirus and bovine viral diarrhea virus in 3 Ontario feedlots. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 65(3), 137.

- Ogunnariwo, J. A., & Schryvers, A.B. (2001). Characterization of a novel transferrin receptor in bovine strains of *Pasteurella multocida*. *J Bacteriol*, 183, 890–896.
- Okay, S. (2011). Development of recombinant vaccines composed of plpe and ompH from *Pasteurella multocida* A: 3.
- Pasteur, L. (1880) De l'atténuation du virus du choléra des poules. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 91, 673-680.
- Pasteur L (1881) Sur les virus-vaccins du choléra des poules et du
- Perino, L. J, Apley, M. (1999). Bovine Respiratory Disease, In: Current Veterinary Therapy 4: Food Animal Practice, Edit. RA Smith, WB Saunders Company, Philadelphia, USA.
- Petruzzi, B., Dickerman, A., Lahmers, K., Scarratt, W. K., & Inzana, T. J. (2020). Polymicrobial biofilm interaction between *Histophilus somni* and *Pasteurella multocida*. *Frontiers in microbiology*, 11, 1561.
- Prado, M. E., Prado, T. M., Payton, M., & Confer, A. W. (2006). Maternally and naturally acquired antibodies to *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* in beef calves. *Veterinary immunology and immunopathology*, 111(3-4), 301–307.
- Praveena, P. E., Periasamy, S., Kumar, A. A., & Singh, N. (2014). Pathology of experimental infection by *Pasteurella multocida* serotype A: 1 in buffalo calves. *Veterinary pathology*, 51(6), 1109-1112.
- Quinn, P. J., Markey, B. K., Carter, M. E., Donnelly, W. J., & Leonard, F. C. (2004). *Veterinary Microbiology and Microbial Diseases*. Blackwell, UK.
- Quinn, P. J., Markey, B. K., Leonard, F. C., Fitzpatrick, E. S., Fanning, S., & Hartigan, P. J. (2011). *Pasteurella* species, *Mannheimia haemolytica* and *Bibersteinia trehalosi*. *Veterinary microbiology and microbial disease*, 300-308.
- Radostitis OM, Gay CC, Constable PD, Hinch Cliff KW. Veterinary Medicine. A Text Book of the Disease of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses. 10 edition, Saunders, London, Pp: 921-935, 2007.
- Rajagopal, R., Nair, G. K., Mini, M., Joseph, L., Saseendranath, M. R., & John, K. (2013). Biofilm formation of *Pasteurella multocida* on bentonite clay. *Iranian Journal of Microbiology*, 5(2), 120.
- Rawat, N., Gilhare, V. R., Kushwaha, K. K., Hattimare, D. D., Khan, F. F., Shende, R. K., & Jolhe, D. K. (2019). Isolation and molecular characterization of *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* associated with pneumonia of goats in Chhattisgarh. *Veterinary World*, 12(2), 331-336.
- Ribble, C. S., Jim, G. K., & Janzen, E. D. (1988). Efficacy of immunization of feedlot calves with a commercial *Haemophilus somnus* bacterin. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 52(2), 191.

- Rice, J. A., Carrasco-Medina, L., Hodgins, D. C., & Shewen, P. E. (2007). *Mannheimia haemolytica* and bovine respiratory disease. *Animal Health Research Reviews*, 8(2), 117-128.
- Samuel, M. D., Shaddock, D. J., Goldberg, D. R., & Johnson, W. P. (2003). Comparison of methods to detect *Pasteurella multocida* in carrier waterfowl. *Journal of Wildlife Diseases*, 39(1), 125-135.
- Schwarz, S., Kehrenberg, C., Doublet, B., & Cloeckert, A. (2004). Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS microbiology reviews*, 28(5), 519-542.
- Soike, D., Schulze, C., Kutzer, P., Ewert, B., van der Grinten, E., Schliephake, A., ... & Rau, J. (2012). Acute pasteurellosis in fallow deer, cattle and pigs in a region of Eastern Germany. *Berliner Und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, 125(3-4), 122-128.
- Srikumaran, S., Kelling, C. L., & Ambagala, A. (2007). Immune evasion by pathogens of bovine respiratory disease complex. *Animal health research reviews*, 8(2), 215-229.
- Su, A., Tong, J., Fu, Y., Müller, S., Weldearegay, Y. B., Becher, P., Valentin-Weigand, P., Meens, J., & Herrler, G. (2020). Infection of bovine well-differentiated airway epithelial cells by *Pasteurella multocida*: actions and counteractions in the bacteria-host interactions. *Veterinary research*, 51(1), 140.
- Svensson, C., Hultgren, J., & Oltenacu, P. A. (2006). Morbidity in 3–7-month-old dairy calves in south-western Sweden, and risk factors for diarrhoea and respiratory disease. *Preventive Veterinary Medicine*, 74(2-3), 162-179.
- Tegtmeier, C., Uttenthal, A. A., Friis, N. F., Jensen, N. E., & Jensen, H. E. (1999). Pathological and microbiological studies on pneumonic lungs from Danish calves. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 46(10), 693-700.
- Townsend, K. M., Frost, A. J., Lee, C. W., Papadimitriou, J. M., & Dawkins, H. J. (1998). Development of PCR assays for species-and type-specific identification of *Pasteurella multocida* isolates. *Journal of clinical microbiology*, 36(4), 1096-1100.
- Townsend, K. M., Boyce, J. D., Chung, J. Y., Frost, A. J., & Adler, B. (2001). Genetic organization of *Pasteurella multocida* cap Loci and development of a multiplex capsular PCR typing system. *Journal of clinical microbiology*, 39(3), 924-929.
- Van Donkersgoed, J. (1992). Meta-analysis of field trials of antimicrobial mass medication for prophylaxis of bovine respiratory disease in feedlot cattle. *The Canadian Veterinary Journal*, 33(12), 786.
- Virtala, A. M., Gröhn, Y. T., Mechor, G. D., & Erb, H. N. (1999). The effect of maternally derived immunoglobulin G on the risk of respiratory disease

- in heifers during the first 3 months of life. *Preventive veterinary medicine*, 39(1), 25-37.
- von Graevenitz, A., Zbinden, R., Mutters, R. *Actinobacillus*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Kingella*, *Pasteurella* ve diğer titiz veya nadiren karşılaşılan Gram-negatif çubuklar. İçinde: Klinik Mikrobiyoloji El Kitabı, 9. Baskı, Murray PR (Ed), Amerikan Mikrobiyoloji Derneği, Washington, DC 2007. s.621).
- Weber, D. J., Wolfson, J. S., Swartz, M. N., & Hooper, D. C. (1984). *Pasteurella multocida* infections. Report of 34 cases and review of the literature. *Medicine*, 63(3), 133–154.
- Welsh, R. D., Dye, L. B., Payton, M. E., & Confer, A. W. (2004). Isolation and antimicrobial susceptibilities of bacterial pathogens from bovine pneumonia: 1994–2002. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 16(5), 426-431.
- Wilkie, I. W., Harper, M., Boyce, J. D., & Adler, B. (2012). *Pasteurella multocida*: diseases and pathogenesis. *Pasteurella multocida: Molecular Biology, Toxins and Infection*, 1-22.
- Wilson, B. A., & Ho, M. (2013). *Pasteurella multocida*: from zoonosis to cellular microbiology. *Clinical microbiology reviews*, 26(3), 631–655.
- Wobeser, G. (1992). Avian cholera and waterfowl biology. *Journal of Wildlife Diseases*, 28(4), 674-682.
- Wu, N. H., Yang, W., Beinke, A., Dijkman, R., Matrosovich, M., Baumgärtner, W., Thiel, V., Valentin-Weigand, P., Meng, F., & Herrler, G. (2016). The differentiated airway epithelium infected by influenza viruses maintains the barrier function despite a dramatic loss of ciliated cells. *Scientific reports*, 6, 39668.
- Yates, W. D. (1982). A review of infectious bovine rhinotracheitis, shipping fever pneumonia and viral-bacterial synergism in respiratory disease of cattle. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 46(3), 225.