

A.Ü. Veteriner Fakültesi Bakteriyoloji ve Salgınlar Kürsüsü
Prof. Dr. Mustafa Arda

**SEPTİCAEMİA NEONATORUM'LU BUZAĞILARDAN İZOLE
EDİLEN ESCHERİCHİA COLİ SUŞLARININ BİYOKİMYASAL,
ENTEROTOKSİJENİK, ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIK,
PLASMİD TAŞIMA VE LİZOJENİK ÖZELLİKLERİ ÜZERİNDE
İNCELEMELER**

Ersin İstanbulluoğlu*

Serdar Diker**

**Studies on Some Characteristics of Escherichia coli Strains
Isolated from Calves Infected with Colibacillosis**

Summary: *The purpose of this study was to investigate, biochemical, lysogenic, enterotoxigenic, sensitivity to antibiotics, and transferable drug resistance (R-factor) characteristics of 104 Escherichia coli strains isolated from calves, less than one week of age, infected with septicaemia neonatorum.*

Isolated Escherichia coli strains, with a few exception, showed typical biochemical characteristics of the microorganism.

Enterotoxigenity tests were conducted in rabbits' intestinal loops. 64.4 per cent of E. coli strains tested were found to be enterotoxigenic.

All isolated E. coli strains showed multiple drug resistance patterns. Of 104 E. coli, 100 per cent found to be resistance to penicilline and lincomycine, 90.3 per cent to erythromycin, 78.9 per cent to ampicillin, 77.0 per cent to rifamycin, 73.0 per cent to tetracyclin.

Among 85 drug resistance E. coli strains, 13 were to carry infective R-factors. 12.5 per cent of the isolates were lysogenic.

Özet: *Klinik olarak septicaemia neonatorum teşhisi konan yeni doğmuş (bir haftadan küçük yaşta) buzağılardan izole edilen 104 E. coli suşunun bi-*

* A.Ü. Veteriner Fakültesi, Bakteriyoloji ve Salgınlar Kürsüsü Doç. Dr.

** A.Ü. Veteriner Fakültesi, Bakteriyoloji ve Salgınlar Kürsüsü, Asistan

yokimsyal, enterotoksijenik, antibiyotiklere duyarlılık ve lizojenik özellikleri ile bulaşıcı tip plasmid taşıyıp taşımadıkları incelendi.

İncelenen *E. coli* suşları birkaç ayrıcalık ile mikroorganizma için tipik olan biyokimsyal özellikleri gösterdiler.

Tavşan ince barsak lüpf yöntemi ile yapılan enterotoksijenite analizlerinde incelenen suşlardan % 64.4'nün enterotoksijenik olduğu saptandı.

Disk difüzyon yöntemi ile incelenen 104 *E. coli* suşunun hepsi antibiyotiklere çoğul dirençlilik özelliği gösterdiler. Suşların % 100'ü penicillin ve lincomycin'e, % 90.3'ü erytromycin'e, % 78.9'u ampicillin'e, % 77'si rifamycin'e, % 73'ü tetracyclin'e dirençli bulundu.

Konjugasyon deneyleri ile bulaşıcı tip plasmid aktarma yetenekleri incelenen 85 *E. coli* suşundan 13 tanesinin bu özelliğe sahip olduğu saptandı.

İzole ve identifiye edilen *E. coli* suşlarının % 12.5'nin lizojenik karakterde olduğu saptandı.

Giriş

Kolibasillozis, yavru atma infeksiyonları ile birlikte, diğer bir çok ülkede olduğu gibi yurdumuzda da sığır yetiştiriciliğinin en önemli sorunlarından biridir (6, 11, 17). Enteropatojenik olanlarının yanı sıra saprofit karakterde *E. coli*'lerin ekosistemde yaygın olarak bulunması bu infeksiyonun kesin teşhisini güçleştirmektedir. Ayrıca, çeşitli bakteri (*Salmonella*, *Clostridium* tür.) ve viruslar klinik olarak kolibasillozise benzeyen infeksiyonlar oluşturdukları için olgulardan izole edilen *E. coli* suşlarının çeşitli karakterlerinin (serolojik, enterotoksijenik, antibiyotiklere karşı duyarlılık) bilinmesi başarılı bir kontrol programı geliştirmek için gereklidir.

Enterik bakterilerin antibiyotiklere karşı dirençliliğinin "Plasmid" diye tanımlanan ekstra-kromosomal genetik elementler tarafından kontrol edildiği ilk olarak 1959 yılında Japonya'da görülen basilli dizanteri salgını sırasında ortaya konmuşsada konu üzerinde yoğun çalışmalar son on yıl içinde yapılmıştır (1, 4, 9, 12). Bu çalışmalar ile antibiyotiklere karşı direncin yanı sıra enterik bakterilerde görülen diğer birçok özelliğin (enteropatojenite, kolişin sentezlenmesi, hemolitik aktivite, barsak duvarına yapışma v.s.) plasmidler tarafından kontrol edildiği ortaya konmuştur (9, 13, 15).

Bu çalışmamızın amacı yurdumuzda septicaemia neonatorumlu buzağılardan izole edilen *E. coli* suşlarının enterotoksijenite karakterlerini, çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık oranlarını, bulaşıcı tip plasmid taşıma özellikleri ile lizojenite yeteneklerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem

E. coli suşları: Suş izolasyonu için, 1976-1978 yılları arasında A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Kürsüsü Polikliniğinde, Patolojik Anatomi Kürsüsü ile Tarım Bakanlığına bağlı Ulaş ve Koçuş Devlet Üretme Çiftliklerinde neonatal septicaemia teşhisi konan 136 yeni doğmuş (bir haftadan küçük yaşta) buzağılardan alınan marazi maddelerden (organ parçası, barsak içeriği) yararlanıldı.

Antibiyotik duyarlılık testleri: Gülhane Askeri Biyoloji Enstitüsünden sağlanan diskler yardımı ile Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemine göre yapıldı (2). Bakterilerin penicillin, ampicillin, streptomycin, kanamycin, gentamycin, tetracyclin, chloramphenicol, rifamycin, carbenicillin, erythromycin, lincomycin ve nalidixic acide duyarlılıkları incelenmiştir.

Plasmid aktarım deneyleri: Alıcı suş olarak Dr. Lariviere (Kanada) den sağlanan *E. coli* K 12 nal^r lac - col^r suşu, besiyerleri olarak adi buyyon, trypticase soy buyyon (BBL) ve McConkey agar (Difco) kullanıldı. Aktarım deneylerinde Lariviere ve Lallier (15) yöntemlerinden yararlanıldı. Disk difüzyon yöntemi ile çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumları saptanan *E. coli* suşları (yalnız nalidixic acid'e duyarlı olanları) ile alıcı *E. coli* suşları adi buyyonlara ayrı ayrı ekilerek 37° C de 5-6 saat inkübasyona bırakıldı. Bu sürenin sonunda 0.1 ml. test suşundan, 0.9 ml. alıcı suştan steril pipetler yardımıyla 5 ml. trypticase soy buyyon (BBL) besi yerine ekimler yapılarak karışık kültürler 37° C de bir gece inkübasyona bırakıldı. Plasmid aktarımının oluştuğunu göstermek için 37 °C de bir gece inkübasyona bırakılmış karışık kültürden 0.1 ml. miktarında içinde 30 mcg/ml. nalidixic acid ve verici bakterinin dirençli olduğu antibiyotiklerden birini (ampicillin 20 mcg/ml., tetracyclin 10 mcg/ml., streptomycin 15 mcg/ml., erythromycin 15 mcg/ml., kanamycin 25 mcg/ml., chloramphenicol 25 mcg/ml.) ayrı ayrı McConkey agar (Difco) plaklarına ekimler yapılarak 37 °C de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Üreyen kolonilerin saflığını kontrol etmek için her plaktaki 5 koloniden mikrop süspansiyonları ayrı ayrı 1 ml. adi buyyon hazır-

lanarak mikroorganizmaların alındığı besi yerindeki antibiyotiği içeren McConkey agar plaklarına tekrar ekildi, 37 °C de bir gece inkübasyona bırakılarak üreyen mikroorganizmalar gram boyama yöntemi ile boyanarak kontrol edildi. Ayrıca, plasmid aktarımını doğrulamak için antibiyotikli ortamda üreyen mikroorganizmaların antibiyogram testleri disk difüzyon yöntemi ile yapılarak dirençlilik özelliği kazandığı doğrulandı.

Biyokimyasal özellikler : E. coli suşlarının biyokimyasal özelliklerinin incelenmesinde Lassen (16)'nin "üçlü tüp" yönteminden yararlanıldı.

Enterotoksijenite testi : Biyokimyasal özellikleri saptanan E. coli suşlarının enterotoksijenik özellikleri buzağlardan sonra en uygun test hayvanı olan 1,5-2 kg'lık tavşanlarda Sedlock ve Diebel (19)'in "İnce barsak lup yöntemi" ile incelendi. Peptonlu suda üretilen E. coli suşlarının 24 saatlik kültürlerinden 0,5 ml. miktarında, laparotomi ile dışarı alınmış ve ameliyat katkütleri ile 10 cm. lik bölmelere ayrılmış ince barsak segmentlerinin lümenlerine steril enjektörler ile verildi. Her suş ayrı hayvanda üç defa denendi. Barsak bölmelerinde sıvı birikimi, gaz teşekkülü ve hemoraji oluşumuna neden olan suşlar patojenik olarak kabul edildi.

Lizojenik suşların belirlenmesi : Lizojenik karakterdeki bakterilerin ayırımında Heller ve Drabkin (10) yönteminden yararlanıldı. 0.02 M CaCl₂ ve 20 mcg/ml. nalidixic acid içeren tryptose agar plakları üzerine E. coli K12 nal'lac - col^f suşunun 24 saatlik buyyon kültüründen 0.2 ml. miktarında damlatıldıktan sonra steril cam bir baget yardımı ile muntazam bir şekilde yayıldı. Bu şekilde hazırlanmış agar plaklarına E.coli test suşlarının buyyon kültürlerinden spot inokülasyonlar yapılarak 39 °C de bir gece inkübasyona bırakıldı; ve bu sürenin sonunda lizojenik etkinin varlığı incelendi.

Bulgular

İncelenen 136 marazi maddenin 104 adedinden (% 76.4) E. coli izole edildi. İzole edilen suşların biyokimyasal karakterleri Tablo-1 de gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, birkaç ayrıcalık ile incelenen suşların hepsi E. coli için tipik olan biyokimyasal özellikleri göstermişlerdir. Glukoz ve laktöz fermentasyonu, triptofan deaminaz aktivitesi, nitrat redüksiyonu, H₂ S oluşumu, Voges-Proskauer, metil red ve indol testleri en güvenilir kriterler olarak kabul edilmiştir.

Tavşan ince barsak lup testleri ile yapılan enterotoksijenite analizlerinde 67 adet (% 64.4) *E. coli* suşunun patojenik olduğu saptandı.

İncelenen *E. coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı gösterdikleri duyarlılık ve dirençlilik özelliklerinin oranları Tablo-2 de gösterilmiştir. Suşların % 100'ü penicillin ve lincomycin'e dirençli bulunmuştur. Ampicillin, erythromycin, rifamycin ve tetracyclin'e karşı olan dirençlilik oranları ise sırası ile % 78.9, % 90.3, % 77.0 ve % 73.3 tür. Mikroorganizmaların tümü çoğul dirençlilik özelliği göstermişler, bir suş 11 farklı, ondört suş 10 farklı, oniki suş 9 farklı, onaltı suş 8 farklı, ondokuz suş 5 farklı, iki suş ise 3 farklı antibiyotiğe karşı direnç göstermişlerdir.

İzole edilen *E. coli* suşlarının tümü birden fazla antibiyotiğe karşı direnç gösterdikleri için olası R faktör vericisi olarak kabul edildiler. Fakat, alıcı bakteri olarak kullanılan *E. coli* K12 suşu nalidixic acid'e dirençli olduğu için, 104 *E. coli* suşunun nalidixic acid'e duyarlı olan 85 tanesini konjugasyon deneylerinde kullanmak mümkün oldu. Ayrıca *E. coli* K12 suşu penicillin, lincomycin ve rifamycin'e dirençli olduğu için antibiyotiklere karşı olan direncin bulaşıcı tipte olup olmadığını saptamak mümkün olmadı. Konjugasyon deneyleri sonucunda 13 suşun (% 15.2) yapısında bulunan R-plasmid'lerini aktarma yeteneğine sahip olduğu saptandı. İncelenen suşlardan 8 tanesinde dirençlilik özelliği blok halinde, geri kalan 5 suşta ise bir parça halinde dirençlilik özelliği alıcı suşa geçmiştir.

Suşlardan 13 adedi (% 12.5) lizojenik karakter göstermiştir.

Tartışma

Klinik olarak neonatal septisemi teşhisi konmuş buzağılardan izole ve identifiye edilen 104 *E. coli* suşunun kültürel, biyokimyasal, antibiyotiklere duyarlılık, enterotoksijenite, R-faktör özellikleri ile lizojenite karakterleri araştırıldı. Çalışmamızda incelenen materyalin % 76.4 (104) den *E. coli* izole edilmiştir. Leloğlu (17) incelediği buzağı ve kuzu orijinli materyalin % 75.2 sinden, Kesintepe (14) gastroenteritisli buzağılardan sağlanan materyalin % 92.2 sinden *E. coli* izole ettiklerini açıklamışlardır. Sojka (18) nın bildirdiğine göre, İngiltere'de 650 gastroenteritisli buzağı üzerinde yapılan bir çalışmada olayların % 70.0 den *E. coli* ve % 22.5 den *Salmonella* izole edilmiştir. Her ne kadar bu çalışmaların hiç birinde enteropatojenite testleri yapılmadığı için izole edilen *E. coli* suşlarının hangilerinin

patojenik hangilerinin saprofitik olduğu belirlenmemiş isede *E. coli* izolasyon oranının diğer etkenlerinkinden çok daha fazla olması bu mikroorganizmaların neoantal septisemi olaylarının etiolojisinde başta gelen etken olduğu sonucunu çıkarmaktadır.

Edwards ve Ewing (5) 1231 *E. coli* suşu üzerinde yaptıkları incelemede çeşitli biyokimyasal özellikler için aşağıdaki pozitif oranları saptamışlardır. Glukoz % 100, laktoz % 90.8, mannitol % 96.8, arabinoz % 99.4, dulsit % 49.5, salisin % 40.0, adonitol % 5.6, lysine decarboxylase % 88.7, nitrat redüksiyonu % 99.7, metil red % 99.9, indol % 98.6. Bu araştırmada yukarıdaki testler için elde ettiğimiz oranlar ise sırasıyla: % 100, % 94.2, % 84.6, % 79.8, % 31.7, % 25, % 20, % 98, % 52.8, % 94.2, % 97.1, % 98. Yukardaki sonuçlar karşılaştırıldığında, izole ettiğimiz suşların, birkaç ayrıcalıkla, hepsinin *E. coli* için karakteristik olan biyokimyasal özelliklere sahip oldukları görülmektedir. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology (11) de *E. coli* adonitol negatif olarak gösterilmiştir. Edwards ve Ewing (5)'de % 5.6 gibi çok düşük bir oranda *E. coli* suşunun adonitolü fermente etme özelliğine sahip olduğu bildirilmektedir. Braaten ve Myers (3) sürgünlü buzağılardan izole ettikleri 117 *E. coli* suşunun % 61 (108)'nin adonitol pozitif olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda ise adonitol pozitif suş oranı % 20.1 olarak belirlenmiş olup Braaten ve Myers (3)'ün bulgularını destekler niteliktedir. Yüksek oranda adonitolü fermente etme özelliğinin buzağı orijinli *E. coli* suşlarına özgü bir karakter olup olmadığı incelemeye değer bir konu olarak görülmektedir.

Gyles ve Sivaswami (8) sürgünlü buzağılardan izole ettikleri 200 *E. coli* suşunun enterotoksijenik özelliklerini buzağı ince barsak lup yöntemi ile incelemişler ve % 27.5 oranında suşun enterotoksijenik olduğunu saptamışlardır. Lariviere ve Lallier (15) kolibasilozisli domuz yavrularından izole ettikleri 112 *E. coli* suşunun % 50'sinin domuz yavrusu ince barsak lup testlerinde pozitif reaksiyon verdiklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda, tavşan ince barsak lup testleri ile incelenen 104 *E. coli* suşunun % 64.4'nün enterotoksijenik olduğu belirlenmiştir. Elde edilen sonuç diğer araştırmacıların elde ettiği orandan daha yüksektir. Yurdumuzda izole edilen birçok hastalık etkeninin virulensi diğer ülkelerde izole edilenlerden daha yüksektir. Bunun başlıca nedeni; ülkemizde hastalıkların kontrolü için geniş kapsamlı kontrol ve eradikasyon programları geliştirilmediği için etkenler yeni konakçıları kolayca bulmakta ve devamlı in vivo pasaj-

lar virulensin artmasına neden olmaktadır. Buna beslenme ve yetiştirme koşullarında yetersizliği eklenince konakçı-parazit dengesi devamlı mikroorganizma lehine bozulmaktadır.

Antibiyotik duyarlılık testlerinden alınan sonuçlara göre izole edilen suşlar penicillin, rifamycin, tetracyclin ve erythromycin'e karşı yüksek oranlarda direnç göstermişlerdir. Bu antibiyotiklerin hepsi insan ve veteriner hekimlikte hem koruyucu hem de sağıtım amacıyla en çok kullanılan antibiyotik türleridir. Gerek çalışmamız gerekse diğer araştırmalardan (7, 13) elde edilen veriler kontrolsüz ve antibiyogram testleri yapılmadan uygulanan antibiyotiklerin eko sistemde dirençli suşların yaygın olarak oluşmasına neden olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

İncelediğimiz suşlardan 44 tanesi (% 42.3) hemolizin salgılamaktadır. Hemolitik aktivite ile enterotoksijenite arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

Günalp (7) insan orijinli *E. coli* suşları üzerinde yaptığı çalışmada 934 suşun % 5.1'nin R-faktör aktarım özelliğine sahip olduğunu bildirmiştir. Lariviere ve Lallier (15) domuz orijinli 112 *E. coli* suşunun tetracyclin'e karşı gösterdikleri dirençliliğin plasmidler tarafından kontrol edildiğini ve incelenen suşlardan % 39.2'sinin bulaşıcı tip R-faktör taşıdığını açıklamışlardır. Çalışmamızda da buzağı orijinli 85 *E. coli* suşundan 13 adedinin (% 15.2) bulaşıcı tip R-faktör taşıdığı saptanmıştır. Yukarıda bildirilen araştırma sonuçlarına göre hayvan orijinli *E. coli* suşlarındaki plasmid aktarılma oranı insan orijinli mikroorganizmalardan daha yüksek bulunmaktadır. Bu durum büyük bir olasılık ile hayvan yetiştiriciliğinde antibiyotik uygulamasının (sağıtım, koruyucu ve fizyolojik amaçlarla) insanlardakine oranla daha yaygın olmasından kaynaklanmaktadır.

Akman (1) tarafından incelenen insan orijinli 10 *Shigella* suşunun 8'inde direnç özelliğinin alıcı bakteriye blok halinde geçtiği bildirilmiştir. İncelediğimiz buzağı orijinli 13 *E. coli* suşunun 8'inde dirençlilik blok halinde alıcı bakteriye nakledilmiştir. Mikroorganizmanın dirençli olduğu antibiyotik sayısı arttıkça dirençliliğin blok halinde aktarılma olasılığında yükseldiği gözlenmiştir. Akman (1)'in bulgularında bu gözlemimizi destekler niteliktedir.

Lizojenik aktivite bakımından enteropatojenik ve enteropatojenik olmayan suşlar arasında bir farklılık saptanamamıştır. Heller ve Drabkin (10)'de kanatlı orijinli *E. coli* suşları üzerinde yaptıkları çalışmalarda aynı sonucu elde etmişlerdir.

Tablo 1. İzole edilen E. coli suşlarının biyokimyasal özelliklerinin dağılımı (% olarak)

Test	Suş sayısı		Oranı (%)	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Glukoz	104	0	100.0	0.0
Laktoz	98	6	94.2	5.8
Mannitol	88	16	84.6	15.4
Arabinoz	83	21	79.8	20.2
Dulsit	33	71	31.7	68.3
Salisin	26	78	25.0	75.0
Adanitol	21	83	20.1	79.9
Hemolizin	44	60	42.3	57.7
H ₂ S	102	2	98.1	1.9
L.D.*	55	49	52.9	47.2
T.D.**	104	0	100.0	0.0
Nitrat Red.	98	6	94.2	5.8
Urease	8	96	7.7	92.3
Voges-Prosk.	2	102	1.9	98.1
Metil-red	101	3	97.1	2.9
İndol	102	2	98.1	1.9
Hareket	77	27	74.0	26.0

(*): Lysine Decarboxylase, (**): Tryptophane deaminase

Tablo 2. İzole edilen E. coli suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık ve dirençlilik özellikleri (% olarak)

Antibiyotik	Suş sayısı		Oranı (%)	
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
Penicillin	0	104	0.0	100.0
Lincomycin	0	104	0.0	100.0
Carbenicillin	57	39	59.3	40.7
Chloramphenicol	60	44	57.6	42.4
Tetracyclin	28	76	27.0	73.0
Ampicillin	22	82	21.1	78.9
Gentamycin	86	18	82.6	17.4
Erythromycin	10	93	9.7	90.3
Streptomycin	57	47	54.8	45.2
Rifamycin	24	80	23.0	77.0
Kanamycin	60	44	57.6	42.4
Nalidixic acid	85	19	81.7	18.3

Literatür

- 1- Akma, M. (1972): Türkiye'de izole edilmiş olan *Shigella* suşlarında bulaşıcı tip antibiyotik direnç varlığı. Mikrobiol. Bült. 6, 21-26.
- 2- Baver, A.W., Kirby, W.M., Sherris, J.C., Turck, M. (1966): Antibiotic susceptibility testing by standardized single disk method. Am. J Clin. Pathol., 45, 493-496.

- 3- **Braaten, B.A., Myers, L.L.** (1977): *Biochemical charecteristics of enterotoxigenic and non-enterotoxigenic E. coli isolated from calves with diarrhea.* Am. J. Vet. Res. 38, 1989-1991.
- 4- **Brophy, P., Caffrey, P., Collins, J.** (1977): *Sensitivity patterns of Escherichia coli isolated from calves during and following prophylactic chlortetracyclin therapy.* Br. Vet. J. 133, 340-345.
- 5- **Edwards, P.R., Ewing, W.H.** (1972): *İdentification of Enterobacteriaceae.* 3 th. ed. Burges Publ. Comp. Minneapolis, USA.
- 6- **Girgin, H.** (1972): *Buzağlarda kolibasilozis sorunu.* Ank. Vet. Hek. Odası Yayını. No: 19.
- 7- **Günalp, A.** (1978): *Sokak tipi Escherichia coli suşlarında kromozom transferi yaptırın plasmidlerin dağılımı ve bulunuş oranları üzerinde bir araştırma.* Mikrobiol. Bült. 12, 167-178.
- 8- **Gyles, C.L., Sivaswami, G.** (1975): *The role of Escherichia coli in calf diarrhea.* Proc. 20 th. World Veterinary Congr. 2, 1168-1174.
- 9- **Gyles, C.L.** (1976): *Extrachromosomal virulence enhancing factors of Escherichia coli.* Proc. Minisymposium on Neonatal Diarrhoea in Calves and pig. Un. Saskatchewan, Canada, 33.
- 10- **Heller, E.D., Drabkin, N.** (1977): *Some charecteristics of pathogenic E. coli strains.* Br. Vet. J. 133, 572-578.
- 11- **Holt, J.G. (Edt.)** (1975): *Bergey's smanual of determinative bacteriology.* The Williams Comp. Baltimore, USA.
- 12- **İstanbulluoğlu, E.** (1977): *Hayvanlardaki antibiyotiklere dirençli bakteriler ve bunların insan sağlığına zararları.* Fırat Ü. Vet. Fak. Derg. 3, 144-156.
- 13- **İstanbulluoğlu, E.** (1978): *Septicaemia newatorumlu buzağulardan izole edilen Escherichia coli suşlarının biyokimyasal, serolojik, enterotoksijenik, antibiyotiklere duyarlılık, bulaşıcı tiş plasmid (R-faktör) taşıma özellikleri ile infekte ve normal buzağulardan elde edilen serum örneklerinin immunoglobulin miktarları (IgG, IgA) üzerinde incelemeler.* Doçentlik Tezi.
- 14- **Keskintepe, H.** (1976): *İnsan ve hayvanlarda enteropatogenik Escherichia coli infeksiyonları* İst. Ü. Vet. Fak. Der. 2, 30-46.
- 15- **Lariviere, S., Lallier, R.** (1976): *Escherichia coli strains isolated from diarrhoeic piglets in the province of Quebec.* Canad. J. Comp. Med. 40, 190-197.

- 16- **Lassen, J.** (1975): *Rapid identification of gram-negative rods using a three-tubes methods combined with a dichotomic key.* Acta. Pathol. Mikrobiol. Scand. Sect. B. 83, 525-533.
- 17- **Leloğlu, N.** (1967): *Erzurum dolaylarında izole edilen E. coli suşlarının serotiplerinin tespiti üzerinde araştırmalar.* A.Ü. Vet. Fak. Doktora tezi.
- 18- **Sojka, W.J.** (1971): *Enteric disease in new-born piglets, calves and lambs due to E. coli infection.* Vet. Bull. 41, 509-522.
- 19- **Sedlock, D.M., Deibel, R.H.** (1978): *Detection of Salmonella enterotoxin using rabbit ileal loops.* Canad. J. Microbiol. 24, 267-273.

Yazı 19.1.1981 günü alınmıştır.