



MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ DERGİSİ
“MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg.”

<http://edergi.mehmetakif.edu.tr/index.php/sabed/index>



Laktasyondaki Akut Mastitisli İneklerde Sefapirin - Tripsin - Kemotripsin Kombinasyonu ile Meme İçi Tedavinin Klinik Etkinliği

The Clinical Efficiency of Intra-Mammary Cephapirin-Trypsin-Chymotrypsin Combination on the Treatment of Acute Mastitis in Lactating Dairy Cows

Önder Aytekin¹, İbrahim Taşal²

¹ Fırat Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, ELAZIĞ, TÜRKİYE

² Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji AD, BURDUR, TÜRKİYE

Abstract: In this study, the clinical efficiency of intra-mammary Cephapirin-Trypsin-Chymotrypsin combination on the treatment of acute mastitis in lactating dairy cows in the field conditions was investigated. Cephapirin-Trypsin-Chymotrypsin combination was administered intra-mammary to 193 udder lobes of 86 dairy cows of different breeds which were diagnosed as acute mastitis. Acute mastitis was diagnosed by clinical symptoms and CMT test. In the microbiological examination, *Staph. aureus*, *E.coli*, *Corynebacterium spp.* and saprophytes were isolated in the milk samples before the treatment. An obvious clinical cure and a better consistency of milk were observed after the second administration. The clinical cure rate was observed as 98.5% after 24 hours from the 3th administration. The present results indicated that Cephapirin-Trypsin-Chymotrypsin combination was efficient in the treatment of the acute mastitis cases in the lactating dairy cows.

Key words: Cephapirin, cow, mastitis, proteolytic enzymes.

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr. Önder AYTEKİN
Fırat Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Rektörlük
Kampusü, ELAZIĞ.
E-posta: vetonder@gmail.com **Tel:** 0542 5954719

Öz: Bu çalışmada, saha şartlarında, laktasyondaki akut mastitisli ineklere 12 saat arayla 3 doz meme içi uygulanan Sefapirin-Tripsin-Kemotripsin kombinasyonunun tedavideki klinik etkinliği araştırıldı. Çalışmada, farklı ırklarda 86 adet akut mastitisli ineklere ait 193 meme lobu Sefapirin-Tripsin-Kemotripsin kombinasyonu ile meme içi olarak tedavi edildi. Akut mastitis teşhisi klinik bulgular ve CMT testi uygulanarak konuldu. Mikrobiyolojik olarak, akut mastitisli meme loblarından tedavi öncesi aseptik olarak alınan süt örneklerinden *Staph. aureus*, *E. coli*, *Corynebacterium spp.* ve saprofitler izole edildi. İkinci uygulamadan sonra belirgin bir klinik iyileşmenin oluştuğu ve süt kıvamının normale döndüğü gözlemlendi. Üçüncü uygulamadan 24 saat sonra loblarda klinik iyileşme oranı %98,5 olarak tespit edildi. Sonuç olarak, laktasyondaki ineklerdeki akut mastitis tedavisinde Sefapirin-Tripsin-Kemotripsin kombinasyonunun uygun bir seçenek olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar sözcükler: Sefapirin, inek, mastitis, proteolitik enzimler.

Geliş Tarihi: 15.01.2015

Kabul Tarihi: 20.05.2015

Kaynak göstermek için: Aytekin Ö, Taşal İ. 2015. Laktasyondaki akut mastitisli ineklerde Sefapirin - Tripsin - Kemotripsin kombinasyonu ile meme içi tedavinin klinik etkinliği. MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 3(1): 10-16.

Giriş

Mastitis tedavisinde parenteral ve meme içi antibiyoterapi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin seçimi ile yapılmaktadır. Özellikle akut olgularda, saha şartlarında veteriner hekimin tercihinine göre, parenteral veya meme içi tedavi birlikte veya sadece meme içi tedavi, vakanın durumu değerlendirilerek ve tedavi maliyeti göz önünde bulundurularak tercih edilebilmektedir.

Mastitisli memenin tedavisinde, başarının ilk şartı etkili ilacın kullanılması olduğu gibi, başarısızlığın en önemli sebebi de memede oluşan doku değişimleri ve yangı ürünlerinin ortaya çıkmasına sebep olan patolojik değişimler (ödem, şişlik, sertlik, irin, nekrozlar ve fibrozis) sebebiyle verilen ilaçların enfekte bölgelere ulaşamaması ve yangı ürünleriyle etkilerinin azalması veya tamamen ortadan kalkmasıdır. Antibiyogram testi sonucu etkin çıkan antibiyotik, meme içi patolojik doku değişimleri nedeniyle tedavi edici olmayabilir. Ayrıca, stafilokok ve streptokokların kanal duvarını geçerek stromada yerleştikleri ve böylece ilacın etkisinden kurtuldukları da unutulmamalıdır. Meme başları ve kanallarının kıvrımlarına ve aksesör süt bezlerine yerleşen mikroorganizmalar da ilaçların etkisinden kurtulabilmektedir (Deveci ve ark, 1994).

Sefalosporinler, akut stafilokok mastitislerinin tedavisinde primer seçeneklerdendir (Barragry, 1994). Sefapirin, bakterisit etkili 1.kuşak bir sefalosporin olup, gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalara karşı geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (Donowitz ve Mandell, 1988). Sefapirin, penisilinlere göre beta-laktamazlara daha dirençlidir (Caprile, 1988). Ayrıca metisiline dayanıklı stafilokoklar haricindeki stafilokoklara karşı oldukça etkilidir (Donowitz ve Mandell, 1988). Sefapirin'in laktasyondaki ineklerde ilaç kalıntı süresi, son uygulamadan itibaren ette 4 gün, sütte 96 saattir (Arrijoja-Dechert, 2002a, 2002b).

Mastitiste meme dokusunda oluşan ve antibiyotik tedavisinin etkinliğini azaltan, memenin savunma mekanizmasını zayıflatan protein ve lipid karakterli oluşumların eliminasyonuna yönelik olarak, tedaviye yardımcı ilaçlar kullanılabilir. Bu yardımcı ilaçlardan proteolitik enzimler, protein yapısındaki döküntülerin, kan pıhtısı ve fibrinlerin yıkılıp inceltilmesi için mastitis preparatlarına katılarak antibiyotiklerin daha etkili olarak kullanılmasına yardımcı olurlar. Meme dokusuna zarar vermeyen Tripsin, Kemotripsin, Papain, Streptodornaz, Streptokinaz, Hyaluronidaz enzimleri tedavi amacıyla kullanılırlar. Bu protein yıkımı sürecinde, hasar görmemiş sağlam dokular, sahip oldukları endojenik anti-

proteazlarla bu enzimatik saldırıdan etkilenmezler. Yani proteolitik enzimler sağlam dokulara zarar vermezler (Alaçam, 1991; Bake ve Illek, 2006).

Yapılan invitro çalışmalarda, Tripsin, Kemotripsin ve Papain gibi proteolitik enzimlerin, protein ve lipid karakterdeki gram negatif ve pozitif bakteri sayısını, mayaları, yüzeysel yapıları ve toksinleri azalttığı görülmüştür (Krüger ve ark, 1999).

Proteolitik enzimler, bakteri hücre membran proteinlerinde oluşturdukları değişimlerle, bakteriyel üremeyi inhibe ederler. Buna örnek olarak, Streptokoklarda zincir formasyonundaki indirgenme etkilenir. Mayalarda pseudohypha formasyonu engellenir (Krüger ve ark, 1999).

Proteolitik enzimlerin (tripsin, kimotripsin, papain) meme içine uygulanmasını takiben iki saat içinde mikrobiyal kolonilerde dağılma meydana gelmektedir. Özellikle iyi adhezyon yeteneğine sahip bakteriler (örn: *Staph. aureus*) saldırıya uğrayarak, yapışma özellikleri enzimler tarafından ortadan kaldırılmaktadır (Zaremba, 2002).

Proteolitik enzimlerin meme içi ve/veya sistemik uygulanmaları, fibrin ve nekrotik doku konsantrasyonunu düşürerek, kan serum vizkozitesini azaltır. Böylece, enfekte bölgede makrofajların fagosite etme oranı artmaktadır (Bake ve Illek, 2006; Zaremba, 2002). İnvitro çalışmalara göre proteolitik enzimlerin makrofaj ve doğal öldürücü hücrelerin aktivitelerini arttırdığı saptanmıştır (Desser ve ark, 1993).

Proteolitik enzimlerin, antibiyoterapinin etkisini arttırması, minimum antibiyotik konsantrasyonlarıyla mastitis tedavisine olanak sağlamaktadır (Krüger ve ark, 1999; Bake ve Illek, 2006; Kovac ve ark, 2005).

Sunulan çalışmada, mastitis tedavisinde meme içi antibiyotik tedavisi başarısını arttıran proteolitik enzimlerin, klinik iyileşme üzerindeki olumlu etkisinin tespiti amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Elazığ ili merkez köylerinde, laktasyondaki farklı ırklara mensup (Holstein, Simental, İsviçre Esmeri ve melezleri) süt ineklerinde, saha şartlarında teşhis edilen mastitis vakalarından, akut olarak değerlendirilen 86 vakaya ait 193 meme lobu, bu çalışmanın materyalini oluşturdu.

Akut mastitis teşhisi, klinik bulgular (memede ateş, ağrı, ödem, asimetri v.b.) ve CMT test sonuçlarına göre konuldu.

Tedavi öncesi, mastitisli meme loblarından aseptik yöntemlerle süt örnekleri alınarak, bakteriyolojik identifikasyon için laboratuara gönderildi.

Akut mastitisli meme loblarının tedavisinde sadece meme içi antibiyotik uygulaması yapıldı. Sefapirin sodyum (200mg) + Tripsin (10mg) + Kemotripsin (10mg) formülasyonlu, 1. kuşak sefalosporin ve hayvansal doku kaynaklı proteolitik enzim kombinasyonunu içeren Sefapir® (Provet, Türkiye) isimli 10 ml hacimdeki süspansiyon meme tüpü, 12 saat ara ile 3 defa meme içi uygulandı.

Klinik iyileşme oranının saptanmasında, 12 saat aralıklarla yapılan meme dokusu ve süt muayenesinde, meme dokusu ve sütün normale dönmesi (%50+50) göz önünde tutuldu (Baştan ve ark, 2001).

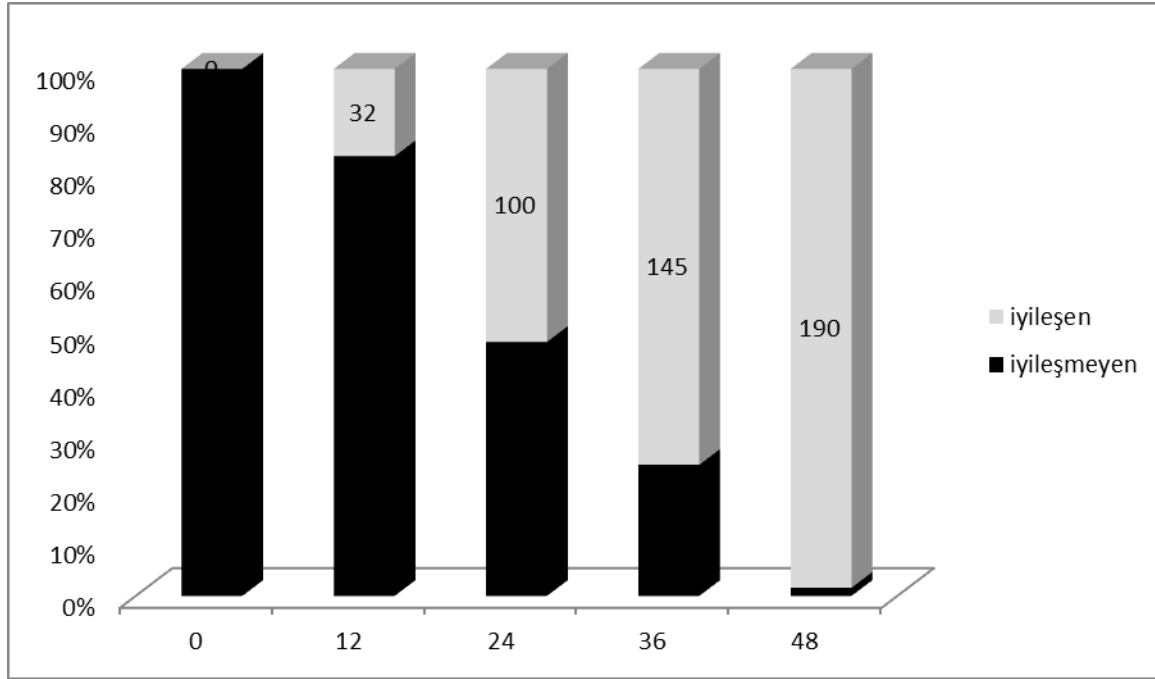
Bulgular

Tedavi öncesi, enfekte meme loblarından aseptik olarak alınan süt örneklerinden yapılan bakteriyolojik identifikasyonlarda, *Staphylococcus aureus* (132 örnek, %68,4), *Escherichia coli* (95 örnek, %49,2), *Corynebacterium spp.* (32 örnek, %16,6) ve saprofitler izole edildi (Tablo 1). 66 meme lobuna ait örneklerdeki identifikasyonlarda, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* bakterilerinin beraber bulunduğu tespit edildi.

Tablo 1. İzole edilen etkenler.

Etken	Örnek sayısı
<i>Staphylococcus aureus</i>	132
<i>Escherichia coli</i>	95
<i>Corynebacterium spp.</i>	32

Birinci uygulamadan 12 saat sonra 32 lobda (%16,5) klinik iyileşme; ikinci uygulamadan 12 saat sonra 100 lobda (%51,8) belirgin bir klinik iyileşmenin olduğu ve lobların çoğunda süt kıvamının normale döndüğü; üçüncü uygulamadan yani son uygulamadan 12 saat sonra 145 lobda (%75) klinik iyileşme olduğu ve son uygulamadan 24 saat sonra toplam klinik iyileşme oranının %98,5 (190 lob) olduğu tespit edildi (Şekil 1).



Şekil 1. 12 saat arayla klinik iyileşme oranları.

Tartışma ve Sonuçlar

Sefapirin, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Corynebacterium spp.* bakteriler tarafından oluşturulan mastitis tedavisinde endikedir (Anonymus, 2008). Sefapirin laktasyondaki ineklerde, mastitisli her meme lobuna 200 mg dozda, 12 saat arayla 2-3 uygulama şeklinde kullanılmaktadır (Anonymus, 2003). Sunulan çalışmada da, 12 saat arayla uygulanan 200 mg/lob dozundaki meme içi sefapirinin, identifiye edilen bakterilere karşı etkili olduğu görülmüştür.

Mastitiste meme dokusunda oluşan ve antibiyoterapinin etkinliğini azaltan protein ve lipid karakterli oluşumların eliminasyonuna yönelik olarak, tedaviye yardımcı ilaçlar kullanılabilir (Bake ve Illek, 2006). Proteolitik enzimlerin kullanılması, meme içi enfekte bölgede bozulan homeostazisin tekrar normale döndürülmesinde de fayda sağlamaktadır. Enfekte bölgedeki protein karakterde olan yangısal ürünler ve doku döküntüleri, bakteriyel kolonizasyon için iyi bir besi ortamı oluştururlar. Enfekte bölgedeki protein karakterdeki yapılar ve pH değişimleri antibakteriyel ilaçların etkili tedavi oranını azaltırlar. Bu protein karakterdeki ürünlerin yıkımını sağlayan proteolitik enzimler, tedaviyi hızlandırır (Zaremba, 2002). Sunulan çalışmada tedavide kullanılan meme tüpünün içeriğindeki proteolitik enzimler (Tripsin ve Kemotripsin) tedaviye yardımcı ilaçlardır.

İkinci uygulamadan 12 saat sonra süttteki pıhtı ve renk değişimi gibi oluşumların düzeldiği ve enfekte meme loblarındaki klinik bulguların önemli miktarda azaldığı gözlenmiştir. Bu durum, meme içi homeostazisin sağlanması açısından olumlu bir gelişme olup, proteolitik enzimlerin tedavi etkinliğini hızlandırdığı şeklinde yorumlanabilir.

Proteolitik enzimler, lokal direnci artırır, yangısal ve nekrotik atıkları azaltır, patojen üremeyi inhibe eder, virulensi azaltırlar (Bake ve Illek, 2006). Bu enzimlerin kombinasyonlarının tedavide kullanılması daha etkili bir tedavi sağlamaktadır (Zaremba, 2002). Sunulan çalışmada kullanılan meme içi formülasyonun içeriğindeki antibiyotığın (Sefapirin sodyum) antibakteriyel etkinliğini, 12 saat gibi hızlı bir şekilde göstermesinin enzimlerle kombinasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Proteolitik enzimlerle tedavinin yangısal bölgede ödem giderici, fibrinolitik, analjezik etkileri olduğu bildirilmiştir (Kasseroller ve Wenning, 2003). Bu çalışmadaki mastitisli meme loblarındaki klinik semptomların hızlı bir şekilde ortadan kalkması, proteolitik enzimlerin ödem giderici, fibrinolitik, analjezik etkilerinin tedavide önemli olduğunu göstermektedir.

Mastitis vakalarında yardımcı ilaçlarla daha etkili bir tedavi uygulanmasının, meme dokusundaki hasarı azaltıcı ve meme içi homeostazise dönüşü hızlandırıcı etkileri göz önüne alındığında, yardımcı ilaçlardan biri olan proteolitik enzimlerin kullanılmasının daha iyi tedavi sonuçları oluşturacağı düşünülmüştür.

Sonuç olarak, enfekte memede, meme içi antibiyotik tedavisinin çoğunlukla başarısızlıkla sonuçlanması ve bu durumun antibiyotığın meme içi olumsuz ortamda patojenlere tam olarak etki edememesinden kaynaklandığı düşünüldüğünde, antibiyotik+proteolitik enzim kombinasyonlarının, sadece antibiyotik içeren klasik formülasyonlara alternatif bir meme içi ilaç kombinasyonu olduğu ve akut mastitis tedavisinde Sefapirin+Tripsin+Kemotripsin kombinasyonunun, optimal iyileşme açısından uygun bir seçenek olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır.

Ayrıca, meme içi proteolitik enzim tedavisiyle ilgili çalışmaların sadece klinik iyileşme parametreleri açısından değil, mikrobiyolojik iyileşme ve somatik hücre sayısındaki değişimler ile ilgili parametrelere de bakılarak yapılmasının daha faydalı olacağı ve akut mastitis tedavisinde proteolitik enzim kullanımı ile ilgili daha sağlıklı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmüştür.

Kaynaklar

1. Alaçam E. 1991. Sığır Hastalıkları (Meme hastalıkları Bölümü), TümVet Yayınları, İstanbul, 577-578.
2. Anonymus. 2003. Cephapirin Veterinary Intramammary-Local. Thomson Micromedex. Texas A&M University, USA.
3. Anonymus. 2008. Select Cephapirin. Dairy Technical Bulletin. Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc. USA.
4. Arrioja-Dechert A. 2002a. Compendium of Veterinary Products, CD edition. Port Huron, MI: North American Compendiums, Inc.
5. Arrioja-Dechert A. 2002b. Cephapirin-Compendium of Veterinary Products. 3rd ed. North American Compendiums Inc, 164.
6. Bake J, Illek J. 2006. Plasma Ceruloplasmin and Fibrinogen during Enzyme Therapy of Mastitis in Dairy Cows, Acta Vet Brno, 75, 241-246.
7. Barragry TB. 1994. Veterinary Drug Therapy. Philadelphia: Lea & Febiger, 665.
8. Baştan A, Akan M, Öncel T. 2001. İneklerde Klinik Mastitisin Tedavisinde Amoxicillin Klavulanik Asit Kombinasyonunun Etkinliğinin Araştırılması. Veteriner Hekimleri Mikrobiyoloji Dergisi Elektronik Versiyonu, 1 (1), 63-69. www.mikrobiyoloji.org/pdf/703010109.pdf erişim tarihi:11.06.2008
9. Caprile KA. 1988. The Cephalosporin Antimicrobial Agents: A Comprehensive Review. J Vet Pharmacol Ther, 11(1), 1-32.
10. Desser L, Rehberger A, Kokron E, Paukovits W. 1993. Cytokine Synthesis in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells after Oral Administration of Polyzyme Preparations. Oncology, 50, 403-407.
11. Deveci H, Apaydın AM, Kalkan C, Öcal H. 1994. Evcil Hayvanlarda Meme Hastalıkları. F.Ü. Basımevi, Elazığ, 73-78.
12. Donowitz GR, Mandell GL. 1988. Beta-lactam Antibiotics. N Engl J Med, 318, 419-426.
13. Kasserroller R, Wenning H. 2003. Efficacy and Tolerability of Proteolytic Enzymes as an Anti-inflammatory Agent in Lymphoedema after Axillary Dissection due to Mammary Cancer. Eur J Lymphol, 10, 8-26.
14. Kovac G, Vargova M, Popelkova M, Novotny J. 2005. Acute Phase Proteins in Cattle. Achievements and Prospects of Ruminants Medicine. Pulawy, 48-53.
15. Krüger M, ThiHien T, Zaremba W, Penka L. 1999. Untersuchungen zum Einfluss der Proteolytischen Enzyme Trypsin, Chymotrypsin und Papain auf Euterpathogene Mikroorganismen. Tierärztl Prax, 27, 207-215.
16. Zaremba W. 2002. The Mode of Effect of Proteolytic Enzymes Applied Therapeutically in Animals. Veyx-Pharma GmbH Publication, Germany.