

Micrococcus luteus'un Bazı Gram pozitif Balık Patojenlerine Karşı Etkisinin Araştırılması

Tülay AKAYLI*, Çiğdem ÜRKÜ¹, Özgür ÇANAK¹, Ece SÖNMEZ¹, M. Hakan ERK²

¹Istanbul Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Hastalık Bölümü, Ordu Cad. No: 200 34470 Laleli, İstanbul /TURKEY

²Istanbul Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Sapanca İçsu Ürünleri Üretimi Araştırma Merkezi, Kurtköy, Adapazarı /TURKEY

Corresponding author e-mail: takayli@yahoo.com

ÖZ

Micrococcus luteus, balık sağlığında bakteriyel hastalıklardan korunmak için probiyotik olarak kullanılan Gram pozitif bir bakteridir. Bu çalışma ile *M. luteus*' un kültürü yapılan gökkuşaağı alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) hastalığa neden olan Gram pozitif bakterilerin kontrolünde kullanılabilirliğinin in vitro koşullarda araştırılması amaçlanmıştır. Patojen mikroorganizma olarak yurdumuzdaki hasta gökkuşaağı alabalıklarından izole edilen *Staphylococcus cobnii* subsp. *cobnii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Lactococcus garvieae* ve *Enterococcus faecalis* gibi Gram pozitif bakteriler kullanılmıştır. Gökkuşaağı alabalıklarında patojenite testi yapılan ve kültürü yapılan sinarit balıklarından (*Dentex dentex*) izole edilen *M. luteus*' un bu bakterilere karşı antagonistik etkisi disk difüzyon yöntemi ile test edilmiş ve bu bakterinin *S. aureus*, *S. epidermidis*, ve *S. cobnii* subsp. *cobnii*'ye karşı geniş inhibisyon zonları oluşturduğu gözlenirken *L. garvieae* ve *E. faecalis*'e karşı daha az etki gösterdiği dikkati çekmiştir. Bu çalışma ile ilk kez *M. luteus*' un Gram-pozitif bakterilerden olan *Staphylococcus* türlerine karşı antagonistik etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antagonistik Etki, *Enterococcus Faecalis*, *Lactococcus Garvieae*, *Micrococcus Luteus*, Probiyotik, Gökkuşaağı Alabalığı, *Staphylococcus Spp.*

The investigation of *Micrococcus luteus* Against Some Gram positive Fish Bacteria

ABSTRACT

Micrococcus luteus is a Gram positive bacterium that is used as probiotic for the prevention of bacterial diseases in fish health. The aim of this study is the determination of probiotic suitability of *M. luteus* in the control of Gram positive bacteria which cause diseases in the cultured rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) under in vitro conditions. Gram positive bacteria namely *Staphylococcus cobnii* subsp. *cobnii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Lactococcus garvieae* ve *Enterococcus faecalis* which were isolated from rainbow trout, were used as pathogen microorganisms. The antagonistic effect of *M. luteus* isolated from cultured dentex (*Dentex dentex*) and made pathogenity test for cultured rainbow trout against these bacteria was tested by using disc diffusion method and while *M. luteus* produced wide inhibition zones against *S. aureus*, *S. epidermidis* and *S. cobnii* subsp. *cobnii*, less antagonistic effect was determined against *L. garvieae* and *E. faecalis*. With this study, antagonistic effect of *M. luteus* against members of the Gram positive bacterial genus *Staphylococcus* was determined for the first time.

Key Words: Antagonistic Effect, *Enterococcus Faecalis*, *Lactococcus Garvieae*, *Micrococcus Luteus*, Probiotic, Rainbow Trout, *Staphylococcus Spp.*

To cite this article: Akaylı T, Ürkü Ç, Çanak Ö, Sönmez E, Erk MH. *Micrococcus luteus*' un Bazı Gram pozitif Balık Patojenlerine Karşı Etkisinin Araştırılması. *Kocatepe Vet J.* 2016; 9(2): 74-79.

GİRİŞ

Akuakültür sektörü son yıllarda birçok ülkede önemli ölçüde gelişmiş ve hızlı bir büyüme gerçekleştirmiştir. Bu hızlı gelişim sürecinde stress faktörleri ve çevre koşullarının değişimi sonucu meydana gelen hastalıklar nedeniyle ciddi ekonomik kayıplar meydana gelmektedir (Arda ve ark 2005). Bakteriye balık hastalıklarına karşı yanlış antibiyotik kullanımı balık patojenlerinin antibiyotiklere karşı direnç kazanmasına sebep olmakta ve bu durum bakteriyel hastalıkların tedavisini güçleştirmektedir (Aoki ve Watanabe 1973, Bruun ve ark 2000, Miranda ve Zemelman, 2002). Aynı zamanda kültür balıklarında hastalığa neden olan bazı Gram pozitif bakteriler zoonotik özelliğe sahiptir ve insanlarda tedavisi güç enfeksiyonlara neden olmaktadır (OIE, 2006). Bu nedenle akuakültür sektöründe hastalıkların kontrolü ve hastalıklara karşı koruma amacıyla spesifik olmayan savunma mekanizmasının güçlendirilmesi için immunostimulant ve aşı kullanımının yanı sıra günümüzde probiyotiklerin kullanımı gibi alternatif uygulamalar geliştirilmiştir (Gomez ve ark 2007, Abd-El Rahman ve ark 2009, Chantharasophon ve ark 2011, Didinen ve ark 2013). Probiyotikler, kültür balıklarının büyümesi (Arıç ve ark 2013, Süzer ve ark 2008) ve hastalıklara karşı direnç kazanmasında etkili olan mikrobiyal besin kaynaklarıdır (Irianto ve Austin 2002b, Korkut ve ark 2003, Bahadır Koca ve ark 2011). Akuakültür sistemlerinde antagonistik etkiye sahip probiyotik bakterilerin seçiminde özellikle suyun ve balığın doğal florasında bulunan suşlar tercih edilmektedir (Abd-El Rahman ve ark 2009, Chantharasophon ve ark 2011, Didinen ve ark 2013). Bir bakterinin probiyotik olarak tanımlanabilmesi için *in vitro* ve *in vivo* koşullarda gerçekleştirilecek birçok deneyin yapılması gerekmektedir (Irianto ve Austin 2002b, Gomez ve ark 2007). Günümüzde balık ve kabuklu kültür sistemlerinde probiyotik olarak kullanılan Gram pozitif bakteri genusları arasında *Micrococcus*, *Lactococcus*, *Bacillus* ve *Carnobacterium* yer almaktadır (Gauthier ve ark 1975, Austin 1989, Bernan ve ark 1997). *In-vitro* koşullarda yapılan antagonistik testlerde *Micrococcus luteus*'un farklı balık patojenlerinin üremesini inhibe ettiği bildirilmiştir (Irianto ve Austin 2002b, Abd-El Rahman ve ark 2009). Dünyanın farklı coğrafi bölgelerinde yetiştiriciliği yapılan gökkuşuğu alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*) *Streptococcus iniae* (Eldar ve ark 1995), *Staphylococcus epidermidis* (Mousavi ve ark 2010) ve *Staphylococcus warneri* (Gil ve ark 2000, Mousavi ve ark 2010) gibi Gram pozitif patojen bakterilerin hastalığa neden olduğuna dair raporlar mevcuttur. Ülkemizde ki kültür gökkuşuğu alabalıklarında ise *Lactococcus garvieae* (Çağırğan 2004, Diler ve ark 2002, Timur ve ark 2011), *S. aureus*, *S. epidermidis* (Timur ve Akaylı, 2003), *S. cobnii subsp. cobnii* (Akaylı ve ark 2011) *Enterococcus*

durans/birae, *Enterococcus faecium-1* ve *Streptococcus anginosus* (Özer ve ark 2008) gibi Gram pozitif bakteriyel etkenlerin hastalık oluşturduğuna dair raporlar mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı; daha önceki bir çalışmamızda sinarit balığı (*Dentex dentex*) larvalarından (M₁) ve yetiştiricilik suyundan (M₂) izole ettiğimiz *Micrococcus luteus* izolatlarının ülkemiz kültür alabalıklarında hastalığa neden olan bazı Gram pozitif patojen bakterilerin kontrolünde kullanılabilirliğinin *in vitro* koşullarda araştırılmasıdır.

MATERYAL VE METOT

Bakteri İzolatları

Bu çalışmada probiyotik etkisi araştırılan ve sinarit larvalarının (*Dentex dentex*) bağırsağından (M₁) ve yetiştiricilik suyundan (M₂) izole ve identifiye ettiğimiz *M. luteus* izolatları 2012 yılında yapmış olduğumuz proje çalışması sonucunda elde edilmiştir. Bu izolatlar çalışmada kullanılmak üzere -80 °C' deki derin dondurucudan çıkarılmış ve Tryptic Soy Agar (TSA) besiyerinde 20-22 °C' de 48-72 saat inkübe edilmiştir.

Marmara ve Akdeniz Bölgelerinde kültürü yapılan hasta gökkuşuğu alabalıklarından izole ettiğimiz Gram pozitif şüpheli 20 bakteri örneği Brain Heart Infision Agar (BHIA) besiyerine ekim yapıldıktan sonra petri kutuları 20-22 °C' de 48-72 saat süre ile inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında bu çalışmada kullanılacak, besiyerinde gelişen tüm bakterilere konvansiyonel bakteriyolojik yöntemler uygulanmış ve izole edilen Gram pozitif bakteriler tür düzeyinde identifiye edilmiştir (Buller, 2004; Austin ve Austin, 2012).

Patojenite Testi

Patojenite testi İ.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan alınan 114 nolu karar ile gerçekleştirilmiştir. İ.Ü. Su Ürünleri Fakültesi Sapanca İçsu Ürünleri Araştırma ve Uygulama Biriminden temin edilen yaklaşık 4-5 g ağırlığındaki 75 adet gökkuşuğu alabalığından 2 deney (M₁-M₂) ve 1 kontrol grubu olmak üzere 3 deneme grubu oluşturularak patojenite testi gerçekleştirilmiştir. *M. luteus* bakterisinin hücre yoğunluğu 10⁷ hücre/ml olarak ayarlandıktan sonra denemede kullanılan alabalıklara hazırlanan bakteri banyo yöntemi ile verilmiştir. Kontrol grubundaki balıklara ise herhangi bir bakteri verilmemiştir. 30 gün boyunca balıklarda meydana gelebilecek klinik bulgular gözlenmiştir.

Disk Difüzyon Metodu

Hasta gökkuşuğu alabalıklarından izole edilen Gram pozitif bakterilere karşı *M. luteus*' un *in vitro* antagonistik etkisi Bhunia ve ark. (1988)' nin kullandığı disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Bu amaçla hasta alabalıklardan izole edilen ve katı

besiyerinde üretilen Gram pozitif bakteriler, Tryptic Soy Broth (TSB) besiyerinde 20-22°C' de 24 saat süre ile inkübe edildikten sonra yoğunluğu 10⁹ hücre/ml olarak ayarlanmış, hazırlanan BHIA besiyerine 100 µl ilave edilerek steril eküvyon çubuğu ile petrilere yayılmıştır.

M. luteus izolatları ise TSA besiyerinde üretildikten sonra TSB besiyerine alınmış ve 20-22 °C' de 24 saat süre ile inkübe edilmiştir. *M. luteus*' un 24 saatlik kültürü 6 mm çapındaki steril filtre kağıtlarına emdirildikten sonra hazırlanan petrilere steril bir pens aracılığı ile yerleştirilmiştir. Kontrol olarak PBS (Phosphate Buffered Saline) emdirilmiş steril filtre kağıdı kullanılmıştır. Deney üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiş petri kutuları 20-22 °C'de 24-48 saat süre ile inkübe edilmiştir. Sonuçlar diskin etrafında inhibisyon zonu oluşumuna göre değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bakteriyolojik Bulgular

Hasta gökkuşağı alabalıklarından elde edilen 20 adet izolatın 5 farklı koloni morfolojisine sahip olduğu dikkati çekmiştir. Biyokimyasal test sonuçlarına göre (Tablo 1) değerlendirilen bu bakteriler *Staphylococcus cobnii* subsp. *cobnii*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *L. garvieae* ve *E. faecalis* olarak tanımlanmıştır.

Patojenite Testine Ait Bulgular

M. luteus izolatlarının (M₁ ve M₂) deneysel olarak enfekte alabalıklarda herhangi bir klinik belirtiyeye ve mortaliteye neden olmadığı tespit edilmiştir.

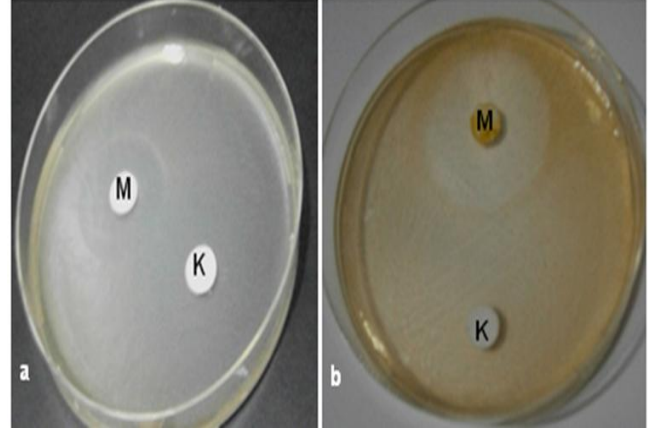
Tablo 1: Hasta balıklardan izole edilen Gram pozitif bakterilerin ve *M. luteus* izolatlarının ayırt edici biyokimyasal özellikleri

Table 1: Distinguishing biochemical characteristics of *M. luteus* isolates and Gram positive bacteria isolated from diseased fish

	1.izolat	2.izolat	3.izolat	4.izolat	5.izolat	M ₁ /M ₂
Gram Boyama	+	+	+	+	+	+
Hareket	-	-	-	-	-	-
Koloni rengi	b-k	b-s	s	b	b-k	ps
SitokromOksidaz	-	-	-	-	-	+
Katalaz	+	+	+	-	-	+
Koagülaz	-	-	+	-	-	-
Kanlı Agar	γ	β	β	α	γ	α
O/F	F	F	F	F	F	O
%0 NaCl	+	+	+	+	+	+
% 1.5 NaCl	+	+	+	+	+	+
% 6.5 NaCl	+	+	+	+	+	+
β-galaktozidaz	-	-	-	-	-	-
İndol Üretimi	-	-	-	-	-	-
Metil Kırmızısı	+	-	-	+	-	-
Voges-Proskauer	-	+	+	+	+	-
Nitrat	-	-	+	-	-	-
Sitrat	-	-	-	-	-	-
Üre	-	+	+	-	-	-
Nişasta hidrolizi	-	-	-	-	-	-
Arjinin	-	-	+	+	+	-

Disk Difüzyon Metoduna Ait Bulgular

M. luteus izolatlarının *S. aureus*, *S. epidermidis*, ve *S. cobnii* subsp. *cobnii*'ye karşı geniş inhibisyon zonları oluşturduğu dikkati çekmiştir (Resim 1a). Buna rağmen M₁ ve M₂ 'nin hasta balıklardan izole edilen *L. garvieae* ve *E. faecalis*'e karşı oluşturduğu inhibisyon zonlarının daha dar olduğu tespit edilmiştir (Tablo. 2). Disk difüzyon metoduna göre en geniş zon oluşumu ise *S. aureus*'a karşı gözlenmiştir (Resim. 1b).



Resim 1: *M. luteus*' un (a) *S. epidermidis*' e (b) *S. aureus*' a karşı oluşturduğu inhibisyon zonu (M: *M. luteus*, K:kontrol)

Figure 1: Inhibition zone of *M. luteus* against (a) *S. epidermidis* (b) *S. Aureus*

Ornitrin	+	-	-	-	-	-
Lizin	-	-	-	-	-	-
Arabinoz	-	-	-	-	-	-
Laktoz	-	+	-	-	+	-
Mannitol	+	-	+	+	+	-
Maltoz	+	+	+	+	+	-
Sükroz	-	+	+	+	+	-
İdentifikasyon	<i>Staphylococcus cohnii</i> subsp. <i>cohnii</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>L. garvieae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>Micrococcus luteus</i>

Tablo 2: *M. luteus*' un hasta gökkuşağı alabalıklarından izole edilen bakterilere karşı antagonistik etkisi

Table 2: Antagonistic effect of *M. luteus* against isolated bacteria from disease rainbow trout

Bakteri izolatları	<i>M. luteus</i> ' un antagonistik etkisi
<i>L. garvieae</i>	+
<i>E. faecalis</i>	+
<i>S. cohnii</i> subsp. <i>cohnii</i>	++
<i>S. epidermidis</i>	+++
<i>S. aureus</i>	++++

+: < 10mm, ++: < 15 mm, +++: < 20 mm, ++++: < 25 mm

TARTIŞMA

Akuakültür sektöründe hastalık etkenlerine karşı yanlış antibiyotik kullanımı sonucunda patojen mikroorganizmalar direnç kazanmakta ve hastalıkların tedavisini güçleştirmektedir. Bu nedenle günümüzde su kalitesini yükselten, zararlı patojenlerin gelişmesini engelleyen ve balığın büyümesini arttıran probiyotiklerin kullanımı ile ilgili çalışmalar önem kazanmıştır (Abd-El Rahman ve ark 2009, Chantharasophon ve ark 2011, Didinen ve ark 2013, Gomez ve ark 2007).

Yürütmüş olduğumuz bu çalışma ile hasta kültür alabalıklarından izole ettiğimiz *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. cohnii* subsp. *cohnii*, *Lactococcus garvieae* ve *Enterococcus faecalis* türlerinin kültür balıklarında hastalığa neden olan Gram pozitif bakteri gruplarına dahil olduğu ve yurdumuzdaki diğer araştırmacılar tarafından daha önceki yıllarda rapor edilen patojen bakteri türleri ile benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (Diler ve ark 2002, Timur ve Akaylı 2003, Savaşan ve ark 2008, Akaylı ve ark 2011).

Tatlı su ekosisteminin doğal bir parçası olan *M. luteus* daha önceki çalışmalarda gökkuşağı alabalıklarında (Irianto ve Austin 2002b) ve tilapya balıklarında (*Oreochromis niloticus*) (Abd El-Rahman ve ark 2009) görülen *Aeromonas* türü bakterilere karşı antagonistik etki göstermesi nedeniyle probiyotik olarak kullanılmıştır. Austin ve Stobie, (1992) *M. luteus*' un gökkuşağı alabalıklarında hastalığa neden olduğunu bildirilmesine rağmen Irianto ve Austin, (2002a) yaptıkları bir çalışmada bu bakteriyi alabalıkların sindirim kanalından izole etmiş ve deneysel olarak yaptıkları patojenite testi sonucunda hastalık

oluşturmadığını rapor etmişlerdir. Yapılan çalışmalara bakıldığında bu bakterinin Gram pozitif balık patojenlerine karşı antagonistik etkisinin olup olmadığı henüz araştırılmamıştır. Yürütmüş olduğumuz bu çalışma ile patojenite testinde gökkuşağı alabalıklarında mortaliteye neden olmayan *M. luteus* izolatlarının hasta gökkuşağı alabalıklarından izole ve identifiye ettiğimiz, Gram pozitif bakterilerden olan *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. cohnii* subsp. *cohnii*, *L. garvieae* ve *E. faecalis* türlerine karşı antagonistik etkisinin varlığı ilk kez tespit edilmiştir.

Probiyotiklerin akuakültürde kullanımı ile ilgili yurt dışında çok sayıda araştırma mevcutken yurdumuzda ise bu konuda az sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Balıkların büyümesi ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında ticari olarak satın alınan probiyotikler (*Bacillus* ve *Lactobacillus* türleri) ile yapılan uygulamalarda çipura balıklarının büyüme performansında başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Süzer ve ark 2008, Arıç ve ark 2013). Bununla beraber Çapkin ve Altınok'un (2009) Karadeniz Bölgesi'ndeki gökkuşağı alabalıklarının doğal florasyndan izole ettikleri probiyotik bakterileri yersiniosis hastalığının kontrolünde kullanmaları ile ilgili araştırmaları dışında yurdumuzda probiyotiklerin balık hastalıklarında kullanımına yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenden dolayı Gram pozitif bakteriyel etkenlere karşı probiyotik kullanımı ile ilgili yürütmüş olduğumuz bu araştırma ilk çalışmalar arasındadır.

SONUÇ

Bu çalışma ile ilk kez *M. luteus*' un Gram pozitif balık patojenlerine karşı antagonistik etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bir sonraki çalışmamızda bu bakterinin probiyotik olarak tanımlanabilmesi için gerekli işlem basamaklarının yapılması planlanmaktadır. Yurdumuzdaki gökkuşağı alabalıklarındaki hastalıkların kontrolünde kullanılacak doğru probiyotik bakteri türünün belirlenmesi ve probiyotik kullanımının artırılması ile gelecekte balık yetiştiriciliğinde daha başarılı sonuçlar elde edilecektir.

KAYNAKLAR

- Abd El-Rhman AM, Khattab YA, Shalaby AM.** *Micrococcus luteus* and *Pseudomonas* species as probiotics for promoting the growth performance and health of Nile tilapia *Oreochromis niloticus*. Fish & Shellfish Immun. 2009; 27:175–180.
- Akaylı T, Ürkü Ç, Başaran B.** Kültür balıklarında *Staphylococcus cobnii* subsp. *cobnii* enfeksiyonu. İ.Ü. Su Ürün Derg.2011; 26: 1-12.
- Aoki T, Watanabe T.** Studies of drug-resistant bacteria isolated from eel-pond water and intestinal tracts of the eel *Anguilla japonica* and *Anguilla anguilla*. B Jpn Soc Sci Fish. 1973; 39: 121–130.
- Arda M, Seçer S, Sarıeyüpoğlu M.** Balık Hastalıkları. Medisan Yayınları, Ankara.2005.
- Arıç N, Süzer C, Gökvardar A, Başaran F, Çoban D, Yıldırım Ş, Kamacı HO, Fırat K, Saka Ş.** Effects of probiotic (*Bacillus* sp.) supplementation during larval development of gilthead sea bream (*Sparus aurata*, L.). Turk J Fish Aquat Sc. 2013; 13:407-414.
- Austin B, Austin DA.** Bacterial FishPathogens: Disease of farmed and wildfish, 5th edition. Springer, New York, 2012.
- Austin B, Stobie M.** Recovery of *Micrococcus luteus* and presumptive *Planococcus* sp. from moribund fish during an outbreak of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum), fry syndrome in England. J Fish Dis. 1992; 15: 203-206.
- Austin B.** Novel pharmaceutical compounds from marine bacteria. J Appl Bacteriol. 1989; 67: 461-470.
- Bahadır Koca S, Didinen BI, Ekici S, Dulluç A.** Su ürünleri yetiştiriciliğinde probiyotik uygulamaları. *Journal of FisheriesSciences.com*. 2011; 5: 326-335.
- Bernan VS, Greenstein M, Maisese WM.** Marine microorganisms as a source of new natural products. Adv Appl Microbiol.1997; 43: 57-90.
- Bhunia AK, Johnson MC, Ray B.** Purification, characterization and antimicrobial spectrum of a bacteriocin produced by *Pediococcus acidolactici*. J Appl Bacteriol.1998; 65: 261–268.
- Bruun MS, Schmidt AS, Madsen L, Dalsgaard I.** Antimicrobial resistance patterns in Danish isolates of *Flavobacterium psychrophilum*. Aquaculture. 2000; 187: 201–212.
- Buller NB.** Bacteria from fish and other aquatic animals: A practical identification manual. CABI Publishing, UK. 2004.
- Chantharasophon K, Warong T, Mapatsa P, Leelavatcharamas V.** High potential probiotic *Bacillus* species from gastrointestinal tract of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). Biotechnology . 2011; 6: 498-505.
- Çağırğan H.** Biotyping of *Lactococcus garvieae* isolated from Turkey. Ege Üniversitesi Journal of Fisheries & Aquatic Science. 2004; 3: 267-269.
- Çapkın E, Altınok I.** Effects of dietary probiotic supplementations on prevention / treatment of yersiniosis disease. J Appl Microbiol. 2009; 106: 1147-1153.
- Didinen BI, Metin S, Çaylı Ö, Ersoy AT.** Screening for candidate probiotic bacteria for the control of *Vibrio anguillarum* in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum). Journal of FisheriesSciences.com. 2013; 4: 317-322.
- Diler O, Altun S, Adiloglu A, Kubilay A, Isıklı B.** First occurrence of streptococcosis affecting farmed rainbow trout in Turkey, B Eur Assoc Fish Pat. 2002; 1: 21-26.
- Eldar A, Bejerano Y, Livoff A, Horovitz A, Bercovier H.** Experimental streptococcal meningoencephalitis in cultured fish. Vet Microbiol. 1995; 43: 33- 40.
- Gauthier MJ, Shewan JM, Gibson DM, Lee JV.** Taxonomic position and seasonal variations in marine neritic environment of some Gram-negative antibiotic producing bacteria. J Gen Microbiol. 1995; 87: 211-218.
- Gil P, Vivas J, Gallardo CS, Rodriguez LA.** First isolation of *Staphylococcus warneri*, from diseased rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum), in Northwest Spain. J Fish Dis. 2000; 4: 295–298.

- Gomez RG, Balcazar JL, Shen MA.** Probiotics as control agents in aquaculture. *Oceanic and Coastal Sea Research.* 2007; 1: 76-79.
- Irianto A, Austin B.** Probiotics in aquaculture: Review. *J Fish Dis.* 2002b; 25: 633-642.
- Irianto A, Austin B.** Use of probiotics to control furunculosis in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum). *J Fish Diseases.* 2002a; 25: 333-34.
- Korkut AY, Hoşsu B, Ferhatoğlu M.** Probiyotikler ve su ürünlerinde kullanımı. *Ege Üniversitesi Su Ürün Derg.* 2003; 20: 551 - 556.
- Miranda CD, Zemelman R.** Bacterial resistance to oxytetracycline in Chilean salmon farming. *Aquaculture.* 2002; 212: 31-47.
- Mousavi SS, Khara H, Saeidi AA, Ghiasi M, Zahedi A.** Determination of staphylococcosis and micrococcosis outbreak on selected rainbow trout farms in Mazandaran Province. *J Fish.* 2010; 1: 109-114.
- OIE (Office International des Epizooties).** Antimicrobial use in aquaculture and antimicrobial resistance. report of a joint FAO/OIE/WHO expert consultation. Seoul, Republic of Korea, 13- 16 June, WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland. 2006.
- Özer S, Bulduklu S, Dönmez E.** Streptococcosis occurrence at rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum) cultivated in province Mersin-Turkey, *Journal of Fisheries Sciences.com.* 2008; 3: 272-283.
- Savaşan S, Kaya O, Kırkan Ş, Çiftçi A.** Balık kökenli *Enterococcus faecalis* suşlarının antibiyotik dirençlilikleri. *A.Ü. Vet Fak Derg.* 2008; 55: 107-110.
- Süzer C, Çoban D, Kamacı OH, Saka S, Fırat K, Otgucuoglu O, Küçüksarı H.** *Lactobacillus* spp. bacteria as probiotics in gilthead sea bream (*Sparus aurata*, L.) larvae: effects on growth performance and digestive enzyme activities. *Aquaculture .* 2008; 280: 140-145.
- Timur G, Akayli T.** First study of staphylococcosis in farmed rainbow trout fry (*Oncorhynchus mykiss* W.1792) in Turkey. *International Symposium of Fisheries and Zoology*, October 23 -26, İstanbul, 2003, pp 67-80.
- Timur G, Yardımcı RE, Ürkü Ç, Çanak Ö.** Marmara bölgesi kültür alabalıklarında (*Oncorhynchus mykiss*, W.) lactococcosis' in bakteriyolojik ve histopatolojik metodlarla teşhisi. *İ.Ü. Su Ürün Derg.* 2011; 26: 63-81.