OTİTİS EKSTERNALI VE PİYODERMALI
KEDİ VE KÖPEKLERDE METİSİLİNE DİRENÇLİ
Staphylococcus coagulans* VE *Staphylococcus schleiferi
VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Hatice SAYAN
YÜKSEK LİSANS TEZİ
DANIŞMAN: Prof. Dr. Esra ŞEKER
Tez No: 2025-033
Afyonkarahisar

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK MİKROBİYOLOJİSİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

OTİTİS EKSTERNALI VE PİYODERMALI KEDİ VE KÖPEKLERDE METİSİLİNE DİRENÇLİ *Staphylococcus coagulans* VE *Staphylococcus schleiferi* VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Veteriner Hekim Hatice SAYAN

Danışman
Prof. Dr. Esra ŞEKER

Tez No: 2025-033
AFYONKARAHİSAR

Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir. Proje No: "24.SAĞ.BİL.05"

T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ KABUL VE ONAY

Öğrencinin	**Adı- Soyadı**	Hatice SAYAN
	Numarası	223314011
	Anabilim Dalı	Veterinerlik Mikrobiyolojisi
	Program	☒Yüksek Lisans ☐Doktora
Tezin Başlığı		Otitis Eksternalı ve Piyodermalı Kedi ve Köpeklerde Metisiline Dirençli *Staphylococcus coagulans* ve *Staphylococcus schleiferi* Varlığının Araştırılması
Tez Savunma Sınav Tarihi		24.12.2025
Tez Savunma Sınav Saati		11:00

Yukarıda bilgileri verilen tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek **oy birliği / ~~oy çokluğu~~** ile kabul edilmiştir.

Başkan	Prof. Dr. Esra ŞEKER	
Üye	Prof. Dr. Turan CİVELEK	
Üye	Prof. Dr. Nilgün ÜNAL	

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
…… / …… / …… tarih ve
…… sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa TEKERLİ
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

24/12/2025

Hatice SAYAN

ÖZET

Otitis Eksternalı ve Piyodermalı Kedi ve Köpeklerde Metisiline Dirençli *Staphylococcus coagulans* ve *Staphylococcus schleiferi* Varlığının Araştırılması

Bu Tez çalışmasında; otitis eksterna ve/veya piyodermalı kedi ve köpeklerde *Staphylococcus schleiferi* ve *Staphylococcus coagulans* varlığının konvansiyonel ve moleküler yöntemler kullanılarak araştırılması, identifiye edilen izolatlarda *mecA* ve *pvl* genlerinin varlığının araştırılması ve izolatların Veteriner Hekimlikte yaygın olarak kullanılan çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık/direnç profillerinin belirlenmesi amaçlandı. Çalışmada, Afyonkarahisar ve çevre illerdeki veteriner kliniklerinde otitis eksterna ve/veya piyoderma teşhisi konulmuş 62 kedi ve 39 köpek olmak üzere, toplam 101 infekte hayvandan materyal toplandı. Bu doğrultuda; 50 kediye ait 100 kulak sıvabı, 32 köpeğe ait 64 kulak sıvabı, 16 kedi ve dokuz köpeğe ait 25 deri sıvabı olmak üzere toplam 189 sürüntü örneği incelendi. Örneklerden klasik kültür yöntemleri kullanılarak izole edilen 113 *Staphylococcus* izolatının 111'i 16S rDNA cins spesifik primerin kullanıldığı PZR ile *Staphylococcus* türü olarak doğrulandı. İzolatların tür düzeyinde identifikasyonunda *S. schleiferi/S. coagulans* tür spesifik *nuc* genine yönelik PZR protokolünü takiben, izolatlara üreaz ve koagulaz testleri uygulandı. Ardından iki türün kesin ayrımı amacıyla çift yön Sanger sekans analizi kullanıldı. İzole edilen 111 *Staphylococcus* izolatının %1,8'i (n=2) *S. coagulans* olarak tiplendirildi. Bu iki izolat, otitis eksternalı iki farklı köpekten elde edildi. Otitis eksternalı 32 köpekte *S. coagulans* izolasyon oranı %6,25 olarak belirlenirken, bu köpeklerden izole edilen 27 *Staphylococcus* izolatının %7,4'ünü *S. coagulans*'ın oluşturduğu tespit edildi. Kedilerde *S. coagulans* varlığı saptanmazken, *S. schleiferi* her iki hayvan türünden de izole edilmedi. *S. coagulans* olarak identifiye edilen iki izolatta da *mecA* ve *pvl* genleri saptanmadı. İzolatların antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesinde Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanıldı. *S. coagulans* izolatlarının hiçbirinde fenotipik metisilin direnci tespit edilmedi. Bununla birlikte, izolatların birinde penisilin, kloramfenikol, tetrasiklin, doksisiklin, eritromisin, azitromisin ve klaritromisine karşı direnç belirlendi. Gentamisin ve klindamisine karşı ise izolatların biri duyarlı iken, diğerinin orta derece duyarlı olduğu tespit edildi. *S. coagulans* izolatlarının birindeki çoklu ilaç direnci

(MDR) varlığı; Veteriner Hekimlikte *S. coagulans* kaynaklı infeksiyonların tedavisinde başarı sağlanabilmesi için antibiyotik seçiminin, antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre, doğru ve spesifik olarak yapılması gerektiğini gösterdi. Sonuç olarak, bu Tez çalışmasında elde edilen izolasyon oranları düşük olmakla birlikte, bu Tez; Türkiye'de otitis eksternalı köpeklerde *S. coagulans* varlığını moleküler düzeyde ortaya koyan ve MDR gösteren *S. coagulans* varlığını bildiren ilk çalışmadır. Bu bağlamda, bu Tez çalışmasında elde edilen verilerin ulusal ve uluslararası bilimsel literatüre katkı sağlaması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kedi, Köpek, Metisilin direnci, Otitis eksterna, Panton-Valentine lökosidin, Piyoderma, PZR, Sekans analizi, *Staphylococcus coagulans, Staphylococcus schleiferi*, Tek sağlık

SUMMARY

Investigation of the Methicillin Resistant *Staphylococcus coagulans* and *Staphylococcus schleiferi* in Cats and Dogs with Otitis Externa and Pyoderma

In this Thesis study, it was aimed to investigate the presence of *Staphylococcus schleiferi* and *Staphylococcus coagulans* in cats and dogs with otitis externa and/or pyoderma using conventional and molecular methods, to investigate the presence of the *mecA* and *pvl* genes in the identified isolates, and to determine the antibiotic susceptibility/resistance profiles of the isolates against commonly used antibiotics in veterinary medicine. Materials were collected from a total of 101 infected animals, including 62 cats and 39 dogs, diagnosed with otitis externa and/or pyoderma at the veterinary clinics located in Afyonkarahisar and neighboring provinces. In this regard, a total of 189 swab samples were examined, comprising 100 ear swabs from 50 cats, 64 ear swabs from 32 dogs, and 25 skin swabs from 16 cats and nine dogs. Of the 113 *Staphylococcus* isolates isolated from the samples using classical culture methods, 111 were confirmed as *Staphylococcus* species by PCR using 16S rDNA genus-specific primers. Following the detection of the *S. schleiferi*/*S. coagulans* species-specific *nuc* gene for the identification of the isolates at the species level, urease and coagulase tests were performed on the isolates. Then, bidirectional Sanger sequencing analysis was used to definitively distinguish the two species. Of 111 *Staphylococcus* isolates, 1.8% (n=2) were typed as *S. coagulans.* These two isolates were obtained from two different dogs with otitis externa. While the *S. coagulans* isolation rate was determined to be 6.25% in 32 dogs with otitis externa, *S. coagulans* constituted 7.4% of the 27 *Staphylococcus* isolates isolated from these dogs. While the presence of *S. coagulans* was not detected in cats, *S. schleiferi* was not isolated from either animal species. The *mecA* and *pvl* genes were not determined in either of the two isolates identified to be *S. coagulans.* The Kirby-Bauer disk diffusion method was used in the detection of antibiotic sensitivity of the isolates. The phenotypic methicillin resistance was not detected in any of the *S. coagulans* isolates. However, one isolate exhibited resistance to penicillin, chloramphenicol, tetracycline, doxycycline, erythromycin, azithromycin, and clarithromycin. While one isolate was found to be susceptible to gentamicin and clindamycin, the other showed intermediate susceptibility to both antibiotics. The

presence of multidrug resistance (MDR) in one of the *S. coagulans* isolates indicated the importance of antibiotic selection being carried out accurately and specifically, based on antibiotic susceptibility test results for the effective treatment of *S. coagulans*-related infections in veterinary medicine. In conclusion, although the isolation rates obtained in this Thesis study are low, this Thesis is the first study in Türkiye to reveal the presence of *S. coagulans* at the molecular level in dogs with otitis externa and to report the presence of MDR *S. coagulans*. Accordingly, the data obtained in this Thesis study are expected to contribute to both national and international scientific literature.

Keywords: Cat, Dog, Methicillin resistance, One health, Otitis externa, Panton-Valentine leukocidin, PCR, Pyoderma, Sequencing, *Staphylococcus coagulans*, *Staphylococcus schleiferi*

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi, tecrübe ve destekleri ile yanımda olan değerli danışman hocam, Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esra ŞEKER başta olmak üzere; Bayat Meslek Yüksekokulu Veterinerlik Bölüm Başkanı Dr. Öğr. Üyesi Selahattin KONAK'a ve Öğr. Grv. Zahide KÖSE'ye; tez çalışmasında kullandığım *S. coagulans* kontrol suşunu sağlayan Bern Üniversitesi Veteriner Bakteriyoloji Enstitüsü Moleküler Bakteriyel Epidemiyoloji ve İnfeksiyöz Hastalıklar Bölümü'ne ve bölüm başkanı Prof. Dr. Vincent PERRETEN'e; numune toplama sürecinde çok büyük yardımlarını gördüğüm ve bu vesile ile tanıştığım Lab. Vet. Tek. Fadime KIRAN ve Vet. Hek. Kerem PETEN başta olmak üzere; Vet. Hek. Ö. Cankan ALPAY'a, Vet. Hek. Tuba TUĞRALI YILDIZ'a, Vet. Hek. Önder ÖZTÜRK'e, Vet. Hek. İlker ŞAHİN'e, Vet. Hek. Hatice VARIŞ'a, Vet. Hek. Fevzi VARIŞ'a, Vet. Hek. Kamil ÖZKAN'a, Vet. Hek. Ahmet DÖNMEZ'e, Vet. Hek. Furkan YÜKSEL'e, Vet. Hek. Rauf TÜNAY'a, Vet. Hek. Aysun BARUT'a, Vet. Hek. Cengizhan YILMAZ'a, Vet. Hek. Durmuş SİCİM'e, Vet. Hek. Özge ALTINAY YÜCE'ye ve yardımlarını esirgemeyen tüm meslektaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca yüksek lisans eğitimim boyunca bana maddi destek sağlayan TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı (BİDEB) 2210-Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı'na ve tez çalışmamı maddi olarak destekleyen Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım. Son olarak, saha çalışmalarım boyunca elinden gelen desteği sağlayan değerli dostum Ebru Gül TAŞPINAR'a; çıktığım her yolda yanımda olan ve yükümü hafifleten sevgili annem Emine SAYAN, babam Mustafa SAYAN ve amcam Suat SAYAN başta olmak üzere tüm aileme; yeri geldiğinde geç saatlere kadar benimle birlikte çalışan biricik kız kardeşlerim Seda DURUKAN ve Perihan SAYAN'a ve maddi-manevi desteklerini benden esirgemeyen kıymetli aile büyüklerime teşekkür ederim.

Hatice SAYAN
Afyonkarahisar
2025

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEZ KABUL VE ONAY	i
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	v
ÖNSÖZ	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiv
ÇİZELGELER	xv
FOTOĞRAFLAR	xvi
GRAFİKLER	xvii
1. GİRİŞ	1
1.1. Otitis Eksterna	2
1.2. Piyoderma	4
1.3. *Staphylococcus* spp.	7
1.3.1. Tarihçe	7
1.3.2. *Staphylococcus* Türlerinin Sınıflandırılması	8
1.3.3. *Staphylococcus* Türlerinin Genel Özellikleri	9
1.3.4. *Staphylococcus* Türlerinin Epidemiyolojisi	11
1.3.5. *Staphylococcus* Türlerinin Hücre Yapısı	12
1.3.6. *Staphylococcus* Türlerinin Virulens Faktörleri	14
1.3.6.1. Yüzey Yapıları	15
1.3.6.1.1. Peptidoglikan ve Teikoik Asitler	15
1.3.6.1.2. Kapsül ve Glikokaliks	15
1.3.6.1.3. Adhezinler	16
1.3.6.1.3.1. Protein A	17
1.3.6.1.4. Biyofilm Oluşumu	17
1.3.6.2. Enzimler	18
1.3.6.2.1. Katalaz	18
1.3.6.2.2. Koagulaz	19

1.3.6.2.3. Yıkıcı Enzimler 21
1.3.6.3. Toksinler 22
1.3.6.3.1. Hemolizinler 22
1.3.6.3.2. Lökosidinler (Lökotoksinler) 23
1.3.6.3.2.1. Panton-Valentine Lökosidin (PVL) 24
1.3.6.3.3. Eksfoliyatif Toksin (ETA, ETB) 25
1.3.6.3.4. Süperantijen Ekzotoksinler 26
1.3.6.3.4.1. Enterotoksinler 26
1.3.6.3.4.2. Toksik Şok Sendromu Toksini-1 (TSST-1) 27
1.4. Koruma ve Kontrol 28
1.5. Tedavi 28
1.5.1. Antibakteriyel Ajanlar 29
1.5.2. Antimikrobiyal Direnç 36
1.5.3. Metisilin ve Metisilin Direnci 37
1.6. Tek Sağlık Yaklaşımı 39
2. MATERYAL VE METOT 41
2.1. Materyal 41
2.1.1. Hayvanların Seçimi ve Örneklerin Toplanması 41
2.1.2. Kontrol Suşları 43
2.1.3. Besiyerleri, Solüsyonlar, Çözeltiler ve Antibiyotik Diskleri 43
2.1.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonlarında (PZR) Kullanılan Malzemeler 44
2.2. Metot 44
2.2.1. Örneklerden *Staphylococcus* Türlerinin İzolasyonu 44
2.2.2. Örneklerden *S. schleiferi* ve *S. coagulans* İdentifikasyonu 46
2.2.2.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) 46
2.2.2.1.1. DNA Ekstraksiyonu 46
2.2.2.1.2. Amplifikasyon Koşulları 47
2.2.2.1.2.1. Cins Spesifik PZR 47
2.2.2.1.2.2. Tür Spesifik PZR 48
2.2.2.2. Biyokimyasal Testler 50

2.2.2.2.1. Üreaz Testi 50
2.2.2.2.2. Lamda Koagulaz Testi 50
2.2.2.2.3. Tüpte Koagulaz Testi 50
2.2.2.3. Sekans Analizi 51
2.2.3. *S. schleiferi ve S. coagulans* İzolatlarında *mecA* ve *pvl* Genlerinin Varlığının Araştırılması 51
2.2.4. Fenotipik Metisilin Direncinin Araştırılması ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri 53
3. BULGULAR 55
3.1. İzolasyon Bulguları 55
3.2. PZR Bulguları 55
3.2.1. Cins Spesifik PZR Bulguları 55
3.2.2. Tür Spesifik PZR Bulguları 59
3.3. Biyokimyasal Test Bulguları 60
3.4. Sekans Analizi Bulguları 60
3.5. *mecA* ve *pvl* Genlerine Yönelik PZR Bulguları 62
3.6. Fenotipik Metisilin Direnci ve Antibiyotik Duyarlılık Testi Bulguları 63
4. TARTIŞMA 66
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 79
6. KAYNAKLAR 81
ÖZGEÇMİŞ 111

SİMGELER VE KISALTMALAR

%: Yüzde

α: Alfa

ADT: Antimikrobiyal Duyarlılık Testi

AMD: Antimikrobiyal Direnç

ATCC: Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu

β: Beta

BHIB: Brain Heart Infusion Broth

Bla: β-laktamaz

bp: Baz çifti

bspb: Kemik sialoprotein bağlayıcı protein

ºC: Santigrat derece

CBA: Columbia Kanlı Agar

cbp: Kollajen bağlayıcı protein

CL: Kardiyolipin

Clf: Kümelenme faktörü

CLSI: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü

CRF: Coagulase-reacting factor

δ: Delta

DNA: Deoksiribonükleik asit

DNaz: Deoksiribonükleaz

Dsg1: Desmoglein 1

ε: Epsilon

ebp: Elastin bağlayıcı protein

efb: Ekstrasellüler fibrinojen bağlayıcı protein

eno: Laminin bağlayıcı protein

ETA: Eksfoliyatif Toksin A

ETB: Eksfoliyatif Toksin B

Fc: Kristalize fragment

fib: Fibrinojen bağlayıcı protein

fnbp: Fibronektin bağlayıcı protein

FTS: Fizyolojik tuzlu su

γ: Gama

GTSB: Gliserinli Tryptic Soy Broth

H_2O_2: Hidrojen peroksit

HK-MRSA: Hastane kaynaklı metisiline dirençli *S. aureus*

IgG: İmmunoglobulin G

kDa: Kilodalton

KNS: Koagulaz Negatif *Staphylococcus*

KPS: Koagulaz Pozitif *Staphylococcus*

LA-MRSA: Çiftlik hayvanı kaynaklı metisiline dirençli *S. aureus*

LTA: Lipoteikoik asitler

µg: Mikrogram

µl: Mikrolitre

MALDI-TOF MS: Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon-İyonizasyon Uçuş Süresi Kütle Spektrometresi

MC: MacConkey

MDR: Çoklu İlaç Direnci

$MgCl_2$: Magnezyum Klorür

MHA: Mueller Hinton Agar

ml: Mililitre

mm: Milimetre

MRS: Metisiline dirençli *Staphylococcus*

MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*

MRSC: Metisiline dirençli *S. coagulans*

MRSS: Metisiline dirençli *S. schleiferi*

MSCRAMM: Adheziv Matriks Moleküllerini Tanıyan Mikrobiyal Yüzey Bileşeni

MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*

MSSC: Metisiline duyarlı *S. coagulans*

MSSS: Metisiline duyarlı *S. schleiferi*

NaCl: Sodyum Klorür

NAGA: N-asetilglukozamin

NAMA: N-asetilmuramik asit

nm: Nanometre

PBP: Penisilin bağlayıcı protein

PE: Fosfatidiletanolamin

PG: Fosfatidilgliserol

pmol: Pikomol

PVL: Panton-Valentine Lökosidin

PYR: L-pirolidonil aminopeptidaz

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

rDNA: Ribozomal deoksiribonükleik asit

RNA: Ribonükleik asit

ROS: Reaktif oksijen türleri

SAg: Süperantijen

SCC*mec*: Stafilokokkal kromozomal kaset *mec*

SE: Stafilokokkal Enterotoksin

SIG: *S. intermedius* Grup

***siet*:** *S. intermedius* Eksfoliyatif Toksini

SpA: Stafilokokkal protein A

SSSS: Stafilokokkal Haşlanmış Deri Sendromu

TAE: Tris-asetat EDTA

TK-MRSA: Toplum kaynaklı metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*

TSA: Tryptic Soy Agar

TSB: Tryptic Soy Broth

TSST-1: Toksik Şok Sendromu Toksini-1

UV: Ultraviyole

WGS: Whole Genome Sequencing (Tüm Genom Dizilime)

WTA: Duvar teikoik asitleri

ŞEKİLLER

SAYFA

Şekil 1.1: Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı 14

ÇİZELGELER

	SAYFA
Çizelge 1.1: Otitis eksternanın etiyolojisinde rol alan faktörler	3
Çizelge 1.2: İnflamasyonun derinliği ve etkilediği vücut bölgesine göre piyodermanın sınıflandırılması	6
Çizelge 1.3: *S. schleiferi, S. coagulans* ve *S. aureus*'un bazı önemli biyokimyasal özellikleri	10
Çizelge 1.4: *Staphylococcus* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin sınıflandırılması, etki mekanizması ve etki şekli	31
Çizelge 2.1: Örneklerin illere göre dağılımı, elde edildikleri hayvan türü ve infeksiyon türü	42
Çizelge 2.2: 16S rDNA genini hedef alan primerlere ait nükleotit dizileri ve bant büyüklükleri	47
Çizelge 2.3: 16S rDNA geni için hazırlanan PZR karışımının bileşenleri	48
Çizelge 2.4: 16S rDNA geni için kullanılan amplifikasyon koşulları	48
Çizelge 2.5: *nuc* genini hedef alan primerlere ait nükleotit dizileri ve bant büyüklükleri	49
Çizelge 2.6: *nuc* geni için hazırlanan PZR karışımının bileşenleri	49
Çizelge 2.7: *nuc* geni için kullanılan amplifikasyon koşulları	49
Çizelge 2.8: *mecA* ve *pvl* genlerinin primerlerine ait nükleotit dizileri ve bant büyüklükleri	52
Çizelge 2.9: *mecA* ve *pvl* genleri için hazırlanan PZR karışımının bileşenleri	52
Çizelge 2.10: *mecA* ve *pvl* genleri için kullanılan amplifikasyon koşulları	53
Çizelge 3.1: Numunelerin elde edildiği hayvan türü ve infeksiyon çeşidine göre dağılımı	55
Çizelge 3.2: PZR sonucunda *Staphylococcus* spp. olarak doğrulanan izolatların elde edildiği hayvan türü ve infeksiyon çeşidine göre izolasyon oranları	56
Çizelge 3.3: *S. coagulans* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık/direnç oranları	65

FOTOĞRAFLAR

SAYFA

Fotoğraf 2.1: İnfekte hayvanlardan toplanan ve BHIB'de ön zenginleştirmesi yapılan sıvaplar 45

Fotoğraf 2.2: *Staphylococcus* şüpheli izolatların CBA ile kristal viyole ve NaCl içermeyen MC agardaki makroskobik morfolojileri 45

Fotoğraf 2.3: *Staphylococcus* şüpheli kolonilerin x100'lük objektifteki mikroskobik morfolojisi 46

Fotoğraf 2.4: Katalaz testi 46

Fotoğraf 3.1: Otitis eksternalı kediler ile piyodermalı köpek ve kedilerden izole edilen *Staphylococcus* şüpheli izolatların 16S rDNA genine ait PZR bulguları 58

Fotoğraf 3.2: Otitis eksternalı köpeklerden elde edilen *Staphylococcus* şüpheli izolatların 16S rDNA genine ait PZR bulguları 59

Fotoğraf 3.3: *S. schleiferi/S. coagulans* şüpheli izolatların *nuc* genine ait PZR bulguları 60

Fotoğraf 3.4: *S. schleiferi/S. coagulans* şüpheli izolatların tüpte koagulaz testi sonuçları 61

Fotoğraf 3.5: *S. schleiferi/S. coagulans* şüpheli izolatların lamda koagulaz testi sonuçları 61

Fotoğraf 3.6: *S. schleiferi/S. coagulans* şüpheli izolatların üreaz testi sonuçları 62

Fotoğraf 3.7: *S. coagulans* izolatlarının *mecA* ve *pvl* genlerine ait PZR bulguları 62

Fotoğraf 3.8: *S. coagulans* izolatlarının antibiyotik duyarlılık testi sonuçları 64

GRAFİKLER

SAYFA

Grafik 3.1: *Staphylococcus* izolatlarının elde edildiği hayvan türü ve infeksiyon çeşidine göre dağılım oranları 56

1. GİRİŞ

Kedi ve köpeklerde görülen deri ve kulak infeksiyonları, hem hayvan refahını ciddi şekilde etkileyen hem de veteriner kliniklerinde en sık karşılaşılan sağlık problemleri arasında yer almaktadır (Hill vd., 2006; Topală vd., 2007; Loeffler ve Lloyd, 2018). Bu infeksiyonların etiyolojisinde bakteriyel ajanlar önemli rol oynamakta olup, *Staphylococcus* türleri en sık izole edilen bakteriyel etkenler arasındadır (Bourély vd., 2019; Tanveer vd., 2024). Özellikle *Staphylococcus pseudintermedius*, *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus intermedius* gibi koagulaz pozitif *Staphylococcus* (KPS) türleri, uzun süredir üzerinde durulan etkenlerdir (Boost vd., 2008; Bardiau vd., 2013; Beever vd., 2015).

Son yıllarda; *Staphylococcus schleiferi* ve *Staphylococcus coagulans* gibi daha az göz önünde bulundurulan türlerin de otitis eksternalı ve piyodermalı evcil hayvanlardan artan oranda izole edildiği görülmektedir (de Oliveira, 2019; Nakaminami vd., 2021; Palomino-Farfán vd., 2021). Bu mikroorganizmaların sadece evcil hayvanlarda değil, infekte hayvanlarla yakın teması olan insanlarda da infeksiyonlara neden olabileceği gösterilmiş olup, bu zoonotik potansiyel halk sağlığı açısından da önem arz etmektedir (Yarbrough vd., 2017; Nguyen vd., 2023). *Staphylococcus* kaynaklı infeksiyonların doğru teşhis edilmesi, etkenlerin antibiyotik direnç profillerinin belirlenmesi ve etkili kontrol stratejilerinin geliştirilmesi; sadece hayvan refahı açısından değil, zoonotik risklerin yönetimi açısından da önemlidir (Phumthanakorn vd., 2021; Cuny vd., 2022). Dolayısıyla bu infeksiyonların kapsamlı şekilde yönetilebilmesi için "Tek Sağlık" perspektifinde ele alınması gerekmektedir (Cuny vd., 2024).

Staphylococcus spp.'nin sahip olduğu direnç ve virulens genleri, infeksiyonların prognozunu ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerdendir (Rasmi vd., 2022; Araújo vd., 2024). Özellikle Panton-Valentine lökosidin (PVL) gibi virulens faktörleri ve metisilin direnci; infeksiyonların hem tedavi sürecini zorlaştırmakta hem de şiddetini artırmaktadır (Maali vd., 2018; Ruiz-Ripa vd., 2021). Pet hayvanlarında, otitis eksterna ve piyoderma infeksiyonlarından izole edilen *Staphylococcus* izolatlarında metisilin

direnci ve PVL toksin varlığı üzerine yapılan çalışmalar daha çok *S. pseudintermedius* ve *S. aureus* gibi KPS üzerinde yoğunlaşmaktadır (Avberšek vd., 2021; Silva vd., 2021; Rana vd., 2024). Çeşitli ülkelerde metisiline dirençli *S. schleiferi* (MRSS, Methicillin Resistant *S. schleiferi*) ve *S. coagulans* (MRSC, Methicillin Resistant *S. coagulans*) raporları ve bunların *pvl* geni taşıyıcılığı ile ilgili çalışmalar bulunmasına rağmen (Huse vd., 2018; Lee vd., 2023; Teixeira vd., 2023); Türkiye'de bu alanda veri oldukça sınırlıdır (Çelik, 2023; Duman, 2024). Ayrıca Türkiye'deki mevcut çalışmalarda, bu etkenlerin identifikasyonunda daha çok fenotipik ve biyokimyasal yöntemlerin kullanıldığı görülmektedir (Kurnaz, 2022; Çelik, 2023; Sareyyüpoğlu vd., 2023).

Sunulan Tez çalışmasında Afyonkarahisar merkez ve yakın illerdeki veteriner kliniklerinde otitis eksterna ve/veya piyoderma teşhisi konulmuş kedi ve köpeklere ait kulak ve deri sıvabı (sürüntü) örneklerinden *S. schleiferi* ve *S. coagulans*'ın konvansiyonel ve moleküler yöntemler kullanılarak identifikasyonu, identifiye edilen izolatlarda metisilin direnciyle ilişkili *mecA* ve Panton-Valentine lökosidin toksiniyle ilişkili *pvl* genlerinin varlığının araştırılması ve izolatların Veteriner Hekimlikte yaygın olarak kullanılan çeşitli antimikrobiyal ajanlara karşı duyarlılık/direnç profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

1.1. Otitis Eksterna

Otitis eksterna; dış kulak kanalı ve çevresindeki dokuların yangısını ifade etmekte olup, hem kedi hem de köpekleri etkileyen yaygın ve multifaktöriyel bir hastalıktır (Rosser, 2004; Kennis, 2013; Miller vd., 2013; O'Neill vd., 2017). Genel uygulamada, otitis eksterna nedeniyle kliniğe başvuran köpek vakalarının oranı %7,3-%18,6 arasında değişmektedir (Hill vd., 2006; Perry vd., 2017; O'Neill vd., 2021). Kedilerde ise bu oran sahipli kedilerde %25,5; sokak kedilerinde %55,1 olarak raporlanmıştır (Perego vd., 2014; Coelho vd., 2024).

Otitis eksternaya sebep olan faktörler; primer, predispozan ve devam ettirici faktörler şeklinde sınıflandırılmaktadır (Bensignor, 2021). Primer (Birincil) faktörler, kulak kanalındaki yangı sürecini başlatan koşulları veya bozuklukları içermektedir.

Predispozan (Hazırlayıcı) faktörler, hastalığın gelişme riskini artırır ve devam ettirici faktörlerin hayatta kalmasını kolaylaştırır. Devam ettirici faktörler ise yangıyı sürdürür ve şiddetlendirir (Noxon, 2006; Kennis, 2023). En önemli devam ettirici faktör bakterilerin proliferasyonu ve aşırı kolonizasyonudur (Bacon, 2018). Otitis eksternanın etiyolojisinde rol alan faktörler Çizelge 1.1'de özetlenmiştir.

Çizelge 1.1: Otitis eksternanın etiyolojisinde rol alan faktörler (Noxon, 2006; Bacon, 2018; Gadige vd., 2024).

Primer Faktörler	Predispozan Faktörler	Devam Ettirici Faktörler
• Parazitler • Aşırı duyarlılık reaksiyonları • Yabancı cisimler • Keratinizasyon bozuklukları • Otoimmun hastalıklar • Sebasöz adenitis • Çinkoya duyarlı dermatozlar • Endokrinopatiler	• Irk yatkınlığı (Kulak kanalının anatomik yapısı) • Kronik nem-maserasyon • Uygunsuz antibakteriyel kullanımı • İatrojenik kulak travması • İmmun yetmezlik sendromları • Obstrüktif hastalıklar (Polipler, hiperplazi vb.)	• Bakterilerin proliferasyonu-aşırı kolonizasyonu • Mayalar • Kulak kanalı oklüzyonu • İrritan faktörler • Kulak kanalı pH'sındaki değişiklikler • Otitis media

Otitisin etiyolojisinde rol alan bakteri ve mayalar genellikle kulak kanalında kommensal olarak bulunan fırsatçı mikroorganizmalardır (Miller vd., 2013; Borriello vd., 2020). Otitis eksterna olgularından izole edilen başlıca mikroorganizmalar; *S. pseudintermedius, S. intermedius, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Escherichia coli, Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp. ve *Streptococcus* spp.'dir (Li vd., 2021; Nocera vd., 2021; Tanveer vd., 2024). Ayrıca *Malassezia* spp. başta olmak üzere maya ve mantarlar da otitisin patogenezine katkıda bulunmaktadır (Fonseca, 2018; Roohi vd., 2023). Bununla birlikte, *S. schleiferi* ve *S. coagulans'*ın da evcil hayvanların otitis eksterna olgularından artan oranda izole edilmeye başlandığı görülmektedir (May vd., 2012; de Oliveira, 2019; Lee vd., 2019).

Otitis eksterna, unilateral veya bilateral olarak seyredebilmektedir. Ayrıca, klinik belirtilerin başlama zamanına, nüks oranına ve klinik belirtilerine bağlı olarak akut, subakut ve kronik otitis eksterna olarak sınıflandırılmaktadır (Bollez vd., 2018;

Bensignor, 2021). Akut otitis eksterna yedi günden daha kısa süren olguları; subakut otitis eksterna yedi ile 30 gün süren olguları; kronik otitis eksterna ise belirtileri 30 günden uzun süren olguları tanımlamaktadır (Bensignor vd., 2017). Rekürren (tekrarlayan) otitis eksterna olgularında, klinik belirtiler tedavi sonucunda tamamen ortadan kalktıktan sonra üç ay içinde tekrar ortaya çıkmaktadır (Nuttall, 2023).

Otitis eksternanın başlıca klinik belirtileri arasında; başı sallama, kulakta kaşıntı ve ağrı, kulakları tırmalama, yoğun seruminöz ve kötü kokulu kulak akıntısı (otorrhea), kulak kepçesinde veya kulak kanalında ekskoriasyonlar, eritem, kabuklanma ve ödem yer alır. Kulak kaşıntısına bağlı olarak otohematom ve nadiren iştahta azalma, uyuşukluk ve depresyon görülebilmektedir. Otoskopik muayenede timpanik membran kalınlaşmış veya opak olabilir. Kronik vakalarda hiperplazi sonucu stenozis meydana gelebilir (Guarda vd., 2013; Bacon, 2018; Logas, 2019; Bensignor, 2021; Brame ve Cain, 2021).

1.2. Piyoderma

Piyoderma, derinin piyojenik infeksiyonunu ifade eder ve genellikle bakteriyel deri infeksiyonlarını tanımlamak için kullanılır (Rosser, 2006; Sykes vd., 2014). Hem köpek hem de kedi derisinde en sık görülen rahatsızlıklardan biri olan piyoderma; küçük hayvan Veteriner Hekimliğinde antimikrobiyal kullanımının ana nedenlerinden biridir (Hughes vd., 2012; de Briyne vd., 2014; Hillier vd., 2014).

Piyodermanın esas nedeni, hayvan derisinde kommensal olarak bulunan bakterilerdir. Ancak çeşitli deri hastalıkları, lokal travma, kaşıma, kötü bakım koşulları, sebore, parazit enfestasyonu, endokrin hastalıklar, lokal irritanlar ve alerjiler gibi faktörler de piyodermaya zemin hazırlayabilir (Miller vd., 2013). Köpeklerde piyoderma olgularının görülme sıklığı %7,5-%11,09 arasında değişirken; kedilerde bu oran %20 olarak bildirilmiştir (Hill vd., 2006; Yu ve Vogelnest, 2012; Krupa vd., 2023).

Köpeklerde piyoderma olgularından en sık izole edilen bakteri *S. pseudintermedius*'tur (Lynch ve Helbig, 2021; Viegas vd., 2022). Bununla birlikte; *S.*

aureus ve *S. schleiferi* subsp. *coagulans* gibi diğer KPS'ler, koagulaz negatif *Staphylococcus* (KNS) türleri, *Streptococcus* spp., *P. aeruginosa*, *Proteus* spp. ve *E. coli* gibi bakteriler de infeksiyona sebep olabilmektedir (Bugden, 2013; Qekwana vd., 2017a; Loeffler ve Lloyd, 2018; Palomino-Farfán vd., 2021). Kedilerde deri infeksiyonlarına sebep olan başlıca mikroorganizma ise *Staphylococcus felis* olup; *S. pseudintermedius*, *S. aureus* ve *S. coagulans* gibi diğer *Staphylococcus* türleri de sıklıkla izole edilen bakterilerdir (Ma vd., 2020; Moon vd., 2022; Cavana vd., 2023).

Piyoderma, inflamasyonun derinliğine ve etkilediği vücut bölgesine bağlı olarak; yüzey piyoderması, yüzeysel (süperfisiyal) piyoderma ve derin piyoderma olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma, tedavi yöntemlerinin ve süresinin belirlenmesi açısından önemlidir (Rhodes ve Werner, 2018; Schissler, 2020). Uygun tedaviyle klinik belirtilerin ortadan kalkmasının ardından, infeksiyonun kronik olarak yeniden ortaya çıkması "tekrarlayan (rekürren) piyoderma" olarak adlandırılmaktadır (Ihrke, 2012; Schissler, 2020). Piyoderma olgularının sınıflandırılması Çizelge 1.2'de özetlenmiştir.

Piyodermanın başlıca klinik belirtileri arasında; kaşıntı, gövde, karın ve koltuk altı bölgelerini içeren çok odaklı alopesi alanları, hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, foliküler papüller veya püstüller, epidermal kollaretler ve seröz kabuklanmalar yer almaktadır. Derin piyodermada ise fistüller, hemorajik kabuklar, nodüller ve çeşitli derecelerde eritem, şişlik, ağrı ve nadiren bakteriyemi görülebilmektedir (Bloom, 2014; Sykes vd., 2014; Loeffler ve Lloyd, 2018; Morris ve Loeffler, 2021).

Çizelge 1.2: İnflamasyonun derinliği ve etkilediği vücut bölgesine göre piyodermanın sınıflandırılması (Gross vd., 2005; Rosser, 2006; Miller vd., 2013; Bloom, 2014; Rhodes ve Werner, 2018; Morris ve Loeffler, 2021).

Piyoderma Sınıfı	Tanımı	Çeşitleri
Yüzey Piyoderması	Bakterilerin epidermisin yüzeyinde çoğalması ancak Stratum corneum veya kıl foliküllerine invaze olmaması durumunda ortaya çıkar.	a. Piyotravmatik dermatitis (Akut nemli dermatitis, Hot spots) b. İntertrigo (Deri kıvrımı piyoderması) c. Aşırı bakteriyel üreme sendromu (Bacterial overgrowth syndrome)
Yüzeysel (Süperfisiyal) Piyoderma	Bakterilerin Stratum corneum'a nüfuz ederek subkorneal püstüller oluşturması veya kıl folikülüne invaze olarak folikülitise neden olması durumunda ortaya çıkar. En sık görülen piyoderma türüdür.	a. Süperfisiyal bakteriyel folikülitis b. Eksfoliyatif süperfisiyal piyoderma c. Mukokutanöz piyoderma d. Kedilerin milier dermatitisi f. İmpetigo (Yavru köpek piyoderması) g. Süperfisiyal yaygın piyoderma
Derin Piyoderma	Bakterilerin dermise ve subkutise yayılması ile karakterizedir. Lokal veya generalize olabilir. Çoğunlukla altta yatan başka bir sorunla ilişkilidir.	a.Derin folikülitis ve furonkülozis • Nasal folikülitis/furonkülozis • Muzzle folikülitis/furonkülozis (Çene aknesi/ Köpek aknesi) • Pedal piyoderma/İnterdigital folikülitis/furonkülozis • Piyotravmatik folikülitis/furonkülozis • Akral yalama furonkülozisi • Basınç noktası piyoderması (Kallus piyoderması) b. Apse c.Selülitis (Generalize Derin Piyoderma)

1.3. *Staphylococcus* spp.

1.3.1. Tarihçe

Koklar, ilk kez 1871 yılında Alman bilim insanı Von Recklinghausen tarafından infekte bir böbrekte gözlemlenmiş olup, başlangıçta *"Micrococci"* olarak adlandırılmıştır (Bhunia, 2008). Billroth (1874) ise bunları, hücre düzenlemelerine dayanarak "*Monococcus*", *"Diplococcus", "Streptococcus" ve "Gliacoccus"* olarak isimlendirmiştir. Ardından 1880 yılında İskoç cerrah Sir Alexander Ogston, cerrahi operasyon sonrası diz ekleminde meydana gelen bir apsedeki irin içeriğinde yığınlar şeklinde koklar gözlemlediğini bildirmiş, 1882 yılında ise bu bakterilere mikroskobik morfolojisi nedeniyle Yunanca *staphyle* (üzüm salkımı) ve *kokkos* (dut) kelimelerinden türetilen *Staphylococcus* ismini vermiştir (Ogston, 1880; 1882). Rosenbach (1884) ise bu bakterileri kolonilerinin rengine göre *S. aureus* (Latince; *aurum*, altın) ve *Staphylococcus albus* (Latince; *albus,* beyaz) olarak ayırt etmiştir.

S. schleiferi ilk kez 1988 yılında Freney vd. tarafından insanlara ait kan, yara, idrar, jugular kateter ve kranial dren numunelerinden izole edilmiş ve bu yeni *Staphylococcus* türünün; serbest koagulaza negatif, bağlı koagulaza pozitif reaksiyon verdiği ve üreyi hidrolize edemediği bildirilmiştir (Freney vd., 1988). Ardından Fleurette vd. (1989) ve Jean-Pierre vd. (1989) de benzer şekilde, insanlara ait klinik numunelerden izole ettikleri *S. schleiferi* izolatları hakkında bilgiler yayımlamış; bu bakterilerin insan derisi ve mukoz membranlarında bulunduklarını, ayrıca nozokomiyal infeksiyonlara neden olabildiklerini bildirmişlerdir. Türkiye'de ise ilk kez Oztürkeri vd. (1994) tarafından hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında *S. schleiferi* varlığı bildirilmiştir.

S. coagulans, ilk kez 1990 yılında otitis eksternalı köpeklerden izole edilmiştir (Igimi vd., 1990). *S. schleiferi* ile yakın ilişkili olan, ancak serbest koagulaz pozitif, bağlı koagulaz negatif ve üreaz pozitif özelliğe sahip olması ile *S. schleiferi*'den ayrılan bu izolatlar, başlangıçta bir alt tür olarak değerlendirilmiş ve *S. schleiferi* subsp. *coagulans* olarak isimlendirilmiştir (Igimi vd., 1990). *S. schleiferi* subsp. *coagulans'*ın

neden olduğu ilk deri infeksiyonu vakası 2002 yılında piyodermalı köpeklerde tespit edilmiştir (Bes vd., 2002). İnsanlarda ise ilk kez 1994 yılında post operatif bir yarada *S. schleiferi* subsp. *coagulans* varlığı bildirilmiştir (Vandenesch vd., 1994).

İlk kez tanımlanmalarından bu yana *S. schleiferi* ve *S. coagulans*'ın hem sağlıklı veya yangısal deri hastalığı, otitis eksterna ve otitis media gibi hastalıkları olan pet hayvanlarından, hem de insanlardan izole edildiği vakalar bildirilmektedir (Frank vd., 2003; Griffeth vd., 2008; Vanni vd., 2009; Cain vd., 2011b; May vd., 2012; Penna vd., 2013).

1.3.2. *Staphylococcus* Türlerinin Sınıflandırılması

Başlangıçta Micrococcaceae ailesinin bir üyesi olarak kabul edilen *Staphylococcus* spp., moleküler analizler, filogenetik ve kemotaksonomik veriler ışığında, günümüzde Staphylococcaceae ailesi altında sınıflandırılmaktadır (Stackebrandt vd., 1999; Schleifer ve Bell, 2009). *Staphylococcus* cinsi içerisinde birçok farklı tür tanımlanmış olup; koagulaz aktivitelerine göre KNS (Koagulaz negatif *Staphylococcus*) ve KPS (Koagulaz pozitif *Staphylococcus*) olmak üzere iki ayrı gruba ayrılmışlardır (de Souza da Cunha, 2018). Geleneksel olarak, KPS'lerin cins içindeki başlıca patojenik türleri temsil ettiği ve KNS'lerin nispeten önemsiz patojenler olduğu kabul edilmektedir (Gherardi vd., 2018). Ancak günümüzde, birçok KNS türünün köpek, kedi ve diğer hayvanlarda çeşitli infeksiyonlara yol açabildiği, çeşitli direnç ve virulens genlerini taşıyabildiği ve zoonotik potansiyele sahip olduğunun ortaya konulmasıyla bu kavram değişmiştir (Davis vd., 2013; Heilmann vd., 2019; Şeker vd., 2019).

S. schleiferi de benzer şekilde, başlangıçta koagulaz aktivitesine dayalı olarak koagulaz negatif *S. schleiferi* subsp. *schleiferi* ve koagulaz pozitif *S. schleiferi* subsp. *coagulans* olmak üzere iki alt türe ayrılmıştır. Ancak günümüzde yapılan genomik düzeydeki araştırmalar sonucunda sırasıyla *S. schleiferi* ve *S. coagulans* olmak üzere iki ayrı tür olarak tanımlanmaktadırlar (Freney vd., 1988; Igimi vd., 1990; Madhaiyan vd., 2020; Naing vd., 2023).

Staphylococcus türlerinin taksonomik sınıflandırması aşağıdaki gibidir (Freney vd., 1988; Igimi vd., 1990; Schleifer ve Bell, 2009; Madhaiyan vd., 2020; Naing vd., 2023).

- Alem (Kingdom): Eubacteria
- Şube (Phylum): Firmicutes
- Sınıf (Class): Bacilli
- Takım (Order): Bacillales
- Aile (Family): Staphylococcaceae
- Cins (Genus): *Staphylococcus*
    - Tür (Species): *Staphylococcus schleiferi*
    - Tür (Species): *Staphylococcus coagulans*

1.3.3. *Staphylococcus* Türlerinin Genel Özellikleri

Staphylococcus cinsi içerisinde yer alan bakteriler; mikroskobik bakıda Gram pozitif karakterde, yuvarlak, 0,5-1,5 µm çapında olup, esas olarak düzensiz "üzüm salkımı" benzeri görünüme sahiptirler. Ancak tek tek, ikili, dörtlü veya kısa zincirler şeklinde de görülebilirler. Genel olarak aerofilik veya fakültatif anaerofilik, hareketsiz, sporsuz, kapsül oluşumu değişken, fermentatif, katalaz pozitif, modifiye oksidaz negatif, lizostafine duyarlı ve basitrasine dirençlidirler. Nitratları nitritlere indirgerler. Ancak *S. aureus* subsp. *anaerobius* ve *Staphylococcus saccharolyticus* katalaz negatif olup; sırasıyla mikroaerofilik ve anaerofilik karakterdedir. *Staphylococcus* spp. sporsuz bakteriler olmalarına karşın, çevresel faktörlere karşı dayanıklıdırlar. Özellikle kan ve irin varlığında, cansız nesneler üzerinde uzun süre hayatta kalabilirler. Ayrıca %7,5-%10 oranındaki sodyum klorür (NaCl) konsantrasyonlarına dirençlidirler. Bununla birlikte, bazı türlerde dezenfektanlara ve antibiyotiklere karşı da direnç görülmektedir (Markey vd., 2013; Delost, 2015; Stewart, 2022; Nielsen ve Doxtater, 2023).

Staphylococcus spp. 35-37 °C'de 18-24 saatlik inkübasyonun ardından kanlı agarda; 4-8 mm çapında, küresel, -S (smooth) tipli, pürüzsüz, opak, parlak ve konveks koloniler oluşturur. Bazı türler beyaz, sarı veya turuncu pigmentli koloniler oluşturabilmektedir. Hemoliz oluşumu da yine türlere göre farklılık göstermektedir

(Schleifer ve Bell, 2009; Quinn vd., 2011; Carroll vd., 2016; Hu vd., 2020). *S. schleiferi* ve *S. coagulans* kolonileri de benzer şekilde -S tipli, tüm kenarları hafif dışbükey, konveks ve opak olup, pigmentsizdir. Kanlı agarda *S. coagulans* hemolitik, *S. schleiferi* ise zayıf hemolitik koloniler meydana getirir (Schleifer ve Bell, 2009; Rohde, 2022; Nielsen ve Doxtater, 2023). Oluşturdukları hemolizin çapı diğer hemolitik *Staphylococcus* spp.'den daha dardır (Zdovc vd., 2004).

S. schleiferi, *S. coagulans* ve *S. aureus* benzer biyokimyasal özellikler paylaşmaktadır. Bu durum, bu bakterilerin konvansiyonel biyokimyasal testlerle ve ticari identifikasyon kitleri ile yanlış identifiye edilmesine neden olabilmektedir (Calvo vd., 2000; Hernández vd., 2001; Pérez-Sancho vd., 2020). Çizelge 1.3'te *S. schleiferi*, *S. coagulans* ve *S. aureus*'un sahip oldukları bazı önemli biyokimyasal özellikler verilmiştir.

Çizelge 1.3: *S. schleiferi*, *S. coagulans* ve *S. aureus*'un bazı önemli biyokimyasal özellikleri (Freney vd., 1988; Igimi vd., 1990; Roberts vd., 2005; Yamashita vd., 2005; Rohde, 2022).

	S. schleiferi	*S. coagulans*	*S. aureus*
Hemolizinler	+	+	+
Bağlı Koagulaz	+*	-*	+
Serbest Koagulaz	-*	+*	+
Stafilokinaz	-	-	+
Üreaz	-*	+*	+
Termostabil Nükleaz	+	+	+
Alkalin Fosfataz	+	+	+
Ornitin Dekarboksilaz	-	ND	-
Asetoin Üretimi	+	+	+
Novobiosin Direnci	-	-	-
Polimiksin B Direnci	-	ND	+
PYR	+	+	-
D-trehalozdan Asit Üretimi	V	-	+

PYR: L-pirolidonil aminopeptidaz; ND: Veri mevcut değil; V: Değişken; *: Geleneksel olarak +/- kabul edilmesine rağmen, değişken olduğu belirlenen biyokimyasal özellikler (Cain vd., 2011a; Naing vd., 2023)

Çizelge 1.3.Devam: *S. schleiferi, S. coagulans* ve *S. aureus*'un bazı önemli biyokimyasal özellikleri (Freney vd., 1988; Igimi vd., 1990; Roberts vd., 2005; Yamashita vd., 2005; Rohde, 2022).

	S. schleiferi	*S. coagulans*	*S. aureus*
D-mannitoldan Asit Üretimi	-	V	+
D-mannozdan Asit Üretimi	+	+	+
D-ribozdan Asit Üretimi	-	+	+
Sükrozdan Asit Üretimi	-	V	+
Galaktozdan Asit Üretimi	ND	+	+
Maltozdan Asit Üretimi	-	-	+
Hiyaluronidaz Üretimi	ND	-	+

ND: Veri mevcut değil; V: Değişken

1.3.4. *Staphylococcus* Türlerinin Epidemiyolojisi

Günümüzde *Staphylococcus* cinsi içerisinde bilinen 90'dan fazla tür bulunmaktadır (Göker vd., 2025). Genellikle insanların ve hayvanların deri ve mukoz membranlarında bulunmalarına ve fırsatçı patojenler olarak kabul edilmelerine karşın; *Staphylococcus* türleri ve hatta suşları arasında virulens ve hastalık şiddeti bakımından önemli ölçüde farklılıklar görülebilmektedir (Quinn vd., 2011; Procop vd., 2017; Stewart, 2022).

Staphylococcus spp.'nin kedi ve köpeklerde sebep olduğu başlıca infeksiyonlar arasında; piyoderma, otitis eksterna, cerrahi alan infeksiyonları, osteomiyelitis, bakteriyemi, endokarditis, bronkopnömoni, idrar yolu infeksiyonları, oküler yüzey infeksiyonları, nekrotizan fasiitis, toksik şok sendromu, piyotoraks, peritonitis, diskospondilitis ve artritis bulunmaktadır (Szaluś-Jordanow vd., 2021; González-Martín vd., 2022; Weese ve Prescott, 2023).

S. schleiferi, çoğunlukla insan patojeni olarak kabul edilmekte ve özellikle immun sistemi baskılanmış hastalarda osteomyelitis, bakteriyemi, endokarditis, idrar yolu infeksiyonu, prostat apsesi gibi postoperatif ve nozokomiyal infeksiyonlara sebep olmaktadır (Calvo vd., 2000; Hernández vd., 2001; Davis vd., 2013; Merchant vd., 2016). Ayrıca insanlara ait yara eksudatları, kateter uçları, kulak eksudatları, beyin omurilik sıvısı, plevral sıvı, korneal eksudat ve safra drenajı gibi çeşitli kaynaklardan da

S. schleiferi izole edildiği bilinmektedir (Hernández vd., 2001). Buna ek olarak, bu mikroorganizmanın insan preaksiller deri mikroflorasının bir parçası olduğu düşünülmektedir (Da Costa vd., 1998). *S. schleiferi,* sağlıklı hayvanların mukoz membranlarından ve köpekler başta olmak üzere, pet hayvanlarında otitis eksterna ve piyoderma olgularından da sıklıkla izole edilmektedir. (Frank vd., 2003; Abraham vd., 2007; Penna vd., 2010b; 2013; Costa vd., 2021). Ayrıca kafes kuşlarında ve tüketime sunulan alabalık ve levreklerde de *S. schleiferi* varlığı bilinmektedir (Briscoe vd., 2009; Memarı, 2015).

S. coagulans; köpekler başta olmak üzere sağlıklı hayvanların derisinde ve dış kulak kanalında bulunabilen kommensal bir mikroorganizma olmanın yanı sıra, otitis eksterna ve piyoderma ile de ilişkilendirilen fırsatçı bir patojendir (May vd., 2005; Hanselman vd., 2008; Griffeth vd., 2008; Nakaminami vd., 2021; Paterson, 2021). Ayrıca, bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler başta olmak üzere, immunkompotent bireylerde de endokarditis, osteomyelitis, septisemi ve endoftalmitis gibi çeşitli infeksiyonlara neden olmaktadır (Kumar vd., 2007; Tzamalis vd., 2013; Kobayashi vd., 2021; Ruiz Holgado vd., 2023). Buna ek olarak, her iki tür de köpeklerde üriner sistem infeksiyonlarıyla ilişkilendirilmektedir (Penna vd., 2010a). Ayrıca yakın zamanda sağlıklı fokların ağız örneklerinden de *S. coagulans* izole edilmiştir (Foster vd., 2020).

Her iki mikroorganizmanın da infekte hayvanlarla temas öyküsü olan bireylerde infeksiyona sebep olması, bu mikroorganizmaların zoonotik potansiyeline dikkat çekmektedir (Chanchaithong vd., 2014; Jindal vd., 2015; Yarbrough vd., 2017). Bu potansiyel zoonotik bulaşmayı doğrulayan sınırlı sayıda moleküler kanıt mevcut olup, muhtemel bulaşma şeklinin, infekte hayvanlarla doğrudan temas olduğu düşünülmektedir (Nguyen vd., 2023; Kitano vd., 2025).

1.3.5. *Staphylococcus* Türlerinin Hücre Yapısı

Gram pozitif bakterilerin hücre duvarının esas yapısını oluşturan peptidoglikan; beta-1,4 (β-1,4)-glikozidik bağlar ile birbirine bağlanan glikan zincirlerinden (N-asetil glukozamin, NAGA ve N-asetilmuramik asit, NAMA) ve peptit zincirleri ile çapraz

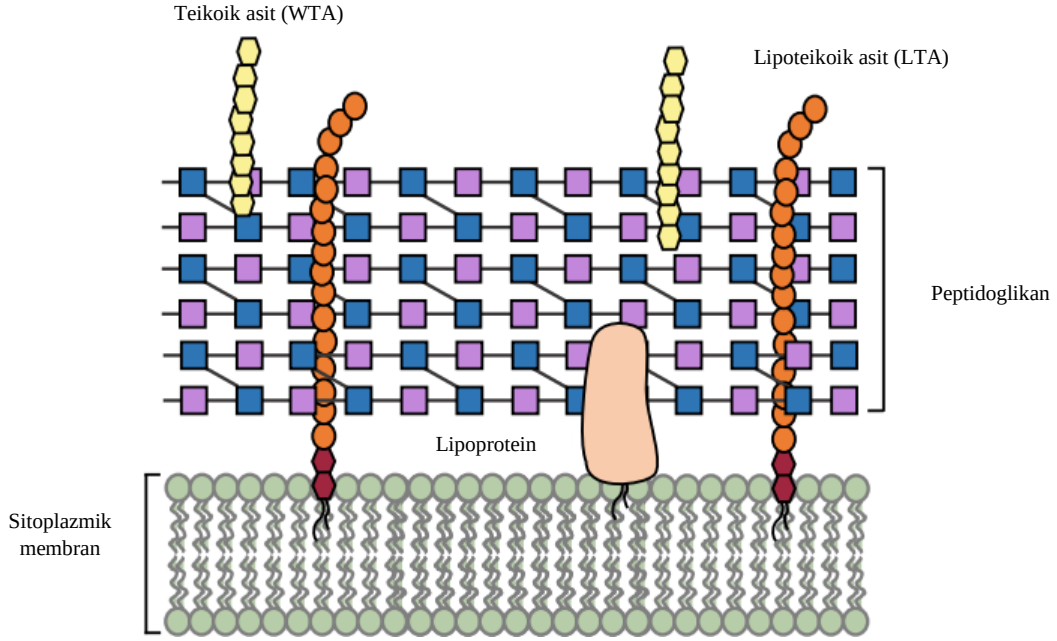
bağlanmış pentapeptitlerden oluşmaktadır. Bu yapı; hücre duvarına sağlamlık kazandırır, hücrenin ozmotik basınca direnç göstermesini sağlar ve bakteri bütünlüğü için esastır (Arda, 2015; Romaniuk ve Cegelski, 2015; Constable vd., 2017). Yaklaşık 30-100 nm kalınlığında olan peptidoglikan tabakası fiziksel bir bariyer olarak fonksiyon görmektedir. Ayrıca beta-laktam (β-laktam) antibiyotikler gibi hücre duvarı sentezini etkileyen antibiyotikler için hedef oluşturmaktadır (Silhavy vd., 2010; Rajagopal ve Walker, 2017).

Staphylococcus spp. hücre duvarında, peptidoglikana ek olarak, teikoik asitler (Duvar teikoik asitleri, WTA ve Lipoteikoik asitler, LTA) bulunmaktadır. Anyonik glikopolimerler olan duvar teikoik asitleri; peptidoglikana fosfodiester bağı ile kovalent olarak bağlıdır. Lipoteikoik asitler ise sitoplazmik membrana gömülü bir lipide bağlıdır (Neuhaus ve Baddiley, 2003; Weidenmaier ve Peschel, 2008; Rajagopal ve Walker, 2017). Teikoik asitler; bakteriyel adherans, kolonizasyon, invazyon, immun yanıt aktivasyonu, inflamasyon, biyofilm ve apse oluşumunda rol alarak konakta infeksiyonun yerleşmesine ve yayılmasına katkıda bulunmaktadır (Swoboda vd., 2010; Kang vd., 2016; Sumrall vd., 2020; Wu vd., 2021).

Staphylococcus türlerinin hücre duvarının yapısında bulunan bir diğer bileşen proteinlerdir. Hücre duvarı proteinleri; adhezyon, hücre duvarı sentezi ve yıkımına katılmaktadır. Ayrıca bağışıklık sisteminden kaçınma ve fajlar için bağlanma noktaları oluşturma gibi fonksiyonları vardır (Silhavy vd., 2010). Bu proteinler, hücre duvarına kovalent olarak bağlı bulunabileceği gibi, iyonik etkileşimler yoluyla peptidoglikan veya teikoik asitlere de bağlı bulunabilmektedir (Becker vd., 2014).

Hücre duvarı tarafından çevrelenen hücre membranı (sitoplazmik membran), çift katmanlı fosfolipid yapıdadır. Seçici geçirgen bir bariyer görevi gören hücre membranı, hücreyi zararlı maddelerin girişinden korumaktadır (Hurdle vd., 2011). Hücre membranı bileşenleri türlere bağlı olarak önemli ölçüde değişmekle birlikte; *Staphylococcus* spp.'nin plazma membranının tipik fosfolipidleri arasında fosfatidilgliserol (PG), kardiyolipin (CL) ve fosfatidiletanolamin (PE) bulunur. Ayrıca lipide bağlı bileşenler (LTA, lipoteikoik asit) ve çeşitli transmembran proteinler ve lipoproteinler hücre

membranının yapısında bulunan diğer bileşenlerdir (Teixeira vd., 2012; Mishra ve Bayer, 2013; Li vd., 2022). Diğer membran lipidlerinin aksine, LTA sadece membran çift tabakasının dış katmanında bulunur (Gründling, 2016).



Şekil 1.1: Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı (Kang vd., 2016).

Tek hücreli prokaryotik mikroorganizmalar olan *Staphylococcus* spp., tek kromozoma sahiptir. Genetik materyal, çift iplikçikli, sarmal ve sirküler yapıda olan deoksiribonükleik asittir (DNA). Ribozom toplam 70S büyüklüğünde olup, 30S ile 50S alt birimlerinden oluşmaktadır (Arda, 2015; Holtgrew-Bohling, 2025). Bu yapılara ek olarak, birçok *Staphylococcus* suşu sitoplazmasında, antibiyotiklere ve dezenfektanlara direnci kodlayan plazmidler, transpozonlar veya genomik adalar barındırmaktadır (Stewart, 2022).

1.3.6. *Staphylococcus* Türlerinin Virulens Faktörleri

Staphylococcus türlerinin hastalıklara neden olma kabiliyeti; kolonizasyon, persistans, konakçı içinde yayılma ve bağışıklık sisteminden kaçmaya izin veren çok sayıda virulens faktörü ile ilişkilidir. Bununla birlikte, hastalığa neden olmak için gereken virulens faktörleri büyük ölçüde infeksiyon bölgesine bağlıdır (Vandenesch vd., 2012).

Bu hücresel bileşenler, antibiyotikler ve diğer yeni tedaviler için mevcut ve potansiyel hedefler oluşturmaktadır (Nikolic ve Mudgil, 2023).

Staphylococcus cinsindeki mikroorganizmaların virulens faktörleri arasında hücre duvarı, kapsül, adhezinler, biyofilm, hidrolitik enzimler, eksfoliyatif toksin A ve B, lökosidinler, enterotoksinler, Toksik Şok Sendromu Toksini-1 (TSST-1) ve hemolizinler gibi çeşitli toksinler yer almaktadır (Cunha vd., 2006; Aksoy, 2018; Cornelissen ve Hobbs, 2019). Patojenik *Staphylococcus* suşları tarafından 34'ten fazla farklı hücre dışı protein üretildiği bilinmektedir (Lisa, 2004; Vianello, 2006).

1.3.6.1. Yüzey Yapıları

1.3.6.1.1. Peptidoglikan ve Teikoik Asitler

Hücre duvarının yapısında bulunan ve onu destekleyen peptidoglikan önemli bir virulens faktörü olup, zayıf endotoksin benzeri etki gösterir (Aksoy, 2018). Ayrıca yapısında, agregasyon faktörü, adezinler ve kolajen bağlayıcı proteinler gibi diğer proteinleri içerir (Delost, 2015).

Hücre duvarını oluşturan diğer bir molekül olan teikoik asitler; bakterilerin yüzeylere ve dokulara adhezyonu ve kolonizasyonunda, biyofilm formasyonunda, iyon homeostazisinin sağlanmasında, bakterinin konakçı savunma sisteminden ve antibiyotiklerden korunmasında, hücre morfolojisi ve bölünmesi ile otolitik aktivitenin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Gross vd., 2001; Kristian vd., 2003; Weidenmaier vd., 2004; Wickham vd., 2009; Schlag vd., 2010; Holland vd., 2011; Over vd., 2011; Suzuki vd., 2011). Ayrıca antibakteriyel ilaçlar ve aşılar için hedef oluşturmaktadır (Swoboda vd., 2009; Farha vd., 2013).

1.3.6.1.2. Kapsül ve Glikokaliks

Organizmaya antifagositik özellik kazandıran kapsül; virulens, patojenite, septisemi, faj direnci ve toksin üretimi ile ilişkilidir. Mikroorganizmanın konak hücrelere bağlanma

kabiliyetini artırır (Roberts, 1996; O'Riordan ve Lee, 2004; Delost, 2015). *S. schleiferi* saf kültürlerinin, hücrelere bağlı bir miktar kapsülün yanı sıra bol miktarda glikokalikse sahip olduğu bildirilmiştir (Lambe vd., 1990; Lambe vd., 1994). Glikokaliks; kapsül benzeri fonksiyonlara sahip olabilen, polimerik kimyasal yapıya sahip, jelatinöz ve ekstrasellüler bir maddedir (Arda, 2015).

1.3.6.1.3. Adhezinler

Staphylococcus türlerinin yüzeyinde; plazma ve hücre dışı matriksteki proteinlere, konak hücre yüzeylerine, hasarlı dokuya ve trombüslere adhezyonunu sağlayan bir dizi protein eksprese edilmektedir. Adheziv Matriks Moleküllerini Tanıyan Mikrobiyal Yüzey Bileşenleri (MSCRAMM, Microbial Surface Proteins Recognizing Adhesive Matrix Molecules) olarak adlandırılan bu adhezinler, hücre duvarının peptidoglikan tabakasına kovalent olarak bağlıdır. Adhezyonun yanı sıra, bakteri hücrelerini konakçı proteinleriyle kaplayarak immun yanıttan korunmalarını sağlamaktadır (Hu vd., 2020; Stewart, 2022).

Bu reseptör ailesinin üyeleri, fibrinojen bağlayıcı protein (Kümelenme faktörü A (ClfA), Kümelenme faktörü B (ClfB) ve Ekstrasellüler fibrinojen bağlayıcı protein (efb)), kollajen bağlayıcı protein, fibronektin bağlayıcı protein (fnbp), elastin bağlayıcı protein (ebp) ve kemik sialoprotein bağlayıcı protein (bsbp) dahil olmak üzere bağlı koagulaz aktivitesiyle ilişkili birkaç proteini içerir (Switalski vd., 1989; McDevitt vd., 1994; Ní Eidhin vd., 1998; Wann vd., 2000; Ko vd., 2013; Misic vd., 2016).

S. schleiferi ve *S. coagulans*'ın fibrinojeni bağlama yeteneğine sahip olduğu konvansiyonel metotlarla ortaya konulmuştur (Hebert, 1990; Vandenesch vd., 1994; Personne vd., 1997). Ancak, Sewid ve Kania (2024), fibrinojeni bağlama yeteneğine sahip olduğu bilinen *S. schleiferi* ve *S. coagulans* izolatlarının oldukça azının fibrinojen bağlanmasıyla ilişkili *clf* genini taşıdığını ve *S. aureus*'un clfA ve clfB'sine yakın proteinler kodladığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte *S. coagulans* izolatlarında *fnbA, fnbB, efb* ve *S. schleiferi* izolatlarında da *fib* genlerinin varlığı bilinmektedir (Lee ve Yang, 2020; Murugesan vd., 2023; Teixeira vd., 2023). Ancak Ben Chehida vd. (2024)

tarafından yapılan bir çalışmada incelenen *S. coagulans* izolatlarının (n=10) hiçbirinde kümelenme faktörleri (*clfA, clfB*), fibronektin bağlayıcı proteinler (*fnbA, fnbB*), fibrinojen bağlayıcı protein (*fib*), kolajen bağlayıcı protein (*cbp*), kemik sialoprotein bağlayıcı protein (*bsbp*), laminin bağlayıcı protein (*eno*) ve elastin bağlayıcı protein (*ebp*) sentezinden sorumlu genlerin hiçbiri tespit edilmemiştir.

1.3.6.1.3.1. Protein A

Stafilokokkal protein A (SpA), İmmunglobulin G (IgG) alt tiplerinin Fc kısmına ve komplemente bağlanarak bakterinin opsonizasyonunu, fagositozunu ve komplement aktivasyonunu engeller; ani ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarını etkiler ve immünojenik özellik gösterir. Ayrıca bakterinin konakçı proteini ile kaplanması, mikroorganizmanın doğal bağışıklık sisteminden gizlenmesini sağlamaktadır. Hücre duvarının peptidoglikan tabakasına bağlı olarak bulunan bu proteinin bir kısmı, özellikle metisiline dirençli mikroorganizmalarda dışarıya salınmaktadır (Delost, 2015; Rohde, 2022; Stewart, 2022).

Geleneksel olarak, *S. schleiferi*'nin yüzeyinde protein A taşımadığı ve *S. coagulans*'ın bu proteine sahip olduğu düşünülmektedir (Freney vd., 1988; Vandenesch vd., 1994). Ancak bu proteinin sentezinden sorumlu olan *spa* geninin varlığı hem *S. coagulans* hem de *S. schleiferi*'de gösterilmiştir (Lee ve Yang, 2020; Murugesan vd., 2023; Teixeira vd., 2023; Sewid ve Kania, 2024; Horsman vd., 2025). Ayrıca *S. schleiferi* ve *S. coagulans spa* genlerinin değişken sayıda IgG bağlayıcı alan içerdiği ve *S. coagulans*'ın çoğunlukla spa tip-I'e ve *S. schleiferi*'nin çoğunlukla spa tip II'ye sahip olduğu bildirilmiştir (Sewid ve Kania, 2024).

1.3.6.1.4. Biyofilm Oluşumu

Biyofilm; *Staphylococcus* spp. tarafından biyotik veya abiyotik yüzeyler üzerinde oluşturulabilen, heterojen yapıda, polisakkaritler, proteinler ve eksternal DNA'dan oluşan hücre dışı matris içine gömülü bakteri topluluğunu ifade etmektedir (Stewart, 2022).

Biyofilmler; proinflamatuar yanıtı baskılayarak *Staphylococcus* spp.'nin konakçının doğal bağışıklık sisteminden kaçmasını sağlar (Thurlow vd., 2011). Mikroorganizmalara; antimikrobiyal ajanlara ve çevresel koşullara karşı direnç kazandırır (Agarwal ve Jain 2012; Howlin vd., 2015). Bakterilerin adhezyon ve kolonizasyon kabiliyetini artırarak kronik infeksiyonlara zemin hazırlar (Sharma vd., 2023). Ayrıca bakteriler arası horizantal gen transferini kolaylaştırır (Savage vd., 2013).

S. coagulans ve *S. schleiferi* de biyofilm oluşturma yeteneğine sahip mikroorganizmalardır (Lee vd., 2019; Souza-Silva vd., 2022). Köpeklere ait deri infeksiyonlarından izole edilen *Staphylococcus* izolatları üzerine yapılan bir çalışmada, 27 *S. coagulans* izolatının %89,9'unun (n=24) farklı koşullar altında biyofilm oluşturma yeteneğine sahip olduğunu gösterilmiştir (Andrade vd., 2022). Teixeira vd. (2023) tarafından yapılan başka bir çalışmada benzer şekilde, infekte ve sağlıklı köpeklerden elde edilen 111 *S. coagulans* izolatının tümünün biyofilm oluşturma yeteneğine sahip olduğu ortaya konulmuştur. Otitis eksternalı ve sağlıklı köpeklerin kulak sıvaplarından izole edilen *S. schleiferi* izolatlarının da biyofilm oluşturma yeteneğine sahip olduğu bilinirken; MRSS izolatlarının, Metisiline duyarlı *S. schleiferi* (MSSS) izolatlarına kıyasla daha gelişmiş biyofilm oluşumu gösterdiği bildirilmiştir (Lee vd., 2019).

1.3.6.2. Enzimler

1.3.6.2.1. Katalaz

Reaktif oksijen türleri (Reactive Oxygen Species, ROS), bakterilerin normal oksidatif metabolizması sırasında açığa çıkan biyomoleküllere zarar verme ve hücre ölümüne neden olma yeteneğine sahip moleküllerdir (Imlay, 2003). Ayrıca konak savunmasının ilk hattını oluşturan fagositler de patojenlerle etkileşime girdiklerinde hızla ROS üretirler (Babior, 2004; Lambeth, 2004). *Staphylococcus* türleri, sahip oldukları katalaz enzimi sayesinde, bir reaktif oksijen türü olan hidrojen peroksiti (H_2O_2) su ve oksijene ayrıştırarak detoksifiye etmekte ve oksidatif strese karşı koymaktadırlar (Yuan vd., 2021; Mahomoodally vd., 2022). Ayrıca *Streptococcus* türlerinin, *Staphylococcus* spp.'nin aksine, katalaz negatif özellikte olması, bu bakterilerin ayrımı açısından

önemlidir (Perry, 2019). Bununla birlikte, *S. aureus* subsp. *anaerobius* ve *S. saccharolyticus* katalaz negatif türler olması bakımından diğer *Staphylococcus* türlerinden ayrılırlar (Lee vd., 1996; Bertrand vd., 2002). *S. schleiferi* ve *S. coagulans* da diğer çoğu *Staphylococcus* türü gibi katalaz enzimine sahiptir (Freney vd., 1988; Igimi vd., 1990).

Bakterilerde katalaz enziminin varlığı, lamda veya tüpte katalaz testleri ile ortaya konulmaktadır. Lamda katalaz testinde; şüpheli bakterinin katı besiyerinde üremiş taze kolonilerinden, temiz bir lam üzerine bir öze dolusu alınır. Ardından üzerine %30'luk H_2O_2 çözeltisi eklenir. (Arda, 2015; Perry, 2019). Tüpte katalaz testinde ise şüpheli bakterinin taze sıvı kültürü üzerine 3-4 damla %3'lük H_2O_2 çözeltisi damlatılır. Her iki yöntemde de oksijen kabarcıklarının meydana gelmesi pozitif reaksiyonu göstermektedir (Cheesbrough, 2006; Arda, 2015).

1.3.6.2.2. Koagulaz

Koagulaz; plazma fibrinojenini fibrine dönüştürerek pıhtı oluşmasını sağlayan ve bu sayede mikroorganizmaları fagositozdan ve diğer konak savunma mekanizmalarından koruyan bir enzimdir (Murray vd., 2020). Ayrıca infeksiyon bölgesinde apse oluşumuna katıldığı düşünülmektedir (Stewart, 2022).

Koagulaz enzimi; ekstrasellüler olarak ortama salınan "serbest koagulaz (staphylocoagulase)" ve hücre duvarı yüzeyinde bulunan "bağlı koagulaz (clumping factor, kümelenme faktörü)" şeklinde bulunabilmektedir. (Procop vd., 2017; Perry, 2019). Bağlı koagulaz doğrudan fibrinojeni fibrine dönüştürmektedir. Serbest koagulaz ise plazmada bulunan coagulase-reacting factor'ü (CRF) aktive ederek koagulaz-CRF kompleksi oluşturur. Oluşan bu kompleks fibrinojeni fibrine dönüştürerek pıhtı oluşmasını sağlar (Mandal ve Paul, 2022; Southern, 2022).

Bakterilerin serbest koagulaz aktivitesinin belirlenmesinde tüpte koagulaz testi; bağlı koagulaz aktivitesinin belirlenmesinde ise lamda koagulaz testlerinden yararlanılmaktadır (Aksoy, 2018).

Tüpte koagulaz testinde; EDTA gibi antikoagulan bir madde içeren insan veya tavşan plazmasından, bir tüp içerisine 0,5 ml alınır. Ardından şüpheli mikroorganizmaya ait kolonilerden bir öze dolusu alınarak bu tüp içerisinde süspanse edilir. Elde edilen süspansiyon 35-37 °C'de inkübe edilir. Pıhtı oluşumu, inkübasyonun ilk dört saatinde saat başı gözlemlenir. Bu süre sonunda pıhtılaşma görülmeyen tüplerin inkübasyonuna devam edilir. 24 saat sonunda pıhtılaşma oluşumu gözlemlenmeyen tüpler koagulaz negatif olarak değerlendirilir. (Perry, 2019; Wojewoda ve Stempak, 2022).

Lamda koagulaz testinde; bir damla EDTA'lı tavşan plazması temiz, kuru bir lam üzerine alınır. Ardından steril öze yardımıyla test edilecek mikroorganizmaya ait bir koloni alınarak plazma içerisinde emülsifiye edilir. Negatif kontrol amacıyla plazma damlasının yanına bir damla distile su alınarak aynı işlem tekrar edilir. Plazma damlasının üzerinde 10 saniyeden kısa sürede kümelenme meydana gelirken; negatif kontrolde kümelenme görülmemesi pozitif reaksiyon olarak değerlendirilir (de la Maza vd., 2020; Southern, 2022).

Koagulaz enzimi *coa* geni tarafından kodlanmaktadır (Murray vd., 2020; Murugesan vd., 2023). Biyofilm oluşumu ile de ilişkilendirilen *coa* geninin varlığı, *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus chromogenes* ve *Staphylococcus hominis* gibi KNS olarak bilinen türlerde de bildirilmiştir (Zapotoczna vd., 2015; Pizauro vd., 2019).

Koagulaz aktivitesi, geleneksel olarak *S. schleiferi* ve *S. coagulans*'ın başlıca ayırt edici özelliği olarak kabul edilmektedir (Freney vd., 1988; Igimi vd., 1990). *S. schleiferi* bağlı koagulaz pozitif ve serbest koagulaz negatif özellikte bir bakteri olarak tanımlanmasına karşın; psödokoagulaz üretebildiği ve bu durumun yanlış pozitif reaksiyonlara sebep olabildiği bildirilmiştir. Ancak, proteaz inhibitörleri ve antikoagulanların, bu yanlış pozitif reaksiyonu inhibe etttiği belirtilmiştir (Freney vd., 1988; Hebert, 1990; Vandenesch vd., 1994). *S. coagulans* ise protrombini konformal olarak aktive edebilen ve fibrinojeni fibrine ayırabilen; ancak kümelenme faktörüne

sahip olmayan bir bakteri olarak tanımlanmıştır (Igimi vd., 1990; Vandenesch vd., 1994).

Günümüzde *S. schleiferi* ve *S. coagulans* olarak identifiye edilen bakterilerin koagulaz testlerinin çelişkili sonuçlar verebildiği ve bu iki türün ayrımında bu testlerin yetersiz kalabildiği pek çok çalışmada ortaya konulmuştur (Cain vd., 2011a; Han, 2018). Moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda da standart testlerle koagulaz negatif olarak tanımlanan bazı izolatların *coa* genine sahip olduğu bildirilmiştir (Sewid ve Kania, 2024). Tersine serbest koagulaz pozitif özellik göstermesine rağmen *coa* genine sahip olmayan *S. coagulans* izolatlarının varlığı da gösterilmiştir (Misic vd., 2016). Bu durum, *S. coagulans* ve *S. schleiferi*'nin ayrımında standart koagulaz testlerinin güvenilirliğini sorgulatmaktadır (Sewid ve Kania, 2024).

1.3.6.2.3. Yıkıcı Enzimler

- **Hiyaluronidaz:** Bağ dokusunda bulunan hiyaluronik asidi hidrolize ederek infeksiyonun yayılmasına katkı sağlar (Delost, 2015). *S. schleiferi* ve *S. coagulans* hiyaluronidaz negatif özellikte bakterilerdir (Yamashita vd., 2005; Hart vd., 2009).
- **Stafilokinaz (Fibrinolizin):** Fibrin pıhtılarını çözerek infeksiyonun yayılmasında rol oynar (Delost, 2015). *S. schleiferi* ve *S. coagulans'*ın bu enzime sahip olmadığı bilinmektedir (Yamashita vd., 2005; Schleifer ve Bell, 2009).
- **Deoksiribonükleaz (DNaz):** DNA'nın parçalanmasını sağlar (Markey vd., 2013).
- **Kolajenaz, Esteraz ve Elastaz:** Bakterilerin yayılmasını kolaylaştırır ve organizmaların toksisitesini artırırlar (Markey vd., 2013; Quinn vd., 2016).
- **Lipaz ve Fosfolipaz:** Plazma ve derideki lipidleri ve fosfolipidleri hidrolize eder ve *Staphylococcus* spp.'nin belirli vücut bölgelerinde kolonize olmasını sağlarlar. (Markey vd., 2013; Delost, 2015).
- **Proteaz:** Doku proteinleri hidrolize eden bir enzimdir (Gladwin vd., 2023).
- **Penisilinaz (Betalaktamaz):** β-laktam grubu antibiyotiklerin β-laktam halkasını hidrolize ederek antibiyotiklerin inaktivasyonunu sağlamaktadır. Moleküler sınıflarına veya işlevsel özelliklerine göre binlerce farklı β-laktamaz enzimi

karakterize edilmiştir (Bush ve Jacoby, 2010). Stafilokokkal penisilinaz bir plazmid içinde kodlanır ve bakteriyofaj ile diğer bakterilere aktarılabilir. Ayrıca ekspresyonları substrat antibiyotikler tarafından indüklenebilir. (MacDougall, 2023).

1.3.6.3. Toksinler

1.3.6.3.1. Hemolizinler

Hemolizinler, *Staphylococcus* spp. tarafından üretilen ve eritrosit membranlarında porlar oluşturarak parçalanmalarına neden olan ekzotoksinlerdir (Tomita ve Kamio, 1997; Bonar vd., 2016). Bu toksinleri yüksek seviyelerde üreten suşlar daha şiddetli infeksiyonlarla ilişkilendirilmektedir (Mempel vd., 2002). *Staphylococcus* türleri, her biri patogenezde farklı işlevlere sahip olan; alfa (α), beta (β), gama (γ), delta (δ) ve epsilon (ε) gibi farklı hemolizin türleri sentezlemektedir (Merriman vd., 2015; Schlievert, 2016).

α-hemolizin (α-toksin, Hla); insan eritrositleri de dahil olmak üzere çok çeşitli memeli hücreleri üzerinde etkili olan bir toksindir. Özellikle tavşan eritrositleri için hemolitik olan Hla, dermonekrotik ve nörotoksik özellik göstermektedir (Dinges vd., 2000). Lökositlerde lizozomal bozulmaya neden olur. Kan damarlarının duvarlarındaki düz kas hücrelerinde nekroza yol açar. Ayrıca *S. aureus*'un fagozomdan kaçışında rol oynadığı düşünülmektedir (Markey vd., 2013). Stafilokokkal α-toksin, kanlı agarda koloni etrafında tam bir hemoliz zonu meydana getirmektedir (Quinn vd., 2016).

β-hemolizin (β-toksin, Sfingomiyelinaz C, Hot-cold lysin); koyun eritrositleri üzerinde aktif olan magnezyum bağımlı bir sfingomiyelinazdır (Larsen vd., 2002). Lenfositler, keratinositler ve nötrofillere karşı etkilidirler (Marshall vd., 2000). Plazma zarı lipidi olan sfingomiyelini hidrolize ederek etki gösterirler. Ayrıca biyofilm oluşumuna katkıda bulunmaktadırlar (Huseby vd., 2010). Eritrositler üzerindeki litik aktivitelerinin, diğer hemolizinler kadar yüksek olmadığı düşünülmektedir (Vasconcelos ve De Souza da Cunha, 2010; Nielsen ve Doxtater, 2023). Stafilokokkal

β-toksin, kanlı agarda geniş bir kısmi hemoliz bölgesine neden olmaktadır (Quinn vd., 2016).

γ-toksin; eritrositlere karşı aktif olan altı farklı protein kombinasyonundan oluşan iki bileşenli (LukF=Leukocidin fast fraction ve Hlg2=γ haemolysin second component) bir ekzotoksindir (Kamio vd., 1993; Supersac vd., 1993; Dinges vd., 2000). PVL toksin ile ilişkilidir (Nielsen ve Doxtater, 2023). *S. aureus*'un yaygın olarak neden olduğu çeşitli deri, yara ve derin doku infeksiyonlarının başlıca sorumlusu bu faktörlerdir (Rohde, 2022).

δ-toksin; eritrositlere karşı sitolitik olan ve diğer memeli hücrelerine karşı spesifik olmayan membran toksisitesi gösteren düşük molekül ağırlıklı bir toksindir (Novick, 2003; Rohde, 2022). Mast hücre degranülasyonunu indükler (Nakamura vd., 2013). *S. aureus* aracılı Atopik Dermatit'in şiddetini artırır (Williams ve Flohr, 2006; Pustišek vd., 2016).

Yakın zamanda; cerrahi alan infeksiyonlarından elde edilen *S. aureus* izolatlarında, bilinen diğer Stafilokokkal por oluşturan toksinler ile homolojisi olmayan yeni bir sitotoksin varlığı ortaya konulmuştur. ε-sitotoksin olarak adlandırılan bu yeni toksin; tavşan eritrositlerini ve insan keratinositlerini lize etmekte ve proinflamatuar özellik göstermektedir (Merriman vd., 2015).

S. schleiferi (*S. schleiferi* subsp. *schleiferi*) α-hemolizin ve δ-hemolizin; *S. coagulans* (*S. schleiferi* subsp. *coagulans*) ise β-hemolizin üretmektedir (Lambe vd., 1990; Zdovc vd., 2004; Yamashita vd., 2005, Duman, 2024). Bununla birlikte, Osman vd. (2016) gıda kaynaklı dört *S. schleiferi* subsp. *coagulans* izolatının üçünün β-hemolitik koloniler meydana getirirken, birinin α-hemolitik koloni oluşturduğunu bildirmişlerdir.

1.3.6.3.2. Lökosidinler (Lökotoksinler)

Stafilokokkal lökosidinler, konak hücre plazma membranına zarar verme yeteneğine sahip iki bileşenli por oluşturan toksinlerdir. Nötrofil ve makrofajları lize ederek fagositozu inhibe ederler ve konakçının doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önlenmesi için önemlidirler (Delost, 2015; Stewart, 2022).

Günümüzde, *S. aureus* suşlarında;

- γ-hemolizinler AB ve CB (HlgAB, HlgCB)
- Panton-Valentine lökosidin (LukSF-PV)
- Lökotoksin ED (LukE, LukD)
- Lökotoksin AB/GH (LukAB/LukGH)
- LukMF ve LukPQ (hayvan infeksiyonları ile ilişkili) olmak üzere farklı lökotoksinler tanımlanmıştır (Zou vd., 2000; Rainard vd., 2003; Kaneko ve Kamio, 2004; Yamada vd., 2005; Dumont vd., 2011; Koop vd., 2017).

S. pseudintermedius ve *S. intermedius* suşlarında ise lökotoksin I (LukSF-I) olarak adlandırılan farklı bir lökotoksin varlığı bilinmektedir (Prévost vd., 1995a; Descloux vd., 2008; Abouelkhair vd., 2018).

Otitis eksternalı ve piyodermalı köpeklerden izole edilen *S. coagulans* izolatlarında *LukE, LukD, LukI, hlgB, hlgC* ve PVL toksin genlerinin varlığı gösterilmiştir (Diaz-Campos, 2012; Teixeira vd., 2023; Ben Chehida vd., 2024; Horsman vd., 2025). Köpek orijinli *S. schleiferi* izolatlarında ise *hlgB* ve *LukS* genleri saptanmıştır (Lee ve Yang, 2020).

1.3.6.3.2.1. Panton-Valentine Lökosidin (PVL)

"Sinerjohimenotropik" toksinler ailesinin üyesi olan Panton-Valentine lökosidin (PVL); özellikle lökositleri, monositleri ve makrofajları hedef alan ve hücre zarlarında porlar oluşturan bir toksindir (Prévost vd., 2001; Johnsson vd., 2004). Başlıca *S. aureus* tarafından sentezlenen PVL, kolon kromatografisindeki separasyonları temel alınarak; LukS-PV (slow eluted, yavaş eriyen) ve LukF-PV (fast eluted, hızlı eriyen) olarak adlandırılan iki bileşenden oluşmaktadır (Prévost vd., 1995b). PVL toksini spesifik

bakteriyofajlar bünyesinde yer alan genler (*LukS*-PV ve *LukF*-PV) tarafından kodlanmaktadır (Kaneko vd., 1997).

PVL'nin konakçıda neden olduğu önemli sitotoksisite nedeniyle, PVL pozitif *S. aureus'*un neden olduğu deri ve yumuşak doku infeksiyonları bu virulens faktörünün bulunmadığı durumlara kıyasla genellikle daha şiddetli seyretmektedir (Lo ve Wang, 2011; Karmakar vd., 2018; Harada vd., 2021). Özellikle toplum kaynaklı Metisiline dirençli *S. aureus* (TK-MRSA) suşlarından kaynaklanan infeksiyonlarda; furunküloz, şiddetli nekrotizan pnömoni ve deri ve yumuşak dokularda nekrotik lezyonlar gibi klinik semptomlarının çoğundan PVL sorumlu tutulmaktadır (Dufour vd., 2002; Vandenesch vd., 2003; Papanikolaou vd., 2018; Darboe vd., 2019).

Staphylococcus spp.'de PVL toksin varlığı üzerine yapılan çalışmalar daha çok *S. aureus* üzerine yoğunlaşmıştır (Horasan Yakan ve Şeker, 2022; Yilmaz ve Seker, 2022). Bununla birlikte, hayvanlardan izole edilen birçok farklı koagulaz pozitif ve koagulaz negatif *Staphylococcus* türünün de bu toksin genlerini taşıdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (Unal ve Cinar, 2012; Şeker vd., 2019). İnfekte ve sağlıklı köpeklerden izole edilen *S. coagulans* izolatlarında da PVL toksin genlerinin (*LukS*-PV ve *LukF*-PV) varlığı bilinmektedir (Andrade vd., 2022; Teixeira vd., 2023).

1.3.6.3.3. Eksfoliyatif Toksin (ETA, ETB)

Eksfoliyatif Toksin A ve B (ETA, ETB); yenidoğanlarda ve köpeklerde Stafilokokkal Haşlanmış Deri Sendromu'na (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome, SSSS) yol açan epidermolitik toksinlerdir. Her iki toksin de serin proteaz aktivitesine sahiptir ve epidermisteki desmoglein 1'i (Dsg1) hedef alırlar. Deride enflamatuar bir yanıt olmaksızın Stratum granulosum boyunca epidermal ayrılmaya ve deskuamasyona neden olurlar (Quinn vd., 2016; Procop vd., 2017; Stewart, 2022).

Deri infeksiyonu görülen köpeklerden elde edilen 38 *S. coagulans* izolatının genom analizi sonucunda izolatların tümünün *S. intermedius* eksfoliyatif toksini *(siet)* genini taşıdığı tespit edilmiştir (Murugesan vd., 2023). Tunus'ta yapılan başka bir

çalışmada, otitis eksternalı ve piyodermalı köpeklerden elde edilen *S. coagulans* izolatlarında eksfoliyatif toksin genleri *eta, etb* ve *siet* varlığı araştırılmış ve izolatlarda yalnızca *siet* varlığı (n=9, %90) saptanmıştır (Ben Chehida vd., 2024). Horsman vd. (2025), köpeklere ait kulak ve deri örneklerinden elde ettikleri altı *S. coagulans* izolatının genom analizi sonucunda, izolatların beşinde *siet* geni tespit ettiklerini bildirmişlerdir. *siet* geni varlığının, özellikle MRSC suşlarında yaygın olduğu bilinmektedir (Diaz-Campos, 2012). Lee vd. (2023) ise, otitis eksternalı köpeklerden izole edilen *S. schleiferi* izolatları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, izolatların %94,73'ünün (n=18) ET geni *sset* için pozitif olduğunu bildirmiştir. *S. schleiferi* izolatlarında *etb* geni varlığı da bilinmektedir (Lee ve Yang, 2020).

1.3.6.3.4. Süperantijen Ekzotoksinler

Süperantijenler (SAg), çoğunluğu 20-28 kDa ağırlığında olan salgısal proteinlerdir. Çoğu hareketli genetik elementler üzerinde kodlanmaktadır. Poliklonal T hücresi proliferasyonu ve sitokin salınımını indükleyerek inflamatuar yanıtı şiddetlendirmekte ve şok sendromuna yol açmaktadırlar (Fraser ve Proft, 2008; Procop vd., 2017).

1.3.6.3.4.1. Enterotoksinler

Isıya ve mide-bağırsak enzimlerine karşı dayanıklı proteinler olan enterotoksinler; T lenfositler üzerinde süperantijen aktivitesi gösterirler. Genellikle süt ürünlerinde bulunan bu toksinler, psödomembranöz enterokolit ve toksik şok sendromu ile ilişkilendirilmekte ve insanlarda gıda zehirlenmelerinde rol oynamaktadırlar. İmmun yanıtı şiddetlendirerek doku hasarını artırabilir ve sistemik patolojiye neden olabilirler (Markey vd., 2013; Delost, 2015; Rohde, 2022). Ayrıca immunomodülatör aktiviteleri sayesinde, Stafilokokkal deri kolonizasyonu ve süperfisiyal infeksiyon oluşumuna katılmaktadırlar (Verkaik vd., 2010).

S. aureus'ta klasik tipte beş (*sea, seb, sec, sed* ve *see*) ve yeni tanımlanmış 19 tip SE (Stafilokokkal enterotoksin) geni (*seg-sely*) bilinmektedir. SE genleri çoğunlukla *S.*

aureus'ta çalışılmış olsa da KNS'lerin de bu genleri taşıdığı bilinmektedir (Argudín vd., 2010; Park vd., 2011; Coldea vd., 2015).

S. schleiferi, SE sentezinden sorumlu birçok geni taşımaktadır (Lee vd., 2023). Lee vd. (2019), otitis eksternalı (n=38) ve sağlıklı (n=42) köpeklere ait kulak sıvaplarından izole ettikleri 21 *S. schleiferi* izolatı üzerine yaptıkları bir çalışmada; izolatların %86'sının (n=18) en az bir SE geni taşıdığını ve bu izolatlarda en sık rastlanılan SE geninin *selm* geni (%76) olduğunu bildirmiştir. Yine aynı infeksiyonlara sahip köpekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise *S. coagulans* izolatlarının hiçbirinde (n=10) enterotoksin genleri (*sea, seb,* sec_{can}*, sed, see, seg, seh, sei, sej, sel, sem, sen* ve *seo*) saptanmamıştır (Ben Chehida vd., 2024).

1.3.6.3.4.2. Toksik Şok Sendromu Toksini-1 (TSST-1)

"Pirojenik ekzotoksin C" olarak da adlandırılan toksik şok sendromu toksini (TSST-1); hem insan hem de hayvanlarda, ateş, deskuamasyon, vasküler bozukluklar, çoklu organ yetmezliği ve hipotansiyon gibi çeşitli sistemik etkilere neden olan, şok ve ölüme yol açabilen bir süperantijendir (Rohde, 2022; Zhu vd., 2023). Stafilokokkal toksik şok sendromu, tipik olarak apse gibi lokalize bir infeksiyonun sonucudur (Coopersmith vd., 2018). Molekül ağırlığı 22 kDa olan bu molekül, lokal olarak üretildikten sonra komşu mukozal membranları geçerek dolaşıma girebilmektedir (Procop vd., 2017).

Otitis eksternalı köpeklerden izole edilen *S. schleiferi* izolatları üzerine yapılan bir çalışmada; izolatların hiçbirinin (n=21) bu toksinin sentezinden sorumlu olan *tsst-1* genini taşımadığı bildirilmiştir (Lee vd., 2019). Otitis eksterna ve piyodermalı köpeklerin çeşitli mukozal yüzeylerinden elde edilen *S. coagulans* izolatları üzerinde yapılan başka bir çalışmada benzer şekilde; izolatların hiçbirinde (n=10) ilgili gene rastlanmamıştır (Ben Chehida vd., 2024). *S. coagulans*'ta TSST-1 varlığının fenotipik olarak gözlemlenmesine yönelik çalışmalarda da izolatların bu toksini üretmediği belirtilmiştir (Yamashita vd., 2005; Kobayashi vd., 2021).

1.4. Koruma ve Kontrol

Kedi ve köpeklerde otitis eksternanın önlenmesi; kulak hijyeninin korunması ve altta yatan nedenlerin belirlenmesine bağlıdır (Brame ve Cain, 2021; O'Neill vd., 2021). Dış kulak kanalının uygun solüsyonlarla düzenli olarak temizlenmesi, aşırı debris ve serümenin uzaklaştırılmasını sağlayarak mikrobiyal üremeyi teşvik eden ortam koşullarının giderilmesine yardımcı olur (Noxon, 2006; Heinrich vd., 2019). Yüzme veya banyo sırasında kulak kanalına su girmesini önlemek ya da sonrasında kulakların kuru kalmasını sağlamak, maserasyonu azaltarak bakteriyel ve fungal infeksiyonlar için elverişli ortam oluşumunu engeller. Ayrıca, kulak kepçesinin içbükey yüzeyindeki kılların kesilmesi kulak kanalının havalanmasını artırır (Noxon, 2006; Gadige vd., 2024). Rutin veteriner muayeneleri sırasında kulakların kapsamlı şekilde değerlendirilmesi, hafif ve erken dönem otitis vakalarının erken tanısına olanak tanır (Bajwa, 2019).

Piyodermanın önlenmesinde, altta yatan nedenlerin (alerjiler, endokrinopatiler, paraziter enfestasyonlar vb.) doğru şekilde teşhis ve tedavi edilmesi büyük önem taşır. Deri hijyeninin sağlanması amacıyla düzenli bakım ve antiseptik şampuan kullanımı önerilir (Berger, 2019). Ayrıca, probiyotikler, bitkisel ekstraktlar, yağ asitleri, çinko ve magnezyum gibi mineraller, A, E, D vitaminleri ve biyotin takviyesi; cilt bariyerini güçlendirerek piyodermaya zemin hazırlayan dermatolojik hastalıkların önlenmesine katkı sağlar (Outerbridge ve Owens, 2023).

1.5. Tedavi

Otitis eksterna tedavisinin ilk adımını çoğunlukla kulak kanalının temizlenmesi oluşturmaktadır (Gadige vd., 2024). Dış kulak kanalı için; glukokortikoidler, antibiyotikler ve antifungaller gibi çok sayıda topikal preparat mevcuttur ve bunların çoğu kombinasyon halinde bulunmaktadır (Miller vd., 2013). Topikal tedavi genellikle tek başına otitis eksterna vakaları için yeterli kabul edilmektedir (Morris, 2004). Ancak ileri vakalarda kulak dokusunda yaygın infeksiyon mevcuttur ve topikal tedaviye ek olarak sistemik tedavi gereklidir (White ve Cole, 2023). Bununla birlikte, kronik ve

tekrarlayan vakalarda, kapsamlı bir araştırma ile hastalığa sebep olan faktörlerin belirlenmesi ve kontrol edilmesi gerekmektedir (Gadige vd., 2024).

Bakteriyel otitis eksterna olgularında antibakteriyel seçimi, kültür ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına dayandırılmalıdır (White ve Cole, 2023). Ayrıca, mevcut tıbbi protokollere ek olarak lazer tedavisinden yararlanılması; ağrıyı ve epitelyal ödemi azaltmakta, hastanın topikal tedaviye toleransını artırmakta ve topikal ilaçların hedef dokuya daha etkili bir şekilde nüfuz etmesini sağlamaktadır (Winkler, 2025). Fitoterapinin de *Staphylococcus* spp.'ye karşı etkili olduğu ve hem kedi hem de köpeklerde otitis eksterna sağaltımında konvansiyonel tedavi metotları ile kullanılabileceği düşünülmektedir (Ebani vd., 2017; Tresch vd., 2019).

Bakteriyel deri infeksiyonlarının tedavisinde de temel yaklaşım benzer şekilde, topikal tedavidir (Mueller vd., 2012; Hillier vd., 2014; Morris vd., 2017). Bu amaçla antibiyotik ve antiseptik bazlı şampuan, krem, merhem, sprey, jel ve köpük gibi çeşitli formlarda preparatlar mevcuttur (Hillier vd., 2014; Mesman vd., 2016; Taketa vd., 2024). Derin ve şiddetli piyoderma vakalarında topikal tedavi ile birlikte sistemik tedavi de önerilmektedir (Tilley vd., 2021). Deri infeksiyonlarının tedavisinde antibiyotiklere ek olarak lazer tedavisinden ve uçucu yağlardan yararlanılması iyileşme sürecini hızlandırmaktadır (Szewczuk vd., 2023; Xie vd., 2024; Winkler, 2025). Ayrıca bakterin aşılar (Staphage lizat), Staphoin AB ve otojenik enjeksiyonlar gibi aşılar Stafilokokkal köpek piyodermasının tedavisinde antimikrobiyal stratejilerle birlikte kullanılabilir ve nüks riskini azaltabilir (Borku vd., 2007; Tilley vd., 2021). Buna ek olarak, köpeklerde çeşitli deri hastalıklarının ve otitis eksternanın tedavisinde bakteriyofajlar da alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (Nakamura vd., 2020; Kwon vd., 2025; Mota Sá vd., 2025).

1.5.1. Antibakteriyel Ajanlar

İnsanlarda ve hayvanlarda *Staphylococcus* infeksiyonları genellikle topikal veya sistemik antimikrobiyallerle tedavi edilmektedir (Buckland vd., 2016). Antibakteriyel ajanlar; etki türü, etki mekanizması, etki spektrumu, kimyasal yapıları ve orijinlerine

göre sınıflandırılmaktadır (Adzitey, 2015). Etki türüne göre antibakteriyel ajanlar; bakterisidal (bakterileri öldüren) ve bakteriyostatik (bakterilerin üremesini inhibe eden) olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak bazı bakteriyostatik ajanlar yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etki gösterebilmektedir. Dolayısıyla bakteriyostatik ve bakterisidal etkinlik arasında net bir sınır çizmek her zaman mümkün değildir (Aminov, 2010). Ayrıca tüm antibiyotiklerin etki mekanizmasının net bir şekilde aydınlatılmamış olması, etki mekanizmasına dayalı sınıflandırmayı da bazen yetersiz kılmaktadır (Jenkins ve Valentine, 2012). Etki spektrumuna göre sınıflandırma ise dar spektrumlu ve geniş spektrumlu antibiyotikler şeklinde yapılmakla birlikte; dar ve geniş spektrumlu antibiyotikler arasındaki ayrım da her zaman net olarak yapılamamaktadır (Tripathi, 2019). *Staphylococcus* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan çeşitli antibiyotiklerin sınıflandırılması, etki mekanizması ve etki şekli Çizelge 1.4'te özetlenmiştir.

Çizelge 1.4: *Staphylococcus* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin sınıflandırılması, etki mekanizması ve etki şekli (Aksoy ve Unal, 2008; Constable vd., 2017; Duszynski vd., 2018; Riviere ve Papich, 2018; Tripathi, 2019; Ten Oever ve Gyssens, 2022; Watkins, 2022; MacDougall, 2023; Sauberan vd., 2023; CLSI, 2024; 2025).

Etki Şekli	Kimyasal Grup	Alt Grup		Etken Madde	Etki Mekanizması	Etki Türü
Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Edenler	β-laktamlar	Penisilinler	Penisilinaza Duyarlı Penisilinler (Doğal Penisilinler)	Penisilin G, Penisilin V	β-laktamlar, transpeptidazları inhibe ederek peptidoglikan sentezinin son aşaması olan NAGA ve NAMA'nın çapraz bağlanmasını önlerler. β-laktam antibiyotiklerin bakteriyel hücre zarında hedefleri toplu olarak penisilin bağlayıcı proteinler (PBP'ler) olarak adlandırılır. Bakteriler işlevsel olarak ilişkili ancak farklı birden fazla PBP üretebilirler.	Bakterisidal
			Penisilinaza Dirençli Penisilinler (Anti-Stafilokokkal Penisilinler)	İzoksazolil Penisilinler (Oksasilin, Dikloksasilin, Kloksasilin, Flukloksasilin), Metisilin, Nafsilin		
			Aminopenisilinler	Ampisilin, Amoksisilin, Bakampisilin, Pivampisilin		
			Genişletilmiş Spektrumlu Penisilinler (Anti-pseudomonal Penisilinler)	Karboksipenisilinler (Karbenisilin, Tikarsilin), Üreidopenisilinler (Piperasilin, Azlosilin, Mezlosilin)		
			β-laktamaz İnhibitör Kombinasyonları	Amoksisilin-Klavulanik Asit, Piperasilin-Tazobaktam, Ampisilin-Sulbaktam, Tikarsilin-Klavulanik Asit		
		Sefalosporinler	1. Nesil Sefalosporinler	Sefazolin, Sefaleksin, Sefadroksil, Sefalotin, Sefapirin, Sefradin		
			2. Nesil Sefalosporinler	Sefuroksim, Sefaklor, Sefprozil, Sefamandol, Sefonisid		
			Sefamisinler	Sefmetazol, Sefoksitin, Sefotetan		
			3. Nesil Sefalosporinler	Sefdinir, Sefiksim, Sefotaksim, Seftriakson, Seftazidim, Sefpodoksim, Sefovesin, Seftiofur, Sefoperazon, Seftizoksim		
			β-laktamaz İnhibitör Kombinasyonları	Seftazidim-Avibaktam, Seftolozan-Tazobaktam		
			4. Nesil Sefalosporinler	Sefepim, Sefkuinom		
			5. Nesil Sefalosporinler (Anti-MRSA Sefalosporinler)	Seftarolin, Seftobiprol		
			Katekol Sefalosporinler	Sefiderokol		
		Karbapenemler		İmipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem		

Çizelge 1.4.Devam: *Staphylococcus* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin sınıflandırılması, etki mekanizması ve etki şekli (Aksoy ve Unal, 2008; Constable vd., 2017; Duszynski vd., 2018; Riviere ve Papich, 2018; Tripathi, 2019; Ten Oever ve Gyssens, 2022; Watkins, 2022; MacDougall, 2023; Sauberan vd., 2023; CLSI, 2024; 2025).

Etki Şekli	Kimyasal Grup	Etken Madde	Etki Mekanizması	Etki Türü
Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Edenler	Glikopeptitler	Basitrasin	Basitrasin, hücre duvarı sentezi sırasında meydana gelen fosforilaz reaksiyonlarını nonspesifik olarak bloke ederek bakterilerde peptidoglikan sentezini inhibe eder.	Bakterisidal
		Vankomisin	Hücre duvarını oluşturan glikan zincirlerinin formasyonuna etki ederek hücre duvarı sentezini inhibe eder. Antibiyotik ile glikan zincirinin alt birimleri arasında güçlü hidrojen bağları oluşur. Bu da glikan zincirinin uzaması için gereken transglikozilasyon adımlarını önler.	Bakterisidal *Enterococcus* spp.'ye karşı bakteriyostatik
	Lipoglikopeptitler	Teikoplanin, Dalbavansin, Oritavansin, Telavansin	Lipoglikopeptidler, glikopeptitlere benzer şekilde peptidoglikan polimerizasyonunu inhibe ederler. Ancak lipofilik yan zincirlerinin hedef bölgeye bağlanmayı kolaylaştırması bakımından farklılık gösterirler. Telavansin ve oritavansin ayrıca bakteriyel hücre zarı bütünlüğünü bozarak geçirgenliğin artmasına da neden olmaktadır.	Bakterisidal
Sitoplazmik Membrana Etki Edenler	Polimiksinler	Kolistin (Polimiksin E, Polimiksin B)	Polimiksinler, hücre zarındaki fosfolipid ile etkileşime girerek hücre zarının yapısını bozan bazik, yüzey aktif katyonik deterjanlardır.	Bakterisidal
	Lipopeptitler	Daptomisin	Daptomisin, yapısında bulunan lipofilik kuyruğu sayesinde bakteriyel sitoplazmik membrandaki fosfatidilgliserol ile etkileşime girerek hücre membranının yapısının bozulmasına, geçirgenliğinin artmasına ve depolarizasyona neden olur. Bu da hücresel metabolizmaya etki ederek protein, DNA ve RNA sentezini inhibe eder.	Bakterisidal

Çizelge 1.4.Devam: *Staphylococcus* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin sınıflandırılması, etki mekanizması ve etki şekli (Aksoy ve Unal, 2008; Constable vd., 2017; Duszynski vd., 2018; Riviere ve Papich, 2018; Tripathi, 2019; Ten Oever ve Gyssens, 2022; Watkins, 2022; MacDougall, 2023; Sauberan vd., 2023; CLSI, 2024; 2025).

Etki Şekli	Kimyasal Grup	Alt Grup	Etken Madde	Etki Mekanizması	Etki Türü
Protein Sentezini İnhibe Edenler	Makrolidler		Eritromisin, Klaritromisin, Tilosin, Tilmikosin, Tulatromisin, Tildipirosin, Gamitromisin, Diritiromisin, Roksitromisin, Fidaksomisin	Prokaryot organizmaların 23S rRNA bölgesindeki 50S ribozomal alt üniteye geri dönüşümlü olarak bağlanarak, protein sentezinin uzama fazı sırasında peptidil-tRNA'nın ribozomlardan ayrılmasına neden olur. Böylece yeni proteinlerin sentezini önler.	Bakteriyostatik/ Yüksek konsantrasyonda duyarlı mikroorganizmalara karşı bakterisidal
		Azalidler	Azitromisin	50S ribozomal alt üniteye bağlanarak protein sentezini inhibe eder.	Bakteriyostatik
		Ketolidler	Telitromisin, Setromisin, Solitromisin	Makrolidlere benzer şekilde etkinlik göstermekle birlikte, kimyasal yapısındaki farklılıklar ketolidlere; daha fazla rRNA bağlanma bölgesi, daha yüksek aktivite ve affinite kazandırır.	Bakterisidal
	Tetrasiklinler		Doksisiklin, Tetrasiklin, Minosiklin, Klortetrasiklin, Oksitetrasiklin, Demeklosiklin, Eravasiklin, Omadasiklin, Limesiklin, Metasiklin	Tetrasiklinler 30S ribozom alt birimi ile çoklu elektrostatik bağlar oluşturarak peptit bağlanması ve protein sentezinde erken bir adımı inhibe ederler.	Bakteriyostatik
		Glisilsiklinler	Tigesiklin	Ribozomun 30S alt biriminin 16S rRNA'sına geri dönüşümlü olarak bağlanarak aminoasil-transfer RNA'nın buraya bağlanmasını ve protein translasyonunu inhibe eder.	Bakteriyostatik

Çizelge 1.4.Devam: *Staphylococcus* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin sınıflandırılması, etki mekanizması ve etki şekli (Aksoy ve Unal, 2008; Constable vd., 2017; Duszynski vd., 2018; Riviere ve Papich, 2018; Tripathi, 2019; Ten Oever ve Gyssens, 2022; Watkins, 2022; MacDougall, 2023; Sauberan vd., 2023; CLSI, 2024; 2025).

Etki Şekli	Kimyasal Grup	Etken Madde	Etki Mekanizması	Etki Türü
Protein Sentezini İnhibe Edenler	Kloramfenikoller	Kloramfenikol, Florfenikol, Tiamfenikol	Kloramfenikol, esas olarak peptidiltransferaz bölgesinde 50S ribozomal alt üniteye geri dönüşümlü olarak bağlanarak peptidiltransferaz aktivitesine müdahale eder ve transpeptidasyonu inhibe eder.	Bakteriyostatik
	Linkozamidler	Klindamisin, Linkomisin	Duyarlı mikroorganizmaların 50S ribozomal alt ünitesine makrolidlere benzer şekilde bağlanarak protein sentezini inhibe eder.	Bakteriyostatik
	Aminoglikozitler	Amikasin, Gentamisin, Tobramisin, Streptomisin, Dihidrostreptomisin, Apramisin, Kanamisin, Sisiomisin, Netilmisin, Plazomisin, Neomisin, Paromomisin, Dibekasin, Framisetin, Spektinomisin, İsepamisin	Aminoglikozitler bakteriyel ribozomun alt birimindeki reseptör proteinlerine geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve böylece mRNA translasyon sürecindeki çeşitli mekanizmalara müdahale eder. Streptomisin 30S ribozomlarına bağlanırken, diğer aminoglikozitler 50S alt birimindeki ek bölgelere ve 30S-50S arayüzüne bağlanır. Aminoglikozidin 30S-50S bağlantı noktasına bağlanması; kodun yanlış okunmasına, peptit zincirine bir veya daha fazla yanlış aminoasit girmesine veya anormal uzunlukta peptitler oluşmasına neden olur.	Bakterisidal
	Oksazolidinonlar	Linezolid, Tedizolid	Duyarlı mikroorganizmaların 50S ribozomal alt ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe ederler.	Bakteriyostatik
	Streptograminler	Pristinamisin, Dalfopristin/Kinupristin	Duyarlı mikroorganizmaların 50S ribozomal alt ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. Kinupristin polipeptit uzamasının inhibe ederken dalfopristin, kinupristinin hedef bölgesine bağlanmasını sinerjik olarak artırır.	Bakterisidal
	Pleuromutilinler	Lefamulin	Pleuromutilinler, 50S ribozomal alt birimini hedef alarak bakteriyel protein sentezini inhibe ederler.	Bakterisidal

Çizelge 1.4.Devam: *Staphylococcus* infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin sınıflandırılması, etki mekanizması ve etki şekli (Aksoy ve Unal, 2008; Constable vd., 2017; Duszynski vd., 2018; Riviere ve Papich, 2018; Tripathi, 2019; Ten Oever ve Gyssens, 2022; Watkins, 2022; MacDougall, 2023; Sauberan vd., 2023; CLSI, 2024; 2025).

Etki Şekli	Kimyasal Grup	Etken Madde	Etki Mekanizması	Etki Türü
Nükleik Asite Etki Edenler	Rifamisinler	Rifampin, Rifabutin, Rifapentin, Rifaksimin	Rifampin, mikrobiyal hücreye girer ve mikroorganizmaların DNA'ya bağımlı RNA-polimerazlarının alt birimine bağlanır. Bu bağlanma, RNA sentezinin inhibisyonu ile sonuçlanır.	Bakterisidal
	Kinolonlar	Enrofloksasin, Marbofloksasin, Oksifloksasin, Nalidiksik asit, Siprofloksasin, Levofloksasin, Moksifloksasin, Enoksasin, Gatifloksasin, Grepafloksasin, Lomefloksasin, Norfloksasin, Ofloksasin, Sparfloksasin, Fleroksasin, Difloksasin, Orbifloksasin, Pradofloksasin	Kinolon grubu antibiyotikler DNA replikasyonu ve transkripsiyonunda görev alan bakteriyel DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerini hedef alır.	Bakterisidal
	Nitroimidazoller	Metronidazol, Tinidazol	Metronidazolün nitro grubu, duyarlı mikroorganizmalarda indirgenerek ilacın aktif formunu oluşturur. Aktivasyon sonucu oluşan bileşikler DNA ile etkileşime girerek yapısını bozar ve replikasyonu inhibe eder.	Bakterisidal
	Nitrofuranlar	Nitrofurantoin	Bakterilere nüfuz ettikten sonra hücre içi nitroredüktazlar ilacı aktif forma dönüştürür. Oluşan ara metabolitler bakteriyel ribozomlara bağlanarak DNA ve RNA sentezinden sorumlu bakteriyel enzimleri inhibe eder.	Bakteriyostatik
	Sülfanomidler	Sülfadiazin, Sülfametoksazol, Sülfadoksin, Sülfametopirazin, Sodyum sülfasetamid, Sülfasalazin, Gümüş sülfadiazin, Mafenid, Sulfametoksazol-trimetoprim (kotrimoksazol)	PABA'nın (p-aminobenzoik asit) yapısal analogları olan sülfonamidler, bakterilerde dihidropteroat sentazı inhibe ederek folik asit sentezini önlerler.	Bakteriyostatik /Kombinasyonları bakterisidal
Diğer Muhtelif Antibakteriyeller		Novobiosin	Novobiosin, hücre duvarı sentezini nonspesifik olarak inhibe eder. Ayrıca bazı bakteri türlerinde DNA, RNA ve protein sentezini, respirasyon ve oksidatif fosforilasyonu da inhibe etmektedir.	Bakteriyostatik/ Bakterisidal
		Fosfomisin	Sitoplazmik peptidoglikan biyosentezinin erken bir aşamasında bakteriyel karboksiviniltransferaza kovalent olarak bağlanarak peptidoglikan sentezini inhibe eder.	Bakterisidal

1.5.2. Antimikrobiyal Direnç

Antimikrobiyal direnç (AMD), mikroorganizmaların kendilerini inhibe etmek veya öldürmek üzere tasarlanmış ilaçların varlığında, varlıklarını sürdürme veya üreme yeteneğidir (İnt. Kyn. 1). AMD zaman içinde gelişen doğal bir süreçtir. Ancak insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde antimikrobiyallerin nonspesifik ve aşırı kullanımı, bu durumun ortaya çıkışı ve yayılışını hızlandırmaktadır (İnt. Kyn. 2). AMD'nin dünya çapında yayılması; antimikrobiyal ajanlarla tedaviyi zorlaştırmakta, morbidite-mortalite ve tedavi maliyetlerinde artışa sebep olmaktadır (Aslam vd., 2018; Worthing vd., 2018; Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022; Poudel vd., 2023).

Evcil hayvanlar antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalar için rezervuar olarak kabul edilmekte; insanlarla aralarındaki sıkı temas, antibiyotiğe dirençli bakterilerin ve genlerin bulaşmasını kolaylaştırmaktadır (Bhat, 2021; Martins vd., 2022; Vercelli vd., 2022). Benzer şekilde, *S. schleiferi* ve *S. coagulans'*ta artan metisilin direnci ve çoklu ilaç direnci sıklığı dünya çapında giderek artan bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir (Cain vd., 2011b; Lee vd., 2019; Lord vd., 2023).

Bakterilerde, doğal (intrinsik ve indüklenmiş) ve kazanılmış (edinsel) direnç olmak üzere iki tip antimikrobiyal dirençten söz edilebilir (Reygaert, 2018). İntrinsik (İçsel) direnç; bir bakteri türünün tüm üyelerinin sahip olduğu yapısal veya işlevsel özellikleri nedeniyle belirli bir antibiyotiğe karşı direnç gösterme yeteneğidir. İndüklenmiş direnç ise bakterilerde direnç genlerinin doğal olarak bulunduğu, ancak yalnızca bir antibiyotiğe maruz kaldıktan sonra eksprese edildiği durumları tanımlamaktadır (Blair vd., 2015; Reygaert, 2018). Kazanılmış direnç, mikroorganizmaların kendi türlerine özgü olmayan, ancak kromozomal mutasyonlar veya diğer organizmalardan horizontal gen transferi yoluyla edindikleri antimikrobiyal direnci ifade etmektedir (Martinez ve Baquero, 2000; Boto ve Martinez, 2011).

1.5.3. Metisilin ve Metisilin Direnci

Staphylococcus türlerinde β-laktam antibiyotiklere karşı kazanılmış direnç; β-laktamaz (Bla) enziminden veya β-laktam grubu antibiyotiklere karşı düşük afiniteye sahip olan penisilin bağlayıcı proteinden (PBP2a) kaynaklanmaktadır. β-laktamaz enzimi *blaZ* geni tarafından kodlanır ve penisilin halkalarını hidrolize ederek β-laktam antibiyotiklere karşı dar spektrumlu bir direnç kazandırır (Kirby, 1944; Richmond, 1975).

Metisilin, β-laktamaz inaktivasyonuna dirençli olan yarı sentetik bir penisilin türevi olup, *S. aureus* infeksiyonlarının tedavisi için geliştirilmiştir (Landau, 1999; Otto, 2012). Ancak geliştirilmesinden yaklaşık bir yıl sonra Birleşik Krallık'ta metisiline dirençli ilk *S. aureus* vakası tespit edilmiştir (Jevons vd., 1963). MRSA suşları ilk ortaya çıktığında, özellikle sağlık tesislerine başvuran yaşlı hastalarda (Hastane Kaynaklı MRSA, HK-MRSA) görülmüştür. Ancak zaman içinde MRSA suşları, daha önce sağlık tesisleriyle teması olmayan, toplumdaki sağlıklı görünüşlü bireylerden de izole edilmeye başlanmış ve bu MRSA suşları toplum kaynaklı MRSA (TK-MRSA) olarak adlandırılmıştır (Udo vd., 1993). Sonraları yapılan çeşitli çalışmalar, insanlarda MRSA taşıyıcılığı ve çiftlik hayvanları ile temas arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Voss vd., 2005; Weese vd., 2005; Huijsdens vd., 2006). Bu yeni MRSA türü Çiftlik Hayvanı Kaynaklı MRSA (LA-MRSA) olarak adlandırılmıştır (Udo, 2013).

Evcil hayvanlardan izole edilen *Staphylococcus* spp. arasında metisilin direnci ilk kez Devriese vd. (1972) tarafından belgelenmiştir. Veteriner Hekimlik çalışmaları daha çok koagulaz pozitif *Staphylococcus* türleri üzerine yoğunlaşmış olmakla birlikte günümüzde kedilerde *S. intermedius, S. pseudintermedius, S. aureus, S. epidermidis, Staphylococcus haemolyticus* ve *S. schleiferi*'de; köpeklerde *S. schleiferi, S. coagulans, S. pseudintermedius* ve *S. aureus*'ta metisilin direnci belgelenmiştir (Ozaki vd., 2003; Duquette ve Nuttall, 2004; Roberts vd., 2005; Weese vd., 2005; Morris vd., 2006; Griffeth vd., 2008; Hanselman vd., 2008; Morris vd., 2010; Weiss vd., 2013; Costa vd., 2021; Kim vd., 2025). Metisiline dirençli *S. coagulans* (MRSC) ve *S. schleiferi* (MRSS)

varlığı ise ilk kez 2003 yılında piyodermalı köpeklerde tespit edilmiştir (Frank vd., 2003).

Metisilin direncinden sorumlu olan PBP2a, *mec* geni tarafından kodlanan alternatif bir transpeptidazdır. Bu enzim, diğer intrinsik PBP'ler için inhibitör olan β-laktam konsantrasyonlarında hücre duvarı sentezine katılmakta, böylelikle *Staphylococcus* türlerine, neredeyse tüm β-laktam sınıflarına karşı geniş spektrumlu direnç sağlamaktadır (Peacock ve Paterson, 2015; Koulenti vd., 2019). Metisiline dirençli mikroorganizmalar; florokinolonlar, makrolidler, tetrasiklinler, sülfonamidler, aminoglikozidler, linkozamidler, kloramfenikol ve rifampisin gibi diğer ilaçlara ve ilaç sınıflarına karşı eş direnç ve çoklu ilaç direnci (MDR) de gösterebilmektedir (Kadlec ve Schwarz, 2012; Sykes vd., 2014).

Günümüzde; *mecA, mecB, mecC* ve *mecD* olmak üzere dört *mec* geni bilinmektedir. *mecD* geninin varlığı *Macrococcus caseolyticus*'ta (eski adıyla *Staphylococcus caseolyticus*) gösterilirken; *mecA, mecB* ve *mecC* genlerinin varlığı çeşitli *Staphylococcus* türlerinde ortaya konulmuştur (Kloos vd., 1998; Shore vd., 2011; Schwendener vd., 2017; Becker vd., 2018; Karahan Duran, 2024).

mecA geni, farklı *Staphylococcus* türleri arasında aktarılabilen 21-67 kb'lık hareketli bir genetik unsur olan *Staphylococcus* kaset kromozom *mec'*de (SCC*mec*) bulunur (Hanssen ve Ericson Sollid, 2006; Frank ve Loeffler, 2012). Günümüzde *mec* geni ve SCC*mec* elemanının hareketliliğinden sorumlu *ccr* geninin farklılıklarına göre tip I-tip XIII olmak üzere farklı SCC*mec* tipleri ve subtipleri bilinmektedir (Baig vd., 2018). *S. coagulans*'ta SCC*mec* IIIa, IV, IVa, V, Vc ve VII; *S. schleiferi'*de ise *SCCmec* V ve VII varlığı bildirilmiştir (Roberts vd., 2005; Diaz-Campos, 2012; Chanchaithong vd., 2014; Lee vd., 2019; Lee vd., 2023; Teixeira vd., 2023; Horsman vd., 2025). Yapılan çeşitli çalışmalar; SCC*mec*'in köpek *S. pseudintermedius* ve *S. schleiferi* suşları arasında ve bu suşlardan da insan *Staphylococcus capitis* ve *S. aureus* suşlarına aktarıldığını kanıtlamıştır (Rossi vd., 2017; Rossi vd., 2019).

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical Laboratory Standards Institute, CLSI) *S. schleiferi* ve *S. coagulans*'ta metisilin direncinin fenotipik olarak tespit edilmesi için oksasilin ile disk difüzyon ve/veya minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) testlerini önermektedir (CLSI, 2024; 2025). Diğer alternatif testler arasında PBP2a sentezinden sorumlu *mecA* geninin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ile saptanması ve PBP2a antijenini saptayan lateks aglütinasyon testi bulunmaktadır (Huse vd., 2018; González-Domínguez vd., 2020; Burke ve Santoro, 2023). PZR, metisilin direnci ile ilgili genetik bilgi sağlamaktadır. Ancak *mecA* geni varlığının daima fenotipik metisilin direnci ile sonuçlanmayabileceği; oksasiline duyarlı *S. schleiferi* ve *S. coagulans* izolatlarının da *mecA* genini bulundurabildiği bilinmektedir (Kania vd., 2004; Noh, 2021). Benzer şekilde, *mecA* geni yokluğunun da izolatlarda her zaman fenotipik metisilin duyarlılığı ile sonuçlanmayabileceği bildirilmektedir (Misic vd., 2016). Bu sebeple metisilin direncinin saptanması için konvansiyonel ve moleküler yöntemlerin birlikte kullanılması gerekmektedir (Cain vd., 2011a; Merchant vd., 2016).

1.6. Tek Sağlık Yaklaşımı

Tek Sağlık yaklaşımı; insanlar, hayvanlar, bitkiler ve bunların ortak çevreleri arasındaki ilişkileri göz önünde bulundurarak optimal sağlık sonuçlarına ulaşmayı amaçlayan, işbirlikçi ve disiplinler arası bir yaklaşımdır (King vd., 2008; King, 2014). Bu kavram, insan, hayvan ve ekosistem sağlığının iç içe olduğunu ve sağlık sorunlarını etkili bir şekilde ele almak için multisektörel bir yaklaşım gerektiğini savunmaktadır (So vd., 2015; Cella vd., 2023). Bu bağlamda, zoonotik infeksiyonlar ve zoonotik patojenler tarafından insanlar arasında yayılan antimikrobiyal direncin Tek Sağlık yaklaşımı ile ele alınması gerekmektedir (Dafale vd., 2020). Bu yaklaşımın; sürveyansı artıracağı, zoonotik hastalık bulaşma risklerini azaltacağı ve antibiyotiklerin etkinliğini koruyarak gelecek nesiller için kullanılabilirliğini sağlayacağı düşünülmektedir (Carlet vd., 2012; Samples vd., 2025).

Kedi ve köpekler başta olmak üzere evcil hayvanlar, geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlarla yaygın olarak tedavi edilmektedir. İnsanlarla aralarındaki doğrudan veya dolaylı temas, bu hayvanların potansiyel antimikrobiyal direnç

rezervuarları olarak kabul edilmesine neden olmaktadır (Guardabassi vd., 2004; Lloyd, 2007; Bourély vd., 2019; Lai vd., 2022). Çeşitli raporlarda, kedi ve köpeklerde antibiyotiğe dirençli bakterilerin sahiplerine ve veteriner personeline bulaştığı veya tam tersi olduğu yani bu etkenlerin humanoz ve zoonoz karakterde olduğu tespit edilmiştir (Anderson vd., 2008; Boost vd., 2008; Morgan, 2008; Heller vd., 2010). Benzer şekilde, *S. schleiferi* ve *S. coagulans* da zoonotik potansiyele sahip olup; bu mikroorganizmaların sebep olduğu infeksiyonların etkili yönetimi için Tek Sağlık perspektifinden ele alınmaları gerekmektedir (Chanchaithong vd., 2014; Jindal vd., 2015; Yarbrough vd., 2017; Nguyen vd., 2023; Kitano vd., 2025).

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Materyal

2.1.1. Hayvanların Seçimi ve Örneklerin Toplanması

Sunulan Tez çalışması kapsamında kullanılan örnekler; Temmuz 2024-Ocak 2025 tarihleri arasında Afyonkarahisar ve çevre illerdeki veteriner kliniklerinde otitis eksterna ve/veya piyoderma teşhisi konulmuş, farklı tür, ırk, yaş ve cinsiyetteki, son 10 gün içerisinde sistemik ya da topikal antibiyotik sağaltımı uygulanmamış kedi ve köpeklerden sağlandı. Bu doğrultuda, sekiz farklı ildeki 23 farklı veteriner kliniğine başvuran; otitis eksternalı 50 kediye ait 100 kulak sıvabı ve 32 köpeğe ait 64 kulak sıvabı ile, piyodermalı 16 kedi ve dokuz köpeğe ait 25 deri sıvabı olmak üzere toplam 189 sürüntü örneği toplandı. Örneklerin illere göre dağılımı, elde edildikleri hayvan türü ve infeksiyon türü Çizelge 2.1'de verilmiştir.

Örneklerin sağlanacağı klinikler; numunelerin mikrobiyolojik kriterlere uygun alınması ve infekte hayvanlara ait anamnez bilgilerinin elde edilmesi amacıyla gerekli form ve belgelerle bilgilendirildi. Örneklemeler, klinisyen Veteriner Hekimlerce yapıldı. Bu doğrultuda; deride kaşıntı, alopesi, eritem, papül, püstül, fistül, kabuklanma, nodül, deride hiperpigmentasyon/hipopigmentasyon gibi şikayetlerle pet kliniklerine getirilmiş ve klinisyen Veteriner Hekimlerce piyoderma teşhisi konulmuş hayvanlardan deri sıvapları toplandı. İlk olarak, lezyonlu bölgenin etrafı %70'lik alkol ile temizlendi. Ardından, steril sıvap ile lezyonlu bölgeye en az beş saniye basınç uygulanarak ve sıvap lezyonlu bölgede 360° döndürülerek, aseptik koşullarda birer sıvap örneği alındı. Benzer şekilde; başı sallama, en az bir kulakta kaşıntı, ağrı, hassasiyet, seruminöz ve kötü kokulu akıntı, kulak kepçesinde veya kulak kanalında ekskoriasyonlar, eritem, kabuklanma ve ödem gibi şikayetlerle kliniğe getirilmiş ve klinisyen Veteriner Hekimler tarafından otitis eksterna teşhisi konulmuş hayvanlardan örneklemeler yapıldı. Bu amaçla; kulak kepçesinin içbükey yüzü %70'lik alkol ile temizlendi. Ardından steril sıvaplar kulak kanalı içerisinde 360° döndürülerek ve bölgeye en az beş saniye basınç

uygulanarak, aseptik koşullarda, her iki kulak kanalından ayrı ayrı iki sürüntü örneği alındı.

Alınan örnekler aseptik koşullarda Stuart Transport Medium'a aktarıldı. Ardından hayvanlara ait anamnez bilgileri (tür, ırk, yaş, cinsiyet vd.) ile birlikte soğuk zincirde aynı gün kargoya verildi veya doğrudan Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ulaştırıldı.

Çizelge 2.1: Örneklerin illere göre dağılımı, elde edildikleri hayvan türü ve infeksiyon türü.

Örnekleme Yapılan İller	Örnekleme Yapılan Hayvan Sayısı (n)							
	Kedi				Köpek			
	OE	P	OE+P	Toplam	OE	P	OE+P	Toplam
Afyonkarahisar (8 Farklı Klinik)	34	5	4	43	7	1	1	9
Kocaeli (3 Farklı Klinik)	4	3	-	7	13	2	-	15
Eskişehir (4 Farklı Klinik)	2	4	-	6	4	4	-	8
Uşak (4 Farklı Klinik)	5	-	-	5	1	-	1	2
İzmir	-	-	-	-	3	-	-	3
Kütahya	1	-	-	1	-	-	-	-
Antalya	-	-	-	-	1	-	-	1
Bursa	-	-	-	-	1	-	-	1
Toplam	46	12	4	62	30	7	2	39

OE: Otitis eksternalı hayvan sayısı; P: Piyodermalı hayvan sayısı; OE+P: Otitis eksterna ve piyoderma olguları birlikte seyreden hayvan sayısı

2.1.2. Kontrol Suşları

Yapılan test ve uygulamalarda; *S. aureus* ATCC 43300 (MRSA; *mecA* geni pozitif), *S. aureus* ATCC 25923 (MSSA; *mecA* geni negatif), *S. aureus* ATCC 49775 (*pvl* geni pozitif), *E. coli* ATCC 25922 (üreaz negatif) referans suşları ve Bern Üniversitesi, Veteriner Bakteriyoloji Enstitüsü, Moleküler Bakteriyel Epidemiyoloji ve İnfeksiyöz Hastalıklar Bölümü (İsviçre) Başkanı Prof. Dr. Vincent PERRETEN tarafından sağlanan ve Tez çalışması kapsamında sekans analizi ile doğrulanan *S. schleiferi* subsp. *coagulans* PSK 133 (*nuc* geni pozitif) suşu kullanıldı.

2.1.3. Besiyerleri, Solüsyonlar, Çözeltiler ve Antibiyotik Diskleri

Tez çalışmasında; örneklerin toplanması, bakterilerin izolasyonu, biyokimyasal testlerin ve antibiyotik duyarlılık testlerinin gerçekleştirilmesi ve izole edilen izolatların aktivasyonu amacıyla Stuart Transport Medium (Lp Italiana Spa, İtalya), Columbia Kanlı Agar (Columbia Blood Agar, CBA, Oxoid, İngiltere), kristal viyole ve sodyum klorür (NaCl) içermeyen MacConkey Agar (MC, Condalab, İspanya), Beyin Kalp İnfüzyon Broth (Brain Heart Infusion Broth, BHIB, Condalab, İspanya), Mueller Hinton Agar (MHA, Condalab, İspanya), Tryptic Soy Agar (TSA, Biokar Diagnostics, Fransa), Tryptic Soy Broth (TSB, Condalab, İspanya), Urea Agar Base (Christensen) + Bacteriological Agar ISO (Condalab, İspanya) ve steril gliserin (Tekkim, Türkiye) kullanıldı. Kullanılan tüm besiyerleri üretici firma talimatlarına uygun olarak hazırlandı.

Gram boyama amacıyla %0,9'luk fizyolojik tuzlu su ve ticari Gram boyama seti (Merck, Almanya) kullanıldı. Katalaz testlerini gerçekleştirmek amacıyla %3'lük H_2O_2 (Merck, Almanya) çözeltisinden; koagulaz testlerini gerçekleştirmek amacıyla EDTA'lı tavşan plazmasından (BD BBL^{TM}, ABD) yararlanıldı.

Antibiyotik duyarlılık testlerinde; oksasilin (1 µg), penisilin (10 U), sefpodoksim (10 µg), eritromisin (15 µg), gentamisin (10 µg), klindamisin (2 µg), klaritromisin (15 µg), azitromisin (15 µg), rifampin (5 µg), enrofloksasin (5 µg), marbofloksasin (5 µg), siprofloksasin (5 µg), kloramfenikol (30 µg), tetrasiklin (30 µg), doksisiklin (30 µg) ve

trimetoprim-sülfametoksazol (1,25/23,75 µg) (Bioanalyse, Türkiye) antibiyotik diskleri kullanıldı.

2.1.4. Polimeraz Zincir Reaksiyonlarında (PZR) Kullanılan Malzemeler

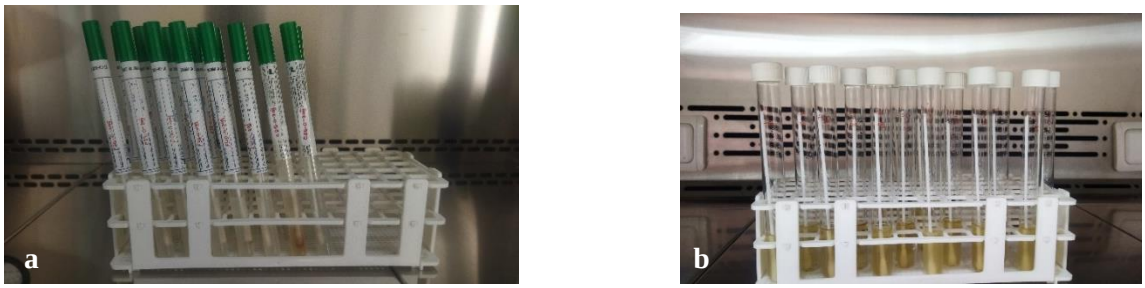
Polimeraz zincir reaksiyonlarının gerçekleştirilmesi ve sonuçların jel elektroforez ile değerlendirilmesi amacıyla; Tris-asetat EDTA Buffer 10X (10X TAE Buffer, Grisp, Portekiz), ethidium bromid solüsyonu (AppliChem, Almanya), agaroz (GeneOn, Almanya), primerler (Microsynth, İsviçre), Taq DNA polimeraz 2X Master Mix RED (Ampliqon, Danimarka), $MgCI_2$ (Thermo Scientific, Hollanda), 100 bp DNA ladder (Grisp, Portekiz), gel loading dye (6X) (SNP, Türkiye), vorteks (Ika, Almanya), soğutmalı santrifüj (Sigma, Almanya), hassas terazi (Ohaus-Pioneer, İsviçre), thermal cycler (BioCycler TC-S, Almanya), elektroforez güç kaynağı (Thermo Scientific, ABD), horizontal elektroforez tankı (Thermo EC Midicell Primo EC 330, ABD) ve UV-transilluminatör (Vilber Lourmat, Avustralya) kullanıldı.

2.2. Metot

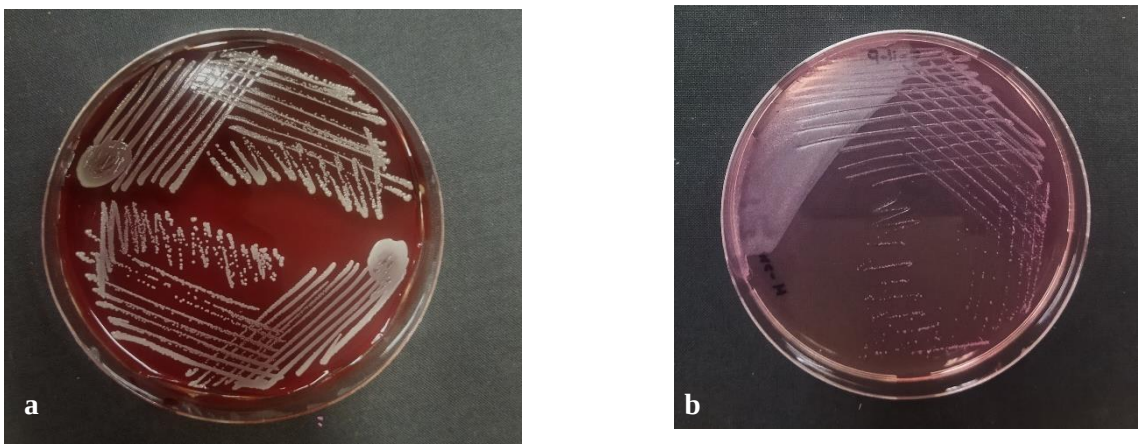
2.2.1. Örneklerden *Staphylococcus* Türlerinin İzolasyonu

Soğuk zincirde laboratuvara ulaştırılan sıvap örnekleri aynı gün içerisinde işleme alındı. Sıvapların her biri ön zenginleştirme amacıyla BHIB'ye aktarıldı ve 37 °C'de, aerobik koşullarda 24 saat inkübe edildi (Fotoğraf 2.1).

Her bir brothtan, %7 koyun kanlı CBA ile kristal viyole ve sodyum klorür içermeyen MC agarlara ekimler yapıldı. Petriler 37 °C'de, aerobik koşullarda, 24-48 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda, petriler üzerinde ekim hattında en az beş koloni üremiş örnekler değerlendirmeye alındı. Koloniler makroskobik ve mikroskobik morfolojileri yönünden incelendi. Kanlı agarda pigmentli/pigmentsiz, hemoliz pozitif/negatif ve -S tipli morfolojiye sahip koloniler ile MC'de soluk pembe renkli morfolojiye sahip kolonilere (Fotoğraf 2.2) Gram boyama yapıldı.

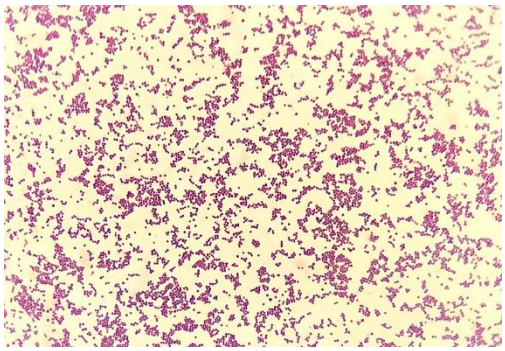


Fotoğraf 2.1: İnfekte hayvanlardan toplanan ve BHIB'de ön zenginleştirmesi yapılan sıvaplar (a) İnfekte hayvanlardan toplanan sıvaplar, (b) BHIB'de ön zenginleştirme yapılan sıvaplar.



Fotoğraf 2.2: *Staphylococcus* şüpheli izolatların CBA ile kristal viyole ve NaCl içermeyen MC agardaki makroskobik morfolojileri. (a) İki farklı *Staphylococcus* şüpheli izolatın CBA'daki makroskobik morfolojisi; (b) Kristal viyole ve NaCl içermeyen MC agarda üreyen soluk pembe renkli *Staphylococcus* şüpheli koloniler.

Mikroskobik bakıda Gram pozitif kok şeklinde morfolojiye sahip (Fotoğraf 2.3) izolatlara lamda katalaz testi yapıldı. Bu amaçla; steril lam üzerine alınan bir damla %3'lük H_2O_2 çözeltisi ile şüpheli bir adet koloni süspanse edildi. Gaz oluşumuna (köpürme) neden olan koloniler katalaz pozitif olarak değerlendirildi (Fotoğraf 2.4). Katalaz pozitif reaksiyon gösteren izolatlar *Staphylococcus* spp. şüpheli olarak değerlendirilerek, daha sonraki testlerde kullanılmak üzere %15 gliserin içeren Tryptic Soy Broth (GTSB) içerisinde -20 °C'de saklandı.



Fotoğraf 2.3: *Staphylococcus* şüpheli kolonilerin x100'lük objektifteki mikroskobik morfolojisi.

Fotoğraf 2.4: Katalaz testi (-: negatif reaksiyon, +: pozitif reaksiyon).

2.2.2. Örneklerden *S. schleiferi* ve *S. coagulans* İdentifikasyonu

2.2.2.1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

2.2.2.1.1. DNA Ekstraksiyonu

Staphylococcus spp. şüpheli olarak -20 °C'de saklanan izolatlar ile kontrol suşlarından DNA ekstraksiyonu, kaynatma yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Bu amaçla; TSA'da aktive edilen bakterilere ait taze ve saf kolonilerinden birer adet seçilerek, DNaz-RNaz içermeyen ependorflar içerisinde, 500 µl (mikrolitre) steril distile su ile süspanse edildi. İçerisinde bakteri süspansiyonu bulunan ependorflar, sıcaklığı 100 ºC'ye erişen su içerisinde 10 dakika kaynatıldıktan sonra soğumaya bırakıldı. Ardından soğuyan süspansiyonlar 10 000 rpm'de (9 167 g) 5 dakika santrifüj edildi. Bakteriyel DNA içeren her bir süpernatanttan 300 µl alınarak DNaz-RNaz içermeyen ependorflara

aktarıldı. Ardından PZR protokollerinde kullanılmak üzere -20 °C'de saklandı (Garipcin ve Seker, 2015; Gezgen ve Seker, 2016).

2.2.2.1.2. Amplifikasyon Koşulları

2.2.2.1.2.1. Cins Spesifik PZR

Konvansiyonel metotlarla *Staphylococcus* şüpheli olarak değerlendirilen izolatlar, *Staphylococcus* spesifik 16S rDNA primerlerinin kullanıldığı PZR protokolü uygulanarak cins bazında doğrulandı (Strommenger vd., 2003). Bu amaçla kullanılan primerlere ait nükleotit sekansları Çizelge 2.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.2: 16S rDNA genini hedef alan primerlere ait nükleotit dizileri ve bant büyüklükleri.

Gen		Nükleotit Dizisi (5'-3')	PZR Ürününün Uzunluğu	Kaynak
16S rDNA	Forward	CAG CTC GTG TCG TGA GAT GT	420 bp	(Strommenger vd., 2003)
	Reverse	AAT CAT TTG TCC CAC CTT CG		

Şüpheli izolatlarda 16S rDNA geninin tespit edilmesi amacıyla, final hacmi 25 µL olacak şekilde PZR karışımı hazırlandı. Hazırlanan karışım, her bir örnek için 20'şer µL olacak şekilde RNaz ve DNaz içermeyen 0,2 ml'lik mini PZR tüplerine dağıtıldı. Ardından her bir örneğe ait mini tüpe, ilgili örneğin DNA'sından 5 µl eklendi. PZR karışımını oluşturan bileşenler ve miktarları Çizelge 2.3'te verilmiştir.

Hazırlanan mini tüpler termal döngüleme cihazına yerleştirilerek Çizelge 2.4'te verilen koşullarda amplifiye edildi. Amplifikasyon işlemi sonrasında, 1x TAE ile %1'lik agaroz jel hazırlandı ve ethidium bromid (5 µl/ml) ile boyandı. Ardından amplikonlar jele yüklenerek 80 volt sabit akımda 60 dakika elektroforeze tabi tutuldu. Elektroforez sonucunda, 16S rDNA genine ait 420 bp büyüklüğündeki bantlar UV-transilluminatörde görüntülendi.

Çizelge 2.3: 16S rDNA geni için hazırlanan PZR karışımının bileşenleri.

PZR Bileşenleri	Miktar
Mastermiks	12,5 µl
$MgCl_2$	0,75 µl
16S rDNA-Forward primer (10 pmol)	1 µl
16S rDNA-Reverse primer (10 pmol)	1 µl
Steril distile su	4,75 µl
Kalıp DNA	5 µl

Çizelge 2.4: 16S rDNA geni için kullanılan amplifikasyon koşulları.

Basamak	Döngü Sayısı	Sıcaklık	Süre
Ön denatürasyon	1	94 ^{o}C	4 dk
Denatürasyon		94 ^{o}C	30 sn
Primer bağlanması	35	57,5 ^{o}C	30 sn
Uzama		72 ^{o}C	40 sn
Son uzama	1	70 ^{o}C	10 dk

dk: dakika; sn: saniye

2.2.2.1.2.2. Tür Spesifik PZR

Staphylococcus cinsine ait olduğu kesinleştirilen izolatların tür düzeyinde identifikasyonunda *S. schleiferi* ve *S. coagulans* tür spesifik *nuc* geni primerlerinin (Çizelge 2.5) kullanıldığı PZR protokolü uygulandı (Sasaki vd., 2010). Nonspesifik bant oluşumunu önlemek amacıyla, Sasaki vd. (2010) tarafından 56 ^{o}C olarak önerilen bağlanma ısısı, bu Tez çalışmasında 54 ^{o}C'ye düşürüldü.

nuc geninin tespit edilmesi amacıyla, final hacmi 50 µl olacak şekilde PZR karışımı hazırlandı. Hazırlanan karışım, her bir örnek için 48'er µl olacak şekilde RNaz ve DNaz içermeyen 0,2 ml'lik mini PZR tüplerine dağıtıldı. Ardından her bir örneğe ait mini tüpe, ilgili örneğin DNA'sından 2 µl eklendi. PZR karışımını oluşturan bileşenler ve miktarları Çizelge 2.6'da verilmiştir.

Çizelge 2.5: *nuc* genini hedef alan primerlere ait nükleotit dizileri ve bant büyüklükleri.

Gen		Nükleotit Dizisi (5'-3')	PZR Ürününün Uzunluğu	Kaynak
nuc	Forward	AAT GGC TAC AAT GAT AAT CAC TAA	526 bp	(Sasaki vd., 2010)
	Reverse	CAT ATC TGT CTT TCG GCG CG		

Çizelge 2.6: *nuc* geni için hazırlanan PZR karışımının bileşenleri.

PZR Bileşenleri	Miktar
Mastermiks	12,5 µl
$MgCl_2$	0,75 µl
sch-*nuc* Forward primer (10 pmol)	1 µl
sch-*nuc* Reverse primer (10 pmol)	1 µl
Steril distile su	32,75 µl
Kalıp DNA	2 µl

Hazırlanan karışımlar Çizelge 2.7‘de verilen koşullarda amplifiye edildi. Sonrasında 1x TAE ile %1’lik agaroz jel hazırlandı ve ethidium bromid (5 µl/ml) ile boyandı. Amplikonlar jele yüklenerek 80 volt sabit akımda 60 dakika elektroforeze tabi tutuldu. *nuc* genine ait 526 bp büyüklüğündeki bantlar UV-transilluminatörde görüntülendi.

Çizelge 2.7: *nuc* geni için kullanılan amplifikasyon koşulları.

Basamak	Döngü Sayısı	Sıcaklık	Süre
Ön denatürasyon	1	95 ºC	2 dk
Denatürasyon		95 ºC	30 sn
Primer bağlanması	30	54 ºC	35 sn
Uzama		72 ºC	1 dk
Son uzama	1	72 ºC	2 dk

dk: dakika; sn: saniye

2.2.2.2. Biyokimyasal Testler

PZR reaksiyonları sonucunda *S. schleiferi* ve/veya *S. coagulans* olarak identifiye edilen izolatların ayrımı amacıyla ilk olarak literatürde önerildiği gibi biyokimyasal testlere başvuruldu. Bu amaçla, izolatlara üreaz testi, tavşan plazması ile lamda ve tüpte koagulaz testleri uygulandı.

2.2.2.2.1. Üreaz Testi

Şüpheli izolatların üreaz aktivitesini değerlendirmek amacıyla; izolatların TSA'da aktive edilen taze ve saf kültürlerinden birer koloni alındı. Ardından TSB'de aerobik koşullarda 37 ^{o}C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda iğne uçlu öze yardımı ile sıvı kültürden alınarak Christensen üre agara ekimler yapıldı. Ekimin ardından tüpler 35±2 °C'de, 24 saat-beş gün boyunca, aerobik koşullarda inkübe edildi. Tüpler, renk değişimi bakımından her gün değerlendirildi. Ürenin hidrolizi sonucu açığa çıkan amonyağın ortamı alkalileştirmesi ve besiyerinin açık turuncu rengini pembeye dönüştürmesi pozitif reaksiyon olarak değerlendirildi. Renk değişimi olmaması ise negatif reaksiyon kabul edildi.

2.2.2.2.2. Lamda Koagulaz Testi

Liyofilize EDTA'lı tavşan plazması, üretici firma talimatlarına göre steril distile su ile sulandırıldı. Ardından birer damla tavşan plazması ile şüpheli izolatlara ait birer koloni steril lam üzerinde süspanse edildi. Makroskobik olarak 5-10 saniye içerisinde kümelenme oluşumu gösteren izolatlar bağlı koagulaz pozitif olarak değerlendirilirken; kümelenme gözlemlenmeyen izolatlar bağlı koagulaz negatif olarak değerlendirildi.

2.2.2.2.3. Tüpte Koagulaz Testi

Sulandırılmış EDTA'lı tavşan plazması, 0,5'er ml olacak şekilde steril cam tüplere dağıtıldı. Şüpheli izolatların taze sıvı kültürlerinden 0,1'er ml alınarak EDTA'lı tavşan plazması içeren tüplere eklendi. Ardından tüpler 37 °C'de aerobik inkübasyona

bırakıldı. Tüplerde pıhtı oluşumu ilk dört saatte, saat başı değerlendirildi. İnkübasyon sonunda tüplerde pıhtı oluşması, pozitif reaksiyon olarak değerlendirildi. İlk dört saatte pıhtı oluşumu gözlemlenmeyen tüplerin inkübasyonuna devam edildi. 24 saat sonunda pıhtı oluşumu göstermeyen tüpler, serbest koagulaz negatif olarak değerlendirildi.

2.2.2.3. Sekans Analizi

Konvansiyonel PZR ve biyokimyasal testlerin, eskiden iki alt tür olarak değerlendirilen *S. schleiferi* ve *S. coagulans*'ı ayırt etmede yetersiz kalması nedeniyle, şüpheli izolatların ayrımı amacıyla sekans analizi için hizmet alımı yapıldı. Bu amaçla; PZR protokolünde kullanılan *nuc* spesifik amplikonlardan 40'ar µl ve *nuc* spesifik primerlerden (forward ve reverse) 20'şer µl, RNaz ve DNaz içermeyen 0,2 ml'lik mini PZR tüpleri içerisinde özel bir firmaya (Microsynth, İsviçre) gönderildi. Firma tarafından saflaştırmayı takiben amplikonlara çift yön Sanger sekans analizi uygulandı. Sekans analizi sonucunda elde edilen, her bir izolata ait forward ve reverse nükleotit dizileri Sequencher 5.4.6 (Gene Codes Corporation, Ann Arbor, ABD) programı kullanılarak birleştirildi. Elde edilen diziler BLAST veri tabanında incelenerek gen bankası ile karşılaştırıldı.

2.2.3. *S. schleiferi* ve *S. coagulans* İzolatlarında *mecA* ve *pvl* Genlerinin Varlığının Araştırılması

S. schleiferi ve *S. coagulans* izolatlarında *mecA* genine spesifik primerler ve PVL toksin genine (*LukS*-PV ve *LukF*-PV) spesifik primerlerin kullanıldığı PZR protokolleri uygulandı (Lina vd., 1999; Choi vd., 2003). Çalışmada kullanılan *mecA* ve *pvl* geni primerlerine ait nükleotit sekansları Çizelge 2.8'de verilmiştir.

İdentifikasyonu tamamlanan izolatlarda *mecA* ve *pvl* genlerinin araştırılması amacıyla, final hacimleri 25'er µl olacak şekilde iki farklı PZR karışımı hazırlandı. Hazırlanan karışımlar, her bir örnek için 20'şer µl olacak şekilde RNaz ve DNaz içermeyen 0,2 ml'lik mini PZR tüplerine dağıtıldı. Ardından her bir örneğe ait mini

tüpe, ilgili örneğin DNA'sından 5 µl eklendi. PZR karışımlarını oluşturan bileşenler ve miktarları Çizelge 2.9'da verilmiştir.

Çizelge 2.8: *mecA* ve *pvl* genlerinin primerlerine ait nükleotit dizileri ve bant büyüklükleri.

Gen		Nükleotit Dizisi (5'-3')	PZR Ürününün Uzunluğu	Kaynak
mecA	Forward	CCT AGT AAA GCT CCG GAA	314 bp	(Choi vd., 2003)
	Reverse	CTA GTC CAT TCG GTC CA		
pvl	Forward	ATC ATT AGG TAA AAT GTC TGG ACA TGA TCC A	433 bp	(Lina vd., 1999)
	Reverse	GCA TCA AST GTA TTG GAT AGC AAA AGC		

Çizelge 2.9: *mecA* ve *pvl* genleri için hazırlanan PZR karışımının bileşenleri.

PZR Bileşenleri	Miktar	
	mecA	***pvl***
Mastermiks	12,5 µl	12,5 µl
$MgCl_2$	0,75 µl	0,75 µl
Forward primer (20 pmol)	1 µl	1 µl
Reverse primer (20 pmol)	1 µl	1 µl
Steril distile su	4,75 µl	4,75 µl
Kalıp DNA	5 µl	5 µl

Hazırlanan mini tüpler, termal döngüleme cihazına yerleştirilerek Çizelge 2.10'da verilen koşullarda amplifiye edildi. Amplifikasyon işlemi sonrasında, 1x TAE ile %1'lik agaroz jel hazırlandı ve ethidium bromid (5 µl/ml) ile boyandı. Ardından amplikonlar jele yüklenerek 80 volt sabit akımda 60 dakika elektroforeze tabi tutuldu. Elektroforez sonucunda, *mecA* genine ait 314 bp ve *pvl* genine ait 433 bp büyüklüğündeki bantlar UV-transilluminatörde görüntülendi.

Çizelge 2.10: *mecA* ve *pvl* genleri için kullanılan amplifikasyon koşulları.

Basamak	Döngü Sayısı		Sıcaklık		Süre	
	mecA	***pvl***	***mecA***	***pvl***	***mecA***	***pvl***
Ön denatürasyon	1	1	94 ºC	95 ºC	5 dk	5 dk
Denatürasyon			94 ºC	94 ºC	2 dk	1 dk
Primer bağlanması	35	30	57 ºC	62 ºC	2 dk	30 sn
Uzama			72 ºC	72 ºC	1 dk	1 dk
Son uzama	1	1	72 ºC	72 ºC	7 dk	5 dk

dk: dakika; sn: saniye

2.2.4. Fenotipik Metisilin Direncinin Araştırılması ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri

S. schleiferi ve *S. coagulans* izolatlarının Veteriner Hekimlikte otitis eksterna ve piyoderma infeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan çeşitli antibiyotiklere karşı gösterdiği duyarlılık/direnç profili, CLSI standartları doğrultuda gerçekleştirildi. Bu amaçla; oksasilin (1 µg), penisilin (10 U), eritromisin (15 µg), gentamisin (10 µg), klindamisin (2 µg), enrofloksasin (5 µg), marbofloksasin (5 µg), siprofloksasin (5 µg), rifampin (5 µg), kloramfenikol (30 µg), tetrasiklin (30 µg), doksisiklin (30 µg), trimetoprim-sülfametoksazol (1,25/23,75 µg), klaritromisin (15 µg), azitromisin (15 µg), ve sefpodoksim (10 µg) antibiyotik diskleri ile MHA'da Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi uygulandı (CLSI, 2024; 2025).

İdentifikasyonu tamamlanan ve -20 °C'de muhafaza edilen *S. schleiferi* ve *S. coagulans* izolatlarının TSA'ya pasajları yapılarak 37 °C'de 18-24 saat inkübe edildi. İnkubasyonun ardından besiyerindeki saf ve taze kolonilerden, birer koloni alınarak TSB'de süspanse edildi. 37 °C'de 24 saat inkübasyonun ardından, yoğunluğu McFarland No. 0,5'e göre ayarlanan taze sıvı kültürlerden steril pipetler yardımıyla 0,1 ml alınarak, MHA'a yayma ekimleri gerçekleştirildi. Ardından antibiyotik diskleri steril penset yardımıyla agar yüzeyine yerleştirildi. Petriler 35±2 °C'de, aerobik koşullarda, 16-18 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda elde edilen zon çapları milimetre (mm) cinsinden ölçüldü ve CLSI (2024; 2025) standartlarına göre yorumlandı. Bu doğrultuda,

test edilen mikroorganizmalar, çeşitli antibiyotik etken maddelere karşı dirençli (R), orta derecede duyarlı (I) ve duyarlı (S) olarak değerlendirildi.

İzolatlarda metisilin direncinin belirlenmesi amacıyla yine CLSI (2024; 2025) standartları kriter alındı. Antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda oksasilin (1 µg) diski etrafında zon çapı ≥ 18 mm olarak ölçülen izolatlar oksasiline (metisiline) duyarlı (S), zon çapı ≤ 17 mm olarak ölçülen izolatlar ise oksasiline dirençli (R) olarak değerlendirildi.

3. BULGULAR

3.1. İzolasyon Bulguları

Yapılan Tez çalışması kapsamında; Afyonkarahisar ve çevre illerdeki 23 farklı veteriner kliniğinde otitis eksterna ve/veya piyoderma teşhisi konulmuş 62 kedi ve 39 köpek olmak üzere toplam 101 infekte hayvandan 189 sürüntü örneği toplandı. İnfekte kedilerin dördü ve köpeklerin ikisinde otitis eksterna ve piyoderma olguları birlikte seyretmekte olup; bu hayvanlara ait hem kulak hem de deri sıvapları değerlendirmeye alındı. Numunelerin elde edildiği hayvan türü ve infeksiyon çeşidine göre dağılımı Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1: Numunelerin elde edildiği hayvan türü ve infeksiyon çeşidine göre dağılımı.

Hayvan Türü	**Numune Tipi (n)**		
	Kulak Sıvabı	**Deri Sıvabı**	**Toplam**
Kedi	100	16	116
Köpek	64	9	73
Toplam	164	25	189

Klasik ekim yöntemleri ve standart biyokimyasal testler sonucunda 101 infekte hayvana ait 189 sıvap örneğinden, 113 *Staphylococcus* spp. şüpheli izolat elde edildi. Bununla birlikte, sekiz hayvana ait (altısı köpek ve ikisi kedi olmak üzere) 11 adet kulak sıvabı ve kedi orijinli bir adet deri sıvabına ait petrilerde mikrobiyal üreme gözlemlenmedi.

3.2. PZR Bulguları

3.2.1. Cins Spesifik PZR Bulguları

Konvansiyonel metotlarla *Staphylococcus* spp. şüpheli olarak değerlendirilen 113 izolatın 111'i PZR sonucunda *Staphylococcus* spp. olarak doğrulandı. Böylelikle; 189 sıvap örneğinden *Staphylococcus* spp. izolasyon oranı toplamda %58,73 olarak

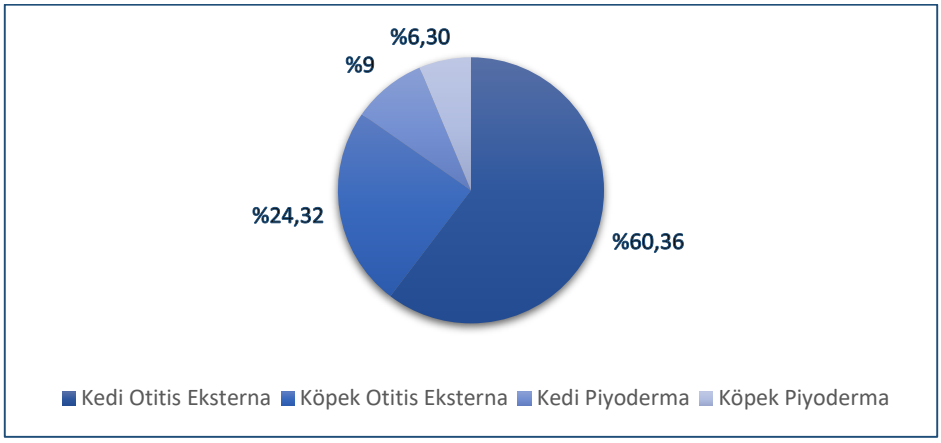
hesaplandı. *Staphylococcus* izolatlarının hayvan türü ve infeksiyon çeşidine göre izolasyon oranları Çizelge 3.2'de; dağılım oranları ise Grafik 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.2: PZR sonucunda *Staphylococcus* spp. olarak doğrulanan izolatların elde edildiği hayvan türü ve infeksiyon çeşidine göre izolasyon oranları.

Hayvan Türü	**Kedi**			**Köpek**		
İnfeksiyon Türü	OE	P	Toplam	OE	P	Toplam
İncelenen Sıvap Sayısı (n)	100	16	116	64	9	73
Staphylococcus İzolatı Sayısı (n)	67	10	77	27	7	34
İzolasyon Oranı (%)	%67	%62,50	%66,37	%42,18	%77,77	%46,57

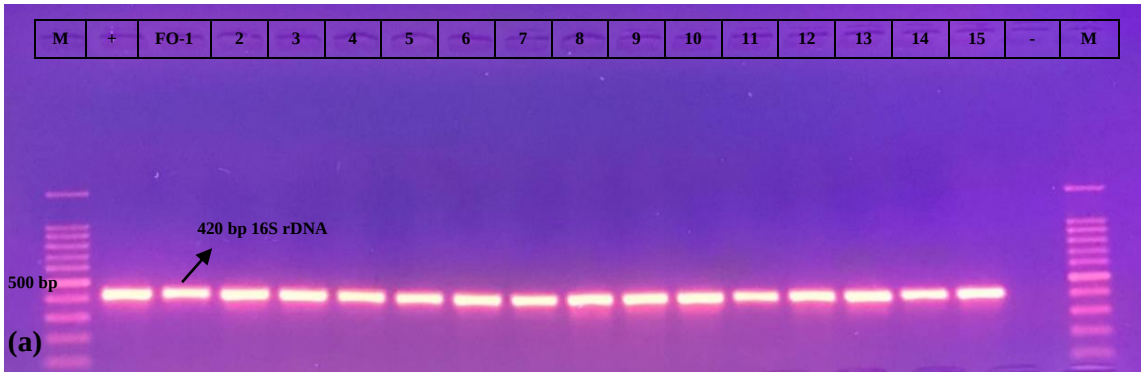
OE: Otitis eksterna; P: Piyoderma

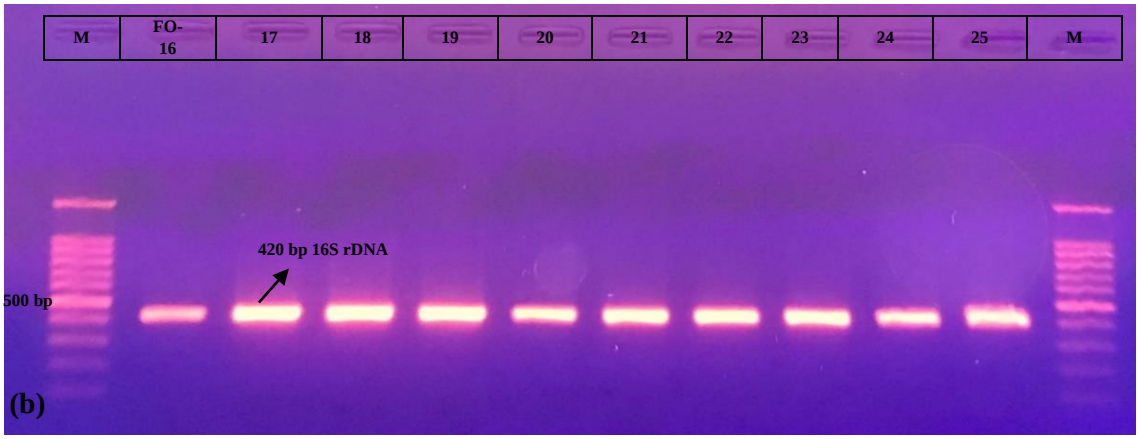
Otitis eksternalı 32 köpeğin 17'sine ait (%53,12) ve 50 kedinin 35'ine ait (%70) örneklerden en az bir *Staphylococcus* spp. izole edildi. Piyoderma olgularında ise dokuz köpeğin yedisine ait (%77,77) ve 16 kedinin dokuzuna ait (%56,25) örneklerden en az bir *Staphylococcus* spp. elde edildi.

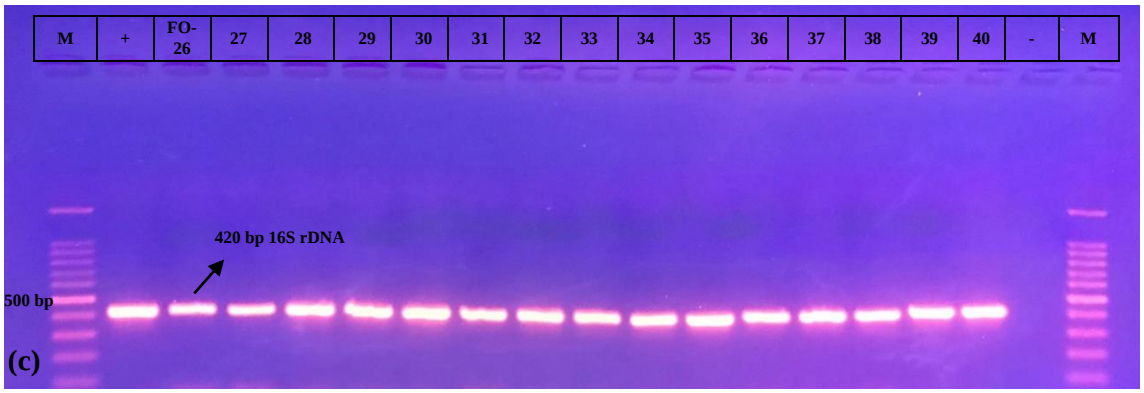


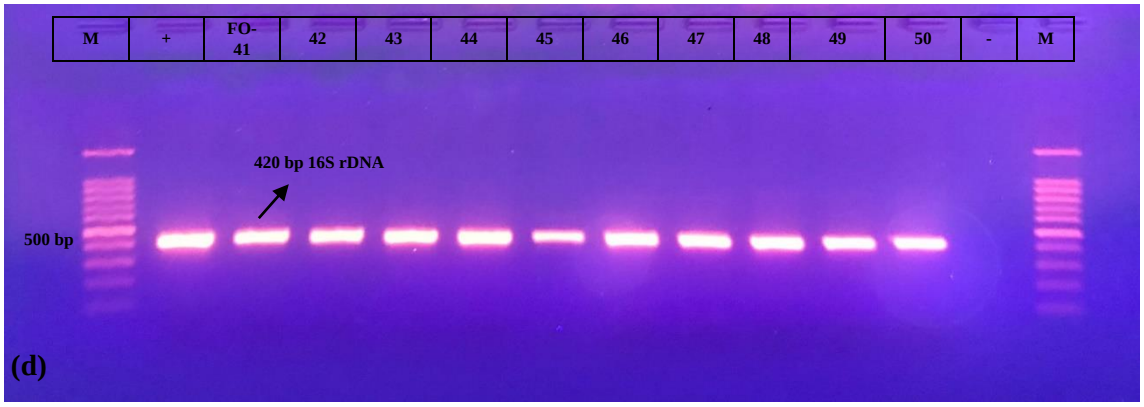
Grafik 3.1: *Staphylococcus* izolatlarının elde edildiği hayvan türü ve infeksiyon çeşidine göre dağılım oranları.

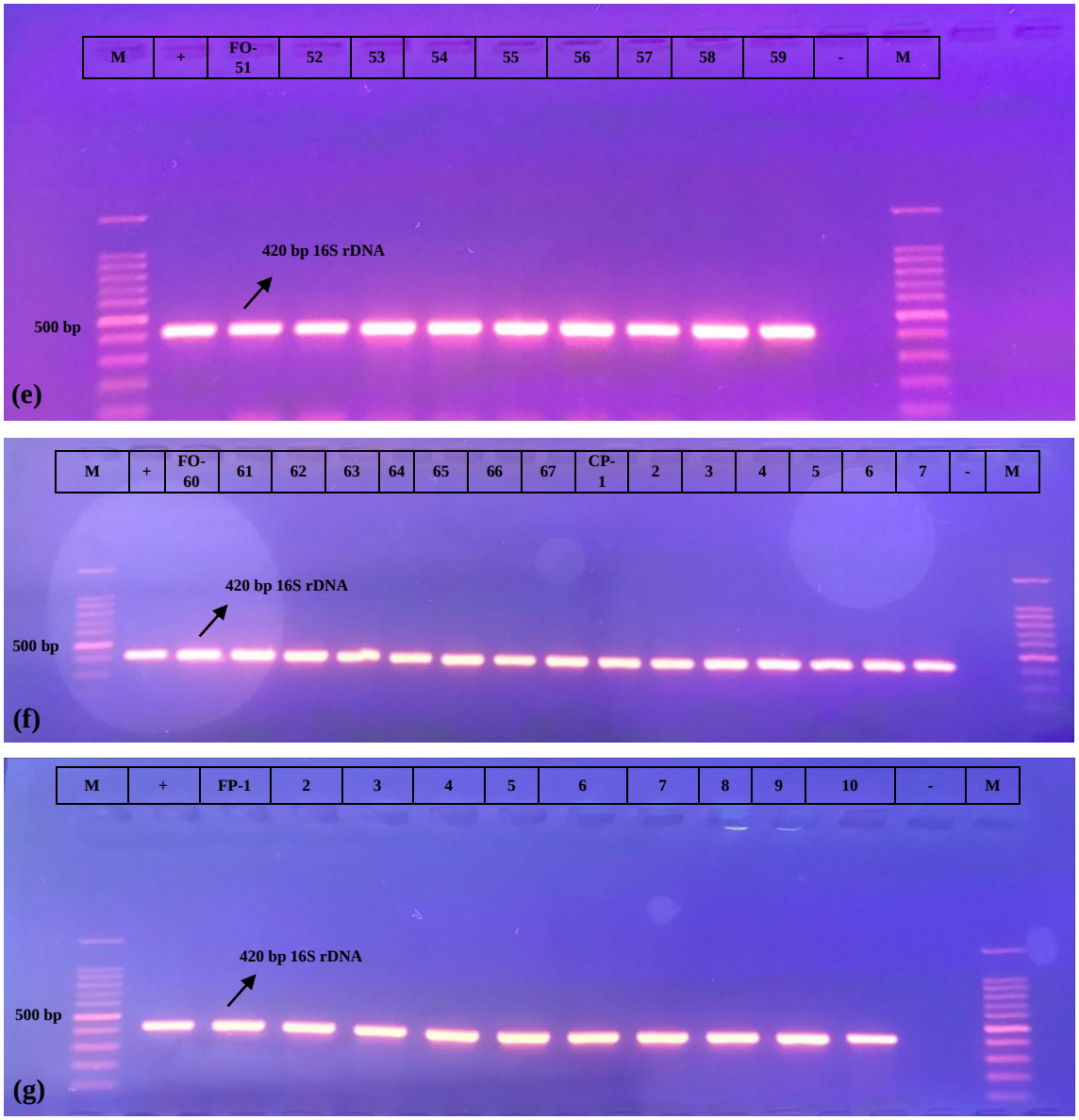
Elde edilen *Staphylococcus* spp. şüpheli izolatların 420 bp büyüklüğündeki 16S rDNA genine ait jel görüntüleri Fotoğraf 3.1 (a, b, c, d, e, f, g) ve Fotoğraf 3.2'de (a, b) verilmiştir.


M
+
FO-1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
-
M
420 bp 16S rDNA
500 bp
(a)

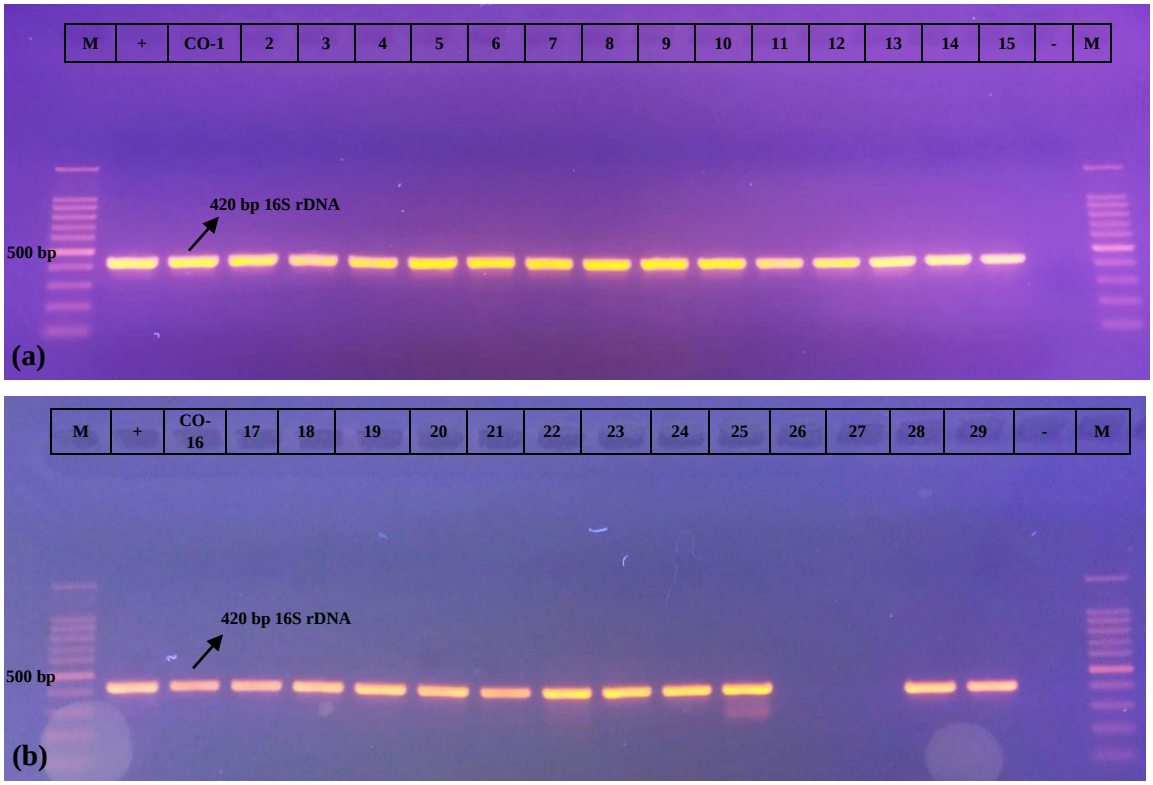

M
FO-16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
M
420 bp 16S rDNA
500 bp
(b)


M
+
FO-26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
-
M
420 bp 16S rDNA
500 bp
(c)


M
+
FO-41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
-
M
420 bp 16S rDNA
500 bp
(d)



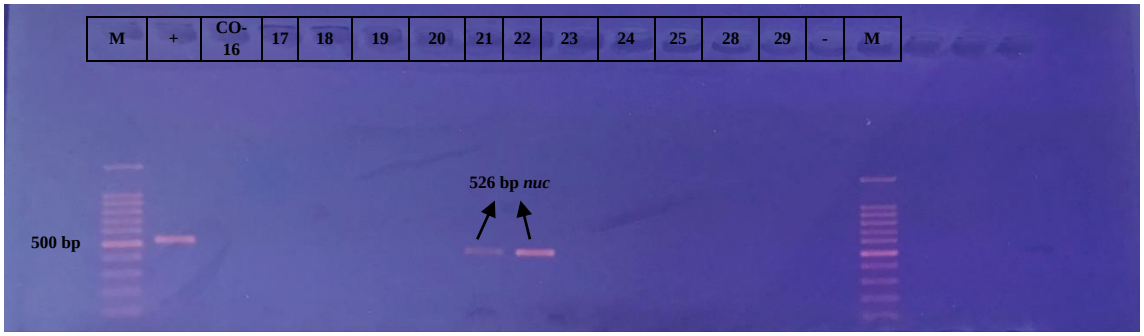
Fotoğraf 3.1: Otitis eksternalı kediler ile piyodermalı köpek ve kedilerden izole edilen *Staphylococcus* şüpheli izolatların 16S rDNA genine ait PZR bulguları. M: DNA ladder (100 bp); +: Pozitif kontrol (*S. schleiferi subsp. coagulans* PSK133); –: Negatif kontrol (steril distile su); (a–d) FO-1–67: Otitis eksternalı kedilerden elde edilen *Staphylococcus* test izolatları; (f) FO-60-67: Otitis eksternalı kedilerden elde edilen *Staphylococcus* test izolatları; (f) CP-1–7: Piyodermalı köpeklerden elde edilen *Staphylococcus* test izolatları; (g) FP-1–10: Piyodermalı kedilerden elde edilen *Staphylococcus* test izolatları.



Fotoğraf 3.2: Otitis eksternalı köpeklerden elde edilen *Staphylococcus* şüpheli izolatların 16S rDNA genine ait PZR bulguları. M: DNA ladder (100 bp); +: Pozitif kontrol (*S. schleiferi* subsp. *coagulans* PSK133); -: Negatif kontrol (Steril distile su); (a) CO-1–15: *Staphylococcus* test izolatları; (b) CO-16–25, 28–29: *Staphylococcus* test izolatları; 26–27: 16S rDNA negatif test izolatları.

3.2.2. Tür Spesifik PZR Bulguları

Staphylococcus cinsine ait olduğu netleştirilen 111 izolata uygulanan *S. schleiferi* ve *S. coagulans* tür spesifik *nuc* geni primerlerinin kullanıldığı PZR protokolleri sonucunda, izolatların %1,8'inin (n=2) *S. schleiferi* ve/veya *S. coagulans* olduğu tespit edildi. *S. schleiferi/S. coagulans* şüpheli izolatların 526 bp büyüklüğündeki *nuc* genine ait jel görüntüleri Fotoğraf 3.3'de verilmiştir.



Fotoğraf 3.3: *S. schleiferi/S. coagulans* şüpheli izolatların *nuc* genine ait PZR bulguları. M: DNA ladder (100 bp); +: Pozitif kontrol (*S. schleiferi* subsp. *coagulans* PSK133); -: Negatif kontrol (Steril distile su); CO-16-20, 23-29: Otitis eksternalı köpeklere ait *nuc* geni negatif *Staphylococcus* izolatları; 21, 22: Otitis eksternalı köpeklere ait *nuc* geni pozitif *S. schleiferi/S. coagulans* izolatları

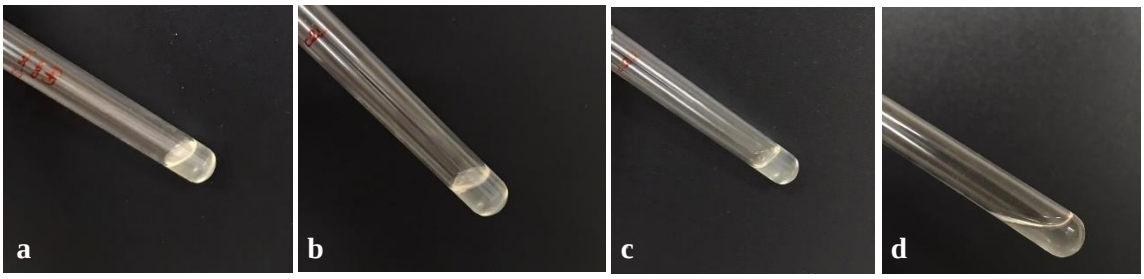
3.3. Biyokimyasal Test Bulguları

Biyokimyasal testler sonucunda; *S. schleiferi/S. coagulans* şüpheli izolatların her ikisinin de tüpte koagulaz ve üreaz pozitif özellik gösterdiği belirlendi. Bu sonuç, izolatların *S. coagulans* olduğu görüşünü güçlendirse de, lamda koagulaz testi iki izolat için farklı sonuçlar verdi. Koagulaz testi sonuçlarına ait görseller Fotoğraf 3.4 ve 3.5'te, üreaz testi sonuçlarına ait görseller Fotoğraf 3.6'da verilmiştir.

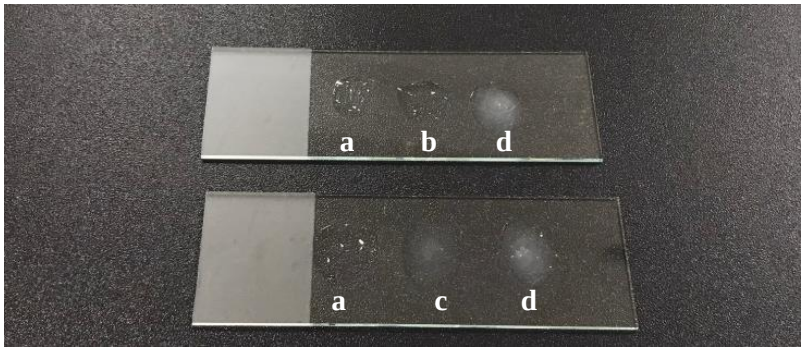
3.4. Sekans Analizi Bulguları

Literatürde *S. schleiferi* ve *S. coagulans* ayrımında biyokimyasal testlerin güvenilirliğinin tartışmalı olduğunun belirtilmesi nedeniyle, kesin identifikasyon amacıyla izolatlara çift yön Sanger sekans analizi uygulandı. Çift yön Sanger sekans analizi sonucunda elde edilen nükleotit dizileri gen bankası ile karşılaştırılarak *S. schleiferi/S. coagulans* şüpheli izolatların identifikasyonu tamamlandı. Buna göre; elde edilen 111 *Staphylococcus* izolatının %1,8'i (n=2) *S. coagulans* olarak tiplendirildi. İdentifiye edilen her iki *S. coagulans* izolatı da otitis eksternalı iki farklı köpeğe ait olup, otitis eksternalı köpeklerde (n=32) *S. coagulans* izolasyon oranı %6,25 olarak belirlendi. Deri ve kulak sıvaplarından (n=189) *S. coagulans* izolasyon oranı ise toplamda %1,05 ve yalnızca köpeklere ait kulak sıvapları (n=64) göz önünde

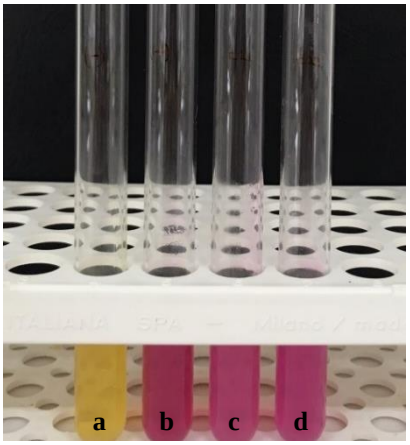
bulundurulduğunda %3,12 olarak tespit edildi. Köpeklere ait kulak sıvaplarından elde edilen *Staphylococcus* izolatlarının (n=27), %7,4'ünü *S. coagulans*'ın oluşturduğu belirlendi. Kedilerde *S. coagulans* varlığı saptanmazken, *S. schleiferi* her iki hayvan türünden de izole edilmedi.



Fotoğraf 3.4: *S. schleiferi/S. coagulans* şüpheli izolatların tüpte koagulaz testi sonuçları. (a) Pozitif kontrol (*S. schleiferi* subsp. *coagulans* PSK 133); (b) C21 numaralı izolat; (c) C22 numaralı izolat; (d) Negatif kontrol (*Staphylococcus simulans* saha izolatı).



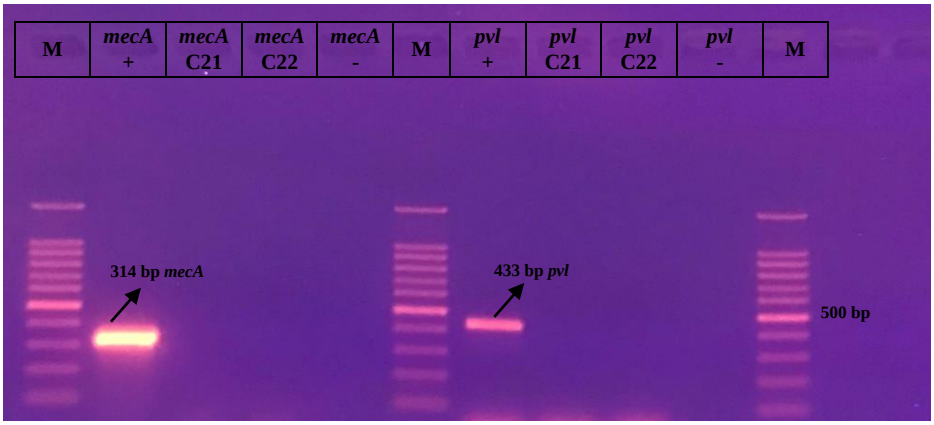
Fotoğraf 3.5: *S. schleiferi/S. coagulans* şüpheli izolatların lamda koagulaz testi sonuçları. (a) Pozitif kontrol (*S. aureus* ATCC 43300); (b) C21 numaralı izolat; (c) C22 numaralı izolat; (d) Negatif kontrol (*S. schleiferi* subsp. *coagulans* PSK 133).



Fotoğraf 3.6: *S. schleiferi/S. coagulans* şüpheli izolatların üreaz testi sonuçları. (a) Negatif kontrol (*E. coli* ATCC 25922); (b) Pozitif kontrol (*S. schleiferi* subsp. *coagulans* PSK 133); (c) C21 numaralı izolat; (d) C22 numaralı izolat.

3.5. *mecA* ve *pvl* Genlerine Yönelik PZR Bulguları

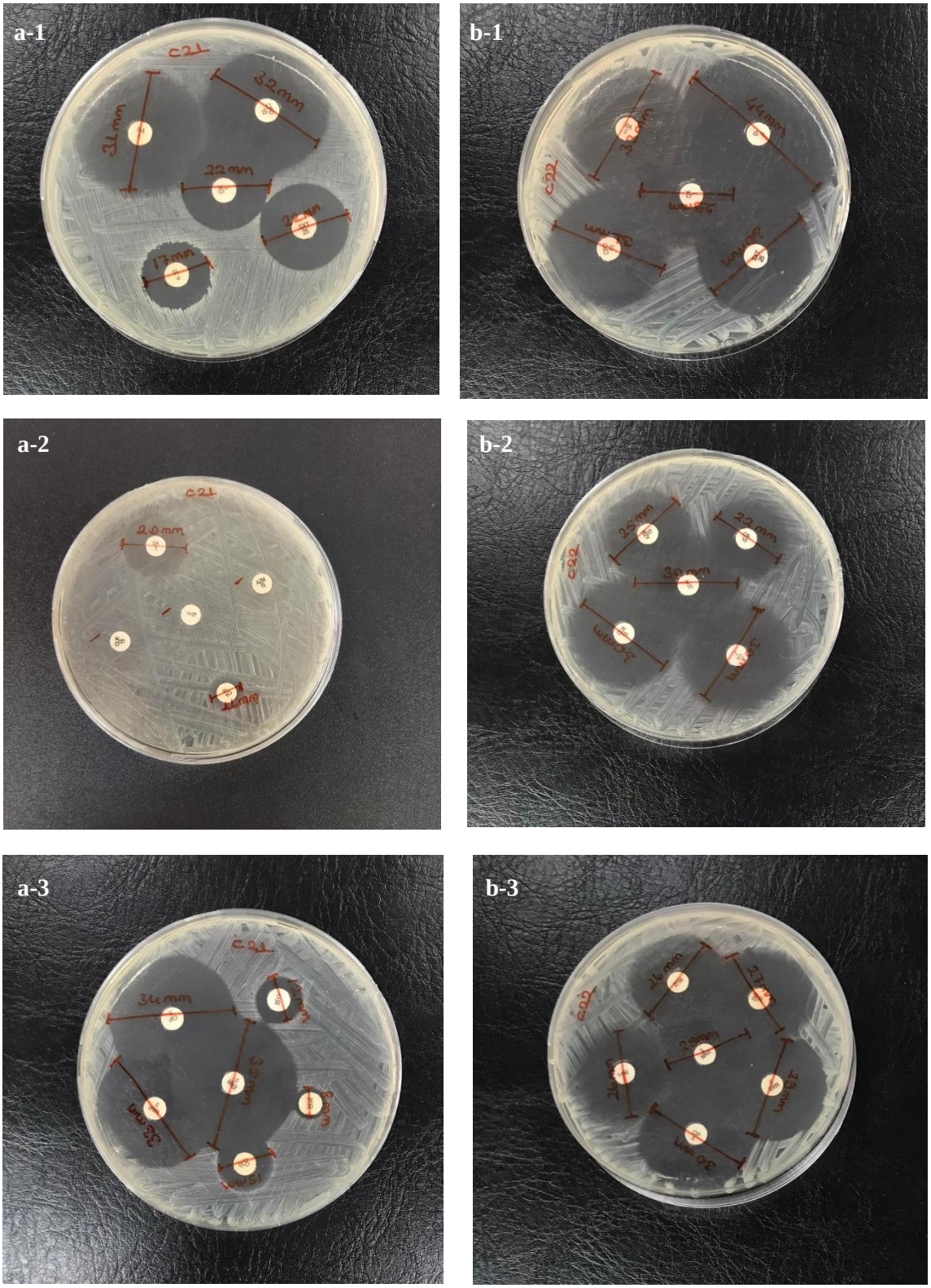
Sekans analizi sonucunda identifikasyonu tamamlanan *S. coagulans* izolatlarının hiçbirinde *mecA* ve *pvl* genleri saptanmadı. *mecA* ve *pvl* genlerine ait PZR bulguları Fotoğraf 3.7'de verilmiştir.



Fotoğraf 3.7: *S. coagulans* izolatlarının *mecA* ve *pvl* genlerine ait PZR bulguları. M: DNA ladder (100 bp); *mecA* +: *S. aureus* ATCC 43300 (*mecA* pozitif kontrol); *mecA* -: *S. aureus* ATCC 25923 (*mecA* negatif kontrol); *pvl* +: *S. aureus* ATCC 49775 (*pvl* pozitif kontrol); *pvl* -: steril distile su (negatif kontrol); *mecA* C21 ve *mecA* C22: *mecA* negatif *S. coagulans* izolatları; *pvl* C21 ve *pvl* C22: *pvl* negatif *S. coagulans* izolatları.

3.6. Fenotipik Metisilin Direnci ve Antibiyotik Duyarlılık Testi Bulguları

Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılarak yapılan ve CLSI (2024; 2025) standartlarına göre değerlendirilen antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda iki *S. coagulans* izolatının hiçbirinde fenotipik metisilin (oksasilin) direnci tespit edilmedi. Bununla birlikte; penisilin, kloramfenikol, tetrasiklin, doksisiklin, eritromisin, azitromisin ve klaritromisine karşı izolatların birinde (%50) direnç belirlendi. Sefpodoksim, trimetoprim-sülfametoksazol, enrofloksasin, marbofloksasin, siprofloksasin ve rifampine karşı izolatların ikisinin de (%100) duyarlı olduğu saptandı. Gentamisin ve klindamisine karşı ise izolatların biri (%50) duyarlı iken, diğerinin (%50) orta derece duyarlı olduğu tespit edildi. (Fotoğraf 3.8). İzolatların, çeşitli antibiyotiklere karşı gösterdiği duyarlılık/direnç oranları Çizelge 3.3'te verilmiştir.



Fotoğraf 3.8: *S. coagulans* izolatlarının antibiyotik duyarlılık testi sonuçları. a (1-3): C21 numaralı izolat; b (1-3): C22 numaralı izolat.

Çizelge 3.3: *S. coagulans* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık/direnç oranları.

Antibiyotik Diskleri ve Sınır Zon Çapları	OX (1 µg) % (n)			P (10 U) % (n)			SXT (1,25/23,75 µg) % (n)			RA (5 µg) % (n)			C (30 µg) % (n)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
	≥18		≤17	≥29	-	≤28	≥16	11-15	≤10	≥20	17-19	≤16	≥18	13-17	≤12
***S. coagulans* izolatları (n=2)**	100 (2)	0 (0)	0 (0)	50 (1)	0 (0)	50 (1)	100 (2)	0 (0)	0 (0)	100 (2)	0 (0)	0 (0)	50 (1)	0 (0)	50 (1)

S: Susceptible (Duyarlı); I: Intermediate (Orta seviye duyarlı); R: Resistant (Dirençli); OX: Oksasilin; P: Penisilin; SXT: Trimetoprim-sülfametoksazol; RA: Rifampin; C: Kloramfenikol

Çizelge 3.3.Devam: *S. coagulans* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık/direnç oranları.

Antibiyotik Diskleri ve Sınır Zon Çapları	CIP (5 µg) % (n)			ENR (5 µg) % (n)			MAR (5 µg) % (n)			TE (30 µg) % (n)			DO (30 µg) % (n)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
	≥21	16-20	≤15	≥23	17-22	≤16	≥20	15-19	≤14	≥23	18-22	≤17	≥25	21-24	≤20
***S. coagulans* izolatları (n=2)**	100 (2)	0 (0)	0 (0)	100 (2)	0 (0)	0 (0)	100 (2)	0 (0)	0 (0)	50 (1)	0 (0)	50 (1)	50 (1)	0 (0)	50 (1)

S: Susceptible (Duyarlı); I: Intermediate (Orta seviye duyarlı); R: Resistant (Dirençli); CIP: Siprofloksasin; ENR: Enrofloksasin; MAR: Marbofloksasin; TE: Tetrasiklin; DO: Doksisiklin

Çizelge 3.3.Devam: *S. coagulans* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık/direnç oranları.

Antibiyotik Diskleri ve Sınır Zon Çapları	CPD (10 µg) % (n)			CN (10 µg) % (n)			CLR (15 µg) % (n)			E (15 µg) % (n)			AZM (15 µg) % (n)			DA (2 µg) % (n)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
	≥21	18-20	≤17	≥15	13-14	≤12	≥18	14-17	≤13	≥23	14-22	≤13	≥18	14-17	≤13	≥21	15-20	≤14
***S. coagulans* izolatları (n=2)**	100 (2)	0 (0)	0 (0)	50 (1)	50 (1)	0 (0)	50 (1)	0 (0)	50 (1)	50 (1)	0 (0)	50 (1)	50 (1)	0 (0)	50 (1)	50 (1)	50 (1)	0 (0)

S: Susceptible (Duyarlı); I: Intermediate (Orta seviye duyarlı); R: Resistant (Dirençli); CPD: Sefpodoksim; CN: Gentamisin; CLR: Klaritromisin; E: Eritromisin; AZM: Azitromisin; DA: Klindamisin

4. TARTIŞMA

Kedi ve köpeklerde en sık karşılaşılan dermatolojik rahatsızlıklar arasında yer alan otitis eksterna ve piyoderma; evcil hayvan refahını olumsuz etkileyen, uzun ve zahmetli tedavi süreçleri gerektiren, hayvanlarda antimikrobiyal ajan kullanımını ve dolayısıyla antimikrobiyal direnç gelişimi riskini artıran hastalıklardır (Saridomichelakis vd., 2007; Yu ve Vogelnest, 2012; İlhan vd., 2022; Keskin Yılmaz ve Baş, 2024). Her iki hastalık da multifaktöriyel etiyolojiye sahip olup; çoğunlukla altta yatan farklı koşullarla ilişkilidir (Seckerdieck ve Mueller, 2018; O'neill vd., 2021). Ancak en sık sorumlu tutulan etiyolojik faktörler bakteriyel ajanlardır (Hiblu vd., 2021; Rosales vd., 2024). Bu mikroorganizmların pek çoğunun zoonoz karakterde olması ve antimikrobiyal direnç determinantlarının bakteriler arasında aktarılabilmesi, bu infeksiyonları halk sağlığı açısından da önemli hale getirmektedir (Huerta vd., 2011; Rossi vd., 2019; Bhat, 2021; Orsini vd., 2022; Sips vd., 2023).

Bakteriyel otitis eksterna ve piyoderma olgularından en sık sorumlu tutulan mikroorganizmalar *Staphylococcus* cinsi içerisinde yer almaktadır (Diren Sığırcı vd., 2018; Hiblu vd., 2021; Nocera vd., 2021; Moon vd., 2022; Tesin vd., 2023; Tanveer vd., 2024). Yapılan çalışmalarda, otitis eksternalı köpeklere ait kulak sıvaplarından *Staphylococcus* spp. izolasyon oranının %29,9-%77 arasında değiştiği (İlhan vd., 2022; Hassan vd., 2023; Dégi vd., 2024; Dinkova ve Rusenova, 2024; Rosales vd., 2024), piyodermalı köpeklerin deri sıvaplarında ise bu oranın daha yüksek olduğu ve %83,2-%93,51 arasında seyrettiği bildirilmiştir (Joffe vd., 2015; Chanayat vd., 2021; Nakaminami vd., 2021). Kediler üzerine yapılan çalışma sayısı daha az olmakla birlikte, *Staphylococcus* spp. izolasyon oranının otitis eksternalı kedilerde %35,3-%62, piyodermalı kedilerde ise %53,5-%87,8 arasında değiştiği belirtilmiştir (Qekwana vd., 2017b; Hiblu vd., 2021; Cavana vd., 2023; Duman, 2024; Keskin Yılmaz ve Baş, 2024; Karakaya vd., 2025).

Bu Tez çalışmasında, 101 infekte hayvana ait 189 sıvap örneğinden izole edilen 113 *Staphylococcus* şüpheli izolatın 111'i 16S rDNA genine sahip olmaları nedeniyle *Staphylococcus* spp. olarak doğrulandı. İnfekte kedilere ait sürüntü örneklerinden

Staphylococcus spp. izolasyon oranı; kulak sıvaplarında %67 (n=67) ve deri sıvaplarında %62,5 (n=10) olarak belirlendi. Köpeklere ait kulak sıvaplarından ise *Staphylococcus* spp. %42,18 (n=27) oranında izole edilirken, deri sıvaplarından %77,77 (n=7) oranında izole edildi. Bu oranlar daha önce hem Türkiye'de hem de farklı coğrafi bölgelerde bildirilen oranlarla uyumlu bulundu.

Pek çok çalışmada otitis eksternalı ve piyodermalı köpeklerden *S. intermedius* Grup'tan (SIG) sonra en sık izole edilen *Staphylococcus* türünün *S. coagulans* olduğu ve *S. schleiferi*'nin de sıklıkla izole edildiği rapor edilmiştir (Intorre vd., 2007; Vanni vd., 2009; Penna vd., 2010b; Lee vd., 2019; Nakaminami vd., 2021; Viegas vd., 2022; Stroich ve Horiuk, 2023). Bununla birlikte, kedilerde *S. coagulans* ve *S. schleiferi* varlığını araştıran çalışma sayısının oldukça az olduğu dikkati çekmiştir (Roberts vd., 2005; Morris vd., 2006; Abraham vd., 2007; Burke ve Santoro, 2023; da Silva vd., 2025).

Farklı ülkelerde otitis eksternalı ve piyodermalı köpeklerde bildirilen *S. schleiferi/S. coagulans* izolasyon oranları değişkenlik göstermektedir. Joffe vd. (2015) tarafından Kanada'da yapılan bir çalışmada piyodermalı 179 köpeğe ait 149 *Staphylococcus* izolatının 13'ü (%8,7) biyokimyasal testler kullanılarak *S. schleiferi* subsp. *coagulans* olarak identifiye edilirken, ikisi (%1,3) *S. schleiferi* subsp. *schleiferi* olarak identifiye edilmiştir. Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada piyodermalı 80 köpekten 75 *Staphylococcus* izolatı elde edilmiş, izolatların %8'i (n=6) *nuc* genini hedefleyen PZR ve koagulaz aktivitesi sonucunda *S. schleiferi* subsp. *coagulans* olarak tanımlanmıştır (Shobha vd., 2024). Japonya'da yapılan bir çalışmada ise, Kawakami vd. (2010) 186 piyodermalı köpeğin deri sıvaplarından izole ettikleri 190 KPS izolatına uyguladıkları PZR doğrultusunda, en sık izole ettikleri *Staphylococcus* türünün *S. pseudintermedius* (n=170, %89,5) olduğunu ve bunu *S. schleiferi* subsp. *coagulans'*ın (n=20, %10,5) takip ettiğini bildirmişlerdir. Lai vd. (2022) Tayvan'da, süperfisiyal piyodermalı 60 köpekten elde ettikleri 59 *Staphylococcus* izolatının 10'unu (%16,9) 16S rDNA sekans analizi ve koagulaz aktivitesi doğrultusunda, *S. schleiferi* subsp. *coagulans* olarak identifiye etmiştir. Intorre vd. (2007), İtalya'da 301 sağlıklı, 51

piyodermalı ve 15 otitisli köpeğe ait sıvap örneklerinden 230 *Staphylococcus* izolatı elde etmiş, izolatların 16S rDNA sekans analizi sonucunda *S. pseudintermedius*'tan (%58,7) sonra en sık izole edilen türün *S. schleiferi* subsp. *coagulans* (%4,3, n=10) olduğunu bildirmişlerdir. İspanya'da yapılan bir çalışmada, otitis externalı köpeklere ait 604 örnekten 181 *Staphylococcus* izolatı elde edilmiş ve en sık izole edilen *Staphylococcus* türü, *S. pseudintermedius*'tan sonra *S. schleiferi* (n=16, %8,8) olarak rapor edilmiştir. Ancak bu çalışmada identifikasyon, Vitek 2 otomatize sistemi ile gerçekleştirilmiş ve *S. schleiferi/S. coagulans* tür ayrımı yapılmamıştır. (Rosales vd., 2024). Bununla birlikte, daha yüksek izolasyon oranları bildiren çalışmalar da mevcuttur. Lee vd. (2019) Kore'deki 42 sağlıklı ve 38 otitis eksternalı köpekten 69 *Staphylococcus* spp. izole etmiş ve bunların 21'i (%30,4) *tuf* geni sekans analizi ve koagulaz aktivitesi doğrultusunda *S. schleiferi* olarak identifiye edilmiştir. Costa vd. (2021) Portekiz'de, deri infeksiyonu olan köpeklerden 19 yıllık bir zaman periyodunda elde ettikleri 89 *Staphylococcus* spp. izolatını, *nuc* genini hedefleyen PZR ve üreaz aktivitesi doğrultusunda %30,33 (n=27) oranında *S. coagulans* ve %1,12 oranında (n=1) *S. schleiferi* olarak rapor etmişlerdir.

Otitis eksternalı ve/veya piyodermalı kedilerden *S. schleiferi* ve *S. coagulans* izolasyonuna yönelik yapılan sınırlı sayıda araştırmada, bu türlerin izolasyon oranlarının kedilerde, köpeklere kıyasla çok daha düşük olduğu görülmektedir (Roberts vd., 2005; Morris vd., 2006; Abraham vd., 2007; Burke ve Santoro, 2023). Morris vd. (2006) tarafından yapılan retrospektif bir araştırmada, bir veteriner hastanesine 24 ay boyunca başvuran evcil hayvanlardan izole edilen çeşitli *Staphylococcus* türlerinin dağılımları incelenmiş; çoğunluğu deri ve kulak infeksiyonlarından elde edilen 49 MRSS izolatının yalnızca ikisinin kedilerden izole edildiği vurgulanmıştır. Aynı çalışmada identifikasyon, ticari identifikasyon kiti ile yapılmış olup, *S. schleiferi*/*S. coagulans* tür ayrımı yapılmamıştır. Abraham vd. (2007) tarafından yapılan başka bir araştırmada, sağlıklı (n=50) ve inflamatuar deri hastalığı olan (n=48) kedilerin farklı vücut bölgelerinden alınan sürüntü örnekleri incelenmiştir. İdentifikasyonun ticari identifikasyon kiti ve koagulaz testi kullanılarak yapıldığı bu çalışmada, infekte kedilerden yalnızca bir *S. schleiferi* subsp. *schleiferi* izolatı ve sağlıklı kedilerden ise

yalnızca bir *S. schleiferi* subsp. *coagulans* izolatı elde edildiği bildirilmiştir. Roberts vd. (2005), kedi ve köpeklerden izole edilen ve biyokimyasal özelliklerine göre identifikasyonu tamamlanan 40 *S. schleiferi* subsp. *coagulans* izolatının yalnızca üçünün kedilerden izole edildiğini vurgulamıştır. Ancak bu çalışmada, izolatların alındığı anatomik bölge ve klinik durum belirtilmemiştir. Florida'da yapılan başka bir araştırmada, dermatolojik hastalık nedeniyle hastaneye başvuran kedi ve köpeklerin 10 yıllık tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu araştırmada, *S. schleiferi* için en az bir pozitif kültürü olan köpek sayısı 159 iken, kedi sayısının yalnızca bir olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, aynı çalışmada identifikasyon, biyokimyasal karakterler doğrultusunda yapılmış ve *S. schleiferi/S. coagulans* tür ayrımı yapılmamıştır. (Burke ve Santoro, 2023).

Türkiye'de Duman (2024) tarafından Burdur'da yapılan bir çalışmada kedi ve köpeklere ait kulak sıvaplarından izole edilen *Staphylococcus* izolatları MALDI-TOF MS ve biyokimyasal testler kullanılarak incelenmiş, sağlıklı kedi ve köpekler ile otitis eksternalı kedilere ait toplam 300 kulak sıvabının hiçbirinden *S. schleiferi* subsp. *coagulans* izole edilmediği, otitis eksternalı köpeklere ait 100 kulak sıvabından ise yalnızca bir *S. schleiferi* subsp. *coagulans* izolatı elde edildiği bildirilmiştir. Balıkesir'de yapılan başka bir çalışmada ise otitis eksternalı 41 köpeğe ait 82 kulak sıvabından 24 *Staphylococcus* izolatı elde edilmiş ve bunların altısı (%25) klasik biyokimyasal testler ve ticari identifikasyon kiti kullanılarak *S. schleiferi* subsp. *schleiferi* olarak identifiye edilmiştir (İlhan vd., 2022). Bursa'da yapılan bir doktora tezi çalışması kapsamında; otitisli köpeklere ait 45 kulak sıvabından üç (%6,66) *S. schleiferi* izolatı ve piyodermalı köpeklere ait 17 deri sıvabından yalnızca bir *S. schleiferi* izolatı elde edildiği, otitisli veya piyodermalı kedilere ait 31 sürüntü örneğinin ise hiçbirinden *S. schleiferi* izole edilmediği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada identifikasyon, otomatize identifikasyon cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve *S. schleiferi/S. coagulans* tür ayrımı yapılmamıştır (Kurnaz, 2022).

S. schleiferi ve *S. coagulans*'ın identifikasyonunda; konvansiyonel biyokimyasal testler ve ticari identifikasyon kitlerinin yanlış identifikasyona neden olabildiği veya

farklı mikroorganizmaların *S. schleiferi/S. coagulans* olarak identifiye edilebildiği bildirilmiştir (Zdovc vd., 2004; Heikens vd., 2005; Jousson vd., 2007). Bazı araştırmacılar tarafından Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon-İyonizasyon Uçuş Süresi Kütle Spektrometresi (MALDI-TOF MS) gibi kütle spektrometrisi tabanlı sistemlerin, hızlı ve yaygın kullanıma sahip olmasına rağmen, *S. schleiferi* ve *S. coagulans*'ı birbirinden ayırt etmekte yetersiz kaldığı belirtilmiştir (Argemi vd., 2015; Naing vd., 2023). Assumpção vd. (2020) tarafından yapılan bir araştırmada, iki türü ayırt edebilen biyobelirteçler ortaya konulmuş, ancak MALDI-TOF MS veri tabanlarının bu doğrultuda genişletilmesi gerektiği vurgulanmıştır. *S. schleiferi* ve *S. coagulans*'ın moleküler identifikasyonunda ise en sık kullanılan yöntem tür spesifik *nuc* geni primerlerinin kullanıldığı PZR metodudur. Ancak pek çok araştırmacı, bu yöntemin de alt tür düzeyinde tek başına ayırt edici güce sahip olmadığını, bu nedenle PZR sonuçlarının üreaz ve koagulaz testleri ile desteklenmesi gerektiğini belirtmiştir (Sasaki vd., 2010; da Motta, 2014; Rodrigues, 2015; de Oliveira, 2019; González-Domínguez vd., 2020).

Sunulan Tez çalışmasında, literatür önerileri doğrultusunda *S. schleiferi/S. coagulans* identifikasyonu ve iki türün birbirinden ayrımı amacıyla, izolatlara *nuc* genini hedef alan PZR ve takiben biyokimyasal testler (üreaz, lamda ve tüpte kogaulaz testleri) uygulandı. *S. schleiferi/S. coagulans* şüpheli *nuc* pozitif izolatların tamamının üreaz ve tüpte koagulaz testlerine pozitif reaksiyon vermesi, bu etkenlerin *S. coagulans* olabileceği görüşünü güçlendirdi. Ancak, lamda koagulaz testi her iki izolat için farklı sonuçlar verdi. Bu Tez çalışmasındakine benzer şekilde, Han (2018) tarafından otitis eksternalı ve piyodermalı köpekler üzerinde yapılan bir araştırmada, *S. schleiferi*/*S. coagulans* spesifik *nuc* geni taşıdığı bilinen 17 izolatın birinin (%5,88) hem tüpte hem de lamda koagulaz testlerine pozitif reaksiyon verdiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da köpeklerin kulak, deri ve farklı vücut bölgelerinden izole edilen ve ticari identifikasyon kiti ile identifiye edilen *S. schleiferi*/*S. coagulans* izolatlarından tüpte koagulaz testine pozitif sonuç veren 51 izolatın üçü (%5,45), lamda koagulaz testine de pozitif sonuç vermiştir. Tüpte koagulaz testi ile negatif sonuç veren 110 izolatın ise yalnızca biri (%0,9) lamda koagulaz testi için pozitif bulunmuştur (Cain vd., 2011a).

Dolayısıyla fenotipik testlerin yalancı pozitif/negatif sonuçlara açık olduğu, özellikle, lamda ve tüpte koagulaz testlerinin güvenilirliğinin tartışmalı olduğu görülmektedir (Vandenesch vd., 1994; van Griethuysen vd., 2001). Pek çok çalışmada bu sebeple alt tür ayrımına gidilmediği veya yalnızca üreaz testine dayanarak identifikasyonun tamamlandığı dikkati çekmektedir (Morris vd., 2006; Vanni vd., 2009; Kunder vd., 2015; Costa vd., 2021). Ancak üreaz aktivitesinin de *S. coagulans* izolatları arasında değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir (Naing vd., 2023; Abouelkhair ve Kania, 2024).

Staphylococcus türlerinin tür düzeyinde identifikasyonunda *hsp60, rpoB, sodA, gap* ve *tuf* gibi genlerin sekans analizlerinin, 16S rDNA'ya kıyasla daha ayırt edici olduğu düşünülse de *S. schleiferi* ve *S. coagulans* gibi pek çok yakın türü veya alt türü ayırt etmede yetersiz kaldığı bildirilmiştir (Poyart vd., 2001; Ghebremedhin vd., 2008; Bergeron vd., 2011; Hwang vd., 2011; Khosravi vd., 2018; Naing vd., 2023). Bununla birlikte, *nuc* geni sekans analizi sonucunda, *S. schleiferi* ve *S. coagulans* arasında 16 nükleotitlik bir farklılık saptanmış ve bu gen bölgesinin bu iki tür için ayırt edici olabileceği gösterilmiştir (Sewid ve Kania, 2024).

Bu Tez çalışmasında kullanılan konvansiyonel PZR ve biyokimyasal testlerin (üreaz testi, lamda ve tüpte koagulaz testleri) *S. schleiferi* ve *S. coagulans* ayrımını sağlamada yetersiz kalması ve elde edilen literatür bilgileri ışığında, şüpheli iki izolatın kesin identifikasyonu amacıyla izolatlara *nuc* geni sekans analizi uygulandı. Böylelikle, köpek ve kedilerden cins spesifik PZR ile izole edilen toplam 111 *Staphylococcus* izolatının ikisi (%1,8) *S. coagulans* olarak tiplendirildi. Her iki izolat da iki farklı köpeğe ait olup, otitis eksternalı 32 köpekten *S. coagulans* izolasyon oranı %6,25 olarak belirlendi. Köpeklere ait 64 kulak sıvabı örneğinden *S. coagulans* izolasyon oranı %3,12 olarak bulunurken, bu örneklerden elde edilen 27 *Staphylococcus* izolatının %7,4'ünü *S. coagulans*'ın oluşturduğu tespit edildi. Kedilerde *S. coagulans* varlığı saptanmazken, *S. schleiferi*, her iki hayvan türünden de izole edilmedi.

Yapılan araştırmalarda bu türlerin kedilerden izolasyon oranlarının köpeklere kıyasla çok daha düşük olduğu bildirilmekle birlikte, bu Tez çalışmasında infekte

kedilerin hiçbirinden *S. schleiferi* veya *S. coagulans*'ın izole edilmemesi dikkat çekiciydi. Bu durum; kedilerin doğal mikrobiyotası ve epitel yüzey özelliklerinin, *S. coagulans* ve *S. schleiferi* adhezyon ve kolonizasyonunu sınırlayan faktörler arasında yer alabileceğini düşündürmekle birlikte, literatürde bu yorumu doğrudan destekleyen veriye rastlanmadı. Sunulan Tez çalışmasında elde edilen *S. coagulans* izolasyon oranının, diğer araştırmacılar tarafından bildirilen oranlara kıyasla genel olarak düşük bulunması ve hiçbir infeksiyon grubundan *S. schleiferi* izole edilmemesinin, büyük ölçüde kullanılan identifikasyon yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünüldü. Nitekim bu çalışmada tercih edilen sekans analizi yönteminin, diğer yöntemlere kıyasla daha yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu kabul edilmektedir (Sewid ve Kania, 2024). Bu durumun, yanlış identifikasyonların önüne geçerek daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamış olması muhtemeldir. Bunun yanı sıra, ortaya çıkan farklılığın *S. schleiferi* ve *S. coagulans*'ın bölgesel yaygınlıkları ile ilişkili olması da muhtemeldir. Ayıca, Tez çalışmasında kullanılan örnekleme periyodunun ve örneklem büyüklüğünün görece sınırlı olması ve sadece klinik vakaların örneklemeye dahil edilmesi, bu farka etkili olabileceği düşünülen diğer faktörlerdendir. Bunun yanı sıra, elde edilen veriler, *S. schleiferi* ve *S. coagulans*'ın identifikasyonunda biyokimyasal testlerin sınırlılıklarını ortaya koymakla birlikte, *nuc* geni sekans analizinin bu iki türün ayrımında kullanılabileceğini düşündürdü. Ayrıca Naing vd. (2023) ile Abouelkhair ve Kania (2024) tarafından da belirtildiği üzere, daha spesifik gen bölgelerini hedefleyen PZR analizlerinin geliştirilmesi gerektiğini gösterdi. Sunulan bu Tez çalışması, Türkiye'de otitis eksternalı köpeklerde *S. coagulans* varlığını moleküler düzeyde ortaya koyan ilk çalışma olması bakımından önemlidir.

Staphylococcus türlerinin önemli virulens faktörleri arasında yer alan PVL, doku nekrozu ve lökosit lizisine yol açan, şiddetli deri ve yumuşak doku infeksiyonlarıyla ilişkilendirilen güçlü bir sitotoksindir (Leistner vd., 2022; Di Bella vd., 2025). Literatürde, özellikle *S. aureus* suşlarında PVL sentezinden sorumlu genlerin taşıyıcılığı geniş çapta araştırılmış olup (Sadat vd., 2022; Khermouche vd., 2024), farklı *Staphylococcus* türelerinde de PVL toksin varlığı bildirilmiştir (Şeker vd., 2019; Seker vd., 2023).

Kore'de yapılan bir çalışmada, köpek otitis eksterna olgularından izole edilen 19 *S. schleiferi* izolatının 18'inin (%94,73) *pvl* geni taşıdığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada *LukS1-S* ve *LukF1-S* genlerini taşıyan izolatların tamamının *LukS2-S* ve *LukF2-S* genleri için de pozitif olduğu vurgulanmıştır (Lee vd., 2023). Brezilya'da yapılan başka bir çalışmada, otitis eksterna, piyoderma ve farklı infeksiyonlara sahip veya sağlıklı köpeklerden elde edilen 27 *S. coagulans* izolatının genom analizi sonucunda, izolatların tamamında *LukS*-PV ve *LukF*-PV gen pozitifliği rapor edilmiştir (Teixeira vd., 2023). Benzer şekilde Murugesan vd. (2023), deri infeksiyonu olan köpeklerin irin örneklerinden izole ettikleri 38 *S. coagulans* izolatının genom analizi sonucunda, izolatların tamamında *LukS*-PV/*LukF*-PV genlerini tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, otitis eksternalı ve piyodermalı kedi ve köpeklere ait *S. coagulans* izolatlarında *pvl* geni negatifliğini bildiren araştırmalar da mevcuttur (Roberts vd., 2005; Diaz-Campos, 2012; Platenik vd., 2022; Ben Chehida vd., 2024). Roberts vd. (2005), kedi ve köpeklerden izole ettikleri 40 *S. schleiferi* subsp. *coagulans* izolatında PVL toksin geni varlığını konvansiyonel ve kantitatif PZR ile araştırmış ve izolatların hiçbirinde *pvl* geni bulunmadığını bildirmiştir. Alabama'da yapılan başka bir araştırmada, köpeklerden elde edilen ve çoğunluğu (n=68) deri ve kulak infeksiyonları ile ilişkili olan 74 *S. schleiferi* subsp. *coagulans* izolatının hiçbirinden *LukS*-PV ve *LukF*-PV genleri amplifiye edilmediği belirtilmiştir (Diaz-Campos, 2012). Platenik vd. (2022) tarafından, piyodermalı köpeklerden izole edilen 30 *S. coagulans* izolatında *pvl* varlığı PZR ile araştırılmış ve izolatların hiçbirinde ilgili gene rastlanmamıştır. Benzer şekilde Ben Chehida vd. (2024) tarafından yapılan başka bir araştırmada; otitis eksternalı ve piyodermalı köpeklerden elde edilen 10 *S. coagulans* izolatının hiçbirinde *pvl* geni saptanmamıştır.

Türkiye'de *S. schleiferi* ve *S. coagulans* izolatlarında *pvl* geni varlığı ile ilgili veri oldukça sınırlıdır. Çelik (2023), sağlıklı bir köpeğin kulak sıvabından izole edilen ve otomatize identifikasyon sistemi ile *S. schleferi* olduğu belirlenen bir izolatın *Luk*-PV geni yönünden negatif olduğunu bildirmiştir. Ancak bu çalışmada *S. schleiferi/S.coagulans* tür ayrımı yapılmamıştır.

Bu Tez çalışmasında, otitis eksternalı köpeklerden izole edilen ve sekans analizi ile *S. coagulans* olarak tiplendirilen iki izolatın hiçbirinde PVL toksin sentezinden sorumlu *pvl* geni saptanmadı. PVL toksin varlığı, özellikle *S. aureus* infeksiyonlarının patogenezinde önemli bir virulens faktörü olarak kabul edilmekte ve *pvl* geni taşıyan izolatlar potansiyel patojenler olarak nitelendirilmektedir (Lo ve Wang, 2011; Karmakar vd., 2018; Harada vd., 2021). Bu Tezde elde edilen izolatlardaki *pvl* gen negatifliği, *S. coagulans* izolatlarının çalışmadaki örneklem grubu için yüksek virulens potansiyeli taşımıyor olabileceğini düşündürmekle birlikte; farklı coğrafyalarda *S. coagulans* izolatlarında yüksek oranda *pvl* pozitifliği bildirildiği göz önünde bulundurulduğunda, bu sonucun, Tez çalışmasında elde edilen izolat sayısının oldukça az olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu durum, sonuçların genellenebilirliğini ve izolatların patojenitesi hakkında yapılacak değerlendirmeleri sınırlandırdı. Bununla birlikte, bu Tez çalışması, Türkiye'de otitis eksternalı köpeklerden izole edilen *S. coagulans* izolatlarının *pvl* taşıyıcılığı hakkında veri sunan ilk çalışma olması açısından önem taşımaktadır.

Metisilin direncinin *Staphylococcus* infeksiyonlarında tedavi seçeneklerini kısıtlaması, tedavilerin etkinliğini azaltarak mortalite ve morbidite oranlarında artışa neden olması ve MRS izolatlarının zoonotik risk taşıması, araştırmaların hem insan hem de hayvan orijinli ve farklı *Staphylococcus* izolatlarında bu gen varlığının araştırılması üzerine yoğunlaşmasına neden olmuştur (Chambers ve Deleo, 2009; Weese, 2010; Garipcin ve Seker, 2015; Şeker vd., 2019; Avberšek vd., 2021; Putriningsih vd., 2023; Seker vd., 2023). Palomino-Farfán vd. (2021) tarafından Peru’da yapılan bir çalışmada, otitis eksternalı köpeklerden izole edilen 34 *S. schleiferi* subsp. *coagulans* izolatının 29'unun (%85,29) *mecA* geni taşıdığı ve 13'ünün (%38,23) metisiline (oksasilin) fenotipik direnç gösterdiği saptanmıştır. Aynı çalışmada piyodermalı köpeklerden elde edilen 12 *S. schleiferi* subsp. *coagulans* izolatının %25’inde (n=3) oksasiline karşı fenotipik direnç gözlenirken, izolatlardan birinin (%8,3) *mecA* geni taşıdığı bildirilmiştir. ABD’de yapılan bir çalışmada, kedi ve köpeklerden izole edilen 40 *S. schleiferi* subsp. *coagulans* izolatının 28'inin oksasiline direnç gösterdiği ve bunların 26’sının *mecA* geni taşıdığı belirtilmiştir (Roberts vd., 2005). ABD’de yapılan başka bir çalışmada ise, piyodermalı köpeklerden elde edilen 47 *S. coagulans* izolatının 30’unda

mecA geni tespit edilirken, hiçbirinde *mecC* geni saptanmadığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada fenotipik direnci gözlemlemek için hem oksasilin hem de sefoksitin diski ile disk difüzyon metoduna başvurulmuş ve *mecA* pozitif izolatların tamamında fenotipik metisilin direnci tespit edildiği vurgulanmıştır (Platenik vd., 2022). Ancak Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada piyodermalı köpeklerden izole edilen altı *S. schleiferi* subsp. *coagulans* izolatının hiçbirinde fenotipik metisilin direnci görülmezken, yalnızca bir izolatta (%16,67) *mecA* geni tespit edildiği rapor edilmiştir (Shobha vd., 2024). Benzer şekilde, Ben Chehida vd. (2024) tarafından Tunus'ta gerçekleştirilen bir çalışmada, otitis eksternalı ve piyodermalı köpeklerden elde edilen 10 *S. coagulans* izolatının hiçbirinde *mecA* geni saptanmadığı bildirilmiştir. Prošić vd. (2024) tarafından yapılan Sırbistan merkezli başka bir çalışmada da köpek orijinli altı *S. coagulans* izolatının hiçbirinde fenotipik oksasilin direnci, *mecA* ve *mecC* genleri bulunmadığı belirtilmiştir.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada; otitis eksternalı, piyodermalı veya sağlıklı köpekler ile infekte kedilerden izole edilen altı *S. schleiferi* izolatında metisilin direnci incelenmiş, izolatların hiçbirinde fenotipik ve genotipik (*mecA* ve *mecC* genleri varlığı) metisilin direnci belirlenmediği bildirilmiştir (Kurnaz, 2022). Benzer şekilde, Duman (2024) tarafından yapılan bir çalışmada, otitis eksternalı köpeklerden sağlanan bir *S. schleiferi* subsp. *coagulans* izolatında metisilin direnci, oksasilin ve sefoksitin diskleri kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon metodu ile araştırılmış ve izolatta fenotipik metisilin direnci belirlenmediği rapor edilmiştir. İlhan vd. (2022), Balıkesir'de otitis eksternalı köpeklerden izole ettikleri altı *S. schleiferi* subsp. *schleiferi* izolatının ikisinde (%33,33) fenotipik oksasilin direnci saptadıklarını belirtmişlerdir.

Bu Tez çalışmasında, otitis eksternalı köpeklerden izole edilen iki *S. coagulans* izolatının hiçbirinde fenotipik metisilin direnci belirlenmezken, izolatlarda *mecA* geni de saptanmadı. Bu sonucun, Tez çalışmasında elde edilen *S. coagulans* izolatı sayısının oldukça az olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Farklı ülkelerde *S. coagulans* izolatlarında metisilin direncinin son yıllarda giderek artan oranda bildirildiği ve *mecA* dışı alternatif direnç genlerinin tanımlandığı göz önünde bulundurulduğunda, daha geniş

örneklem grupları ve daha fazla izolat ile yapılacak çalışmaların genellenebilirliği artırabileceği değerlendirildi.

S. schleiferi ve *S. coagulans*'ta metisilin direncinin yanı sıra, artan MDR oranlarının küresel bir risk oluşturduğu belirtilmektedir (Gómez-Beltrán vd., 2020; Sobkowich vd., 2025). ABD'de yürütülen retrospektif bir çalışmada; 2019-2022 yılları arasında köpek ve kedilerin, ağırlıklı olarak deri, yumuşak doku ve kulaklarından elde edilen, 20 934 MRSS izolatının neredeyse tamamının (%99,9) MDR olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada *S. schleiferi/S. coagulans* tür ayrımına gidilmemiş olup, ilgili tüm izolatlar *S. schleiferi* başlığı altında incelenmiştir (Sobkowich vd., 2025). Avustralya'da yapılan bir çalışmada, köpeklere ait deri ve kulak örneklerinden izole edilen altı metisiline dirençli *S. coagulans* izolatının farklı antibiyotik etken maddelere karşı direnç durumu incelenmiş ve tüm izolatların amikasin, penisilin, ampisilin, amoksisilin/klavulanat, sefovesin, sefpodoksim, sefazolin, sefalotin ve doksisikline karşı dirençli olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, tetrasiklin ve enrofloksasine karşı direnç oranının %83,3; trimetoprim-sulfametoksazole karşı %50; pradofloksasin, marbofloksasin, vankomisin, gentamisin, eritromisin, klindamisin, kloramfenikol ve minosikline karşı ise %16,7 olarak belirlendiği, nitrofurantoin ve rifampine karşı ise tüm izolatların duyarlı olduğu bildirilmiştir. Horsman vd. (2025) tarafından yapılan bu çalışmada izole edilen tek Metisiline duyarlı *S. coagulans* (MSSC) izolatının; amikasin, doksisiklin ve tetrasiklin dışında test edilen tüm antibiyotiklere duyarlı olduğu vurgulanmıştır.

Türkiye'de yapılan sınırlı sayıda çalışma incelendiğinde; Duman (2024), *S. schleiferi* subsp. *coagulans* olarak identifiye ettiği köpek orijinli bir izolatın, disk difüzyon yöntemi kullanarak test ettiği tüm antibiyotiklere (penisilin, ampisilin, amoksasilin-klavulonik asit, sefovesin, sefoksitin, oksasilin, gentamisin, amikasin, eritromisin, tetrasiklin, enrofloksasin, siprofloksasin, klindamisin, rifampin, sülfametoksazol/trimetoprim, kloramfenikol) duyarlı olduğunu bildirmiştir. Antimikrobiyal direncin disk difüzyon testi kullanılarak araştırıldığı başka bir çalışmada

ise, otitis eksternalı köpeklerden elde edilen altı *S. schleiferi* subsp. *schleiferi* izolatının %33,3'ünün MDR gösterdiği belirtilmiştir (İlhan vd., 2022).

Bu Tez çalışmasında, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılarak yapılan ve CLSI (2024; 2025) standartlarına göre değerlendirilen antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda; iki *S. coagulans* izolatının birinde (%50) penisilin, kloramfenikol, tetrasiklin, doksisiklin, eritromisin, azitromisin ve klaritromisine karşı direnç belirlenirken, sefpodoksim, trimetoprim-sülfametoksazol, enrofloksasin, marbofloksasin, siprofloksasin ve rifampine karşı izolatların ikisi de duyarlıydı. *S. coagulans* izolatlarından biri gentamisin ve klindamisine karşı duyarlı iken, diğer izolatın orta derece duyarlı olduğu tespit edildi. MDR gösteren *S. coagulans* izolatında metisilin direnci belirlenmemesine rağmen, izolatın penisiline karşı dirençli olması; Costa vd. (2021) tarafından da belirtildiği gibi söz konusu direncin penisilinaz enzimi aracılığıyla gelişmiş olabileceğini düşündürdü. Bazı araştırmacılar (Herman-Bausier vd., 2018; Lacey vd., 2019) tarafından vurgulanan kümelenme faktörüne sahip *Staphylococcus* izolatlarının daha patojen olabileceği görüşü dikkate alındığında, MDR gösteren bu izolatın saf olarak izole edilmesi ve hem lamda hem de tüpte koagulaz testine pozitif reaksiyon göstermesi, potansiyel patojenitesinin yüksek olabileceğini düşündürdü. Bunun yanı sıra, bu Tezde elde edilen direnç oranlarının diğer coğrafyalarda bildirilen oranlardan farklılık göstermesi; araştırmalarda incelenen izolat sayılarındaki değişkenlik, izolatların orijinleri, bölgesel farklılıkları ve farklı coğrafyalarda yaygın olarak tercih edilen antibiyotik ajanların değişkenliği ile ilişkili olabilir. Bu Tez çalışması, Türkiye'de otitis eksternalı köpeklerde MDR gösteren *S. coagulans* varlığını bildiren ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Türkiye'de konu ile ilgili araştırma verileri ve dolayısıyla bu etkenlerle ilgili bilginin sınırlı olduğu görülmektedir. Bu durum, bu etkenlerin özellikle pet hekimliği sahasında kullanılan çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları/dirençlilikleri hakkında yorum yapmayı kısıtlamaktadır. Ancak elde edilen direnç oranlarındaki farklılıklar ve izolatlarda MDR varlığı, *S. coagulans* kaynaklı infeksiyonların tedavisinde başarı elde edebilmek için antibiyotik seçiminin, antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre, doğru ve spesifik olarak yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Tek Sağlık yaklaşımı doğrultusunda,

hayvanlar ve insanlar arasında antibiyotik direnç genlerinin yayılmasını önleyebilmenin yolunun da hem Veteriner Hekimlik hem de beşeri hekimlik alanında akılcı antibiyotik kullanımı ile mümkün olabileceği unutulmamalıdır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan Tez çalışmasında, Afyonkarahisar ve çevre illerdeki veteriner kliniklerinde otitis eksterna ve/veya piyoderma teşhisi konulmuş 62 kedi ve 39 köpek olmak üzere, toplam 101 infekte hayvandan materyal toplandı. Bu doğrultuda; 50 kediye ait 100 kulak sıvabı, 32 köpeğe ait 64 kulak sıvabı, 16 kedi ve dokuz köpeğe ait 25 deri sıvabı olmak üzere toplam 189 sürüntü örneği incelendi. Kedilere ait sürüntü örneklerinden 77 (%66,37); köpeklere ait sürüntü örneklerinden ise 34 (%46,57) olmak üzere toplam 111 (%58,73) izolat, cins spesifik PZR sonucunda *Staphylococcus* spp. olarak doğrulandı. Sekans analizi sonucunda; 111 *Staphylococcus* izolatının %1,8'i (n=2) *S. coagulans* olarak tiplendirildi. Deri ve kulak sıvaplarından (n=189) *S. coagulans* izolasyon oranı toplamda %1,05 ve köpeklere ait kulak sıvaplarında (n=64), %3,12 olarak belirlendi. Deri sıvaplarının hiçbirinden *S. schleiferi* veya *S. coagulans* izole edilmedi. Otitis eksternalı 32 köpekte *S. coagulans* izolasyon oranı %6,25 olarak tespit edilirken, bu köpeklerden elde edilen 27 *Staphylococcus* izolatının %7,4'ünü *S. coagulans*'ın oluşturduğu belirlendi. Kedilerde *S. coagulans* varlığı saptanmazken, *S. schleiferi*, her iki hayvan türünden de izole edilmedi. *S. coagulans* izolatlarının hiçbirinde fenotipik metisilin direnci, *mecA* ve *pvl* genleri saptanmadı. Ancak izolatların birinde klaritromisin, eritromisin, azitromisin, penisilin, kloramfenikol, tetrasiklin ve doksisikline karşı çoklu antibiyotik direnci tespit edildi. Bu durum, Veteriner Hekimlikte kontrolsüz ve nonspesifik antibiyotik kullanımının dikkate alınması gerektiğini ve tedavi metotlarının antibiyotik duyarlılık testlerine göre şekillendirilmesi gerektiğini gösterdi. Bununla birlikte, evcil hayvanlar ile insanlar arasındaki yakın temas, MDR gösteren *S. coagulans* izolatlarının halk sağlığı açısından potansiyel bir risk oluşturabileceğini düşündürdü.

Tez çalışması sonucunda elde edilen izolasyon oranları farklı ülkelerde bildirilen oranlara kıyasla düşük bulunmakla birlikte, benzer düzeyde oranlar bildiren çalışmalar da mevcuttu. Bu farklılıkların; örneklenen hayvanların klinik durumları (sağlıklı/infekte), örneklenen hayvan sayısı, örnekleme periyodu, kullanılan identifikasyon yöntemleri ve bölgesel farklılıklarla ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu

nedenle ileride yapılacak çalışmalarda; daha geniş bir coğrafi alandan örnekleme yapılması, örnekleme süresinin uzatılması ve örnek sayısının artırılmasının, elde edilecek verilerin genellenebilirliğini artıracağı düşünüldü.

Bu Tez çalışmasında elde edilen bulgular, biyokimyasal testlerin tür düzeyinde ayrım yapmada yetersiz kaldığını ortaya koydu. Bu doğrultuda gelecekte; daha spesifik gen bölgelerini hedefleyen PZR analizlerinin geliştirilmesinin ve Tüm Genom Dizileme (Whole Genome Sequencing, WGS) gibi genom temelli analizlerin yaygınlaştırılmasının tanı doğruluğunu önemli ölçüde artırabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak, bu Tez çalışması, Türkiye'de otitis eksternalı köpeklerde *S. coagulans* varlığını moleküler düzeyde ortaya koyan ve MDR gösteren *S. coagulans* varlığını bildiren ilk çalışmadır. Bu bağlamda, elde edilen bulguların ulusal ve uluslararası literatüre katkı sağlaması beklenmektedir. Tek Sağlık yaklaşımı doğrultusunda hayvanlar ve insanlar arasında antibiyotik direnç genlerinin yayılmasını önleyebilmenin yolunun da hem Veteriner Hekimlik hem de beşeri hekimlik alanında akılcı antibiyotik kullanımı ile mümkün olabileceği unutulmamalıdır.

6. KAYNAKLAR

Abouelkhair, M. A., Bemis, D. A., Giannone, R. J., Frank, L. A., Kania, S. A. (2018). Characterization of a leukocidin identified in *Staphylococcus pseudintermedius*. *PloS One*, DOI: 10.1371/journal.pone.0204450.

Abouelkhair, M. A., Kania, S. A. (2024). Whole genome sequencing and comparative genomics of six *Staphylococcus schleiferi* and *Staphylococcus coagulans* isolates. *Genes*, DOI: 10.3390/genes15030284.

Abraham, J. L., Morris, D. O., Griffeth, G. C., Shofer, F. S., Rankin, S. C. (2007). Surveillance of healthy cats and cats with inflammatory skin disease for colonization of the skin by methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and *Staphylococcus schleiferi* ssp. *schleiferi*. *Vet Dermatol*, 18(4): 252–259.

Adzitey, F. (2015). Antibiotic classes and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from selected poultry. *WorldVet J*, 5: 36-41.

Agarwal, A., Jain, A. (2012). Association between drug resistance and production of biofilm in staphylococci. *The Indian J Med Res*, 135(4): 562–564.

Aksoy, A. (2018). Mikrobiyoloji. TUSEM, Ankara, s: 149-156.

Aksoy, D. Y., Unal, S. (2008). New antimicrobial agents for the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clin Microbiol Infect*, 14(5): 411–420.

Aminov, R. I. (2010). A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol*, 1: 1-5.

Anderson, M. E., Lefebvre, S. L., Weese, J. S. (2008). Evaluation of prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel attending an international equine veterinary conference. *Vet Microbiol*, 129(3-4): 410-417.

Andrade, M., Oliveira, K., Morais, C., Abrantes, P., Pomba, C., Rosato, A. E., Couto, I., Costa, S. S. (2022). Virulence potential of biofilm-producing *Staphylococcus pseudintermedius*, *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus coagulans* causing skin infections in companion animals. *Antibiotics (Basel)*, 11(10): 1339.

Antimicrobial Resistance Collaborators (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 399(10325): 629–655.

Araújo, D., Oliveira, R., Silva, B. L., Castro, J., Ramos, C., Matos, F., Almeida, C., Silva, S. (2024). Antimicrobial resistance patterns of *Staphylococcus* spp. isolated from clinical specimens of companion animals in Northern Portugal, 2021-2023. *Vet J*, DOI: 10.1016/j.tvjl.2024.106153.

Arda, M. (2015). Temel Mikrobiyoloji, 5. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara.

Argemi, X., Riegel, P., Lavigne, T., Lefebvre, N., Grandpré, N., Hansmann, Y., Jaulhac, B., Prévost, G., Schramm, F. (2015). Implementation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in routine clinical laboratories improves identification of coagulase-negative staphylococci and reveals the pathogenic role of *Staphylococcus lugdunensis*. *J Clin Microbiol*, 53(7): 2030–2036.

Argudín, M. Á., Mendoza, M. C., Rodicio, M. R. (2010). Food poisoning and *Staphylococcus aureus* enterotoxins. *Toxins (Basel)*, 2(7): 1751–1773.

Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H., Nisar, M. A., Alvi, R. F., Aslam, M. A., Qamar, M. U., Salamat, M. K. F., Baloch, Z. (2018). Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist*, 11: 1645–1658.

Assumpção, Y. M., Teixeira, I. M., Paletta, A. C. C., Ferreira, E. O., Pinto, T. C. A., Penna, B. A. (2020). Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry-based method for accurate discrimination of *Staphylococcus schleiferi* subspecies. *Vet Microbiol*, DOI: 10.1016/j.vetmic.2019.108472.

Avberšek, J., Papić, B., Kušar, D., Erjavec, V., Seme, K., Golob, M., Zdovc, I. (2021). Feline otitis externa caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with mixed hemolytic phenotype and overview of possible genetic backgrounds. *Antibiotics (Basel)*, DOI: 10.3390/antibiotics10050599.

Babior B. M. (2004). NADPH oxidase. *Curr Opin Immunol*, 16(1): 42–47.

Bacon, N. J. (2018). Pinna and Ear Canal. In: Veterinary Surgery: Small Animal. 2nd ed. Eds: Johnston, S. A., Tobias, K. M., Elsevier, Missouri, p: 2309-2340.

Baig, S., Johannesen, T. B., Overballe-Petersen, S., Larsen, J., Larsen, A. R., Stegger, M. (2018). Novel SCC*mec* type XIII (9A) identified in an ST152 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol*, 61: 74–76.

Bajwa, J. (2019). Canine otitis externa - treatment and complications. *Can Vet J*, 60(1): 97–99.

Bardiau, M., Yamazaki, K., Ote, I., Misawa, N., Mainil, J. G. (2013). Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from dogs and cats. *Microbiol Immunol*, 57(7): 496–501.

Becker, K., Heilmann, C., Peters, G. (2014). Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*, 27(4): 870–926.

Becker, K., van Alen, S., Idelevich, E. A., Schleimer, N., Seggewiß, J., Mellmann, A., Kaspar, U., Peters, G. (2018). Plasmid-encoded transferable *mecB*-mediated methicillin resistance in *Staphylococcus aureus. Emerg Infect Dis*, 24(2): 242–248.

Beever, L., Bond, R., Graham, P. A., Jackson, B., Lloyd, D. H., Loeffler, A. (2015). Increasing antimicrobial resistance in clinical isolates of *Staphylococcus intermedius* group bacteria and emergence of MRSP in the UK. *The Vet Rec*, DOI: 10.1136/vr.102651.

Ben Chehida, F., Tombari, W., Gharsa, H., Rabia, Y., Ferhi, S., Jrad, M., Messadi, L. (2024). New insights into molecular characterization, antimicrobial resistance and virulence factors of methicillin-sensitive coagulase-positive *Staphylococcus* spp. from dogs with pyoderma and otitis externa. *Microbiol Res*, 15(3): 1208-1224.

Bensignor, E. (2021). An Approach to Otitis. In: BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology. 4th ed., Eds.: Jackson, H. A., Marsella, R., BSAVA, Gloucester, p: 143-149.

Bensignor, E., Gauthier, O., Carlotti, D.N. (2017). Diseases of the Ear. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine. 8th ed., Eds: Ettinger, S. J., Feldman, E. C., Côté, E., Elsevier, Missouri, p: 1051-1059.

Berger, D. J. (2019). Moriello's Small Animal Dermatology Fundamental Cases and Concepts: Self-Assessment Color Review. 2nd ed., CRC Press, ABD.

Bergeron, M., Dauwalder, O., Gouy, M., Freydiere, A. M., Bes, M., Meugnier, H., Benito, Y., Etienne, J., Lina, G., Vandenesch, F., Boisset, S. (2011). Species identification of staphylococci by amplification and sequencing of the *tuf* gene compared to the *gap* gene and by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 30(3): 343–354.

Bertrand, X., Huguenin, Y., Talon, D. (2002). First report of a catalase-negative methicillin-resistant *Staphylococcus aureus. Diagn Microbiol Infect Dis*, 43: 245–246.

Bes, M., Guérin-Faublée, V., Freney, J., Etienne, J. (2002). Isolation of *Staphylococcus schleiferi* subspecies *coagulans* from two cases of canine pyoderma. *Vet Rec*, 150(15): 487–488.

Bhat, A.H. (2021). Bacterial zoonoses transmitted by household pets and as reservoirs of antimicrobial resistant bacteria. *Microb Pathog,* DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104891.

Bhunia, A. K. (2008). *Staphylococcus aureus*. In: Foodborne Microbial Pathogens. Springer, New York, p: 125-134.

Billroth, T. (1874). Untersuchungen über die Vegetationsformen von Coccobacteria septica und den Antheil, welchen sie an der Entstehung und Verbreitung der accidentellen Wundkrankheiten haben: Versuch einer wissenschaftlichen Kritik der verschiedenen Methoden antiseptischer Wundbehandlung. G. Reimer, Berlin.

Blair, J. M., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., Piddock, L. J. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*, 13(1): 42–51.

Bloom, P. (2014). Canine superficial bacterial folliculitis: current understanding of its etiology, diagnosis and treatment. *Vet J*, 199(2): 217–222.

Bollez, A., de Rooster, H., Furcas, A., Vandenabeele, S. (2018). Prevalence of external ear disorders in Belgian stray cats. *J Feline Med Surg*, 20: 149-154.

Bonar, E., Wojcik, I., Jankowska, U., Kedracka-Krok, S., Bukowski, M., Polakowska, K., Lis, M. W., Kosecka-Strojek, M., Sabat, A. J., Dubin, G., Friedrich, A. W., Miedzobrodzki, J., Dubin, A., Wladyka, B. (2016). Identification of secreted exoproteome fingerprints of highly-virulent and non-virulent *Staphylococcus aureus* strains. *Front Cell Infect Microbiol*, DOI: 10.3389/fcimb.2016.00051.

Boost, M. V., O'Donoghue, M. M., James, A. (2008). Prevalence of *Staphylococcus aureus* carriage among dogs and their owners. *Epidemiol Infect*, 136(7): 953–964.

Borku, M. K., Ozkanlar, Y., Hanedan, B., Duru, S. Y. (2007). Efficacy of staphylococcal bacterin for treatment of canine re-current pyoderma: An open clinical trial. *Rev Med Vet*, 158(5): 234-238.

Borriello, G., Paradiso, R., Catozzi, C., Brunetti, R., Roccabianca, P., Riccardi, M. G., Cecere, B., Lecchi, C., Fusco, G., Ceciliani, F., Galiero, G. (2020). Cerumen microbial community shifts between healthy and otitis affected dogs. *PloS One*, DOI: 10.1371/journal.pone.0241447.

Boto, L., Martinez, J. L. (2011). Ecological and temporal constraints in the evolution of bacterial genomes. *Genes*, 2: 804–828.

Bourély, C., Cazeau, G., Jarrige, N., Leblond, A., Madec, J. Y., Haenni, M., Gay, E. (2019). Antimicrobial resistance patterns of bacteria isolated from dogs with otitis. *Epidemiol Infect*, DOI: 10.1017/S0950268818003278.

Brame, B., Cain, C. (2021). Chronic otitis in cats: clinical management of primary, predisposing and perpetuating factors. *J Feline Med Surg*, 23(5): 433–446.

Briscoe, J. A., Morris, D. O., Rosenthal, K. L., Shofer, F. S., Rankin, S. C. (2009). Evaluation of mucosal and seborrheic sites for staphylococci in two populations of captive psittacines. *J Am Vet Med Assoc*, 234(7): 901–905.

Buckland, E. L., O'Neill, D., Summers, J., Mateus, A., Church, D., Redmond, L., Brodbelt, D. (2016). Characterisation of antimicrobial usage in cats and dogs attending UK primary care companion animal veterinary practices. *Vet Rec*, 179(19): 489.

Bugden, D.L. (2013). Identification and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from dogs with otitis externa in *Australia*. *Aust Vet J*, 91(1–2): 43–46.

Burke, M., Santoro, D. (2023). Prevalence of multidrug-resistant coagulase-positive staphylococci in canine and feline dermatological patients over a 10-year period: a retrospective study. *Microbiology (Reading)*, DOI: 10.1099/mic.0.001300.

Bush, K., Jacoby, G. A. (2010) An updated functional classification of β-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, 3: 969–976.

Cain, C. L., Morris, D. O., O'Shea, K., Rankin, S. C. (2011a). Genotypic relatedness and phenotypic characterization of *Staphylococcus schleiferi* subspecies in clinical samples from dogs. *Am J Vet Res*, 72(1): 96-102.

Cain, C. L., Morris, D. O., Rankin, S. C. (2011b). Clinical characterization of *Staphylococcus schleiferi* infections and identification of risk factors for acquisition of oxacillin-resistant strains in dogs: 225 cases (2003-2009). *J Am Vet Med Assoc*, 239(12): 1566–1573.

Calvo, J., Hernández, J. L., Fariñas, M. C., García-Palomo, D., Agüero, J. (2000). Osteomyelitis caused by *Staphylococcus schleiferi* and evidence of misidentification of this *Staphylococcus* species by an automated bacterial identification system. *J Clin Microbiol*, 38(10): 3887–3889.

Carlet, J., Jarlier, V., Harbarth, S., Voss, A., Goossens, H., Pittet, D., Participants of the 3rd World Healthcare-Associated Infections Forum (2012). Ready for a world without antibiotics? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action. *Antimicrob Resist Infect Control*, DOI: 10.1186/2047-2994-1-11.

Carroll, K. C., Butel, J. S., Morse, S. A., Mietzner, T. (eds) (2016). The Staphylococci. In: Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 27th ed., McGraw-Hill Education, New York, p: 203-212.

Cavana, P., Robino, P., Stella, M. C., Bellato, A., Crosaz, O., Fiora, S. R., Nebbia, P. (2023). Staphylococci isolated from cats in Italy with superficial pyoderma and allergic dermatitis: characterisation of isolates and their resistance to antimicrobials. *Vet Dermatol*, 34(1): 14–21.

Cella, E., Giovanetti, M., Benedetti, F., Scarpa, F., Johnston, C., Borsetti, A., Ceccarelli, G., Azarian, T., Zella, D., Ciccozzi., M. (2023). Joining forces against antibiotic resistance: the one health solution. *Pathogens*, DOI: 10.3390/pathogens12091074.

Chambers, H. F., Deleo, F. R. (2009). Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Rev Microbiol*, 7(9): 629–641.

Chanayat, Y., Akatvipat, A., Bender, J. B., Punyapornwithaya, V., Meeyam, T., Anukool, U., Pichpol, D. (2021). The SCC*mec* types and antimicrobial resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus* species isolated from dogs with superficial pyoderma. *Vet Sci*, 10.3390/vetsci8050085.

Chanchaithong, P., Perreten, V., Schwendener, S., Tribuddharat, C., Chongthaleong, A., Niyomtham, W., Prapasarakul, N. (2014). Strain typing and antimicrobial susceptibility of methicillin-resistant coagulase-positive staphylococcal species in dogs and people associated with dogs in Thailand. *J Appl Microbiol*, 117(2): 572–586.

Cheesbrough, M. (2006). Biochemical Tests to Identify Bacteria. In: District Laboratory Practice in Tropical Countries, 2nd ed., Part 2, Cambridge University Press, New York, p: 62-70.

Choi, S. M., Kim, S. H., Kim, H. J., Lee, D. G., Choi, J. H., Yoo, J. H., Kang, J. H., Shin, W. S., Kang, M. W. (2003). Multiplex PCR for detection of genes encoding aminoglycoside modifying enzymes and methicillin resistance among *Staphylococcus* species. *J Korean Med Sci*, 18: 631-636.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2024). Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals. 7th ed. CLSI Supplement VET01S.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2025). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 35th ed. CLSI Supplement M100.

Coelho, E. L. J., Antunes, H. M. R., Silva, T. F. D., Veggi, N. D. G., Sousa, V. R. F., Almeida, A. D. B. P. F. (2024). Prevalence and clinical findings of feline otitis externa in Midwest Brazil. *Top Companion Anim Med*, DOI: 10.1016/j.tcam.2024.100876.

Coldea, I. L., Zota, L., Dragomirescu, C. C., Lixandru, B. E., Dragulescu, E. C., Sorokin, M., Codita, I. (2015). *Staphylococcus aureus* harbouring *egc* cluster coding for non-classical enterotoxins, involved in a food poisoning outbreak, Romania, 2012. *Rev Rom Med Lab*, 23: 285-294.

Constable, P. D., Hinchcliff, K. W., Done, S. H. Grünberg, W. (2017). Practical Antimicrobial Therapeutics. In: Veterinary Medicine A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs, and Goats. 11th ed., Elsevier, Missouri, p: 153-174.

Coopersmith, C. M., De Backer, D., Deutschman, C. S., Ferrer, R., Lat, I., Machado, F. R., Martin, G. S., Martin-Loeches, I., Nunnally, M.E., Antonelli, M., Evans, L.E., Hellman, J., Jog, S., Kesecioglu, J., Levy, M. M., Rhodes, A. (2018). Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 46(8): 1334-1356.

Cornelissen, C. A., Hobbs, M. M. (2019). Gram Positive Cocci: Staphylococci. In: Lippincott Illustrated Reviews Microbiology. South Asian ed., Eds: Muralidhar, S., Chawla, R., Wolters Kluwer Health, Haryana, p: 280-291.

Costa, S. S., Oliveira, V., Serrano, M., Pomba, C., Couto, I. (2021). Phenotypic and molecular traits of *Staphylococcus coagulans* associated with canine skin infections in Portugal. *Antibiotics (Basel)*, DOI: 10.3390/antibiotics10050518.

Cunha, M. L. R. S., Rugolo, L. M. S. S., Lopes, C. A. M. (2006). Study of virulence factors in coagulase-negative staphylococci isolated from newborns. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 101: 661-668.

Cuny, C., Layer-Nicolaou, F., Weber, R., Kock, R., Witte, W. (2022). Colonization of dogs and their owners with *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus pseudintermedius* in households, veterinary practices, and healthcare facilities. *Microorganisms*, DOI: 10.3390/microorganisms10040677.

Cuny, C., Layer-Nicolaou, F., Werner, G., Witte, W. (2024). A look at staphylococci from the one health perspective. *Int J Med Microbiol*, DOI: 10.1016/j.ijmm.2024.151604.

Çelik, R., 2023, Köpeklerden İzole Edilen Stafilokokların Bazı Virulens ve Patojenite Faktörlerinin Moleküler Analizi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 77s, Van.

Da Costa, A., Lelièvre, H., Kirkorian, G., Célard, M., Chevalier, P., Vandenesch, F., Etienne, J., Touboul, P. (1998). Role of the preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study. *Circulation*, 97(18): 1791–1795.

da Motta, C. C., 2014, Análise genotípica e proteômica na identificação de *Staphylococcus* spp. coagulase-positivos isolados do leite e sua cadeia produtiva e caracterização da resistência a beta-lactâmicos, Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Master's Thesis, 76p, Seropédica.

da Silva, L., Lopes, T. S., Brambatti, G., Moyses, A. D. B., Ribas, L. D. M., Kipper, D., Streck, A. F., Lunge, V. R. (2025). Diversity and antimicrobial resistance of staphylococci isolated from healthy dogs and cats in Southern Brazil. *Microbiol Res*, DOI: 10.3390/microbiolres16110231.

Dafale, N. A., Srivastava, S., Purohit, H. J. (2020). Zoonosis: an emerging link to antibiotic resistance under "one health approach". *Indian J of Microbiol*, 60(2): 139–152.

Darboe, S., Dobreniecki, S., Jarju, S., Jallow, M., Mohammed, N. I., Wathuo, M., Ceesay, B., Tweed, S., Basu Roy, R., Okomo, U., Kwambana-Adams, B., Antonio, M., Bradbury, R. S., de Silva, T. I., Forrest, K., Roca, A., Lawal, B. J., Nwakanma, D., Secka, O. (2019). Prevalence of Panton-Valentine leukocidin (PVL) and antimicrobial resistance in community acquired clinical *Staphylococcus aureus* in an Urban Gambian Hospital: a 11-year period retrospective pilot study. *Front Cell Infect Microbiol*. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00170.

Davis, M. F., Cain, C. L., Brazil, A. M., Rankin, S. C. (2013). Two coagulase-negative staphylococci emerging as potential zoonotic pathogens: wolves in sheep's clothing?. *Front Microbiol*, DOI: 10.3389/fmicb.2013.00123.

de Briyne, N., Atkinson, J., Pokludová, L., Borriello, S. P. (2014). Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe. *Vet Rec*, DOI: 10.1136/vr.102462.

de la Maza, L. M., Pezzlo, M. T., Bittencourt, C. E., Peterson, E.M. (2020). Strains, Media, Reagents, and Histopathology. In: Color Atlas of Medical Bacteriology. 3rd ed., ASM Press, Washington, p: 338-366.

de Oliveira, V. J. H., 2019, Estudo da resistência a biocidas e antibióticos em estafilococos associados a infeções em animais de companhia, Universidade NOVA de Lisboa, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Master's Thesis, 95p, Lisboa.

de Souza da Cunha, M. L. R. (2018). Methods for The Identification, Characterization, and Tracking The Spread of *Staphylococcus aureus*. In: *Staphylococcus aureus*. Ed: Fetsch, A., Elsevier Inc., London, p: 105-125.

Dégi, J., Morariu, S., Simiz, F., Herman, V., Beteg, F., Dégi, D. M. (2024). Future challenge: assessing the antibiotic susceptibility patterns of *Staphylococcus* species isolated from canine otitis externa cases in Western Romania. *Antibiotics (Basel)*, DOI: 10.3390/antibiotics13121162.

Delost, M. D. (2015). Staphylococci and Other Catalase Positive Gram Positive Cocci. In: Introduction to Diagnostic Microbiology for the Laboratory Sciences. Jones & Bartlett Learning, Burlington, p: 131-148.

Descloux, S., Rossano, A., Perreten, V. (2008). Characterization of new staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) and topoisomerase genes in fluoroquinolone- and methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *J Clin Microbiol*, 46(5):1818–23.

Devriese, L. A., Vandamme, L. R., Fameree, L. (1972). Methicillin (cloxacillin)- resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis cases. *Zentralbl Veterinarmed B*, 19: 598-605.

Di Bella, S., Marini, B., Stroffolini, G., Geremia, N., Giacobbe, D. R., Campanile, F., Bartoletti, M., Alloisio, G., Di Risio, L., Viglietti, G., Principe, L., Costantino, V., Busetti, M., Zerbato, V., Mearelli, F., Biolo, G., Nunnari, A., Cafiero, C. M., di Masi, A. (2025). The virulence toolkit of *Staphylococcus aureus*: a comprehensive review of toxin diversity, molecular mechanisms, and clinical implications. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, DOI: 10.1007/s10096-025-05148-y.

Diaz-Campos, D. V., 2012, Molecular Epidemiology and Genetic Analysis of *Staphylococcus* species in Companion Animal Medicine, Auburn University, Graduate Faculty of Auburn University, Doctoral Dissertation 197p, Alabama.

Dinges, M. M., Orwin, P. M., Schlievert, P. M. (2000). Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev*, 13: 16-34.

Dinkova, V., Rusenova, N. (2024). The prevalence and antimicrobial resistance of isolates from canine clinical samples submitted to the university veterinary hospital in Stara Zagora, Bulgaria. *Microorganisms*, DOI: 10.3390/microorganisms12081670.

Diren Sığırcı, B., Başaran Kahraman, B., Çelik, B., Metiner, K., İkiz, S., Bağcıgil, A. F., Özgür, N. Y., Ak, S. (2018). Bacterial and fungal species isolated from dogs with otitis externa. *Kocatepe Vet J*, 11(3): 260-265.

Dufour, P., Gillet, Y., Bes, M., Lina, G., Vandenesch, F., Floret, D., Etienne, J., Richet, H. (2002). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis*, 35(7): 819–824.

Duman, M., 2024, Sağlıklı ve Otitis Eksternalı Köpek ve Kedilerden İzole Edilen *Staphylococcus* Türlerinin Çeşitliliği, Antimikrobiyal Duyarlılık Paternleri, Biyofilm Oluşturma Yeteneği ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 124s, Burdur.

Dumont, A. L., Nygaard, T. K., Watkins, R. L., Smith, A., Kozhaya, L., Kreiswirth, B. N., Shopsin, B., Unutmaz, D., Voyich, J. M., Torres, V. J. (2011). Characterization of a new cytotoxin that contributes to *Staphylococcus aureus* pathogenesis. *Mol Microbiol*, 79(3):814–825.

Duquette, R. A., Nuttall, T. J. (2004). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in dogs and cats: an emerging problem?. *J Small Anim Pract*, 45(12): 591–597.

Duszynski, D. W., Kvičerová, J., Seville, R. S. (2018). Treatment and Drug Therapies of Coccidiosis in Carnivora. In: The Biology and Identification of the Coccidia (Apicomplexa) of Carnivores of the World, Academic Press, London, UK, p: 445-463.

Ebani, V. V., Nardoni, S., Bertelloni, F., Najar, B., Pistelli, L., Mancianti, F. (2017). Antibacterial and antifungal activity of essential oils against pathogens responsible for otitis externa in dogs and cats. *Medicines (Basel)*, DOI: 10.3390/medicines4020021.

Farha, M. A., Leung, A., Sewell, E. W., D'Elia, M. A., Allison, S. E., Ejim, L., Pereira, P. M., Pinho, M. G., Wright, G. D., Brown, E. D. (2013). Inhibition of WTA synthesis blocks the cooperative action of PBPs and sensitizes MRSA to β-lactams. *ACS Chem Biol*, 8(1): 226–233.

Fleurette, J., Bès, M., Brun, Y., Freney, J., Forey, F., Coulet, M., Reverdy, M. E., Etienne, J. (1989). Clinical isolates of *Staphylococcus lugdunensis* and *S. schleiferi*: bacteriological characteristics and susceptibility to antimicrobial agents. *Res Microbiol*, 140(2): 107–118.

Fonseca, M. P. D., 2018, Canine External Otitis: a Retrospective Case Study on the Etiology and Susceptibility Profile to Antimicrobials, Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinaria, Master's Thesis, 78p, Lisboa.

Foster, G., Robb, A., Paterson, G. K. (2020). Isolation and genome sequencing *of Staphylococcus schleiferi* subspecies *coagulans* from Antarctic and North Sea seals. *Access Microbiol*, DOI: 10.1099/acmi.0.000162.

Frank, L. A., Kania, S. A., Hnilica, K. A., Wilkes, R. P., Bemis, D. A. (2003). Isolation of *Staphylococcus schleiferi* from dogs with pyoderma. *J Am Vet Med Assoc*, 222(4): 451-454.

Frank, L. A., Loeffler, A. (2012). Meticillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius:* clinical challenge and treatment options. *Vet Dermatol*, 23: 283-291.

Fraser, J. D., Proft, T. (2008). The bacterial superantigen and superantigen-like proteins. *Immunol Rev*, 225: 226–243.

Freney, J., Brun, Y., Bes, M., Meugnier, H., Grimont, F., Grimont, P. A., Nervi, C., Fleurette, J. (1988). *Staphylococcus lugdunensis* sp. nov. and *Staphylococcus schleiferi* sp. nov., two species from human clinical specimens. *Int J Syst Bacteriol*, 38: 168-172.

Gadige, A., Racharla, S., Lella, L., Banothu, A. K. (2024). Diseases of Ear in Dogs and Cats. In: Introduction to Diseases, Diagnosis, and Management of Dogs and Cats. Ed.: Rana, T. Elsevier, Academic Press, London, p: 297-306.

Garipcin, M., Seker, E. (2015). Nasal carriage of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in cattle and farm workers in Turkey. *Veterinarski Arhiv*, 85(2): 117-129.

Gezgen, C., Seker, E. (2016). Investigation of methicillin resistance and Panton-Valentine leukocidin in staphylococci isolated from bovine mastitis. *Acta Sci Vet*, 44: 1373.

Ghebremedhin, B., Layer, F., König, W., König, B. (2008). Genetic classification and distinguishing of *Staphylococcus* species based on different partial gap, 16S rRNA, *hsp60, rpoB, sodA,* and *tuf* gene sequences. *J Clin Microbiol*, 46(3): 1019–1025.

Gherardi, G., Di Bonaventura, G., Savini, V. (2018). Staphylococcal Taxonomy: A World in Progress. In: Pet-To-Man Travelling Staphylococci. Ed: Savini, V., Academic Press, London, p: 1-10.

Gladwin, M. T., Trattler, W., Mahan, C. S. (2023). Staphylococci. In: Clinical Microbiology Made Ridiculously Simple. 9th ed., MedMaster, Miami, p: 40-47.

Gómez-Beltrán, D. A., Villar, D., López-Osorio, S., Ferguson, D., Monsalve, L. K., Chaparro-Gutiérrez, J. J. (2020). Prevalence of antimicrobial resistance in bacterial isolates from dogs and cats in a veterinary diagnostic laboratory in Colombia from 2016-2019. *Vet Sci*, DOI: 10.3390/vetsci7040173.

González-Domínguez, M. S., Carvajal, H. D., Calle-Echeverri, D. A., Chinchilla-Cárdenas, D. (2020). Molecular detection and characterization of the *mecA* and *nuc* genes from *Staphylococcus* species (*S. aureus, S. pseudintermedius*, and *S. schleiferi*) isolated from dogs suffering superficial pyoderma and their antimicrobial resistance profiles. *Front Vet Sci*, DOI: 10.3389/fvets.2020.00376.

González-Martín, M., Silva, V., Poeta, P., Corbera, J. A., Tejedor-Junco, M. T. (2022). Microbiological aspects of osteomyelitis in veterinary medicine: drawing parallels to the infection in human medicine. *Vet Q*, 42(1): 1-11.

Göker, M., Christensen, H., Fingerle, V., Kostovski, M,, Margos, G., Moore, E. R. B., Oren, A., Patrick, S., Reischl, U., Vázquez-Boland, J. A. (2025). List of recommended names for bacteria of medical importance: report of the Ad Hoc Committee on mitigating changes in prokaryotic nomenclature. *Int J Syst Evol Microbiol*, DOI: 10.1099/ijsem.0.006943.

Griffeth, G. C., Morris, D. O., Abraham, J. L., Shofer, F. S., Rankin, S. C. (2008). Screening for skin carriage of methicillin-resistant coagulase-positive staphylococci and *Staphylococcus schleiferi* in dogs with healthy and inflamed skin. *Vet Dermatol*, 19(3): 142–149.

Gross, M., Cramton, S. E., Götz, F., Peschel, A. (2001). Key role of teichoic acid net charge in *Staphylococcus aureus* colonization of artificial surfaces. *Infect Immun*, 69(5): 3423–3426.

Gross, T. L., Ihrke, P. J., Walder, E. J., Affolter, V. K. (2005). Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis, 2nd ed., Blackwell Science Ltd, Oxford.

Gründling, A. (2016). Cell Wall Assembly and Physiology. In: *Staphylococcus* Genetics and Physiology. Ed: Somerville, G. A., Caister Academic Press, Norfolk, p: 133-170.

Guarda, F., Mandelli, G., Biolatti, B., Scanziani, E. (2013). Organi di senso, orecchio. In: Trattato di anatomia patologica veterinaria, UTET Scienze Mediche, Torino, p: 655–657.

Guardabassi, L., Schwarz, S., Lloyd, D. H. (2004). Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother*, 66: 700–709.

Han, D. W. (2018). Molecular Characterization of Methicillin-Resistant *Staphylococcus schleiferi* Isolated from Canine skin in Korea, Seoul National University, Graduate School of Seoul National University, Master's Thesis, 35p, Seoul.

Hanselman, B. A., Kruth, S., Weese, J. S. (2008). Methicillin-resistant staphylococcal colonization in dogs entering a veterinary teaching hospital. *Vet Microbiol*, 126: 277–281.

Hanssen, A. M., Ericson Sollid, J. U. (2006). SCC*mec* in staphylococci: genes on the move. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 46(1): 8-20.

Harada, S., Kawada, H., Maehana, S., Matsui, H., Kubo, M., Kojima, F., Kitasato, H., Katagiri, M. (2021). Panton-Valentine Leukocidin induces cytokine release and cytotoxicity mediated by the C5a receptor on rabbit alveolar macrophages. *Jpn J Infect Dis*, 74(4): 352–358.

Hart, M. E., Hart, M. J., Roop, A. J. (2009). Genotypic and phenotypic assessment of hyaluronidase among type strains of a select group of staphylococcal species. *Int J Microbiol*, DOI: 10.1155/2009/614371.

Hassan, M., Ilgin Kekeç, A., Halaç, B., Başaran Kahraman, B. (2023). Otitis externa in dogs: distribution and antimicrobial susceptibility patterns of *Staphylococcus* spp. isolates, *Mac Vet Rev*, 46 (1): 43-50.

Hebert, G. A. (1990) Hemolysins and other characteristics that help differentiate and biotype *Staphylococcus lugdunensis* and *Staphylococcus schleiferi*. *J Clin Microbiol* 28: 2425–2431.

Heikens, E., Fleer, A., Paauw, A., Florijn, A., Fluit, A. C. (2005). Comparison of genotypic and phenotypic methods for species-level identification of clinical isolates of coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol*, 43(5): 2286–2290.

Heilmann, C., Ziebuhr, W., Becker, K. (2019). Are coagulase-negative staphylococci virulent?. *Clin Microbiol Infect*, 25: 1071–1080.

Heinrich, N. A., Eisenschenk, M., Harvey, R. G., Nuttall, T. (2019). Otitis. In: Skin Diseases of the Dog and Cat 3rd ed., CRC Press Taylor & Francis Group , Boca Raton, p: 267-288.

Heller, J., Kelly, L., Reid, S. W., Mellor, D. J. (2010). Qualitative risk assessment of the acquisition of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pet dogs. *Risk Anal*, 30(3): 458-472.

Herman-Bausier, P., Labate, C., Towell, A. M., Derclaye, S., Geoghegan, J. A., Dufrêne, Y. F. (2018). *Staphylococcus aureus* clumping factor A is a force-sensitive molecular switch that activates bacterial adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115(21): 5564–5569.

Hernández, J. L., Calvo, J., Sota, R., Agüero, J., García-Palomo, J. D., Fariñas, M. C. (2001). Clinical and microbiological characteristics of 28 patients with *Staphylococcus schleiferi* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 20(3): 153–158.

Hiblu, M. A., Ellraiss, O. M., Karim, E. S., Elmishri, R. A., Duro, E. M., Altaeb, A. A., Bennour, E. M. (2021). Otodectic and bacterial etiology of feline otitis externa in Tripoli, Libya. *Open Vet J*, 10(4): 377–383.

Hill, P. B., Lo, A., Eden, C. A., Huntley, S., Morey, V., Ramsey, S., Richardson, C., Smith, D. J., Sutton, C., Taylor, M. D., Thorpe, E., Tidmarsh, R., Williams, V. (2006). Survey of the prevalence and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. *Vet Rec*, 158(16):533–539.

Hillier, A., Lloyd, D. H., Weese, J. S., Blondeau, J. M., Boothe, D., Breitschwerdt, E., Guardabassi, L., Papich, M. G., Rankin, S., Turnidge, J. D., Sykes, J. E. (2014). Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis (Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases). *Vet Dermatol*, DOI: 10.1111/vde.12118.

Holland, L. M., Conlon, B., O'Gara, J. P. (2011). Mutation of *tagO* reveals an essential role for wall teichoic acids in *Staphylococcus epidermidis* biofilm development. *Microbiology (Reading)*, 157(Pt 2): 408–418.

Holtgrew-Bohling, K. J. (2025). Microbiology. In: Laboratory Procedures for Veterinary Technicians. 8th ed., Elsevier, Missouri, p: 331-378.

Horasan Yakan, A. , Şeker, E. (2022). Investigation of methicillin and Panton-Valentine leukocidin genes in *Staphylococcus aureus* strains isolated from clotted creams sold in Afyonkarahisar. *Kocatepe Vet J*, 15(1): 101-105.

Horsman, S., Zaugg, J., Meler, E., Mikkelsen, D., Soares Magalhães, R. J., Gibson, J. S. (2025). Molecular epidemiological characteristics of *Staphylococcus pseudintermedius*, *Staphylococcus coagulans*, and coagulase-negative staphylococci cultured from clinical canine skin and ear samples in Queensland. *Antibiotics (Basel)*, DOI: 10.3390/antibiotics14010080.

Howlin, R. P., Brayford, M. J., Webb, J. S., Cooper, J. J., Aiken, S. S., Stoodley, P. (2015). Antibiotic-loaded synthetic calcium sulfate beads for prevention of bacterial colonization and biofilm formation in periprosthetic infections. *Antimicrob Agents Chemother*, 59(1): 111–120.

Hu, J., Hang, B., Xu, Y., Sun, Y. (2020). Coccus of Gram Positive. In: Animal Microbiology, Science Press and Narosa Publishing House Pvt. Ltd., Beijing, p:81-98.

Huerta, B., Maldonado, A., Ginel, P. J., Tarradas, C., Gómez-Gascón, L., Astorga, R. J., Luque, I. (2011). Risk factors associated with the antimicrobial resistance of staphylococci in canine pyoderma. *Vet Microbiol*, 150(3-4): 302–308.

Hughes, L.A., Williams, N., Clegg, P., Callaby, R., Nuttall, T., Coyne, K., Pinchbeck, G., Dawson, S. (2012). Cross-sectional survey of antimicrobial prescribing patterns in UK small animal veterinary practice. *Prev Vet Med*, 104: 309–316.

Huijsdens, X. W., van Dijke, B. J., Spalburg, E., van Santen-Verheuvel, M. G., Heck, M. E., Pluister, G. N., Voss, A., Wannet, W. J., de Neeling, A. J. (2006). Community-acquired MRSA and pig-farming. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, DOI: 10.1186/1476-0711-5-26.

Hurdle, J. G., O'Neill, A. J., Chopra, I., Lee, R. E. (2011). Targeting bacterial membrane function: an underexploited mechanism for treating persistent infections. *Nat Rev Microbiol*, 9: 62–75.

Huse, H. K., Miller, S. A., Chandrasekaran, S., Hindler, J. A., Lawhon, S. D., Bemis, D. A., Westblade, L. F., Humphries, R. M. (2018). Evaluation of oxacillin and cefoxitin disk diffusion and MIC breakpoints established by the clinical and laboratory standards institute for detection of *mecA*-mediated oxacillin resistance in *Staphylococcus schleiferi*. *J Clin Microbiol*, DOI: 10.1128/JCM.01653-17.

Huseby, M. J., Kruse, A. C., Digre, J., Kohler, P. L., Vocke, J. A., Mann, E. E., Bayles, K. W., Bohach, G. A., Schlievert, P. M., Ohlendorf, D. H., Earhart, C. A. (2010). Beta toxin catalyzes formation of nucleoprotein matrix in staphylococcal biofilms. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(32): 14407–14412.

Hwang, S. M., Kim, M. S., Park, K. U., Song, J., Kim, E. C. (2011). *Tuf* gene sequence analysis has greater discriminatory power than 16S rRNA sequence analysis in identification of clinical isolates of coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol*, 49(12): 4142–4149.

Igimi, S., Takahashi, E., Mitsuoka, T. (1990). *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* subsp. nov., isolated from the external auditory meatus of dogs with external ear otitis. *Int J Syst Bacteriol*, 40: 409–411.

Ihrke, P.J. (2012). Bacterial Infections of the Skin. In: Infectious Diseases of the Dog and Cat. 4th ed., Eds: Sykes, J. E., Greene, C. E., Elsevier, Missori, p: 877-884.

Imlay J. A. (2003). Pathways of oxidative damage. *Annu Rev Microbiol*, 57: 395–418.

Intorre, L., Vanni, M., Di Bello, D., Pretti, C., Meucci, V., Tognetti, R., Soldani, G., Cardini, G., Jousson, O. (2007). Antimicrobial susceptibility and mechanism of resistance to fluoroquinolones in *Staphylococcus intermedius* and *Staphylococcus schleiferi*. *J Vet Pharmacol Ther*, 30(5): 464-469.

İlhan, Z., Erol, M., Akyol, E. T., Gülaydın, Ö., Ekin, İ. H. (2022). *In vitro* antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from dogs with otitis externa. *Kocatepe Vet J*, 15(4): 395-400.

İnt. Kyn. 1, https://www.fao.org/antimicrobial-resistance/background/what-is-it/en/, 23.10.2025.

İnt. Kyn. 2, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance, 23.10.2025.

Jean-Pierre, H., Darbas, H., Jean-Roussenq, A., Boyer, G. (1989). Pathogenicity in two cases of *Staphylococcus schleiferi*, a recently described species. *J Clin Microbiol*, 27(9): 2110–2111.

Jenkins, A. J., Valentine, J. L. (2012). Antimicrobial Drugs. In: Handbook of Drug Interactions: A Clinical and Forensic Guide. 2nd ed., Eds: Mozayani, A., Raymon, L. Humana Press, New York, p: 389-411.

Jevons, M. P., Coe, A.W., Parker, M. T. (1963). Methicillin resistance in staphylococci. *Lancet*, 1: 904–907.

Jindal, A., Shivpuri, D., Sood, S. (2015). *Staphylococcus schleiferi* meningitis in a child. *Pediatr Infect Dis J*, 34(3): 329.

Joffe, D., Goulding, F., Langelier, K., Magyar, G., McCurdy, L., Milstein, M., Nielsen, K., Villemaire, S. (2015). Prevalence of methicillin-resistant staphylococci in canine pyoderma cases in primary care veterinary practices in Canada: a preliminary study. *Can Vet J*, 56(10): 1084–1086.

Johnsson, D., Mölling, P., Strålin, K., Söderquist, B. (2004). Detection of Panton-Valentine leukocidin gene in *Staphylococcus aureus* by LightCycler PCR: clinical and epidemiological aspects. *Clin Microbiol Infect*, 10(10): 884–889.

Jousson O, Di Bello D, Vanni M, Cardini G, Soldani G, Pretti C, Intorre L. (2007). Genotypic versus phenotypic identification of staphylococcal species of canine origin with special reference to *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans. Vet Microbiol*, 123(1-3): 238-44.

Kadlec, K., Schwarz, S., (2012). Antimicrobial resistance of *Staphylococcus pseudintermedius. Vet Dermatol*, 23: 276-282.

Kamio, Y., Rahman, A., Nariya, H., Ozawa, T., Izaki, K. (1993). The two staphylococcal bi-component toxins, leukocidin and gamma-hemolysin, share one component in common. *FEBS Lett*, 321(1): 15–18

Kaneko, J., Kamio, Y. (2004). Bacterial two-component and hetero-heptameric pore-forming cytolytic toxins: structures, pore-forming mechanism, and organization of the genes. *Biosci Biotechnol Biochem*, 68(5): 981–1003.

Kaneko, J., Kimura, T., Kawakami, Y., Tomita, T., Kamio, Y., (1997). Panton–Valentine leukocidin genes in phage-like particle isolated from mitomycin C-treated *Staphylococcus aureus* V8 (ATCC 49775). *Biosci Biotechnol Biochem*, 61: 1960–1962.

Kang, S. S., Sim, J. R., Yun, C. H., Han, S. H. (2016). Lipoteichoic acids as a major virulence factor causing inflammatory responses via Toll-like receptor 2. *Arch Pharm Res*, 39(11): 1519–1529.

Kania, S. A., Williamson, N. L., Frank, L. A., Wilkes, R. P., Jones, R. D., Bemis, D. A. (2004). Methicillin resistance of staphylococci isolated from the skin of dogs with pyoderma. *Am J Vet Res*, (9): 1265–1268.

Karakaya, E., Yarım, D., Güran, Ö., Güran, C., Alpman, U., Satıcıoğlu, İ. B., Atalan, G., Abay, S., Aydın, F. (2025). Bacteria recovered from ear swab samples of cats with otitis externa and their antimicrobial resistance profiles in Kayseri, Türkiye. *Turk J Vet Anim Sci*, 49 (4): 151-158.

Karahan Duran, B. R., 2024, Tulum Peynirlerinde Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Varlığının Araştırılması, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 69s, Afyonkarahisar.

Karmakar, A., Jana, D., Dutta, K., Dua, P., Ghosh, C. (2018). Prevalence of Panton-Valentine Leukocidin gene among community acquired *Staphylococcus aureus*: a real-time PCR Study. *J Pathog*, DOI: 10.1155/2018/4518541.

Kawakami, T., Shibata, S., Murayama, N., Nagathifuji, K., Iwasaki, T., Fukata, T. (2010). Antimicrobial susceptibility and methicillin resistance in *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* isolated from dogs with pyoderma in Japan. *J Vet Med. Sci*, 72: 1615-1619.

Kennis, A. (2013). Feline otitis: diagnosis and treatment. *Vet Clin Small Anim*, 43: 51–56.

Kennis, R. (2023). Otitis Eksterna. In: Small Animal Soft Tissue Surgery. 2nd ed., Ed: Monnet, E., John Wiley & Sons, New Jersey, p: 846-850.

Keskin Yılmaz, N., Baş, B. (2024). Superficial pyoderma in cats and dogs: a retrospective clinical study. *Ankara Univ Vet Fak Derg*, 71(2): 207-213.

Khermouche, F., Heleili, N., Merradi, M., Hachemi, A., Drapeau, A., Murri, S., Madec, J. Y., Haenni, M. (2024). Methicillin-Resistant *S. aureus* carrying the PVL and toxic shock syndrome toxin in healthy dogs in Algeria. *Antibiotics (Basel)*, DOI: 10.3390/antibiotics13111090.

Khosravi, A. D., Roointan, M., Abbasi Montazeri, E., Aslani, S., Hashemzadeh, M., Taheri Soodejani, M. (2018). Application of *tuf* gene sequence analysis for the identification of species of coagulase-negative staphylococci in clinical samples and evaluation of their antimicrobial resistance pattern. *Infect Drug Resist*, 11: 1275–1282.

Kim, S. J., Ali, M. S., Moon, B. Y., Boby, N., Choi, J. H., Song, H. J., Kim, J. M., Yoon, S. S., Park, S. C., Moon, D. C., Lim, S. K. (2025). Nationwide surveillance and molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from dogs and cats in South Korea. *Sci Rep*, DOI: 10.1038/s41598-025-24385-x.

King, L. J. (2014). Combating the Triple Threat: The Need for a One Health Approach. In: One Health: People, Animals, and the Environment. Eds: Atlas, R. M., Maloy, S., ASM Press, Washington, DC, p:1-15.

King, L. J., Anderson, L. R., Blackmore, C. G., Blackwell, M. J., Lautner, E. A., Marcus, L. C., Meyer, T. E., Monath, T. P., Nave, J. E., Ohle, J., Pappaioanou, M., Sobota, J., Stokes, W. S., Davis, R. M., Glasser, J. H., Mahr, R. K. (2008). Executive summary of the AVMA one health initiative task force report. *J Am Vet Med Assoc*, 233(2): 259–261.

Kirby, W. M. (1944). Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci. *Science*, 99: 452–453.

Kitano, H., Kitagawa, H., Hisatsune, J., Tsunoi, M., Kohada, Y., Takemoto, K., Miyamoto, S., Kobatake, K., Tadera, K., Omori, K., Sugai, M., Ohge, H., Hinata, N. (2025). First human case of infected lymphocele with bloodstream infection caused by *Staphylococcus coagulans* transmitted from a pet dog: a case report. *Diagn Microbiol Infect*, DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2025.116792.

Kloos, W. E., Ballard, D. N., George, C. G., Webster, J. A., Hubner, R. J., Ludwig, W., Schleifer, K. H., Fiedler, F., Schubert, K. (1998). Delimiting the genus *Staphylococcus* through description of *Macrococcus caseolyticus* gen. nov., comb. nov. and *Macrococcus equipercicus* sp. nov., and *Macrococcus bovicus* sp. nov. and *Macrococcus carouselicus* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol*, 48(3): 859–877.

Ko, Y. P., Kuipers, A., Freitag, C. M., Jongerius, I., Medina, E., van Rooijen, W. J., Spaan, A. N., van Kessel, K. P., Höök, M., Rooijakkers, S. H. (2013). Phagocytosis escape by a *Staphylococcus aureus* protein that connects complement and coagulation proteins at the bacterial surface. *PLoS Pathog*, DOI: 10.1371/journal.ppat.1003816.

Kobayashi, T., Ikeda, M., Ohama, Y., Murono, K., Ikeuchi, K., Kitaura, S., Okamoto, K., Okugawa, S., Ishihara, S., Moriya, K. (2021). First human case of catheter-related blood stream infection caused by *Staphylococcus schleiferi* subspecies *coagulans*: a case report and literature review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, DOI: 10.1186/s12941-021-00474-3.

Koop, G., Vrieling, M., Storisteanu, D. M., Lok, L. S., Monie, T., van Wigcheren, G., Raisen, C., Ba, X., Gleadall, N., Hadjirin, N., Timmerman, A. J., Wagenaar, J. A., Klunder, H. M., Fitzgerald, J. R., Zadoks, R., Paterson, G. K., Torres, C., Waller, A. S., Loeffler, A., Loncaric, I., Hoet, A. E., Bergström, K., De Martino, L., Pomba, C., de Lencastre, H., Ben Slama, K., Gharsa, H., Richardson, E. J., Chilvers, E. R., de Haas, C., van Kessel, K., van Strijp, J. A., Harrison, E. M., Holmes, M. A. (2017). Identification of LukPQ, a novel, equid-adapted leukocidin of *Staphylococcus aureus*. *Sci Rep*, DOI: 10.1038/srep40660.

Koulenti, D., Xu, E., Mok, I. Y. S., Song, A., Karageorgopoulos, D. E., Armaganidis, A., Lipman, J., Tsiodras, S. (2019). Novel antibiotics for multidrug-resistant Gram-positive microorganisms. *Microorganisms*, DOI: 10.3390/microorganisms7080270.

Kristian, S. A., Lauth, X., Nizet, V., Goetz, F., Neumeister, B., Peschel, A., Landmann, R. (2003). Alanylation of teichoic acids protects *Staphylococcus aureus* against Toll-like receptor 2-dependent host defense in a mouse tissue cage infection model. *J Infect Dis*, 188(3): 414–423.

Krupa, R. J., Vijayakumar, K., Jess, V., Deepa, P. M., Arun, G., Tresamol, P. V., Gleeja, V. L. (2023). Epidemiological study of pyoderma in dogs of Thrissur district. *J Vet Anim Sci*, 54(4): 1103-1111.

Kumar, D., Cawley, J. J., Irizarry-Alvarado, J., Alvarez, A., Alvarez, S. (2007). Case of *Staphylococcus schleiferi* subspecies *coagulans* endocarditis and metastatic infection in an immune compromised host. *Transpl Infect Dis*, 9: 336–338.

Kunder, D. A., Cain, C. L., O'Shea, K., Cole, S. D., Rankin, S. C. (2015). Genotypic relatedness and antimicrobial resistance of *Staphylococcus schleiferi* in clinical samples from dogs in different geographic regions of the United States. *Vet Dermatol*, 26(6): 406–494.

Kurnaz, H., 2022, Kedi ve Köpek Kökenli Stafilokok Türlerinde Beta-laktam Direncinin Fenotipik ve Genotipik Karakterizasyonu, Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 126s, Bursa.

Kwon, J., Kim, S. G., Kim, S. W., Kim, H. J., Kang, J. W., Jo, S. J., Giri, S. S., Jeong, W. J., Bin Lee, S., Kim, J. H., Park, S. C. (2025). Tailoring formulation for enhanced phage therapy in canine otitis externa: a cocktail approach targeting *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus pseudintermedius*. *Vet Microbiol*, DOI: 10.1016/j.vetmic.2024.110354.

Lacey, K. A., Mulcahy, M. E., Towell, A. M., Geoghegan, J. A., McLoughlin, R. M. (2019). Clumping factor B is an important virulence factor during *Staphylococcus aureus* skin infection and a promising vaccine target. *PLoS Pathog*, DOI: 10.1371/journal.ppat.1007713.

Lai, C. H., Ma, Y. C., Shia, W. Y., Hsieh, Y. L., Wang, C. M. (2022). Risk factors for antimicrobial resistance of *Staphylococcus* species isolated from dogs with superficial pyoderma and their owners. *Vet Sci*, DOI: 10.3390/vetsci9070306.

Lambe, D. W., Jr, Ferguson, K. P., Keplinger, J. L., Gemmell, C. G., Kalbfleisch, J. H. (1990). Pathogenicity of *Staphylococcus lugdunensis, Staphylococcus schleiferi,* and three other coagulase-negative staphylococci in a mouse model and possible virulence factors. *Can J Microbiol,* 36(7): 455–463.

Lambe, D. W., Jr, Jeffery, C., Ferguson, K. P., Cooper, M. D. (1994). Examination of the glycocalyx of four species of *Staphylococcus* by transmission electron microscopy and image analysis. *Microbios,* 78(316): 133–143.

Lambeth, J. (2004). NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat Rev Immunol,* 4: 181–189.

Landau, R. (1999). Pharmaceutical Innovation: Revolutionizing Human Health. Chemical Heritage Press, Philadelphia.

Larsen, H. D., Aarestrup, F. M., Jensen, N. E. (2002). Geographical variation in the presence of genes encoding superantigenic exotoxins and beta-hemolysin among *Staphylococcus aureus* isolated from bovine mastitis in Europe and USA. *Vet Microbiol,* 85(1): 61–67.

Lee, G. Y., Lee, H. H., Hwang, S. Y., Hong, J., Lyoo, K. S., Yang, S. J. (2019). Carriage of *Staphylococcus schleiferi* from canine otitis externa: antimicrobial resistance profiles and virulence factors associated with skin infection. *J Vet Sci*, DOI: 10.4142/jvs.2019.20.e6.

Lee, G. Y., Lee, S. I., Park, J. H., Kim, S. D., Kim, G. B., Yang, S. J. (2023). Detection and characterization of potential virulence determinants in *Staphylococcus pseudintermedius* and *S. schleiferi* strains isolated from canine otitis externa in Korea. *J Vet Sci,* DOI: 10.4142/jvs.23087.

Lee, G. Y., Yang, S. J. (2020). Complete genome sequence of a methicillin-resistant *Staphylococcus schleiferi* strain from canine otitis externa in Korea. *J Vet Sci*, DOI: 10.4142/jvs.2020.21.e11.

Lee, N., Chang, L. C., Chiu, C. P. (1996). A case of carbuncle caused by a catalase-negative strain of *Staphylococcus aureus. Diagn Microbiol Infect Dis,* 24: 221–223.

Leistner, R., Hanitsch, L. G., Krüger, R., Lindner, A. K., Stegemann, M. S., Nurjadi, D. (2022). Skin infections due to Panton-Valentine leukocidin-producing *S. Aureus. Dtsch Arztebl Int*, 119(45): 775–784.

Li, S., Ren, R., Lyu, L., Song, J., Wang, Y., Lin, T. W., Brun, A. L., Hsu, H. Y., Shen, H. H. (2022). Solid and liquid surface-supported bacterial membrane mimetics as a platform for the functional and structural studies of antimicrobials. *Membranes,* DOI: 10.3390/membranes12100906.

Li, Y., Fernández, R., Durán, I., Molina-López, R.A., Darwich, L. (2021). Antimicrobial resistance in bacteria isolated from cats and dogs from the Iberian Peninsula. *Front Microbiol*, DOI: 10.3389/fmicb.2020.621597.

Lina, G., Piémont, Y., Godail-Gamot, F., Bes, M., Peter, M. O., Gauduchon, V., Vandenesch, F., Etienne, J. (1999). Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis*, 29(5): 1128-1132.

Lisa, R. W. (2004). *Staphylococcus aureus* exfoliative toxins: How they cause disease. *Derm Foundat*, 122: 1070-1077.

Lloyd, D. H. (2007). Reservoirs of antimicrobial resistance in pet animals. *Clin Infect Dis*, 45(2): 148–152.

Lo, W. T., Wang, C. C. (2011). Panton-Valentine leukocidin in the pathogenesis of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Pediatr Neonatol*, 52(2): 59–65.

Loeffler, A., Lloyd, D. H. (2018). What has changed in canine pyoderma? A narrative review. *Vet J*, 235: 73–82.

Logas, D. (2019). Otitis Externa. In: Small Animal Dermatology for Technicians and Nurses. Eds: Horne, K., Schwassmann, M., Logas, D. Wiley & Sons Inc., New Jersey, p: 53-64.

Lord, J., Millis, N., Jones, R. D., Johnson, B., Kania, S. A., Odoi, A. (2023). An epidemiological study of the predictors of multidrug resistance and methicillin resistance among *Staphylococcus* spp. isolated from canine specimens submitted to a diagnostic laboratory in Tennessee, USA. *PeerJ*, DOI: 10.7717/peerj.15012.

Lynch, S. A., Helbig, K. J. (2021). The complex diseases of *Staphylococcus pseudintermedius* in canines: where to next?. *Vet Sci*, 8: 1-19.

Ma, G. C., Worthing, K. A., Ward, M. P., Norris, J. M. (2020). Commensal staphylococci including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from dogs and cats in remote New South Wales, Australia. *Microb Ecol*, 79(1): 164–174.

Maali, Y., Badiou, C., Martins-Simões, P., Hodille, E., Bes, M., Vandenesch, F., Lina, G., Diot, A., Laurent, F., Trouillet-Assant, S. (2018). Understanding the virulence of *Staphylococcus pseudintermedius*: a major role of pore-forming toxins. *Front Cell Microbiol*, DOI: 10.3389/fcimb.2018.00221.

MacDougall, C. (2023). Chemotherapy of Infectious Disease. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th ed., Eds: Brunton, L.L., Knollmann, B. C., e-book, McGraw Hill LLC, p: 1127-1192.

Madhaiyan, M., Wirth, J. S., Saravanan, V. S. (2020). Phylogenomic analyses of the Staphylococcaceae family suggest the reclassification of five species within the genus *Staphylococcus* as heterotypic synonyms, the promotion of five subspecies to novel species, the taxonomic reassignment of five *Staphylococcus* species to *Mammaliicoccus* gen. nov., and the formal assignment of *Nosocomiicoccus* to the family *Staphylococcaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol*, 70(11): 5926–5936.

Mahomoodally, M. F., Désiré , A.-L.D., Rosette, M.A.-L.E. (2022). Catalases. In: Antioxidants Effects in Health: The Bright and the Dark Side. Eds: Nabavi, S. M., Silva, A. S., Elsevier, Amsterdam, p: 81-89.

Mandal, S. M., Paul, D. (2022). Isolation of Normal Microbiota from the Human Body and Microbial Identification. In: Automation and Basic Techniques in Medical Microbiology, Springer Nature, New York, p: 93-122.

Markey, B. L., Leonard, F. C., Archambault, M., Cullinane, A., Maguire, D. (2013). Clinical Veterinary Microbiology. 2nd ed., Mosby, Edinburgh, p: 105-119.

Marshall, M. J., Bohach, G. A., Boehm, D. F. (2000). Characterization of *Staphylococcus aureus* beta-toxin induced leukotoxicity. *J Nat Toxins,* 9(2): 125–138.

Martinez, J. L., Baquero, F. (2000). Mutation frequencies and antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother,* 44: 1771–1777.

Martins, E., Maboni, G., Battisti, R., da Costa, L., Selva, H. L., Levitzki, E. D., Gressler, L. T. (2022). High rates of multidrug resistance in bacteria associated with small animal otitis: a study of cumulative microbiological culture and antimicrobial susceptibility. *Microb Pathog*, DOI: 10.1016/j.micpath.2022.105399.

May, E. R., Hnilica, K. A., Frank, L. A., Jones, R. D., Bemis, D. A. (2005). Isolation of *Staphylococcus schleiferi* from healthy dogs and dogs with otitis, pyoderma, or both. *J Am Vet Med Assoc*, 227(6): 928–931.

May, E. R., Kinyon, J. M., Noxon, J. O. (2012). Nasal carriage of *Staphylococcus schleiferi* from healthy dogs and dogs with otitis, pyoderma or both. *Vet Microbiol*, 160(3-4): 443–448.

McDevitt, D., Francois, P., Vaudaux, P., Foster, T. J. (1994). Molecular characterization of the clumping factor (fibrinogen receptor) of *Staphylococcus aureus*. *Mol Microbiol*, 11(2): 237–248.

Memarı, G., 2015, Balık Örneklerinden İzole Edilen *Staphylococcus*'ların Bazı Virulans ve Teknolojik Özelliklerinin Belirlenmesi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 170s, Ankara.

Mempel, M., Schnopp, C., Hojka, M., Fesq, H., Weidinger, S., Schaller, M., Korting, H. C., Ring, J., Abeck, D. (2002). Invasion of human keratinocytes *by Staphylococcus aureus* and intracellular bacterial persistence represent haemolysin-independent virulence mechanisms that are followed by features of necrotic and apoptotic keratinocyte cell death. *Br J Dermatol*, 146(6): 943–951.

Merchant, C., Villanueva, D. D., Lalani, I., Eng, M., Kang, Y. (2016). PBP-2 negative methicillin resistant *Staphylococcus schleiferi* bacteremia from a prostate abscess: an unusual occurrence. *Case Rep Infect Dis*, DOI: 10.1155/2016/8979656.

Merriman, J. A., Klingelhutz, A. J., Diekema, D. J., Leung, D. Y., Schlievert, P. M. (2015). Novel *Staphylococcus aureus* secreted protein alters keratinocyte proliferation and elicits a proinflammatory response *in vitro* and *in vivo*. *Biochemistry*, 54(31): 4855-4862.

Mesman, M. L., Kirby, A. L., Rosenkrantz, W. S., Griffin, C. E. (2016). Residual antibacterial activity of canine hair treated with topical antimicrobial sprays against *Staphylococcus pseudintermedius in vitro*. *Vet Dermatol*, 27(4): 261–261.

Miller, W. H., Griffin, C. E., Campbell, K. L. (2013). Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. 7th ed., Elsevier, Missouri.

Mishra, N. N., Bayer, A. S. (2013). Correlation of cell membrane lipid profiles with daptomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, 57(2): 1082–1085.

Misic, A. M., Cain, C. L., Morris, D. O., Rankin, S. C., Beiting, D. P. (2016). Divergent isoprenoid biosynthesis pathways in *Staphylococcus* species constitute a drug target for treating infections in companion animals. *mSphere*, DOI: 10.1128/mSphere.00258-16.

Moon, D. C., Choi, J. H., Boby, N., Kim, S. J., Song, H. J., Park, H. S., Gil, M. C., Yoon, S. S., Lim, S. K. (2022). Prevalence of bacterial species in skin, urine, diarrheal stool, and respiratory samples in cats. *Pathogens*, DOI: 10.3390/pathogens11030324.

Morgan, M. (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis?. *J Antimicrob Chemother*, 62(6): 1181-1187.

Morris, D. O. (2004). Medical therapy of otitis externa and otitis media. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 34(2): 541–555.

Morris, D. O., Boston, R. C., O'Shea, K., Rankin, S. C. (2010). The prevalence of carriage of meticillin-resistant staphylococci by veterinary dermatology practice staff and their respective pets. *Vet Dermatol*, 21(4): 400-407.

Morris, D. O., Loeffler. A. (2021). An Approach to Superficial and Deep Pyoderma. In: BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology. 4th ed., Eds.: Jackson, H. A., Marsella, R., BSAVA, Gloucester, p:159-166.

Morris, D. O., Loeffler, A., Davis, M. F., Guardabassi, L., Weese, J. S. (2017) Recommendations for approaches to meticillin-resistant staphylococcal infections of small animals: diagnosis, therapeutic considerations and preventative measures: Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. *Vet Dermatol*, 28(3): 304-369.

Morris, D. O., Rook, K. A., Shofer, F. S., Rankin, S. C. (2006). Screening of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, and *Staphylococcus schleiferi* isolates obtained from small companion animals for antimicrobial resistance: a retrospective review of 749 isolates (2003-04). *Vet Dermatol*, 7(5): 332–337.

Mota Sá, C., Rodrigues, C., Silva, V., Azeredo, J., Melo, L. D. R. (2025). Successful bacteriophage therapy of pyoderma caused by methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in a dog. *Vet Dermatol*, 36(2): 227–230.

Mueller, R. S., Bergvall, K., Bensignor, E., Bond, R. (2012). A review of topical therapy for skin infections with bacteria and yeast. *Vet Dermatol*, 23(4): 330-362.

Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Pfaller, M. A. (2020). Medical Microbiology. 9th ed., Elsevier: Amsterdam, The Netherlands.

Murugesan, A. C., Ramachandran, M., Varughese, H. S., Kumaragurubaran, K. (2023). *Staphylococcus coagulans* possesses many virulence factors of *Staph. aureus* and *Staph. pseudintermedius. J Appl Microbiol*, DOI: 10.1093/jambio/lxac041.

Naing, S. Y., Duim, B., Broens, E. M., Schweitzer, V., Zomer, A., van der Graaf-van Bloois, L., van der Meer, C., Stellingwerff, L., Fluit, A. C., Wagenaar, J. A. (2023). Molecular characterization and clinical relevance of taxonomic reassignment of *Staphylococcus schleiferi* subspecies into two separate species, *Staphylococcus schleiferi* and *Staphylococcus coagulans*. *Microbiol Spectr*, DOI: 10.1128/spectrum.04670-22.

Nakaminami, H., Okamura, Y., Tanaka, S., Wajima, T., Murayama, N., Noguchi, N. (2021). Prevalence of antimicrobial-resistant staphylococci in nares and affected sites of pet dogs with superficial pyoderma. *J Vet Med Sci*, 83(2): 214–219.

Nakamura, T., Kitana, J., Fujiki, J., Takase, M., Iyori, K., Simoike, K., Iwano, H. (2020). Lytic activity of polyvalent staphylococcal bacteriophage PhiSA012 and its endolysin Lys-PhiSA012 against antibiotic-resistant staphylococcal clinical isolates from canine skin infection sites. *Front Med (Lausanne)*, DOI: 10.3389/fmed.2020.00234.

Nakamura, Y., Oscherwitz, J., Cease, K. B., Chan, S. M., Muñoz-Planillo, R., Hasegawa, M., Villaruz, A. E., Cheung, G. Y., McGavin, M. J., Travers, J. B., Otto, M., Inohara, N., Núñez, G. (2013). *Staphylococcus* δ-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature*, 503: (7476): 397–401.

Neuhaus, F. C., Baddiley, J. (2003). A continuum of anionic charge: structures and functions of D-alanyl-teichoic acids in Gram-positive bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev*, 67(4): 686–723.

Nguyen, A. D. K., Moran, D., Eland, C. L., Wilks, K. (2023). *Staphylococcus schleiferi* subspecies *coagulans* septic shock in an immunocompetent male following canine otitis externa. *Turk J Emerg Med*, 23(3): 184–187.

Ní Eidhin, D., Perkins, S., Francois, P., Vaudaux, P., Höök, M., Foster, T. J. (1998). Clumping factor B (ClfB), a new surface-located fibrinogen-binding adhesin of *Staphylococcus aureus. Mol Microbiol*, 30(2): 245–257.

Nielsen, L. E., Doxtater, J. M. (2023). *Staphylococcus* and Similiar Organisms. In: Textbook of Diagnostic Microbiology. 7th ed., Eds: Mahon, C. R. Lehman, D. C., Elsevier, Missouri, p: 308-323.

Nikolic, P., Mudgil, P. (2023). The cell wall, cell membrane and virulence factors of *Staphylococcus aureus* and their role in antibiotic resistance. *Microorganisms*, DOI: 10.3390/microorganisms11020259.

Nocera, F. P., Ambrosio, M., Fiorito, F., Cortese, L., De Martino, L. (2021). On Gram-positive- and Gram-negative-bacteria-associated canine and feline skin infections: a 4-Year retrospective study of the university veterinary microbiology diagnostic laboratory of Naples, Italy. *Animals (Basel)*, DOI: 10.3390/ani11061603.

Noh, S. M., 2021, Characterization of *mecA* Positive Staphylococci Isolated from Dogs, Cats, and Veterinary Staff in Korea, Seoul National University, Graduate School of Seoul National University, Master's Thesis, 36p, Seoul.

Novick, R. P. (2003). Autoinduction and signal transduction in the regulation of staphylococcal virulence. *Mol Microbiol*, 48: 1429-1449.

Noxon, N. O. (2006). Otitis Externa. In: Saunders Manual of Small Animal Practice, 3rd ed., Eds: Birchard, S. J., Sherding, R.G., Saunders, Missouri, p: 574-581.

Nuttall, T. (2023). Managing recurrent otitis externa in dogs: what have we learned and what can we do better?. *J Am Vet Med Assoc*, 261(S1): S10–S22.

Ogston, A. (1880). Ueber Abscesse. *Arch Klin Chir*, 25: 588-600.

Ogston A. (1882). *Micrococcus* poisoning. *J Anat Physiol*, 17(1): 24–58.

O'Neill, D. G., Coulson, N. R., Church, D. B., Brodbelt, D. C. (2017). Demography and disorders of German Shepherd Dogs under primary veterinary care in the UK. *Canine Genet Epidemiol*, DOI: 10.1186/s40575-017-0046-4.

O'Neill, D. G., Volk, A. V., Soares, T., Church, D. B., Brodbelt, D. C., Pegram, C. (2021). Frequency and predisposing factors for canine otitis externa in the UK - a primary veterinary care epidemiological view. *Canine Medicine Genet*, DOI: 10.1186/s40575-021-00106-1.

O'Riordan, K., Lee, J. C. (2004). *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. *Clin Microbiol Rev*, 17(1):218–234.

Orsini, M., Petrin, S., Corrò, M., Baggio, G., Spagnolo, E., Losasso, C. (2022). Anthroponotic-based transfer of *Staphylococcus* to dog: a case study. *Pathogens*, DOI: 10.3390/pathogens11070802.

Osman, K. M., Amer, A. M., Badr, J. M., Helmy, N. M., Elhelw, R. A., Orabi, A., Bakry, M., Saad, A. S. (2016). Antimicrobial resistance, biofilm formation and *mecA* characterization of methicillin-susceptible *S. aureus* and non-*S. aureus* of beef meat origin in Egypt. *Front Microbiol*, DOI: 10.3389/fmicb.2016.00222.

Otto, M. (2012). MRSA virulence and spread. *Cell Microbiol*, 14(10): 1513–1521.

Outerbridge, C. A., Owens, T. J. (2023). Nutritional management of skin diseases.In: Applied Veterinary Clinical Nutrition, 2nd Ed., Eds: Fascetti, A. J., Delaney, S.J., Larsen, J. A., Villaverde, C., John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, p: 345-383.

Over, B., Heusser, R., McCallum, N., Schulthess, B., Kupferschmied, P., Gaiani, J. M., Sifri, C. D., Berger-Bächi, B., Stutzmann Meier, P. (2011). LytR-CpsA-Psr proteins in *Staphylococcus aureus* display partial functional redundancy and the deletion of all three severely impairs septum placement and cell separation. *FEMS Microbiol Lett*, 320(2): 142–151.

Ozaki, K., Yamagami, T., Nomura, K., Haritani, M., Tsutsumi, Y., Narama, I. (2003). Abscess-forming inflammatory granulation tissue with Gram-positive cocci and prominent eosinophil infiltration in cats: possible infection of methicillin-resistant *Staphylococcus. Vet Pathol*, 40(3): 283-287.

Oztürkeri, H., Kocabeyoğlu, O., Yergök, Y. Z., Koşan, E., Yenen, O. S., Keskin, K. (1994). Distribution of coagulase-negative staphylococci, including the newly described species *Staphylococcus schleiferi*, in nosocomial and community acquired urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 13(12): 1076–1079.

Palomino-Farfán, J. A., Vega, L. G. A., Espinoza, S. Y. C., Magallanes, S. G., Moreno, J. J. S. (2021). Methicillin-resistant *Staphylococcus schleiferi* subspecies *coagulans* associated with otitis externa and pyoderma in dogs. *Open Vet J*, 11(3): 364–369.

Papanikolaou, A., Kotsifas, K., Balis, E. (2018). Community acquired pneumonia due to Panton-Valentine leukocidin producing methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in Greece. *Med Res Arch*, 6: 1-10.

Park, J. Y., Fox, L. K., Seo, K. S., McGuire, M. A., Park, Y. H., Rurangirwa, F. R., Sischo, W. M., Bohach, G. A. (2011). Detection of classical and newly described staphylococcal superantigen genes in coagulase-negative staphylococci isolated from bovine intramammary infections. *Vet Microbiol*, 147(1-2): 149–154. .

Paterson, G. K. (2021). Genomic epidemiology of the opportunistic pathogen *Staphylococcus coagulans* from companion dogs. *J Med Microbiol*, DOI: 10.1099/jmm.0.001407.

Peacock, S. J., Paterson, G. K. (2015). Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus. Annu Rev Biochem*, 84: 577–601.

Penna, B., Mendes, W., Rabello, R., Lilenbaum, W. (2013). Carriage of methicillin susceptible and resistant *Staphylococcus schleiferi* among dog with or without topic infections. *Vet Microbiol*, 162(1): 298–299.

Penna, B., Varges, R., Martins, R., Martins, G., Lilenbaum, W. (2010a). In vitro antimicrobial resistance of staphylococci isolated from canine urinary tract infection. *Can Vet J*, 51(7): 738–742.

Penna, B., Varges, R., Medeiros, L., Martins, G. M., Martins, R.R., Lilenbaum, W. (2010b). Species distribution and antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from canine otitis externa. *Vet Dermatol*, 21(3): 292-296.

Perego, R., Proverbio, D., Bagnagatti De Giorgi, G., Della Pepa, A., Spada, E. (2014). Prevalence of otitis externa in stray cats in northern Italy. *J Feline Med Surg*, 16(6): 483–490.

Pérez-Sancho, M., Alvarez-Perez, S., Garcia-Seco, T., Hernandez, M., Rodríguez-Lázaro, D., Domínguez, L., García, M. E., Blanco, J. L. (2020). Antimicrobial resistance of coagulase-positive *Staphylococcus* isolates recovered in a veterinary university hospital. *Antibiotics (Basel)*, DOI: 10.3390/antibiotics9110752.

Perry, J. (2019). Identification Tests. In: Medical Microbiology, 3rd ed., Ed: Ford, M, Oxford University Press, Oxford, p: 31-53.

Perry, L. R., MacLennan, B., Korven, R., Rawlings, T. A. (2017). Epidemiological study of dogs with otitis externa in Cape Breton, Nova Scotia. *Can Vet J*, 58(2): 168–174.

Personne, P., M. Bes, G. Lina, F. Vandenesch, Y. Brun, J. Etienne. (1997). Comparative performances of six agglutination kits assessed by using typical and atypical strains of *Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol*, 35: 1138-1140.

Phumthanakorn, N., Schwendener, S., Dona, V., Chanchaithong, P., Perreten, V., Prapasarakul, N. (2021). Genomic insights into methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolates from dogs and humans of the same sequence types reveals diversity in prophages and pathogenicity islands. *PloS One*, DOI: 10.1371/journal.pone.0254382.

Pizauro, L. J. L., de Almeida, C. C., Soltes, G. A., Slavic, D., de Ávila, F. A., Zafalon, L. F., MacInnes, J. I. (2019). Short communication: detection of antibiotic resistance, *mecA*, and virulence genes in coagulase-negative *Staphylococcus* spp. from buffalo milk and the milking environment. *J Dairy Sci*, 102: 11459–11464.

Platenik, M. O., Archer, L., Kher, L., Santoro, D. (2022). Prevalence of *mecA, mecC* and Panton-Valentine-leukocidin genes in clinical isolates of coagulase positive staphylococci from dermatological canine patients. *Microorganisms*, DOI:10.3390/microorganisms10112239.

Poudel, A. N., Zhu, S., Cooper, N., Little, P., Tarrant, C., Hickman, M., Yao, G. (2023). The economic burden of antibiotic resistance: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, DOI: 10.1371/journal.pone.0285170.

Poyart, C., Quesne, G., Boumaila, C., Trieu-Cuot, P. (2001). Rapid and accurate species-level identification of coagulase-negative staphylococci by using the *sodA* gene as a target. *J Clin Microbiol*, 39(12): 4296–4301.

Prévost, G, Bouakham T, Piemont Y, Monteil H. (1995a). Characterisation of a synergohymenotropic toxin produced by *Staphylococcus intermedius*. *FEBS Lett*, 376(3):135–40.

Prévost, G., Cribier, B., Couppié, P., Petiau, P., Supersac, G., Finck-Barbançon, V., Monteil, H., Piemont, Y. (1995b). Panton-Valentine leucocidin and gamma-hemolysin from *Staphylococcus aureus* ATCC 49775 are encoded by distinct genetic loci and have different biological activities. *Infect Immun*, 63(10): 4121–4129.

Prévost, G., Mourey, L., Colin, D. A., Menestrina, G. (2001). Staphylococcal pore-forming toxins. *Curr Top Microbiol Immunol*, 257: 53–83.

Procop, G. W., Church, D. L., Hall, G. S., Janda, W. M., Koneman, E. W., Schreckenberger, P. C., Woods, G. L. (eds) (2017). Gram-Positive Cocci Part I: Staphylococci and Related Gram- Positive Cocci. In: Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 7th ed., Jones & Bartlett Learning, Burlington, p: 1026-1105.

Prošić, I., Milčić-Matić, N., Milić, N., Radalj, A., Aksentijević, K., Ilić, M., Nišavić, J., Radojičić, M., Gajdov, V. Krnjaić, D. (2024). Molecular prevalence of *mecA* and *mecC* genes in coagulase-positive staphylococci isolated from dogs with dermatitis and otitis in Belgrade, Serbia: a one year study. *Acta Vet (Beogr)*, 74(1): 117-132.

Pustišek, N., Vurnek Živković, M., Šitum, M. (2016). Quality of life in families with children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*, 33(1): 28–32.

Putriningsih, P. A. S., Phuektes, P., Jittimanee, S., Kampa, J. (2023). Methicillin-resistant staphylococci in canine pyoderma in Thailand. *Vet World*, 16(11): 2340–2348.

Qekwana, D. N., Oguttu, J. W., Sithole, F., Odoi, A. (2017a). Burden and predictors of *Staphylococcus aureus* and *S. pseudintermedius* infections among dogs presented at an academic veterinary hospital in South Africa (2007-2012). *Peerj*, DOI: 10.7717/peerj.3198.

Qekwana, D. N., Sebola, D., Oguttu, J. W., Odoi, A. (2017b). Antimicrobial resistance patterns of *Staphylococcus* species isolated from cats presented at a veterinary academic hospital in South Africa. *BMC Vet Res*, DOI: 10.1186/s12917-017-1204-3.

Quinn, P. J. , Markey, B. K., Leonard, F. C., FitzPatrick, E. S., Fanning, S. (2016). *Staphylococcus* species. In: Concise Review of Veterinary Microbiology. 2nd ed., John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, p: 35-37.

Quinn, P . J., Markey, B. K., Leonard, F. C., FitzPatrick E. S., Fanning, S., Hartigan, P. J. (2011). Veterinary Microbiology and Microbial Disease. 2nd ed., Blackwell, West Sussex, p:179-187.

Rainard, P., Corrales, J. C., Barrio, M. B., Cochard, T., Poutrel, B. (2003). Leucotoxic activities of *Staphylococcus aureus* strains isolated from cows, ewes, and goats with mastitis: importance of lukM/LukF'-PV leukotoxin. *Clin Diagn Lab Immunol*, 10(2): 272–277.

Rajagopal, M., Walker, S. (2017). Envelope structures of Gram-positive bacteria. *Curr Top Microbiol Immunol*, 404: 1–44.

Rana, E. A., Nizami, T. A., Islam, M. S., Sarker, S., Rahman, H., Hoque, A., Rahman, M. (2024). Antimicrobial resistance and virulence profiling of *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from cats, Bangladesh. *Vet Q*, 44(1): 1–11.

Rasmi, A. H., Ahmed, E. F., Darwish, A. M. A., Gad, G. F. M. (2022). Virulence genes distributed among *Staphylococcus aureus* causing wound infections and their correlation to antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*, DOI: 10.1186/s12879-022-07624-8.

Reygaert, W. C. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol*, 4(3): 482–501.

Rhodes, K. H., Werner, A.H. (2018). Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion Clinical Companion Small Animal Dermatology 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, p: 211-226.

Richmond, M. H. (1975). Beta-lactamase (*Staphylococcus aureus*). *Methods Enzymol*, 43: 664–672.

Riviere, J. E., Papich, M.G. (eds.), (2018). Chemotherapy of Microbial Diseases. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 10th ed., John Wiley & Sons, New Jersey, p: 779-1032.

Roberts, I. S. (1996). The biochemistry and genetics of capsular polysaccharide production in bacteria. *Annu Rev Microbiol*, 50: 285–315.

Roberts, S., O'Shea, K., Morris, D., Robb, A., Morrison, D., Rankin, S. (2005). A real-time PCR assay to detect the Panton-Valentine leukocidin toxin in staphylococci: screening *Staphylococcus schleiferi* subspecies *coagulans* strains from companion animals. *Vet Microbiol*, 107(1-2): 139–144.

Rodrigues, A. C. J. L., 2015, Colonização Nasal por Staphylococci Meticilina-Resistente em Portadores Humanos Saudáveis em Contacto Diário Profissional com Animais: Frequência e Estudo de Seguimento, Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, Master's Thesis, 114p, Lisboa.

Rohde, R. E. (2022). *Staphylococcus, Micrococcus*, and Similar Organisms. In: Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 15th ed., Ed: Tille, P. M., Elsevier, Missouri, p: 251-267.

Romaniuk, J. A., Cegelski, L. (2015). Bacterial cell wall composition and the influence of antibiotics by cell-wall and whole-cell NMR. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, DOI: 10.1098/rstb.2015.0024.

Roohi, B., Nemati, S., Alipour, A., Faeli, L., Mayahi, S., Haghani, I., Shalchizadeh, M., Darini, A., Al-Hatmi, A. M. S., Abastabar, M., Shokohi, T. (2023). Otomycosis: The foremost aetiological agent causing otitis externa and the antifungal susceptibility pattern in North-Western Iran. *Mycoses*, 66(2): 87-97.

Rosales, R. S., Ramírez, A. S., Moya-Gil, E., de la Fuente, S. N., Suárez-Pérez, A., Poveda, J. B. (2024). Microbiological survey and evaluation of antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms obtained from suspect cases of canine otitis externa in Gran Canaria, Spain. *Animals (Basel)*, DOI: 10.3390/ani14050742.

Rosenbach, A. J. F. (1884). Mikro-organismen bei den Wund-infections-krankheiten des Menschen. JF Bergmann, Wiesbaden, p: 21-28.

Rosser, E.J. Jr. (2004). Causes of otitis externa. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 34: 459-468.

Rosser, E. J. Jr. (2006). Pyoderma. In: Saunder's Manual of Small Animal Practice, 3rd ed., Eds:

Birchard, S. J., Sherding, R. G., Saunders, Missouri, p: 420-428.

Rossi, C. C., Andrade-Oliveira, A. L., Giambiagi-de Marval, M. (2019). CRISPR tracking reveals global spreading of antimicrobial resistance genes by *Staphylococcus* of canine origin. *Vet Microbiol*, 232: 65-69.

Rossi, C. C., Souza-Silva, T., Araújo-Alves, A. V., Giambiagi-de Marval, M. (2017). CRISPR-Cas systems features and the gene-reservoir role of coagulase-negative staphylococci. *Front Microbiol*, DOI: 10.3389/fmicb.2017.01545.

Ruiz Holgado, M. C., Depasupil, J. I., Stracher, M., Fakioglu, E., Lew, L. Q. (2023). *Staphylococcus schleiferi*: An uncommon pathogen in an immunocompetent adolescent with chronic osteomyelitis. *Case Rep Infect Dis*, DOI: 10.1155/2023/9597582.

Ruiz-Ripa, L., Simón, C., Ceballos, S., Ortega, C., Zarazaga, M., Torres, C., Gómez-Sanz, E. (2021). *S. pseudintermedius* and *S. aureus* lineages with transmission ability circulate as causative agents of infections in pets for years. *BMC Vet Res*, DOI: 10.1186/s12917-020-02726-4.

Sadat, A., Shata, R. R., Farag, A. M. M., Ramadan, H., Alkhedaide, A., Soliman, M. M., Elbadawy, M., Abugomaa, A., Awad, A. (2022). Prevalence and characterization of PVL-positive *Staphylococcus aureus* isolated from raw cow's milk. *Toxins (Basel)*, DOI: 10.3390/toxins14020097.

Samples, O. M., McCommon, G. W., Terrill, T. H., Stose, L. (eds) (2025). The One Health Model as Applied to Zoonotic Diseases. John Wiley & Sons, New Jersey.

Sareyyüpoğlu, B., Kurtbeyoğlu, G. A., Tapanyiğit, E., Boynukara, B. (2023). Bir kedide metisilin ve çoğul antibiyotik dirençli *Staphylococcus schleiferi* kaynaklı tekrarlayan post-operatif yara infeksiyonu olgusu. *Tabiat ve İnsan*, 2(194): 16-23.

Saridomichelakis, M. N., Farmaki, R., Leontides, L. S., Koutinas, A. F. (2007). Aetiology of canine otitis externa: a retrospective study of 100 cases. *Vet Dermatol*, 18(5): 341-347.

Sasaki, T., Tsubakishita, S., Tanaka, Y., Sakusabe, A., Ohtsuka, M., Hirotaki, S., Kawakami, T., Fukata, T., Hiramatsu, K. (2010). Multiplex-PCR method for species identification of coagulase-positive staphylococci. *J Clin Microbiol*, 48(3): 765-769.

Sauberan, J. B., Neely, M. N., Bradle, J. S. (2023). Antibacterial Agents. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases 6th ed., Ed: Long, S. S., Elsevier, Philadelphia, p: 1537-1563.

Savage, V. J., Chopra, I., O'Neill, A. J. (2013). *Staphylococcus aureus* biofilms promote horizontal transfer of antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother*, 57(4): 1968-1970.

Schissler, J. R. (2020). Bacterial Pyodermas. In: Clinical Small Animal Internal Medicine Volume 1. Ed: Bruyette, D. S., John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, p:1461-1470.

Schlag, M., Biswas, R., Krismer, B., Kohler, T., Zoll, S., Yu, W., Schwarz, H., Peschel, A., Götz, F. (2010). Role of staphylococcal wall teichoic acid in targeting the major autolysin Atl. *Mol Microbiol*, 75(4): 864-873.

Schleifer, K. H., Bell, J. A. (2009). Family VIII. Staphylococcaceae fam. nov. In: Bergey's manual of systematic bacteriology: vol. 3: the firmicutes. 2nd ed., Eds: De Vos, P., Garrity, G. M., Jones, D., Krieg, N. R., Ludwig, W., Rainey, F. A., Schleifer, K. H., Whitman, W. B., Springer, New York, p: 392-421.

Schlievert, P. M. (2016). Staphylococcal Virulence Factors. In: *Staphylococcus* Genetics and Physiology. Ed.: Somerville, G. A., Caister Academic Press, Norfolk, p: 81-106.

Schwendener, S., Cotting, K., Perreten, V. (2017). Novel methicillin resistance gene *mecD* in clinical *Macrococcus caseolyticus* strains from bovine and canine sources. *Sci Rep*, DOI: 10.1038/srep43797.

Seckerdieck, F., Mueller, R. S. (2018). Recurrent pyoderma and its underlying primary diseases: a retrospective evaluation of 157 dogs. *Vet Rec*, DOI: 10.1136/vr.104420.

Seker, E., Ozenc, E., Turedi, O. K., Yilmaz, M. (2023). Prevalence of *mecA* and *pvl* genes in coagulase negative staphylococci isolated from bovine mastitis in smallholder dairy farms in Turkey. *Anim Biotech*, 34(7): 2427-2432.

Sewid, A. H., Kania, S. A. (2024). Distinguishing characteristics of *Staphylococcus schleiferi* and *Staphylococcus coagulans* of human and canine origin. *PloS One*, DOI: 10.1371/journal.pone.0296850.

Sharma, S., Mohler, J., Mahajan, S. D., Schwartz, S. A., Bruggemann, L., Aalinkeel, R. (2023). Microbial biofilm: a review on formation, infection, antibiotic resistance, control measures, and innovative treatment. *Microorganisms*, DOI: 10.3390/microorganisms11061614.

Shobha, K., Ghodasara, S. N., Barad, D. B., Javia, B. B., Poshiya, P. J., Parasana, D. K. (2024). Phenotypic and genotypic detection of multi drug resistant coagulase-positive *Staphylococcus* spp. isolates from canine pyoderma. *IJVR*, 25(2): 117-124.

Shore, A. C., Deasy, E. C., Slickers, P., Brennan, G., O'Connell, B., Monecke, S., Ehricht, R., Coleman, D. C. (2011). Detection of staphylococcal cassette chromosome *mec* type XI carrying highly divergent *mecA, mecI, mecR1, blaZ*, and *ccr* genes in human clinical isolates of clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(8): 3765-3773.

Silhavy, T. J., Kahne, D., Walker, S. (2010). The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, DOI*:* 10.1101/cshperspect.a000414.

Silva, V., Oliveira, A., Manageiro, V., Caniça, M., Contente, D., Capita, R., Alonso-Calleja, C., Carvalho, I., Capelo, J. L., Igrejas, G., Poeta, P. (2021). Clonal diversity and antimicrobial resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from canine pyoderma. *Microorganisms*, DOI: 10.3390/microorganisms9030482.

Sips, G. J., van Dijk, M. A. M., van Westreenen, M., van der Graaf-van Bloois, L., Duim, B., Broens, E. M. (2023). Evidence of cat-to-human transmission of *Staphylococcus felis*. *J Med Microbiol*, DOI: 10.1099/jmm.0.001661.

So, A. D., Shah, T. A., Roach, S., Ling Chee, Y., Nachman, K. E. (2015). An integrated systems approach is needed to ensure the sustainability of antibiotic effectiveness for both humans and animals. *J Law Med Ethics*, 43(3): 38-45.

Sobkowich, K. E., Hui, A. Y., Poljak, Z., Szlosek, D., Plum, A., Weese, J. S. (2025). Nationwide analysis of methicillin-resistant staphylococci in cats and dogs: resistance patterns and geographic distribution. *Am J Vet Res*, DOI: 10.2460/ajvr.24.09.0253.

Southern, T. (2022). Overview of Bacterial Identification Methods and Strategies. In: Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 15th ed., Ed.: Tille, P. M., Elsevier, Missouri, p: 208-250.

Souza-Silva, T., Rossi, C. C., Andrade-Oliveira, A. L., Vilar, L. C., Pereira, M. F., Penna, B. A., Giambiagi-de Marval, M. (2022). Interspecies transfer of plasmid-borne gentamicin resistance between *Staphylococcus* isolated from domestic dogs *to Staphylococcus aureus. Infect Genet Evol,* DOI: 10.1016/j.meegid.2022.105230.

Stackebrandt, E., Rainey, F. A., Ward-Rainey, N. L. (1999). Proposal for a new hierarchic classification system, Actinobacteria classis nov. *Int J Syst Bacteriol*, 47: 479-91.

Stewart, G. C. (2022). *Staphylococcus*. In: Veterinary Microbiology. 4th ed., Eds: McVey, D. S., Kennedy, M., Chengappa, M. M., Wilkes, R., John Wiley & Sons, New Jersey, p: 231-239.

Stroich, V. V., Horiuk, Y. V. (2023). Identification of the skin microbiota of healthy dogs and those with pyoderma. *Nauk vìsn L'vìv nac unìv vet med bìotehnol ìm S.Z. Ġžic'kogo,* 25(110): 46-53.

Strommenger, B., Kettlitz, C., Werner, G., Witte, W. (2003). Multiplex PCR assay for simultaneous detection of nine clinically relevant antibiotic resistance genes in *Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol*, 41: 4089-4094.

Sumrall, E. T., Keller, A. P., Shen, Y., Loessner, M. J. (2020). Structure and function of *Listeria* teichoic acids and their implications. *Mol Microbiol,* 113(3): 627-637.

Supersac, G., Prevost, G., Piemont, Y. (1993) Sequencing of leukocidin R from *Staphylococcus aureus* P83 suggests that staphylococcal leucocidins and gamma-hemolysin are members of a single two-component family of toxins. *Infect Immun,* 61: 580-587.

Suzuki, T., Campbell, J., Swoboda, J. G., Walker, S., Gilmore, M. S. (2011). Role of wall teichoic acids in *Staphylococcus aureus* endophthalmitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* 52(6): 3187-3192.

Switalski, L. M., Speziale, P., Höök, M. (1989). Isolation and characterization of a putative collagen receptor from *Staphylococcus aureus* strain Cowan 1. *J Biol Chem,* 264(35): 21080-21086.

Swoboda, J. G., Campbell, J., Meredith, T. C., Walker, S. (2010). Wall teichoic acid function, biosynthesis, and inhibition. *Chembiochem,* 11(1): 35-45.

Swoboda, J. G., Meredith, T. C., Campbell, J., Brown, S., Suzuki, T., Bollenbach, T., Malhowski, A. J., Kishony, R., Gilmore, M. S., Walker, S. (2009). Discovery of a small molecule that blocks wall teichoic acid biosynthesis in *Staphylococcus aureus*. *ACS Chem Biol,* 4(10): 875-883.

Sykes, J. E., Nagle, T. M., White, S. D. (2014). Pyoderma, Otitis Externa and Otitis Media. In: Canine and Feline Infectious Diseases. Ed: Sykes, J. E., Saunders, Missouri, p: 800-813.

Szaluś-Jordanow, O., Stabińska-Smolarz, M., Czopowicz, M., Moroz, A., Mickiewicz, M., Łobaczewski, A., Chrobak-Chmiel, D., Kizerwetter-Świda, M., Rzewuska, M., Sapierzyński, R., Grzegorczyk, M., Świerk, A., Frymus, T. (2021). Focused cardiac ultrasound examination as a tool for diagnosis of infective endocarditis and myocarditis in dogs and cats. *Animals,* DOI: 10.3390/ani11113162.

Szewczuk, M. A., Zych, S., Oster, N., Karakulska, J. (2023). Activity of patchouli and tea tree essential oils against staphylococci isolated from pyoderma in dogs and their synergistic potential with gentamicin and enrofloxacin. *Animals,* DOI: 10.3390/ani13081279.

Şeker, E., Özenç, E., Baki Acar, D., Yilmaz, M. (2019). Prevalence of methicillin resistance and Panton-Valentine leukocidin genes in staphylococci isolated from pirlak sheep with subclinical mastitis in Turkey. *Kocatepe Vet J,* 12(4):424-429.

Taketa, T. T., Rosenkrantz, W. S., Griffin, C. E., Bidot, W. A. (2024*). In vitro* efficacy of a topical antimicrobial mousse and shampoo at proximal and distal hair locations against *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus schleiferi. Vet Dermatol,* 35(2): 156-165.

Tanveer, M., Ntakiyisumba, E., Hirwa, F., Yoon, H., Oh, S. I., Kim, C., Kim, M. H., Yoon, J. S., Won, G. (2024). Prevalence of bacterial pathogens isolated from canines with pyoderma and otitis externa in Korea: a systematic review and meta-analysis. *Vet Sci,* DOI: 10.3390/vetsci11120656.

Teixeira, I. M., Guimarães, L., da Silva, I. T., Fonseca, C., Assumpção, Y., Lima Dos Santos, A. L., Antunes, M., Pesset, C., Ferreira, E., Penna, B. (2023). High prevalence of Panton-Valentine leucocidin among *Staphylococcus coagulans* isolated from dogs in Rio de Janeiro. *J Appl Microbiol,* DOI*:* 10.1093/jambio/lxad256.

Teixeira, V., Feio, M. J., Bastos, M. (2012). Role of lipids in the interaction of antimicrobial peptides with membranes. *Prog Lipid Res,* 51(2): 149-177.

Ten Oever, J., Gyssens, I. C. (2022). General Principles of Antimicrobial Therapy. In: A Rational Approach to Clinical Infectious Diseases A Manual for House Officers and Other Non-Infectious Diseases Clinicians. Eds: Temesgen, Z., Baddour, L. M., Rizza, S., Elsevier, Philadelphia, p: 48-62.

Tesin, N., Stojanovic, D., Stancic, I., Kladar, N., Ružić, Z., Spasojevic, J., Tomanic, D., Kovacevic, Z. (2023). Prevalence of the microbiological causes of canine otitis externa and the antibiotic susceptibility of the isolated bacterial strains. *Pol J Vet Sci*, 26(3): 449-459.

Thurlow, L. R., Hanke, M. L., Fritz, T., Angle, A., Aldrich, A., Williams, S. H., Engebretsen, I. L., Bayles, K. W., Horswill, A. R., Kielian, T. (2011). *Staphylococcus aureus* biofilms prevent macrophage phagocytosis and attenuate inflammation *in vivo*. *J Immunol*, 186(11): 6585-6596.

Tilley, L. P., Smith, F. W. K., Sleeper, M.M., Brainard, B. M. (2021). Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline. 7th ed., Wiley Blackwell, New Jersey, p: 1162-1163.

Tomita, T., Kamio, Y. (1997) Molecular biology of the pore-forming cytolysins from *Staphylococcus aureus* a-hemolysins and g-hemolysins and leukocidin. *Biosci Biotechnol Biochem*, 61: 565-572.

Topală, R., Burtan, I., Fântânaru, M., Ciobanu, S., Burtan, L. (2007). Epidemiological studies of otitis externa at carnivores. *Lucrări Ştiinţifice Med Vet*, 4: 247-51.

Tresch, M., Mevissen, M., Ayrle, H., Melzig, M., Roosje, P., Walkenhorst, M. (2019). Medicinal plants as therapeutic options for topical treatment in canine dermatology? A systematic review. *BMC Vet Res*, DOI: 10.1186/s12917-019-1854-4.

Tripathi, K. D. (2019). Essentials of Medical Pharmacology. 8th ed., Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, p: 739-859.

Tzamalis, A., Chalvatzis, N., Anastasopoulos, E., Tzetzi, D., Dimitrakos, S. (2013). Acute postoperative *Staphylococcus schleiferi* endophthalmitis following uncomplicated cataract surgery: first report in the literature. *Eur J Ophthalmol*, 23(3): 427-430.

Udo, E. E. (2013). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the new face of an old foe?. *Med Princ Pract*, 22(1): 20-29.

Udo, E. E., Pearman, J. W., Grubb, W. B. (1993). Genetic analysis of community isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Western Australia. *J Hosp Infect*, 25(2): 97-108.

Unal, N., Cinar, O. D. (2012). Detection of staphylococcal enterotoxin, methicillin-resistant and Panton-Valentine leukocidin genes in coagulase-negative staphylococci isolated from cows and ewes with subclinical mastitis. *Trop Anim Health Prod*, 44(2): 369-375.

van Griethuysen, A., Bes, M., Etienne, J., Zbinden, R., Kluytmans, J. (2001). International multicenter evaluation of latex agglutination tests for identification of *Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol*, 39: 86-89.

Vandenesch, F., Lebeau, C., Bes, M., Lina, G., Lina, B., Greenland, T., Benito, Y., Brun, Y., Fleurette, J., Etienne, J. (1994). Clotting activity in *Staphylococcus schleiferi* subspecies from human patients. *J Clin Microbiol*, 32(2): 388-392.

Vandenesch, F., Lina, G., Henry, T. (2012). *Staphylococcus aureus* hemolysins, bi-component leukocidins, and cytolytic peptides: a redundant arsenal of membrane-damaging virulence factors?. *Front Cell Infect Microbiol*, DOI: 10.3389/fcimb.2012.00012.

Vandenesch, F., Naimi, T., Enright, M. C., Lina, G., Nimmo, G. R., Heffernan, H., Liassine, N., Bes, M., Greenland, T., Reverdy, M.-E., Etienne, J. (2003). Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis*, 9: 978-984.

Vanni, M., Tognetti, R., Pretti, C., Crema, F., Soldani, G., Meucci, V., Intorre, L. (2009). Antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus intermedius* and *Staphylococcus schleiferi* isolated from dogs. *Res Vet Sci*, 87(2): 192-195.

Vasconcelos, N. G., de Souza da Cunha, M. L. R. (2010). Staphylococcal enterotoxins: molecular aspects and detection methods biosciences institute, *J Public Health Epidemiol*, 2(3): 29-42.

Vercelli, C., Gambino, G., Amadori, M., Re, G. (2022). Implications of veterinary medicine in the comprehension and stewardship of antimicrobial resistance phenomenon. from the origin till nowadays. *Vet Anim Sci*, DOI*:* 10.1016/j.vas.2022.100249.

Verkaik, N.J., Dauwalder, O., Antri, K., Boubekri, I., de Vogel, C. P., Badiou, C., Bes, M., Vandenesch, F., Tazir, M., Hooijkaas, H., Verbrugh, H. A., van Belkum, A., Etienne, J., Lina, G., Ramdani-Bouguessa, N., van Wamel, W. J. (2010). Immunogenicity of toxins during *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis*, 50: 61-68.

Vianello, M. A., 2006, Caracterização Genotípica dos Fatores de Virulência e seu Regulador *agr* em Cepas de *Staphylococcus aureus* Sensíveis à Oxacilina, Universidade De São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Master's Thesis, 99p, São Paulo.

Viegas, F. M., Santana, J. A., Silva, B. A., Xavier, R. G. C., Bonisson, C. T., Câmara, J. L. S., Rennó, M. C., Cunha, J. L. R., Figueiredo, H. C. P., Lobato, F. C. F., Silva, R. O. S. (2022). Occurrence and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus* spp. in diseased dogs in Brazil. *PloS One*, DOI: 10.1371/journal.pone.0269422.

Voss, A., Loeffen, F., Bakker, J., Klaassen, C., Wulf, M. (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis*, 11(12): 1965-1966.

Wann, E. R., Gurusiddappa, S., Hook, M. (2000). The fibronectin-binding MSCRAMM FnbpA of *Staphylococcus aureus* is a bifunctional protein that also binds to fibrinogen. *J Biol Chem*, 275(18): 13863-13871.

Watkins, R. R. (2022). A Primer on Antimicrobials. In: A Rational Approach to Clinical Infectious Diseases: A Manual for House Officers and Other Non-Infectious Diseases Clinicians. Eds: Temesgen , Z., Baddour, L. M., Rizza, S., Elsevier, Philadelphia, p: 63-78.

Weese J. S. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals. *ILAR J*, 51(3): 233-244.

Weese, J. S., Archambault, M., Willey, B. M., Hearn, P., Kreiswirth, B. N., Said-Salim, B., McGeer, A., Likhoshvay, Y., Prescott, J. F., Low, D. E. (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel, 2000-2002. *Emerg Infect Dis*, 11(3): 430-435.

Weese, J. S., Prescott, J. F. (2023). Staphylococcal Infections. In: Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat, 5th ed., Ed: Sykes, J. E., Elsevier, Missouri, p: 611-626.

Weidenmaier, C., Kokai-Kun, J. F., Kristian, S. A., Chanturiya, T., Kalbacher, H., Gross, M., Nicholson, G., Neumeister, B., Mond, J. J., Peschel, A. (2004). Role of teichoic acids in *Staphylococcus aureus* nasal colonization, a major risk factor in nosocomial infections. *Nat Med*, 10(3): 243-245.

Weidenmaier, C., Peschel, A. (2008). Teichoic acids and related cell-wall glycopolymers in Gram positive physiology and host interactions, *Nat Rev Microbiol*, 6: 276-287.

Weiss, S., Kadlec, K., Fessler, A. T., Schwarz, S. (2013). Identification and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus pettenkoferi* from a small animal clinic. *Vet Microbiol*, 167(3-4), 680–685.

White, S. D., Cole, L. K. (2023). Pyoderma, Otitis Externa and Otitis Media In: Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat, 5th ed., Ed: Sykes, J. E., Elsevier, Missouri, p: 1551-1568.

Wickham, J. R., Halye, J. L., Kashtanov, S., Khandogin, J., Rice, C. V. (2009). Revisiting magnesium chelation by teichoic acid with phosphorus solid-state NMR and theoretical calculations. *J Phys Chem B*, 113: 2177-2183.

Williams, H., Flohr, C. (2006). How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 118(1): 209-213.

Winkler, C. J. (2025). Dermatological and Non-musculosketal Soft-Tissue Conditions. In: Laser Therapy in Veterinary Medicine: Photobiomodulation. Eds: Winkler, C.J., Miller, L. A., John Wiley & Sons Inc, New Jersey, p:110-123.

Wojewoda, C. M., Stempak, L. M. (2022). Medical Bacteriology. In: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 24th ed., Eds: McPherson, R. A., Pincus,M. R., Elsevier, Philadelphia, p:1130-1165.

Worthing, K. A., Abraham, S., Pang, S., Coombs, G. W., Saputra, S., Jordan, D., Wong, H. S., Abraham, R. J., Trott, D. J., Norris, J. M. (2018). Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Australian animals and veterinarians. *Microb Drug Resist*, 24(2): 203-212.

Wu, X., Han, J., Gong, G., Koffas, M. A. G., Zha, J. (2021). Wall teichoic acids: physiology and applications. *FEMS Microbiol Rev*, DOI: 10.1093/femsre/fuaa064.

Xie, T., Lin, J., Lin, D., Zhang, D., Xu, X., Zhu, N., Lin, J. (2024). *In vitro* and *in vivo* antibacterial studies of volatile oil from *Atractylodis Rhizoma* against *Staphylococcus pseudintermedius* and multidrug resistant *Staphylococcus pseudintermedius* strains from canine pyoderma. *J Ethnopharmacol*, DOI: 10.1016/j.jep.2023.117326.

Yamada T., Tochimaru N., Nakasuji S., Hata E., Kobayashi H., Eguchi M., Kaneko J., Kamio Y., Kaidoh T., Takeuchi S. (2005). Leukotoxin family genes in *Staphylococcus aureus* isolated from domestic animals and prevalence of *lukM-lukF*-PV genes by bacteriophages in bovine isolates. *Vet Microbiol*, 110: 97-103.

Yamashita, K., Shimizu, A., Kawano, J., Uchida, E., Haruna, A., Igimi, S. (2005). Isolation and characterization of staphylococci from external auditory meatus of dogs with or without otitis externa with special reference to *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans* isolates. *J Vet Med Sci*, 67(3): 263-268.

Yarbrough, M. L., Hamad, Y., Burnham, C. A., George, I. A. (2017). The brief case: bacteremia and vertebral osteomyelitis due to *Staphylococcus schleiferi*. *J Clin Microbiol*, 55(11): 3157-3161.

Yilmaz, M., Seker, E. (2022). Investigation of *mecA, vanA* and *pvl* genes in *Staphylococcus aureus* strains isolated from bovine mastitis in smallholder dairy farms. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg*, 33 (1): 50-55.

Yu, H. W., Vogelnest, L. J. (2012). Feline superficial pyoderma: a retrospective study of 52 cases (2001-2011). *Vet Dermatol*, 23(5): 448-486.

Yuan, F., Yin, S., Xu, Y., Xiang, L., Wang, H., Li, Z., Fan, K., Pan, G. (2021). The richness and diversity of catalases in bacteria. *Front Microbiol*, DOI: 10.3389/fmicb.2021.645477.

Zapotoczna, M., McCarthy, H., Rudkin, J. K., O'Gara, J. P., O'Neill, E. (2015). An essential role for coagulase in *Staphylococcus aureus* biofilm development reveals new therapeutic possibilities for device-related infections. *J Infect Dis*, 212: 1883-1893.

Zdovc, I., Ocepek, M., Pirs, T., Krt, B., Pinter, L. (2004). Microbiological features of *Staphylococcus schleiferi* subsp. *coagulans*, isolated from dogs and possible misidentification with other canine coagulase-positive staphylococci. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*, 51(10): 449-454.

Zhu, Z., Hu, Z., Li, S., Fang, R., Ono, H. K., Hu, D. L. (2023). Molecular characteristics and pathogenicity of *Staphylococcus aureus* exotoxins. *Int J Mol Sci*, DOI: 10.3390/ijms25010395.

Zou, D., Kaneko, J., Narita, S., Kamio, Y. (2000). Prophage, φPV83-pro, carrying Panton-Valentine leukocidin genes, on the *Staphylococcus aureus* P83 chromosome: comparative analysis of the genome structures of φPV83-pro, φPVL, φ11, and other phages. *Biosci Biotechnol Biochem*, 64(12): 2631-2643.

ÖZGEÇMİŞ