



T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DOĞAL ENFEKTE PARATÜBERKÜLOZİSLİ SAANEN
KEÇİLERİNDE BAZI AKUT FAZ PROTEİNLERİ, SİTOKİNLER
VE HEPİDİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Necmettin Sarp SEVGİSUNAR

DOKTORA TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN

BURDUR-2017

T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DOĞAL ENFEKTE PARATÜBERKÜLOZİSLİ SAANEN
KEÇİLERİNDE BAZI AKUT FAZ PROTEİNLERİ, SİTOKİNLER
VE HEPsİDİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Necmettin Sarp SEVGİSUNAR

DOKTORA TEZİ

VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN

Bu araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0259-DR-15 proje numarası ile desteklenmiştir.


BURDUR-2017

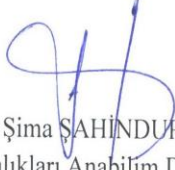
KABUL ve ONAY


SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

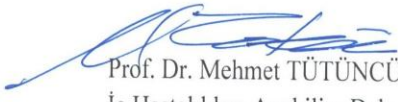
Necmettin Sarp SEVGİSUNAR tarafından Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN yönetiminde hazırlanan “Doğal Enfekte Paratüberkülozisli Saanen Keçilerinde Bazı Akut Faz Proteinleri, Sitokinler ve Hepsidin Düzeylerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında **Doktora Tezi** olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.


Tez Savunma Tarihi 17/02/2017


Prof. Dr. Mehmet KARACA
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkan


Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Jüri


Prof. Dr. Özlem ÖZMEN
Patoloji Anabilim Dalı
Jüri


Prof. Dr. Mehmet TÜTÜNCÜ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Jüri


Doç. Dr. Abuzer ACAR
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Jüri

ONAY

Bu tez, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu **15 / 03 / 2017** Tarih ve **2017 / 13** sayılı kararı ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. M. Doğa TEMİZSOYLU
Müdür
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca sahip olduğum engin bilgi birikimini esirgemeyen; çalışma konusunun belirlenmesi ve sağlıklı bir şekilde yürütülmesinde yol göstererek her türlü yardım ve katkıda bulunan; sabrını, ilgisini ve desteğini her zaman hissettiren hocam ve danışmanım Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma sırasında karşılaştığım problemlerin çözümünde ve her türlü konuda katkılarını esirgemeyen kürsü hocalarım Prof. Dr. Halil İbrahim GÖKÇE, Prof. Dr. Mehmet KARACA, Prof. Dr. Mehmet Çağrı KARAKURUM, Doç. Dr. Metin Koray ALBAY, Doç. Dr. Nuri MAMAK, Doç. Dr. Kenan SEZER ve Yrd. Doç. Dr. Ramazan YILDIZ'a teşekkür ederim. Ayrıca tez izleme komitemde bulunarak çalışmanın yürütülmesi ve hastalığın tanımlanması sırasında desteği ve bilimsel bakış açısını benimle paylaştığı için Prof. Dr. Özlem ÖZMEN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmanın laboratuvar işlemleri sırasında çalışkanlığı ve dostluğuyla işleri kolaylaştırarak emeğini ortaya koyan Uzman Orhan YAVUZ'a da teşekkür ederim.

Ve son olarak, hayattaki tek dayanağım ve çalışmak için itici gücüm olan aileme bana inandıkları ve tüm zorluklara benimle birlikte göğüs gerdikleri için teşekkür ederim.

BEYAN

“Doğal Enfekte Paratüberkulozisli Saanen Keçilerinde Bazı Akut Faz Proteinleri, Sitokinler ve Hepsidin Düzeylerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

17/02/2017

Necmettin Sarp SEVGİSUNAR

ONAY

Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN

Danışman

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TÜRKÇE ÖZET	xii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Paratüberküloz	3
2.1.1. Etiyoloji	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Patogenez	6
2.1.4. Klinik Bulgular	8
2.1.5. Klinik Patoloji ve Nekropsi	8
2.1.6. Teşhis Yöntemleri	9
2.1.7. Ayırıcı Tanı	13
2.1.8. Tedavi	13
2.1.9. Kontrol	14
2.2. Sitokinler ve Akut Faz Proteinleri	16
2.2.1. Sitokinler	17
2.2.1.1.İnterlökin 6	18
2.2.1.2.İnterlökin 10	19
2.2.2. Akut Faz Proteinleri	20
2.2.2.1.Serum Amiloid A	21
2.2.2.2.Haptogloblin	22
2.2.2.3.Fibrinojen	23
2.2.2.4.Hepsidin	23

3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Gereç	26
3.1.1. Gerecin Tanımı	26
3.1.2. Aranılan Klinik Belirtiler	26
3.1.3. Hayvan Materyali	29
3.2. Yöntem	29
3.2.1. ELISA Yöntemi ile Paratüberküloz Taraması	32
3.2.2. Çalışma ve Kontrol Grubunda Tam Kan ve Biyokimyasal Analizler	34
3.2.3. ELISA Ölçümleri ve Hesaplanması	34
3.3. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
4.1. Hematolojik İncelemeler	40
4.2. ELISA İncelemeleri	45
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7. KAYNAKLAR	56
8. ÖZGEÇMİŞ	77

ŞEKİLLER

Şekil 3.1.	Hasta hayvanda ishal.	26
Şekil 3.2.	Hasta hayvanda ishal.	27
Şekil 3.3.	İshalli dışkı örneği.	27
Şekil 3.4.	Hasta hayvanda aşırı zayıflık ve ishal.	28
Şekil 3.5.	Hasta hayvandan ilerleyen kilo kaybı ve zayıflık.	28
Şekil 3.6.	Hasta hayvanda şiddetli zayıflık.	29
Şekil 3.7.	Hasta hayvandan kan örneği alınması.	30
Şekil 3.8.	Hasta hayvandan kan örneği alınması.	31
Şekil 3.9.	Örneklerin santrifüjü için kullanılan santrifüj cihazı.	31
Şekil 3.10.	Toplanan serum örneklerinin tüplere konulması.	32
Şekil 3.11.	ELISA yöntemi ile parametrelerin ölçülmesi.	35
Şekil 3.12.	ELISA yöntemi ile serumda interlökin 6 ölçümü.	36
Şekil 3.13.	ELISA yöntemi ile serumda interlökin 10 ölçümü.	36
Şekil 3.14.	ELISA yöntemi ile serumda serum amiloid A ölçümü.	37
Şekil 3.15.	ELISA yöntemi ile serumda haptoglobin ölçümü.	37
Şekil 3.16.	ELISA yöntemi ile serumda fibrinojen ölçümü.	38
Şekil 3.17.	ELISA yöntemi ile serumda hepsidin ölçümü.	38
Şekil 4.1.	Kontrol ve çalışma grubunun ortalama lökosit değerleri.	41
Şekil 4.2.	Kontrol ve çalışma grubunun ortalama nötrofil değerleri.	41
Şekil 4.3.	Kontrol ve çalışma grubunun ortalama lenfosit değerleri.	42
Şekil 4.4.	Kontrol ve çalışma grubunun ortalama monosit değerleri.	42

Şekil 4.5.	Kontrol ve çalışma grubunun ortalama eozinofil değerleri.	43
Şekil 4.6.	Kontrol ve çalışma grubunun ortalama eritrosit değerleri.	43
Şekil 4.7.	Kontrol ve çalışma grubunun ortalama hemoglobin değerleri.	44
Şekil 4.8.	Kontrol ve çalışma grubunun ortalama hematokrit değerleri.	44
Şekil 4.9.	Kontrol ve çalışma grubunun ortalama trombosit değerleri.	45
Şekil 4.10.	Kontrol ve çalışma grubunun ortalama IL-6 değerleri.	46
Şekil 4.11.	Kontrol ve çalışma grubunun ortalama IL-10 değerleri.	46
Şekil 4.12.	Kontrol ve çalışma grubunun ortalama SAA değerleri.	47
Şekil 4.13.	Kontrol ve çalışma grubunun ortalama Hp değerleri.	47
Şekil 4.14.	Kontrol ve çalışma grubunun ortalama Fb değerleri.	48
Şekil 4.15.	Kontrol ve çalışma grubunun ortalama Heps değerleri.	48

TABLÖLAR

Tablo 3.1.	Paratüberküloz (+) hayvanların örnek/pozitif değerleri	33
Tablo 3.2.	Paratüberküloz (-) hayvanların örnek/pozitif değerleri	34
Tablo 4.1.	Kontrol ve çalışma grubu bazı hematolojik parametrelerin istatistiksel değerleri.	39
Tablo 4.2.	Kontrol ve çalışma grubundaki IL-6, IL-10, SAA, Hp, Fb ve Hpc'e ait değerlerin istatistiksel değerlendirilmesi.	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

\pm	:	Artı/Eksi işareti
$\mu\text{g/ml}$:	Mikrogram/mililitre
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
AFP	:	Akut faz proteinleri
AFY	:	Akut faz yanıtı
AGID	:	Agar jel immundifüzyon testi
BACTEC 12B:		<i>Mycobacterium sp.</i> üretmek için kullanılan besiyeri
CD	:	Hücre sel sinyal veren yardımcı T hücresi
CF	:	Komplement fikzasyon
CMI	:	Hücre aracılı immun yanıt
Cu⁺²	:	Bakır iyonu
DC	:	Dendritik hücreler
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
Dpi	:	Çözünürlük birimi
K₃-EDTA	:	Etilendiamin tetraasetik asit
ELISA	:	Enzyme-linked immunosorbent assay
Fb	:	Fibrinojen
Fe⁺²	:	Demir iyonu
gp130	:	Sinyal iletiminden sorumlu membran glikoproteini
HCT	:	Hematokrit
Hepc	:	Hepsidin

HGB	:	Hemoglobin
Hp	:	Haptoglobin
IFNγ	:	İnterferon gama
IL-10	:	İnterlökin 10
IL-2	:	İnterlökin 2
IL-6	:	İnterlökin 6
IL-6R	:	İnterlökin 6 reseptörü
IL-6Ra	:	İnterlökin 6 reseptör alfa
IS900	:	Paratüberküloz spesifik gen lokasyonu
kDa	:	Kilodalton ağırlık birimi
LYM	:	Lenfosit
Map	:	<i>Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis</i>
MHC	:	Majör histokompatibilite kompleks
PCR	:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PLT	:	Trombosit
PPD-J	:	Purifiye protein derivatives – johnin (Deri testi)
SAA	:	Serum amiloid A
sIL-6Ra	:	Çözünebilir interlökin 6 reseptör alfa
TGFβ	:	Dönüştürücü büyüme faktörü beta
Th	:	Yardımcı T hücreler
WBC	:	Lökosit
Zn⁺²	:	Çinko iyonu

T. C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Doktora Tezi

**Doğal Enfekte Paratüberkülozisli Saanen Keçilerinde Bazı Akut Faz
Proteinleri, Sitokinler ve Hepsidin Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

Necmettin Sarp SEVGİSUNAR

Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Şima ŞAHİNDURAN

BURDUR – 2017

ÖZET

Johne's hastalığı veya paratüberkülozis, ruminantların mikobakteriyel bir hastalığı olup dünya çapında ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Hastalığa neden olan etken *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*'tir. Etken gram-pozitif, fakültatif, asidorezistans ve dayanıklı bir bakteridir. Süt veriminde azalma, kronik kilo kaybı ve ölümlere neden olmaktadır. Enfeksiyon, enfekte süt veya yemi almakla; veya gebe hayvanlarda intrauterin yolla fetüsa bulaşır. Hayvanların oluşan travmatik, enfektif ve yangısal durumlara verdiği yanıt akut faz yanıtı (AFY), bu reaksiyon sonucu oluşan kan proteinlerine de akut faz proteinleri (AFP) denir. Akut faz reaksiyonları, akut faz proteinlerinin hastalık sırasında çeşitli hücre ve dokular tarafından salgılanan pro veya antiinflamatuvar sitokinlerin stimülasyonu sonucunda serum konsantrasyonunda en az % 25 değişim göstermesi şeklinde tanımlanmıştır. Akut faz proteinleri hastalıkların biomarkerleri olarak genel sağlık taramalarında kullanılabilirdiği gibi, tedaviye yanıt takiplerinde, teşhis ve prognoz belirlemede de kullanılabilir. Çalışmanın hayvan materyalini, her iki cinsiyetten, 2-5 yaş aralığında toplam 45 adet Saanen ırkı keçi oluşturdu. Çalışma grubunda 35, kontrol grubunda ise 10 hayvan değerlendirildi. Bütün hayvanlardan EDTA'lı tüplerle alınan kanlarda tam kan sayımları yapıldı. Ayrıca toplanan serumlarda interlökin 6, interlökin 10, serum amiloid A, haptoglobin, fibrinojen ve hepsidin değerleri ölçüldü. Sonuç

olarak gruplar arası interlökin 6 ($p<0.01$), interlökin 10 ($p<0.01$) serum amiloid A ($p<0.001$), haptoglobin ($p<0.001$), fibrinojen ($p<0.05$) ve hepsidin ($p<0.05$) farkları istatistiksel açıdan önemli bulunarak paratüberkülozun teşhisini desteklemede belirtilen parametrelerin kullanılabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Akut faz protein, sitokin, hepsidin, paratüberkülozis, Saanen keçi



MEHMET AKIF ERSOY UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCE
PhD Thesis

**Evaluation of Some Acute Phase Proteins, Cytokines and Hecpidin Levels in
Naturally Infected Saanen Goats With Paratuberculosis**

Necmettin Sarp SEVGISUNAR

Faculty of Veterinary Medicine Department of Internal Medicine

Supervisor

Prof. Dr. Sima SAHİNDURAN

BURDUR – 2017

ABSTRACT

Johne's Disease or paratuberculosis is a mycobacterial infection of ruminants and has a global economical impact. *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* is the cause of this disease. It's a resistant gram-positive, facultative, acid-resistant bacteria. It reduces milk production, cause chronic weight loss leading death and major losses. Infection can be transmitted via taking paratuberculosis with infected milk/food material or intrauterine way to fetus in pregnant animals. In animals, traumatic, infectious and inflammatory reactions cause acute phase response (APR) and as a result some blood proteins called acute phase proteins (APPs) occur. Acute phase reactions are defined as minimum 25% increase or decrease in serum concentrations of acute phase proteins which are triggered by pro or antiinflammatory cytokines released from various cells or tissues. Acute phase proteins can be used as biomarkers in general health screening as well as monitoring responses to treatments and determining diagnosis and prognosis. In this study, total 45 Saanen goats aged 2-5 years from both sex were used as animal material. Study group were included 35 and control group were included 10 animal for evaluation. Whole blood samples from all animals were collected with EDTA tubes and hemogram were made. Also interleukin 6, interleukin 10, serum amyloid A, haptoglobin, fibrinogen, and hepcidin levels were evaluated from serum samples. As a result, interleukin 6 ($p<0.01$), interleukin 10 ($p<0.01$) serum amyloid A ($p<0.001$),

haptoglobin ($p<0.001$), fibrinogen ($p<0.05$), and hepcidin ($p<0.05$) differences between groups were statistically important and they can be used to support the diagnosis of paratuberculosis.

Keywords: Acute phase proteins, cytokine, hepcidin, paratuberculosis, Saanen goat



1. GİRİŞ

Paratüberküloz (Johne Hastalığı) evcil ve yabani ruminantların öncelikle sindirim sistemini etkileyen ve ekonomik önemi olan enfeksiyöz bir hastalıktır. Enfeksiyon sindirim sisteminde tam olarak anlaşılmayan bir mekanizma ile kademeli zayıflık sonrası ölüme neden olmaktadır.

Paratüberküloz, sığır, koyun ve keçilerin hastalığı olarak bilinmesine rağmen tüm ruminantlarda görülebilen bir enfeksiyondur. Hastalık yabani hayvanlarda ve hayvanat bahçelerindeki egzotik hayvanlarda da bir problem olarak görülmektedir. Deneysel olarak at, domuz ve tavuklarda enfeksiyon oluşturulmuştur ve fare, sıçan, kobay, gerbil, hamster, güvercin ve tavşanlara da bulaştırılabilir. Genç hayvanlarda klinik belirti ortaya çıkmayabilir ancak yaşlılara göre hastalığa karşı daha duyarlıdır.

Hastalık en çok sığırlarda çalışıldığı için sığırlarda bilinen klinik bulguların keçilerde de geçerli olduğu düşünülmektedir. Fakat sığırlarda en önemli bulgu olan ishal, keçilerde pek sık gözlenmeyen bir klinik bulgudur. Keçilerde dışkı yumuşar, parçalı durumu kaybolur ancak hastalığın ilerlediği vakalarda ishal görülebilir ve hayvanların kuyruk ve arka kısımları dışkı ile bulaşmıştır. Keçi paratüberkülozu erişkin hayvanlarda genel olarak kronik kondüsyon kaybıyla karakterizedir.

Türkiye’de paratüberküloz hastalığı sığırlarda ilk kez 1928 yılında Sezginer tarafından (169), koyunlarda ise 1968 yılında Hakioğlu tarafından (64) İzmit'te teşhis edilmiştir. Keçilerde ise 1973 yılında ilk defa Alibaşoğlu ve ark. tarafından (4) bildirilmiştir.

Akut faz proteinleri (AFP) karaciğerde sentezlenen proteinler olup bunların sentezlenmesiyle şekillenen reaksiyon akut faz yanıt olarak değerlendirmektedir. Bu proteinler çok sayıda farklı fonksiyon ve özelliğe sahiptirler. Sağlıklı hayvanlarda önemsiz düzeyde bulunurken yangı sırasında hızla artmakta ve bir yangı belirteci olarak rol oynamaktadır. Klinik açıdan önemi olan bu proteinlerin kandaki konsantrasyonları ve önem dereceleri hayvan türlerine göre farklılık göstermekte olup her tür için ayrı ayrı değerlendirilmektedir.

Son yıllarda keşfedilen hepsidin peptid yapıda, birçok fonksiyona sahip olan bir hormondur. İlk rapor edilen çalışmalarda hepsidin, insan kanında ve idrarında peptid yapıda bir antimikrobiyel olarak adlandırılmış, sonraki çalışmalarda tip II akut

faz reaktant olduğu bildirilmiştir. Hepsidin bugüne kadar insan ve birçok hayvan türünde (fare, rat, domuz, balık, köpek) araştırılmıştır.

Keçi yetiştiriciliği açısından önemli bir potansiyele sahip olan ilimizde keçilerin enfeksiyöz hastalıkları üzerinde yeterli sayıda araştırma yapılmamış olup bu hayvanlardan faydalanma ve geliştirme konusundaki çalışmalar eksiktir.

Bu alışmada, Burdur ilinde keçi popülasyonunun yüksek olması ve ayrıca kliniğimizde paratüberküloz şüphesi ile karşılaşılan vakaların sık olması nedeni ile paratüberkülozlu Saanen keçilerinde bazı akut faz proteinleri ve sitokinlerin düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca sağlıklı ve paratüberkülozlu Saanen keçilerde bir akut faz proteini olan hepsidinin seviyesi ilk defa bu çalışma ile değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Paratüberküloz

2.1.1. Etiyoloji

Paratüberküloz daha önceden *Mycobacterium paratuberculosis* (eski adı *M.johni*) adıyla bilinen bakterinin oluşturduğu hastalıktır. Doksanlı yıllarda gelişen moleküler karakterizasyon ile etken *Mycobacterium avium*'un alt türü olarak sınıflandırılmış ve *M. avium subsp. paratuberculosis* (Map) olarak bildirilmiştir (66). Değişik coğrafi bölgeler ve değişik konakçı türlerden elde edilen Map suşları çeşitli moleküler tekniklerle analiz edildiğinde iki ana suş grubu olduğu belirtilmiştir (174). Sığır suşu (C) keçilerde, geyiklerde ve nadir olarak koyunlarda görülür. Koyun suşu (S) geyiklerde ve bazen keçilerde de görülebilir. C suşundan daha nadir olan S suşu, enfekte koyunlarla beraber barındırılan keçilerde de ortaya çıkmıştır. Norveç keçilerinden elde edilen kısıtlanmış endonükleaz ve DNA hibridizasyon analizleri sonucu C ve S suşuna benzemeyen bir Map suşu olabileceği bildirilmiş (24); ancak diğer bir çalışmada Norveç keçilerinden elde edilen suş, sığır suşundan ayırt edilememiştir (187). Ancak devam eden çalışmalarda sığırlarda keçi suşu patojenitesinin devam ettiği, sığırlarda hastalığın oluştuğu ve dışkı yoluyla saçıldığı bildirilmiştir (76, 159).

Map diğer patojenik mikobakterilere kıyasla daha küçüktür (0.5×1 mikron). Ziehl-Nielsen boyamada tipik asidorezistans boyanma gösterir. Etken dokularda bireysel bakteri olarak görülmez ve makrofajlar içerisinde kümelenmiş olarak bulunur. Bakteri çevresel etkilere karşı oldukça dirençlidir ve ahır şartları ve dışkıda 1 yıldan daha uzun süre canlılığını korur. Güneş görmeyen mera alanlarında etkenin yaşam süresinin uzadığı ve genetik olarak uyumsuzluk hali gibi bir döneme girdiğine dair bilgiler mevcuttur (202). Hastalığın ortamdan elimine edilmesi için krezol içeren dezenfektanlar 1:64 oranında ve sodyum ortofenilfenat 1:200 oranında sulandırılarak kullanılabilir.

Map'ın C suşu in vitro ortamda yavaş ve zahmetli üreyen bir organizmadır. Pozitif kültürler altı haftadan önce nadir olarak tanımlanabilir ve kültürün negatif olduğunu teyit etmek için en az on iki hafta tutulmalıdır. Sahadan toplanan Map izolatlarının üretilmesinde diğer *Mycobacterium* türleri tarafından üretilen ve demir

bağlayıcı özelliği olan mycobactin'e ihtiyaç duyulmaktadır. Mycobactine bağımlılık uzun süre paratüberküloz kültürünü diğer bakteri kültürlerinden ayıran özellik olarak bilinmekteydi. Ancak *M. avium subsp. avium* ve *M. avium subsp. sylvaticum* türleri de mycobactine bağımlılık gösterir ve bazen ruminantları enfekte edebilir. Paratüberkülozun diğer mycobactin bağımlı türlerden ayrımı PCR'da *M. avium subsp. avium*'da IS901 ya da *M. avium subsp. sylvaticum*'da IS902 gen lokasyonu mevcutken Map'ta IS900 gen lokasyonu olmasıyla ortaya konur (174).

Şimdiye kadar Map'ın S suşları, C suşlarının kültüre edilmesinde başarıyla kullanılan standart kültür tekniklerinde üretilmemiştir. Ancak sıvı modifiye BACTEC 12B mediumu sayesinde bakteri üremesi artık mümkündür. Katı mediumlar (modifiye Middlebrook 7H10 ve 7H11 agarları) da üremeyi destekleyebilir ancak daha az etkilidir (201).

M. paratuberculosis'in türler arası bulaşabilirliği 1913'te sığırdan elde edilen inokulum ile keçide klinik paratüberkülozun üretilmesiyle ortaya konmuştur (190). Genel olarak aynı ahır ortamında barındırılan farklı ruminant türlerinden birinin enfekte olması çapraz bulaşma riskini ortaya çıkarmaktadır. Paratüberkülozla enfekte olduğu bilinen sığırların padoklarında bulunan vahşi Yeni Zelanda keçilerinde hastalığın ortaya çıktığı görülmüştür (148).

2.1.2. Epidemiyoloji

Paratüberküloz ilk defa sığırlarda 1895 yılında (82) ve keçilerde 1916 yılında (113) detaylı olarak tanımlanmıştır. Ilıman iklimlerde ve sporadik olarak tropik bölgelerde görülen hastalık endemik olarak görüldüğü bölgelerdeki hayvanların ithalatı sonucunda yayılmıştır. Günümüzde paratüberküloz dünya çapında dağılım gösteren bir hastalıktır. Ancak, keçi hastalıklarına dair istatistiklerin hükümetler ve uluslararası ajanslar tarafından sıklıkla koyun hastalıklarıyla birlikte rapor edilmesinden dolayı keçi paratüberkülozunun coğrafi dağılımı hakkında yeterli veri bulmak zordur.

Keçi paratüberkülozu Antarktika dışında bütün kıtalardaki ülkeler tarafından bildirilmiştir (4, 174). Keçi paratüberkülozunun yaygınlığı yeterince takip edilememiştir ve muhtemelen yerel bakım şartları, Map'ın bulaşıcılığı ve diğer faktörlere bağlı olarak ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Hastalık prevalansı entansif yetiştirilen keçilerde ekstansif yetiştirilen keçilere göre daha yüksek olma

eğilimindedir. Örneğin Norveç'te, sütü keçilerin yoğun olarak yetiştirildiği ve Map'ın keçi-spesifik suşunun bilindiği yerlerde aşılama programı başlatılmadan önce hastalığın ülke çapındaki prevalansı %53 gibi yüksek bir orandadır. Genelde daha ufak sürülerin ekstansif olarak yetiştirildiği Hindistan'da 13 yıllık nekropsi çalışmasında prevalans %5.2 olarak belirlenmiştir (96).

Paratüberkülozun epidemiyolojisinde son 20 yıldaki en büyük gelişme *M. avium subsp. paratuberculosis* ile insanlarda granülomatoz enterit belirtisiyle seyreden Crohn hastalığı arasında bağlantı olduğunun bildirilmesi ile sağlanmıştır. Paratüberküloz, her iki hastalıktaki klinik ve histopatolojik benzerlikten dolayı Crohn hastalığının muhtemel modeli olarak 1972'de önerilmiştir. Ancak Map'ın insandaki patogeneziyle ilişkili olduğuna dair yeterli bilgi bulunmamaktadır (140). 1984'te dört Crohn hastasının dokularından Map'ın izole edilmesi ile etkenin etiyolojik rolü olduğunu göstermiştir (22). Bu durum aynı zamanda paratüberkülozun enfekte hayvanlarla temas ile aktarılacağını veya bu hayvanlardan elde edilen yiyeceklerin tüketilmesi halinde zoonoz bir hastalık olma olasılığını ortaya koymuştur.

O zamandan itibaren Map'ın Crohn hastalığının patogenezindeki olası rolüne dair önemli araştırmalar yapılmış ve literatürler derlenmiştir (40, 71, 128). Bir araştırma kolu da Map'ın enfekte hayvanlar, et, süt veya süt ürünleri yoluyla zoonoz aktarım potansiyeli üzerine çalışmalarını yoğunlaştırmıştır (57, 59).

İngiltere'de Map'ın standart yüksek sıcaklıkta (72°C'de 15 saniye kısa süreli pastörizasyon) sütte canlı kaldığı belirtildiğinde süt ürünleriyle ilgili kaygılar artmıştır (58). Bu durum regülatör ve işleyici makinelerin pastörizasyon süresini 25 saniyeye uzatmaya yöneltmiştir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda sütün perakende olarak satıldığı bazı tanklarda Map bulunmuştur (59, 137)

2003'te ABD Ulusal Araştırma Konseyi'nin yayınladığı bir çalışmanın sonuç kısmında "insanlarda Crohn hastalığı vakalarının bazıları ya da tamamında Map'ın etken olduğunu kanıtlayacak ya da çürütecek yeterli delil bulunmamaktadır" ibaresi yer almaktadır (128). Ancak paratüberküloz ile Crohn hastalığı arasındaki etken bağlantısı mantıklıdır ve bu ilişkiyi doğrulamak ya da reddetmek için yeni araştırma yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Buna rağmen bazı araştırmacılar bu bağın var olduğuna ve acil ve etkili halk sağlığı uygulamaları oluşturulması gerektiğine inanmaktadır

(70). Son yıllarda araştırmacılar üreticileri ve işletmeleri sığır, koyun ve keçi paratüberkülozunu kontrol altına almaları için uyarılmaktadır (174).

2.1.3. Patogenez

Paratüberkülozun öncelikli bulaşma yolu fekal-oral yoldur. Hayvanların kalabalık barındırıldığı ve temizliğe dikkat edilmediğı yerlerde hastalık etkenin enfekte erişkinlerin dışkılarının duyarlı genç hayvanlar tarafından sindirim yoluyla alınmasıyla oluşur. Enfeksiyona karşı yaşa bağılı direnç varlığı sığırlarda bilinmektedir ve aynı durum keçiler için de geçerlidir (102). Enfekte annelerin etkeni dışkılarıyla atmaları özellikle anneleriyle barındırılan ve enfeksiyonlara duyarlı yenidoğanlara hastalığın bulaşma riskini artırmaktadır. Ancak erişkin hayvanlar aşırı kalabalık ve etkenle kontamine çevrede barındırılıyorsa risk grubundadır (144, 174).

Fetusun uterus içerisinde enfekte olması nadir olan bulaşma yollarındandır ancak sığırlarda (114) ve koyunlarda (183) bildirilmiştir. Deneysel olarak enfekte edilen bazı keçilerde uterus ve fetal organlardan etken izole edilmesine rağmen keçilerde uterus içi bulaşmanın rolü hala bilinmemektedir (56). Eğer keçilerde doğal yolla fetal enfeksiyon oluşuyorsa mevcut hastalık kontrol uygulamalarının yenilenmesine ihtiyaç duyulmaktadır (174).

Sığır ve koyunlar gibi keçiler de etkenin erken yaşta sindirim yoluyla alınması sonucu enfekte olabilirler. Sindirimi takiben etken ince barsak mukozası ve bağlantılı lenf yumrularına lokalize olur. Etken barsak mukozası boyunca Peyer plaklarında bulunan M hücreleri veya enterositler tarafından taşınır (171). Sürüdeki bazı bireyler kronik enfeksiyona direnç gösterirken, çoğu genç hayvan enfeksiyonu bağırsaklarındaki Peyer plakları ve mezenterik lenf yumrularında erişkinliğe kadar taşır. Stres veya diğerk hastalıklara bağılı hastalığın tetiklendiğı bazı enfekte hayvanlar etkeni dışkılarıyla saçmaya başlar. Etken saçmaya bağılı klinik belirtiler eş zamanlı olarak ya da daha sonra görülmeye başlanır. Bu belirtiler sığırlarda ishal ve ağırlık kaybı, koyun ve keçilerde ishal olmaksızın ilerleyen kilo kaybıdır (174).

İshal bulgusunun koyun ve keçilerdeki hastalık tablosundan farklı olarak sığırlarda daha yaygın görülen ve ayırt edici özellik olmasının nedeni küçük ruminantların sığırlara göre daha kuru dışkıya sahip olması ve söz konusu türlerde

linik ishal bulgusu oluşması için kolondaki su emilim kapasitesinin ciddi olarak bozulması gerektiği olabileceği bildirilmiştir (174).

Paratüberkülozlu küçük ruminantlarda genel olarak enfekte sığırlardan daha az şiddetli granüloz lezyonlar şekillenir. Hücresel düzeyde hastalığın patogenezi ile hücresel ve humoral yanıtları daha iyi anlamayı amaçlayan deneysel olarak paratüberkülozla enfekte edilen keçilere dair çok sayıda çalışma vardır (124, 171, 178, 179, 194). Keçi paratüberkülozu için standart deneysel hastalık modeli de mevcuttur (73).

Keçilerde paratüberkülozun kan kültüründen izole edildiği, meme ve uterus dokusu da dahil olmak üzere nekropside alınan dokularda bakteriyemi oluşturduğuna dair deneysel çalışmalar mevcuttur. Bu durum enfekte anneden doğan yavrunun fetal dönemde olmasa dahi doğum veya emzirme sırasında hastalıkla enfekte olabileceğini göstermektedir (56).

Enfeksiyonun uzun uyku dönemi, etkenin doğada hayatta kalma süresi ve hastalığın endemik doğasından dolayı enfekte olduğu bilinen bir keçi sürüsünün tamamı risk altındadır. Enfekte sürüdeki hayvanlar; dirençli ya da enfekte olmamış bireyler; enfekte ancak hastalığı saçmayanlar; subklinik enfekte olup hastalığı saçanlar ve klinik olarak enfekte olup hastalığı saçanlar olarak dört kategoriden birine konabilir. Bu gruplardan sadece son gruba dahil olan hayvanlar fiziksel muayeneye bağlı olarak kesin teşhis asla konmasa da anormal olarak değerlendirilir. Enfekte sürüde subklinik enfekte hayvan yüzdesi klinik olarak hasta hayvan yüzdesinden oldukça yüksektir (174).

2.1.4. Klinik Bulgular

Hastalık bir yaşından önce klinik olarak nadiren ortaya çıkar ve 2-3 yaşındaki keçilerde yaygındır. Doğum ve hayvanın yeni bir sürüye dahil edilmesi gibi stres dönemleri klinik hastalığı tetikler. Etkilenen bireylerde haftalar veya aylar süren sürekli kilo kaybıyla seyreden şiddetli zayıflık görülür. İştah başlangıçta normaldir, ama sonra azalmaya başlar ve hayvan gitgide uyuşuk ve depresif bir hal alır. Kabalaşmış kıl örtüsü ve deride kepeklenme yaygındır. Hastalığın ilerleyen dönemindeki hayvanlar immunolojik olarak anerjiktir. İlerlemiş vakalarda zafiyet,

aşırı zayıflama, hastalığa tekrar maruz kalma ve sekonder enfeksiyonlardan dolayı ölüm görülür (144, 174).

Keçiler çoğunlukla hastalığın son safhasında olmadıkça kronik sulu ishal belirtisi göstermez. Ancak ishal görülürse paraziter etkenlerden kaynaklanabileceği gibi paratüberküloz kaynaklı da olabileceği bildirilmiştir. Ara ara köpek dışkısı gibi yumuşak dışkılama olabileceği, ancak pellet dışkılamasının genel olarak devam ettiği belirtilmiştir (144).

Hastalık sırasında kronik enfeksiyona bağlı olarak şiddetli anemi gelişir ve devamında hipoalbumineminin klinik görüntüsü olan submandibular ödem şekillenebilir. Enfekte koyunlarda hipergamaglobulinemi ve hipokalsemi de görülür (164). Ancak klinik bulguların nonspesifik olması paratüberkülozun klinik muayene ile kesin teşhisini imkansız hale getirmektedir (174).

2.1.5. Klinik Patoloji ve Nekropsi

Paratüberkülozun kesin teşhisi için bakteriyolojik, serolojik testler ve dokular histopatolojik olarak incelenmelidir. Paratüberküloz enfeksiyonu çok yavaş ilerler ve enfekte hayvanların tamamını tek seferde tanı kitiyle teşhis etmek mümkün değildir. Bulaşma sonrası en erken teşhis edilebilen reaksiyon hücre aracılı immun yanıtıdır (Cell Mediated Immune Response [CMI]). Humoral immun yanıt dolaşımdaki antikorların üretimiyle birlikte hücreli immun yanıtın sonrasından sonra, hastalık subklinik dönemdeyken ortaya çıkar. Dışkıdan etkeni kültüre etmek veya etkenin varlığını ortaya koymak hastalığı aktif olarak dışkısıyla saçan hayvanlarda mümkündür. Bu genellikle antikor yanıtın gelişimi sırasında ya da sonrasında ortaya çıkmaktadır. Ancak bazen antikor yanıtın tespit edildiği subklinik enfekte hayvanlarda enfeksiyon etkeninin uzun bir süre dışkıyla saçılmadığı tespit edilmiştir (174). Deneysel bir çalışmada Map enfeksiyonunda keçi immun yanıtının ilerleyişi incelenmiştir. Enfeksiyon sonrası 60. günde lenfosit üremesiyle ölçülen CMI yanıtı saptanmış; 150-180. günlerde Map'ın dışkıyla saçılımı başlamış ve ELISA ve AGID ile ölçülen antikor yanıtı 180. günde belirgin olarak tespit edilmiştir (124).

Nekropsi bulguları makro ve mikro düzeyde değerlendirilebilir. Ölen hayvanda aşırı zayıflık dikkati çekerken, iliosekal bölgeden başlayan ve bazı vakalarda tüm bağırsaklara yayılan kalınlaşma, mukozada beyin görünümü,

mezenteriyel damarlarda belirginleşme, mezenteriyel lenf yumrularında belirgin büyüme vardır. Histopatolojik muayenede propria mukozada çoğunluğunu makrofajların oluşturduğu yer yer Langhans tipi dev hücrelerin bulunduğu granülomatöz lezyonlar gözlenir. Bağırsaklara yapılan Ziehl-Nielsen boyamada serbest halde veya makrofajlar içerisinde kümeler halinde kırmızı çomaklar şeklinde etkenin görüldüğü belirtilmiştir (65, 127).

2.1.6. Teşhis Yöntemleri

Klinik hastalık sırasında tanı için dışkı kültürü ve hücrel ve humoral yanıt testleri de kullanılabilir ancak klinik hastalığın ileri dönemlerinde bazı bireylerde anergi görülebilir ve bunun sonucunda hücrel ve humoral yanıt testleri yanlış negatif sonuç verebilir. Bu sebeplerle, enfekte hayvanların test edilip kesime sevk edilmesine dayalı sürü kontrol programlarının uygulanabilmesi için birden fazla test türüne ihtiyaç vardır (144, 174).

Hücrel immun yanıt saflaştırılmış johnin protein türevinin in vivo intradermal deri testi (PPD-J) veya damarıçi johnin testiyle ölçülmektedir. Ancak yerini immun hücreler tarafından in vitro ortamda mikobakteriyel antijenlere karşı periferik kan mononükleer hücreleri tarafından salgılanan interferon- γ (IFN γ) gibi sitokinlerin tespit edildiği daha yeni teknikler ve sandviç enzim immunoassay aldığı bildirilmiştir (152). Doğal olarak paratüberkülozla enfekte cüce keçilerde IFN γ analizi dışkı kültürü, ELISA ve AGID ile kontrol edilmiştir. Alınan IFN γ sonuçlarına göre doku kültürü ve nekropsisi sonucunda Map'ın doğrulandığı hayvanların üçte biri yanlış pozitif, onda üçü de yanlış negatif çıkmıştır (110). Deneysel olarak enfekte edilen keçilerde CMI; IFN γ , IL-2 reseptör salınımı ve lenfosit proliferasyon testiyle ölçülmüştür. CMI yanıtı inokulasyondan 9 hafta sonra ölçülebilir düzeye gelmiş, bu yanıt iki yıl boyunca sürmüştür fakat yanıtın düzeyi birinci yıl daha yüksek kalmıştır (179).

Keçilerde antikor yanıtın teşhisinde kullanılan testler komplement fiksasyon (CF), agar jel immundifüzyon (AGID) ve ELISA testleridir. Bu testler keçilere uygulandığında klinik vakalarda %85 ile %100, subklinik vakalarda ise %20 ile %50 arasında duyarlılık göstermiştir (177).

CF testi muhtemelen en az uygulanan testtir ancak yine de bazı ülkeler için negatif CF testi önemlidir. CF testiyle ilgili bir problem de keçi serumuyla olan bütünleşmesi sonucu pozitif veya negatif reaksiyonun net olarak karşılaştırılmamasıdır (176). CF testi ELISA testi gibi diğer mycobacterler veya *Corynebacterium pseudotuberculosis* ile çapraz reaksiyon verdiği için spesifitesi düşüktür (109, 146, 195).

Agar jel immundifüzyon testi Johne hastalığından şüpheli klinik görünüme sahip keçilerde % 86 veya daha yüksek oranda duyarlılıkla oldukça etkilidir ve 24 ila 48 saat arasında sonuç verir. Subklinik olarak etkeni dışkıyla saçanları orta düzeyde güvenilirlikle tespit edebilirken subklinik enfekte ve etkeni dışkıyla saçmayanlara test uygulandığında duyarlılığı oldukça azalmaktadır. Agar jel immundifüzyon testi doğal olarak enfekte olmuş büyük keçi sürülerinde dışkı kültürüyle birlikte uzun zaman boyunca kullanılmıştır (170). İngiltere’de 3 yıl boyunca izlenen büyük bir keçi sürüsünde enfekte bireyleri belirlemekte dışkı kültürü ve AGID’in, intradermal ve CF testlerinden daha kullanışlı olduğu ispatlanmıştır (186). Buna rağmen subklinik vakalarda yanlış negatif AGID test sonuçları da görülmüş ve yapılan testlerde bir defa negatif sonuç elde edilmesiyle hayvanın enfekte olmadığını varsayamayacağı belirtilmiştir (17).

Paratüberkülozun teşhisinde ELISA testlerinin kullanımı 1990’larda ortaya çıkmış ve o zamandan günümüze testin keçilere spesifik olarak kullanılabileceğini belirten çalışmalar yapılmıştır (15, 36, 62, 117, 119, 120, 123, 145, 200). Tahlilde kullanılan antijen tipi sonucunda kullanılan testlerin performansında değişimler görülmüştür. Genel olarak bu ELISA testleri %54-88 arasında sensitiviteye sahiptir ve subklinik enfekte hayvanlardan daha çok klinik olarak enfekte hayvanların teşhisinde önemlidir. Deneysel olarak enfekte edilen keçilerde ELISA ve AGID testleri 180 ve 210 dpi’de %100 duyarlı çıkmıştır (124).

ELISA için ticari kitler bulunmaktadır. Yakın zamana kadar ABD’deki kitler sadece sığır plazma ve serumu ile çalışmak için üretilmekteydi. Avrupa’da ve sonra ABD’de sığır sütü dahil olmak üzere koyun, keçi ve sığır serum ve plazmasında paratüberkülozu teşhis edebilecek yeni bir ELISA kiti (Paracheck®) piyasaya sürülmüştür. Aynı hayvanlarda keçi sütü ve serumunda kullanılabilecek ticari ELISA kitinin de performansı değerlendirilmiştir. Sütten yapılan ELISA’nın sensitivitesi

serumdan yapılan ELISA'dan daha düşük çıkmış, ancak spesifitesi serumdan yapılan ELISA'dan daha yüksek olduğu saptanmıştır (156, 157).

Etkenin enfekte hayvanların dışkı veya dokularından belirlendiği bazı kaydadeğer teknikler geliştirilmiştir. Katı besiyerindeki konvansiyonel dışkı kültürleri yavaş büyür. Pozitif kültürün gelişmesi altı hafta veya daha uzun sürebilir ve kültür tüplerinin negatifliğinden emin olmak için on iki haftaya kadar bekletilmelidir. Kültür oluşumunun hızlandırılması için sıvı besiyeri önerilmektedir. Sıvı besiyerindeki Map üremesini ölçmek için adapte edilmiş radyometrik yöntemler geliştirilmiş ve konvansiyonel katı besiyerindeki sonuçlara göre eşit veya daha yüksek oranda ve daha hızlı sonuç vermiştir (25, 39, 175). Radyometrik sıvı besiyerinin kullanımı laboratuvarların koyunlardan elde edilen S suşunu da kültüre etmesine olanak sunmuştur (201). Çünkü keçiler hem C hem de S suşuyla enfekte olabilirler, paratüberkülozun konvansiyonel katı besiyerine dışkıdan kültüre edildiğinde negatif çıktığı ancak klinik veya serolojik olarak kanıtlandığı durumlarda radyometrik kültürün kullanımı önerilmektedir.

Map spesifik genetik materyalin dışkı veya doku örneklerinde varlığının doğrulanması için kültür ekimi gereğini bypass ederek moleküler probalar ve PCR teknikleri geliştirilmiştir. Ancak dışkıdaki baskılayıcılar ve klinik örneklerde elde edilen DNA'nın, kısmen de dışkı örneklerinin yetersiz oluşu bu tekniklerin genel olarak uygulanmasına engel olmuştur.

Map'ı kültüre etme kapasitesine sahip laboratuvarlar dışkıda Map tespit ederken hala katı besiyeri tekniğini ana yöntem olarak kullanmaktadır. Radyometrik kültürün kullanımı artmaktadır ancak daha pahalı bir yöntemdir. Maliyet paratüberkülozun sürü çapında test edilmesinde önemli bir konudur ve yetiştiricilerin sürü prevalansı veya test ve kesime sevk gibi kontrol programlarını uygulamak için ikna etmekte sorun yaşatmaktadır. Maliyetleri düşürmenin bir yolu dışkı havuzundan örnek alarak sürünün enfeksiyon durumunu belirlemektir. Bu test, hayvanlardan alınan numunelerin aynı yaş gruplarına ayrılarak karıştırılması ile yapılır. Bu yöntemin sensitivitesi sürüde enfeksiyonun prevalansına ve sürü üyeleri arasında dışkıyla saçılma göre değişkenlik gösterir. Avustralya'da Map dışkı kültürünün dışkı havuzu örneklerinden elde edildiğine dair bir örnek mevcuttur. Çalışmanın başarılı

olmuş sonuçlarına göre yirmi beş dışkı örneğinin karıştırıldığı havuzlarda anlamlı test sonuçları elde etmek mümkündür (38).

Keçi paratüberkülozu kaçınılmaz olarak terminal bir hastalık olduğu için nekropsi kesin teşhis koyma şansı verir. Keçilerdeki makro lezyonlar sığırla karşılaştırıldığında değişkenlik gösterir. Bundan dolayı, dokuların muayenesi ve seçilmiş organların bakteriyel kültürü de yapılmalıdır (144, 164, 174).

Keçilerde paratüberkülozun makro ve mikroskopik lezyonları daha önce detaylı olarak irdelenmiştir (49, 65, 102, 127). Sığırlarda sık olarak görülen bağırsak mukozası ve duvarında belirgin, akordeon benzeri oluklu kalınlaşmalar keçilerde aynı sıklıkta gözlenmemektedir. Küçük ruminantlarda makro lezyonlar ileum, sekum veya kolonun fokal ya da diffuz kalınlaşması ya da ödemi olarak görülür. Bu bölgelere bağlı lenf düğümleri büyümüş ve ödemli olabilir ve lenf düğümlerinin fokal kalsifikasyonlarla kazeifikasyonu sığırlardan daha çok keçilerde görülür. Hayvanda aşırı zayıflama olmasına rağmen mezenterik yağ dokusunun bol olması keçiler için yaygın bir bulgudur. İlerlemiş paratüberküloz olgularında patogenezi bilinmemekle beraber keçilerin çoğunda aort kalsifikasyonu gözlenir (174).

Histolojik olarak paratüberküloz bağırsak boyunca, lenf düğümlerinde ve muhtemelen karaciğerde karakteristik granümatöz lezyonlar oluşturur. Mikroskopik muayenede minimum olarak ileosekal bağlantı ve bu bölgenin lenf düğümü, ileum, spiral kolon ve diğer lenf düğümlerinden kesitler alınmalıdır. Mümkün olan durumlarda Map'a özgü IS900 geninin tespiti için parafine gömülmüş dokulara PCR uygulanabilir. Aksi takdirde paratüberkülozdan şüpheleniliyorsa bu örnekler üzerinde asit Ziehl-Neelsen ya da immunohistokimyasal boyama talep edilmelidir. Taze veya donmuş dokuların bakteriyel kültürü de kullanılabilir. Keçilerde tüberküloz ve paratüberkülozun beraber görüldüğü yerlerde mikrobiyolojik teşhis zorunludur çünkü nekropsi lezyonları benzer çıkabilir (174).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Keçilerde paratüberkülozun diğer kronik ağırlık kaybıyla seyreden hastalıklardan ayırıcı tanısı önemlidir. Keçilerde genel olarak görülen bulguların sebepleri daha önce bildirilmiştir. Ancak yine de belirtilen klinik belirtilerin

görüldüğü kazeöz lenfadenitis (*C.pseudotuberculosis*), tüberküloz ve hiperparazitizm gibi hastalıklardan ayırt edilmelidir.

2.1.8. Tedavi

Map enfeksiyonunun ortadan kaldırılması için bilinen etkili bir tedavi yoktur. Keçilerde düşük derecede etkili birçok antimikobakteriyel ilaç kullanılmıştır. Tedavi girişimleri de isoniazid, isoniazid + rifampin, isoniazid + etambutol, ya da bu üç ilacın ortak kullanılması şeklinde yapılmış ancak başarısız olmuştur (54). Yine de bazı tedavi reçeteleri bireysel vakalarda tedavi devam ettikçe hastalığın klinik bulgularını hafifletmiştir. Buna rağmen nekropside toplanan dokulardan hazırlanan kültürlerde etken izole edilebilir. Mevcut reçetelerden biri streptomisin sülfat (0.5 g intramüsküler) + isoniazid (25 mg per os) + sodyum aminosalisilatın (850 mg per os) günlük olarak altı ay boyunca verilmesidir (205). Bir diğer reçete de günlük dihidrostreptomisin (0.5 g intramüsküler) + günde iki defa rifampin (300 mg per os) ve isoniazid (300 mg per os) kullanımudur (172). Monensin'in uzun süre kullanımının sığırlarda sindirim sistemi lezyonlarında azalma (14) ve buzağılarda Map'ın dışkıyla saçılımında azalma şeklinde kısmi tedavi edici etkisinin bulunduğu rapor edilmiş (199) ancak keçilerde ilaç denemesi rapor edilmemiştir. Enfekte olduğu bilinen yüksek kaliteli damızlık anaç keçilerden embriyo transferi yapılana kadar ya da pet hayvanı olarak beslenen keçilerin ömrünü uzatmak için tedavi uygulanabileceği bildirilmiştir. Ancak paratüberküloz ve Crohn hastalığı arasındaki tahmini bağlantı ışığında pet hayvanı olarak beslenen keçilerin sahiplerinin hastalık hakkında uyarılması gerekir.

2.1.9. Kontrol

Paratüberkülozun kontrolüne olan ilgi son yıllarda iki nedenden dolayı artış göstermiştir. İlki, çoğunlukla sütçü sürülerde olmak üzere hastalıkla bağlantılı ekonomik kayıpların daha iyi anlaşılmasıdır. Sütçü sığırlarda kayıplar süt miktarında, süt yağında ve proteininde azalma, erişkinlik öncesi kesime sevk ve düşük kesim ağırlığı, fertilitede ve yemden yararlanmada azalma ve mastitis insidansında artış ile ilişkilendirilebilir (144). Yüksek prevalansa sahip sürülerde kayıpların inek başına yıllık 200 dolar gibi yüksek miktarda olduğu tahmin edilmektedir. Sütçü keçi

işletmelerinde de benzer şekilde kayıplar beklense de, ekonomik etkisiyle ilgili bir bulguya rastlanmamıştır.

Paratüberkölözün kontrolündeki ikinci tetikleyici nokta Crohn hastalığına yakın bir hastalık olma ihtimali ile yaygın bir zoonoz hastalık potansiyeli taşımasından dolayı et ve süt tüketiminde halk sağlığı yetkilileri, kanun uygulayıcı veteriner büroları ve çiftlik üreticilerini ilgilendirmesidir. Sonuç olarak son yıllarda sayısız ÷lke paratüberkölöz kontrol programları uygulamaya başlamış ya da geliştirmiştir. Çoğu program sığırılar üzerine kurulmuştur ancak bazı programlar koyun ve keçiye özel olabilir. Bu yüzden yetiştiricilerin bölgelerindeki yetkili veteriner hekimlerle irtibata geçerek keçileri için uygun paratüberkölöz kontrol programını belirlemelidirler (174).

Bireysel olarak paratüberkölöz olduğu teşhis edilen keçi sürüye konulduğu takdirde enfeksiyon bireysel olmaktan çıkar ve sürü problemi olur. Uzun süre takip edilen sürüde klinik vakaya denk gelindiği zaman, sürüde daha öncesinde subklinik dışkıyla saçanlar ve enfekte ama dışkıyla saçmayanlar olması kaçınılmazdır. Sürünün kaç yıldır bir arada olduğu ve çiftlikte bakteriyel kontaminasyona sebebiyet verebilecek yönetimsel faktörlerin varlığı; subklinik enfeksiyon tablosunun klinik enfeksiyon tablosundan çok daha yaygın olmasına ve bulaşmanın klinik olarak hasta olan bir hayvana karşılık subklinik enfekte beş hayvan civarında olduğu bildirilmiştir (174). Enfekte sürülerden paratüberkölözu eradike etmek için üç basit aşama vardır: enfekte bireylerin belirlemek ve sürüden uzaklaştırmak; hastalığa yatkın oğlaklarda yeni hastalık oranını düşürmek için modifiye oğlak yetiştirme tekniklerinin ve geliştirilmiş sanitasyon yöntemlerini kullanmak; ve yeni enfeksiyonlara karşı konakçı direncini artıracak aşılama yapmak. Kontrol programındaki bu üç maddeden herhangi birinin uygulanmasını sağlamak paratüberkölözu oldukça etkin bir biçimde engelleyecektir, ancak kontrol programlarındaki her maddenin önemi bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Norveç'te paratüberkölöz aşılama yoluyla ulusal ölçekte kontrol altındadır (160). Sürü yönetim süreçlerinde değişimler yapıldıktan sonra aşı kullanılmadan test ve kesime sevk yöntemiyle ABD'deki büyük bir sürüde paratüberkölözün eliminasyonu sağlanmıştır (54). Bir başka çalışmada erişkin keçiler ELISA ve AGID testi ile Map seropozitif hayvanların kesime sevk edilmesi ve sürü

yönetim şartlarının iyileştirilmesiyle iki yıl içerisinde belirgin bir şekilde azaltılmıştır (77).

Enfekte keçileri belirlemekte kullanılacak mevcut en iyi teknikler dışkıda bakteriyel kültür yapılması, ELISA ve AGID'dir. Fakat bu testler enfekte ancak dışkıyla etkeni saçmayanları belirlemekte güvenilir değildir ve bu hayvanların zamanla etkeni gizli saçanlar kategorisine ayırmak için sürüler düzenli aralıklarla test uygulanmalıdır. Altı ayda bir test yapmak önerilmektedir. Agresif eradikasyon programlarında pozitif hayvanlar dışında o hayvanlardan doğan yavru da kesime sevk edilmektedir. Bu durum aynı zamanda enfekte annelerin oğlaklarının da büyük ihtimalle enfekte olduğu görüşünü yansıtmaktadır (174).

Genç sürülerde gelişmiş yönetim ve sanitasyon yeni enfeksiyonun görülme sıklığını azaltmaya yardımcı olur. Entansif sütçü işletmelerde doğum alanları temizlenmeli veya doğumlar arası altlıklar değiştirilmelidir. Doğan oğlaklar hemen annelerinden alınmalı ve ayrı bir yerde büyütülerek ısıtılmış kolostrum ve pastörize süt veya mama ile beslenmelidir. Oğlaklar, kendileri oğlak doğurabilecek döneme gelmeden önce yetişkin keçilerle bir araya getirilmemelidir. Erişkin hayvanlar kalabalık barındırılmamalı, dışkı ahırlardan düzenli olarak temizlenmeli, dışkıyla bulaşmayı önlemek için yiyecek ve su sürekli olarak sağlanmalıdır. Dışkı meraya saçılırsa, hayvanlar en az bir yıl o meraya gönderilmemelidir. Paratüberkülozlu sürüler meralardan uzak tutulsa da vahşi taşıyıcıların meraları kontamine etmesi mera kullanımını problem haline getirmektedir. İskoçya'da çiftliklerde Map taşıyan yabani tavşanlarla yakınlardaki çiftliklerde görülen sığır paratüberkülozü arasında ilişkinin varlığı bir çalışmada ortaya konmuştur (60). Yabani ruminantlar Kuzey Amerika meralarında sıkça görülür ve beyaz kuyruklu geyik, katır geyiği, bizon ve elk gibi birçok türden Map izole edilmiştir (66).

Ekstansif olarak yetiştirilen keçi sürüleri için yönetim önerileri oluşturmak zordur. En azından gebe dişiler oğlak doğumu öncesi temiz, kontamine olmayan meralara alınarak doğum sezonu sırasında çapraz kontaminasyonun önüne geçilmelidir. Sürü çapında enfekte annelerin teşhisi için dışkının kültüre edilmesi veya AGID testleri doğum sezonu öncesi yapılmalıdır. Enfekte anneler doğum öncesi sağlıklı hayvanlardan ayrılmalı veya kesime sevk edilmelidir.

Norveç'te keçilerin paratüberküloza karşı aşılama keçi paratüberkülozunun ülke çapındaki prevalansını azaltmakta oldukça etkili olmuştur (160). Aşı, iki Map suşu içeren, attenüe edilmiş, adjuvanlı canlı aşı olarak iki ve dört haftalık oğlaklara kullanılmıştır. On beş yıl boyunca aşılanmış ve aşılanmamış keçilerin ölümden sonra değerlendirilmesi sonrası 1966'da %53 olan enfeksiyon prevalansının aşılamanın sayesinde 1982'de %1'e düştüğü bildirilmiştir. 1982'de teşhis edilen enfekte keçilerin çoğu aşılanmamıştır. Norveç'teki keçi paratüberkülozu özel bir keçi-spesifik Map suşu olduğu için aynı aşılama başarısını dünya çapında görmek mümkün değildir (160).

Diğer ülkelere dair geniş saha çalışmaları mevcut değildir. Güncel bir çalışmada, enfekte olduğu bilinen bir sürüdeki erişkin keçilere uygulanan ölü aşının paratüberküloz kontrolünde oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. Keçilerin yarısı aşılanmış, yarısı aşılanmamıştır ve hangi nedenle olursa olsun kesime sevk edilen keçilerin tamamına paratüberküloz teşhis edilmesi için nekropsi uygulanmıştır. İkinci yılın sonunda, aşılanmayan gruptan aşılanana göre üç kat fazla keçi kesime sevk edilmiş ve kesime sevk edilen hayvanlarda üç kat fazla paratüberküloz vakası görülmüştür (28). Ölü aşı Avustralya, Güney Kıbrıs, Almanya, Yunanistan, Hindistan, Hollanda, Yeni Zelanda, Norveç, İspanya, Güney Afrika, Birleşik Arap Emirlikleri ve Birleşik Krallık gibi ülkelerde özel izinle kullanıma sunulmuştur (26).

Map içeren aşılarda uygulanmasında iki sakınca göze çarpmaktadır. Bunlar aşı yapılan bölgede granülomatöz nodül oluşumu ve Map'a karşı aşılanan hayvanlara standart tüberküloz testi uygulandığında çapraz reaksiyon görülmesidir. Bu yüzden hastalığın gözlendiği ve endemik olduğu ülkelerde aşı kullanım bölgeleri devlet kurumları tarafından belirlenmelidir. ABD'de yeni kurulan Gönüllü Johne's Hastalığı Kontrol Programı dahilinde, hastalığın kontrol altında tutulduğu ve tüberkülozdan arı bazı işletmelerde devlet onay ve gözetiminde aşılama yapılmasına izin verilmektedir. Sığırlara yapılan aşılama kısıtlıdır ve sadece bazı eyaletler izin vermektedir. Eklenecek bir önlem de aşı yapanın kazara aşığı kendine enjekte etmesidir. Kazara enjeksiyon sonucu ciddi ve kalıcı granülomlar oluşabilir (174).

2.2. Sitokinler ve Akut Faz Proteinleri

Hayvanlarda iç ve dış etkenlere bağlı şekillenen değişimler, doğumsal ve edinsel bağışıklıklarında güçlü non-spesifik bir yanıt (yangısal reaksiyonlara) sebep olur (18, 41, 61). Yangısal reaksiyonlar enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz uyarılardan kaynaklanabileceği gibi, kanser (19), toksin, kirleticiler (166) ve radyasyon kaynaklı doku nekrozlarında da gerçekleşebilir (85). Oluşan doku hasarlanmasına cevaben hasarlı dokulardan proinflamatuvar maddeler olan sitokinlerin salgılanmasına akut faz yanıtı (AFY) denir ve vücudun içinde bulunduğu durumu bildiren bir erken uyarı sistemi olarak düşünülebilir (18, 32, 41, 61, 162).

Hastalanan hayvanda multipl endokrinolojik, hematolojik, immunolojik, metabolik ve nörolojik değişimlerin yansıması olan sistemik yangısal belirtiler görülür. Bu belirtiler ateş, iştahsızlık ve depresyon, lökositoz, hormon değişimleri, serum iz element (özellikle Fe^{+2} , Zn^{+2} ve Cu^{+2}) azalması, artan kas protein yıkımına bağlı olarak aminoasitlerin kaslardan karaciğere taşınması ve komplement ve koagülasyon profillerinin aktivasyonu ile karakterizedir (18, 41, 75, 97, 122). AFY'nın amacı, bir organın daha fazla zedelenmesini önlemek, efektif organizmanın üremesini sınırlandırmak, zararlı molekülleri uzaklaştırmak ve organın normal fonksiyonuna dönebilmesi için gereken onarım süreçlerini aktifleştirmektir (75).

Sitokinler ilk olarak hasarlanmış dokuda bulunan makrofajlar ve monositler tarafından salınır, dolaşım aracılığıyla çeşitli doku ve organlara giderek diğer doku ve organlardan da salınma neden olur ve sistemik bir sitokin salınımı başlar (41). Sistemik sitokin salınımının etkisiyle, hepatositlerden değişikliklere destek için genel olarak akut faz proteinleri (AFP) diye bilinen bazı plazma proteinlerinin dolaşımdaki yoğunluğu artırılır (41, 75, 97). Sitokinler, canlıda yetersiz gıda alımı veya gıdayı reddetme gibi etkilere sahiptir, bundan dolayı vücut yangısal reaksiyona karşı tam pozitif yanıt oluşturamaz ve hepatik protein sentezinde genel depresyon şekillenir.

2.2.1. Sitokinler

Sitokinler akut faz yanıtının araçlarıdır. Sitokin sinyalleri membrana bağlı reseptörler yoluyla hücreye taşınırlar. Farklı hücre içi sinyal yolları farklı sitokin reseptör etkileşimleri tarafından aktive edilirler. Sistemik yangı, sistemik akut faz yanıtını doğurur. Ancak lokal yangısal veya travmatik süreçler de akut faz yanıtını

tetikler (122). Ek olarak, AFP konsantrasyonlarıyla sitokin seviyeleri arasında birçok açıdan AFP'lerinin üretimini artırması anlamında bir ilişki bulunamamıştır (98).

Farklı patofizyolojik şartlar farklı modellerde spesifik sitokinlerin üretimini tetikler. Bu nedenle çeşitli AFP'lerin konsantrasyonları genellikle birlikte artış ya da azalış gösterse de bütün hastalıklar ya da her hayvanda hepsi bir örnek şeklinde değişim göstermez (18, 162).

Sitokinlerin kendi aralarındaki ve sistemik etkileri üzerine belirledikleri “sitokin sinyal dilinin karmaşıklığı” başlığında sitokin etkileşimleri aşağıdaki şekilde özetlenmektedir:

- Sitokinler kendi salınımlarını uyarabilirler.
- Sitokinler diğer sitokinlerin artış veya azalışını düzenler.
- Sitokinler diğer sitokinlerin reseptörlerinin artış veya azalışını düzenler.
- Sitokin kombinasyonları additif (bir sitokin diğerinin etkisini artırır), inhibitör (bir sitokin diğerinin etkisini baskılar), sinerjik (iki sitokin birleşerek çok daha güçlü etki oluşturur) ve kooperatiftir (ikiden fazla sitokinin bir araya gelmesiyle artan etki).
- Sitokinlerin etkileri diğer ekstraselüler habercilerden etkilenebilir.
- Sitokinlerin etkileri inhibitörlerden, görevini yitirmiş reseptörlerden, otoantikorlardan ve plazma proteinlerine bağlanmaktan etkilenirler (98).

2.2.1.1. İnterlökin 6 (IL-6)

İnterlökin-6 (IL-6), metabolik süreçler kadar akut faz yanıtının düzenlenmesi, hücre büyümesi ve farklılaşmasında rol alan pleiotropik bir sitokindir (78, 131). IL-6 immun yanıt ve yangının olası düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır (92,161). IL-6 iki farklı yolla uyarılabilir. Klasik IL-6 sinyal yolu olarak adlandırılan birinci yolda IL-6 iki ayrı alt kola ayrılan, hücre membranına bağlı IL-6 reseptörüne (IL-6R) direk bağlanan IL-6Ra zinciri ve sinyal iletiminden sorumlu membran glikoproteini gp130 ile bağlanır. IL-6Ra zinciri özellikle hepatositlerin hücre membranlarında ve çeşitli lökosit altkümelerinde sentezlenir (181). Bundan dolayı klasik sinyaller yalnızca belirli hücre tiplerinde oluşabilir. Klasik sinyal yolundan farklı IL-6 direk sinyali denilen ikinci bir yol daha vardır (149, 150). İkinci sinyal yolunda IL-6, her yerde sentezlenen gp130'a bağlanıp çözünebilir IL-6 zincir reseptörüyle (sIL-6Ra) kompleksler oluşturur. Klasik sinyalin aksine, IL-6 direk sinyali vücuttaki tüm

hücrelerde oluşabilir. Son birkaç yıldır IL-6'nın immun ilişkili hastalıklara katkısı ve karmaşık rolü üzerine odaklanılmıştır (83). Bundan dolayı B-hücre farklılaştırıcı faktör olarak tanımlanmıştır (74). Ancak sonraki çalışmalar nötrofiller (PMN), makrofajlar, dendritik hücreler (DC) ve yardımcı T (Th) hücreleri gibi birçok immun sistem hücresinde çeşitli etkileri olduğunu ortaya çıkarmıştır (103). Şiddetli proinflamatuvar Th17 yanıtın oluşmasında IL-6'nın kilit rol oynadığının keşfi özellikle daha çok ilgi çekmiştir (12, 206). IL-6, TGF-b ile birlikte Th17 farklılaşmasını programlayan hücresel olayları başlatmaktadır (103, 108, 196). Ensefalit, kolitis ve artrit veya immun hastalıklarda yapılan Th17 ilişkili deneysel çalışmalarda IL-6'nın proinflamatuvar etkisi kanıtlanmıştır (52, 168, 204). Sonuç olarak IL-6 klinik uygulamalarda önem kazanmıştır.

Proinflamatuvar rolü yanında IL-6 sinyali güçlü antiinflamatuvar etkiler içerisinde de görev almaktadır (2, 191, 192, 203). Yardımcı T-17 (pre-Th17) hücrelerin bulunduğu dönemden önce yapılmış çalışmalarda IL-6; IL-10 benzeri özelliklere sahip bir antiinflamatuvar sitokin olarak belirlenmiştir (2, 163, 191, 192, 203). Bu etkiler makrofaj üremesi ve aktivasyonunun azaltılması ve DC olgunlaşmasının baskılanmasıdır (23, 103, 147, 139, 188). Ayrıca Crohn hastalığı gibi kronik yangısal proliferatif hastalıklarda IL-6 çalışılmış ve düzeylerinin yükseldiği belirlenmiştir (78).

2.2.1.2. İnterlökin 10 (IL-10)

İnterlökin 10 ilk olarak "sitokin sentezini inhibe edici faktör" olarak tanımlanmış ve antijen sunan hücrelere etki ederek IL-2 ve IFN- γ gibi Th1 sitokinlerin üretimini baskıladığı bulunmuştur (33, 47, 48). Bu sitokinin antiinflamatuvar özellikleri dendritik hücreler ve makrofajlarda üretilen IL-12 üretimini baskılaması ve bu hücrelerde ko-stimulan MHC sınıf II molekül sentezini baskılamasını da içerir (121, 134, 189). Ancak IL-10'un aynı zamanda Th2 yolağını uyarıcı ve B hücrelerinin hayatta kalması, aktivasyonu ve üremesinde önemli rolü vardır (118). En başta IL-10 Th2 hücrelerin ürünü olarak tanımlanmasına rağmen, çeşitli T hücreleri (Th1, Th2, Th17, T düzenleyici tip 1 [Tr1], CD4+, CD8+), B hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri ve eozinofillerde üretilmektedir (112, 121, 136, 158). IL-10'un enfeksiyöz mikroorganizmalar

tarafından oluşturulan hastalıklardaki rolü fare modellerinde çalışılmıştır (121). Çalışmaların çoğunda hayvanlar mikroba maruz bırakılırken anti IL-10 uygulanarak ya da IL-10 knockout fareler kullanılarak IL-10 seviyesi azaltıldığında hastalığa karşı direncin (dokularda mikrobiyel büyüme veya mortalite gibi parametreler kullanılmış) arttığı görülmüştür. Benzer şekilde, rekombinant IL-10 kullanımı ya da IL-10 yönünden transgenik fareler kullanımı gibi IL-10'un yapay olarak artırıldığı durumlarda daha fazla sayıda hayvan hastalığa yenik düşmüştür. Bu etkiler aynı zamanda farelerde mikobakteriyel enfeksiyonlarda görülmüştür (11, 34, 79, 126). Bu nedenle bu gibi aşırı durumlarda mikrobiyel patojenlere karşı oluşan immün yanıtın yıkıcı yan etkilerinin kontrolü patojenin belirlenmesinde maliyeti artırmaktadır (33).

Düzenleyici mekanizmalar, yayılım gösteren mikroplara karşı immün yanıtı körelterek ve immunopatolojiyi sınırlandırarak işlev görür ancak koruyucu bağışıklık pahasına yoğun olarak düzenlenebilir (84, 104, 116). Canlı Map bakterisinin, sığır ve koyun monositlerinden elde edilen antijen sunan hücrelerinde IL-10 üretimini tetiklediği (10, 101, 197) ve paratüberkülozlu hayvanlarda multibasiller hastalık veya klinik bulgulara bağlı olarak IL-10 düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir (91, 104, 151, 173). Dahası, Map antijenlerine bağlı olarak IL-10'un IFN- γ üretimini baskıladığı rapor edilmiştir (16, 106).

2.2.2. Akut Faz Proteinleri

AFP'leri kavramı düzenleyici görevleri içeren proteinlerin toplamıdır: Hemostatik görevler, mikrobisidal ve fagositik fonksiyonlar, antitrombotik özellikler ve yangının bulunduğu bölgede proteaz aktivitesini sağlamak için önemli olan antiproteolitik etkileri içerir (122).

Akut faz proteinleri birçok kaynağa göre farklı sınıflandırılmakla birlikte en genel sınıflandırma biçimi "pozitif" ve "negatif" akut faz proteinleri şeklindedir (31, 43, 125). Pozitif ve negatif olarak adlandırılan akut faz proteinleri dışında yangısal reaksiyonlarla ilişkili olmayan veya kanda miktarı ölçülemeyecek kadar düşük düzeyde bulunan proteinler de olduğu bildirilmiştir (18, 61, 125).

Pozitif AFP'lerini temel olarak hepatositlerden yangısal sitokinlerin uyarımıyla salınan glikoprotein yapısında maddeler oluştururken, negatif AFP'leri ise kanda yaygın olarak bulunan yapısal plazma proteinleri oluşturur (125).

Yapılan bir çalışmada pozitif akut faz proteinleri yangısal reaksiyona verdikleri yanıt düzeylerine göre majör-moderate-minör olarak sınıflandırılmıştır (43). Majör AFP'leri sağlıklı hayvan serumunda düşük konsantrasyonda ($<1\mu\text{g/ml}$) bulunur, stimülasyon sonrası 24-48 saat içerisinde önemli ölçüde artış gösterir (100 ila 1000 kat arasında) ve iyileşme döneminde yine hızlı bir düşüş sergiler. Moderate AFP'leri aktifleştikten 2-3 gün sonra pik yaparak 5-10 kat artar ve majör cevaplardan daha yavaş düşüş gösterir. Minör AFP'leri ise normal düzeyinden % 50 veya % 100 artış gösterir. Bu sınıflandırmanın amacı türe özgü AFP'lerinin ortaya konulmasıyla AFY etiolojisinde yer alan etkenlerin belirlenmesini kolaylaştırmaktır.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar AFP'lerini savunma hücreleri ve patojenlerle iletişim halinde olan yangısal yanıt düzenleyicileri olarak tanımlamaktadır (18).

2.2.2.1. Serum Amiloid A (SAA)

Serum Amyloid A'nın doğal formunda lipoproteinlerle kompleks oluşturmasından dolayı moleküler ağırlığı 180 kDa civarındadır ve bundan dolayı apolipoprotein olarak da adlandırılmaktadır (19, 142). Denatürasyon sonrası değişik türlerde 9-14 kDa arasında bir ağırlığa sahiptir. SAA'nın atlarda 3, insan ve farede 4, sığırlarda ise 7 izoformu saptanmıştır (7, 142).

Serum Amyloid A'nın AFP olarak yüksek yoğunlukta lipoprotein-kolesterol taşınımını etkilediği düşünülmektedir. Dokularda yangısal hücreleri uyarır, lökositlerin oksidasyon sonucu yapı kaybetmesini engeller, immün yanıtı yönetir (19). SAA'nın tip 1 ve tip 2 gibi birçok alt türü mevcut olmakla birlikte yangısal reaksiyonlarda bu iki tip ortaya çıkmaktadır (7, 142).

Akut faz SAA dışında yapısal protein olan çeşitleri de mevcuttur (61).

Segalés ve ark. (165) yayınladıkları bir vaka raporunda; generalize tüberkülozdan dolayı ölen bir domuzda birçok doku ve organda amiloid birikimi saptamış ve kronikleşmiş hastalık tablosunun SAA'nın dokularda birikmesine neden olduğunu ortaya koymuştur. Benzer şekilde besi domuzlarında yapılan bir çalışmada kuyruk ısırganının SAA, Hp ve CRP miktarında değişimlere neden olduğu, ancak en ciddi miktar artışının SAA'da gözlemlendiği bildirilmiştir (68).

Sığırlarda süte spesifik form olan süt-SAA'nın (milk-SAA, MAA) varlığı, mastitis oluşumu esnasında SAA'nın lokal olarak sentezlendiğini göstermektedir (142). İshalli buzağılarda yapılan bir çalışmada ise hasta buzağılardan elde edilen AFP'lerden en çok SAA ve Hp'de değişim görülmüştür (63). Ayrıca SAA, Hp ile beraber kullanıldığında hastalıkların akut ya da kronik dönemde olup olmadığının anlaşılması ve çeşitli metabolik hastalıkların ortaya konmasında da kullanılabilir (142, 193).

Jacobsen ve ark. (80) atlarda kastrasyon sonrası hospitalizasyon sırasında SAA miktarındaki değişimin hayvanın post-operatif sağlık durumunun takibi için önemli olduğunu vurgulamışlardır.

2.2.2.2. Haptoglobin (Hp)

Haptoglobin, yaklaşık 125 kDa ağırlığında bir α_2 -globulin'dir. İnsanlarda, Hp'i kullanışlı bir genetik işaretleyici kılan 16 farklı alttip gözlenmiştir. Bu protein sağlıklı sığır serumunda bulunmamaktadır. Haptoglobinin bildirilen sayısız fonksiyonu vardır fakat öncelikli görevi kandaki serbest hemoglobinle oldukça stabil kompleksler oluşturarak demir kaybını önlemektir (19, 88). Böylece Hp'in bakteriyel büyüme için gerekli olan demirin kullanılabilirliğini sınırlandırarak bakteriyostatik etki gösterdiği belirtilmiştir (7, 19, 88, 142). Sığırlarda, Hp'in lipid metabolizmasının düzenlenmesi ve immunomodulasyon ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Hp hemoglobini ve lökositlerin hücre duvarında ana reseptörler olan integrinleri bağlar ve antienflamatuar özelliği vardır (7, 61). Hp'in hemoglobini bağlama kapasitesi doluncaya kadar serbest hemoglobinin böbreklerden atılımı gözlenmemiştir (7, 142).

Haptoglobin üzerinde çalışılmış türlerde öne çıkan bir AFP'dir ve serum konsantrasyonu akut faz reaksiyonu dışındaki faktörlerden de etkilenebilir. Ancak köpeklerde yapılan çalışmalarda Hp; yangısal bir protein olmaktan çok yapısal bir serum proteindir ve orta derecede artış gösteren (*moderate*) bir AFP'dir (41).

Piccione ve ark. (143) koyunlarda 6 saat yolculuğa bağlı AFP değişimlerini inceledikleri çalışmalarında Hp ve SAA miktarlarında artışın önemli olduğunu bildirmişlerdir.

Hesketh ve ark. (72) ısıyla öldürülmüş tüberküloz etkeniyle aşıl原因an alpakalarda yaptıkları ölçümlerde aşıl原因an hayvanların Hp değerlerinde bariz değişim meydana geldiğini bildirilmişlerdir.

Alsemgeest ve ark. (6), sağlıklı ve hasta sığırlarda yaptıkları Hp ve SAA ölçümlerinde Hp ve SAA değerlerinin hasta hayvanlarda belirgin şekilde yükseldiğini; hatta hesaplanan Hp/SAA oranı ile akut ve kronik hastalıkların ayırıcı tanısının oluşturulabileceğini belirtmişlerdir. Ulutas ve ark. (193) sağlıklı ve persiste enfekte BVD'li ineklerde serum Hp ve SAA miktarını ölçmüş, persiste enfekte BVD'li ineklerde her iki proteinin de yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Maden ve ark. (107) sağ ve sol abomazum deplasmanlı ineklerde yaptıkları bir çalışmada sağa deplasman olgularında SAA değerinin sola göre daha yüksek çıktığını bulmuşlardır. Başka bir çalışmada abomasal ülserli mandalarda serum SAA değerlerinin ülseratif yara sayısı ve şiddetiyle ilgili olmadığı, buna karşın serum Hp miktarı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (182). Bu durum bize sitokinlerde bahsedildiği gibi AFP'leri arasında da bir ilişki bulunduğunu göstermektedir.

İnsanlarda yapılan bir çalışmada ise Hp, *Streptococcus pyogenes* üremesini inhibe etmiştir. İntraperitoneal olarak *E. coli* verilen sıçanlarda ölüm oranı da simultane Hp uygulanmasıyla azaltılmıştır (142).

2.2.2.3. Fibrinojen (Fb)

Fibrinojenin; homeostazis, fibrin oluşumu için substrat sağlayıcı ve yangı bölgesine yangısal kökenli hücrelerin göçü için ara yüzey sağlayan doku onarıcı, pıhtı oluşturucu ve C3 komplement oluşturucu görevleri vardır (61). Fb özellikle göç etmiş fagositlerin hücre yüzeylerindeki CD11/CD18 integrinlerini bağlayarak degranülasyon, fagositoz, antikor kökenli hücrel toksisite ve apoptozisin gecikmesi gibi bir dizi intraselüler olayı tetikler (125).

Alsaad (5), sığırlarda yaptığı bir çalışmada çeşitli etiyolojilere bağlı oluşan akut ve kronik peritonit durumlarında serum Fb ve Hp miktarlarını ölçmüş, hasta olan 88 hayvanın tamamında serum Fb miktarında ciddi değişim gözlemlerken, serum Hp miktarında belirgin bir yükselme saptanamamıştır. Farklı bir durum olarak köpeklerde fibrinojen ölçümü, fibrinojen konsantrasyonunun yaygın intravasküler koagülasyon ve hiperfibrinoliz durumlarında kontrol için kullanılmaktadır (19).

Kuşlarda yapılmış bir çalışmada ise doğal olarak enfekte olan birçok kuş türünden alınan kan örneklerinde plazma fibrinojen miktarının yükseldiği görülmüştür (67).

2.2.2.4. Hepsidin (Hepc)

Son yıllarda keşfedilen hepsidin, peptid yapıda, multiple fonksiyonlara sahip bir hormondur. İlk rapor edilen çalışmalarda hepsidin, insan kanında ve idrarında peptid yapıda olan bir antimikrobiyel olarak adlandırılmış (93, 138), fakat daha sonraki çalışmalarda tip II akut faz reaktant olduğu ve demir metabolizmasında düzenleyici olarak rol aldığı bildirilmiştir (50, 99, 133). Hepsidin bugüne kadar insan ve birçok hayvan türlerinde (fare, rat, domuz, balık, köpek) araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda köpeklerde hepsidinin yapısında 85 AA (aminoasit) ve C terminalinde 8 sistein, insanda ise 84 AA, C terminalinde yine 8 sistein mevcut olduğu tespit edilmiştir. Bugüne kadar değişik türler üzerinde yapılan çalışmalar, insan ve köpeklerin hepsidin yapısının birbirine benzer olduğunu göstermiştir. İnsan ve köpek hepsidinin benzerliğinden dolayı bu gibi çalışmaların insan hastalıklarının araştırılmasında hayvan modellerini kullanmanın uygun olduğu öne sürülmektedir (51).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda hepsidin başlıca hepatositlerden salınmakla beraber böbrek, pankreastaki beta hücreleri, adipoz doku ve kalp dokusu tarafından da üretildiği ifade edilmiştir (9, 90, 94, 95, 115). Ayrıca değişik vücut sıvılarında örneğin idrar, safra, pleural ve serebrospinal sıvıda tespit edilmiştir (8, 90, 111). Hepsidin glomeruluslardan süzülerek idrarla atılır (90).

Sağlıklı köpek dokuları üzerinde yapılan bir çalışmada hepsidinin en çok karaciğer, daha az olarak da akciğer ve böbrekten salgılandığı tespit edilmiş fakat diğer dokularda saptanmamıştır (51).

Hepatik hepsidin üretimi birçok uyarıcının etkisinin altındadır. Düşük demir seviyesi ve eritropoietik aktivasyon ile hepsidin seviyesi düşer, bazı sitokinler özellikle interlökin 6'nın (IL-6) etkisi ile artar (89, 100, 198). Hepsidin direkt antimikrobiyel özelliğinden dolayı konakçı savunmasına da yardımcı olmaktadır (45, 53, 198).

Kemna ve ark. (89) 10 sağlıklı gönüllüye lipopolisakkarid enjeksiyonu yaparak oluşturdukları in vivo insan endotoksemi modelinde, enjeksiyondan 3 saat

sonra serumda IL-6 düzeylerinin, 6 saat sonra ise idrardaki hepsidin düzeylerinin arttığını, bunu takiben serum demir düzeylerinin belirgin bir şekilde azaldığını tespit etmişlerdir.

Yangı ve enfeksiyon hepsidin üretimini stimüle ederek salınımını artırır (130, 53) bu da makrofajlardan demir sekresyonunun azalmasına yol açarak plazmadaki demir seviyesinin düşmesine neden olur (130).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hepatositlerde yangısal reaksiyonlar sonucunda oluşan hepsidin salınımını kanıtlamak amacıyla subkutan terebentin enjeksiyonu kullanılmaktadır (115, 132). Merle ve ark. (115) terebentinle yangısal reaksiyon oluşturdukları bir çalışmada insanların kalp ve karaciğerlerinde hepsidin seviyesinin normalden daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Ayrıca vücuttaki demir dengesi, hepsidin tarafından dengelenmektedir. Demir yetmezliğinde hepsidin seviyesi artmaktadır ve demir yetmezliğiyle hepsidin arasında negatif korelasyon vardır (30).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Gerecin Tanımı

Araştırma materyalini Isparta ve Burdur illerindeki çiftliklerde yetiştirilmekte olan Saanen ırkı keçiler oluşturdu.

Bu araştırmada çalışma grubunu oluşturan hayvanlarda aşağıda belirtilen klinik belirtiler ve kriterler göz önünde bulundurularak kan örnekleri toplandı.

3.1.2. Aranacak Klinik Belirtiler

- İshal (\pm) (Şekil 3.1.-3.3.)
- İlerleyen kilo kaybı (Şekil 3.4.-3.6.)
- Verim kaybı
- Yukarıdaki verilere rağmen klinik muayenede belirgin başka semptom olmaması



Şekil 3.1. Hasta hayvanda ishal.



Şekil 3.2. Hasta hayvanda ishal.



Şekil 3.3. İshalli dışkı örneği.



Şekil 3.4. Hasta hayvanda aşırı zayıflık ve ishal.



Şekil 3.5. Hasta hayvanda ilerleyen kilo kaybı ve zayıflık.



Şekil 3.6. Hasta hayvanda şiddetli zayıflık.

3.1.3. Hayvan Materyali

Bu araştırma, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'nun 09.09.2015 tarih ve 143/2015 sayılı iznine dayanarak gerçekleştirilmiştir.

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine keçi sürüsünde kilo kaybı, kronik ishal problemleri olan ve farklı dönemlerde birçok ilaç kullanılmasına rağmen hayvanların genel durumlarında bir iyileşme olmaması şikayetleriyle getirilen hasta hayvanlar ve ait olduğu sürüler muayene edilmiştir. Sürülerin daha önce paratüberküloza karşı aşılanmadığı teyit edilmiştir.

Yukarıda bahsedilen kriterlere göre toplam 750 kan örneği toplandı ve bunların 610'u dişi ve 140'ı erkek Saanen ırkı keçilerden oluştu. 105 hayvan paratüberküloz yönünden seropozitif bulundu (%14) ve bunlardan 35'i çalışma grubunu oluşturdu. Hayvanların 29'u dişi, 6'sı erkek olup yaşları 2-5 yaş arasında değişiklik gösterdi. Kontrol grubu ise sağlıklı ve paratüberküloz yönünden negatif 10 hayvandan oluşturuldu. Bu gruptaki hayvanların cinsiyetleri 7 dişi ve 3 erkek, yaşları da yine 2-5 yaş arasındaydı.

3.2. Yöntem

Bütün keçilerden venöz kan örnekleri vena jugularisten 21 gauge iğneli Vacutainer® holder yardımıyla negatif basınçlı tüplere alındı (Şekil 3.7.-3.8.). Hemogram örnekleri için K₃-EDTA'lı (2.5 ml), serum örnekleri için pıhtı aktivatörlü silikon tabanlı plastik tüpler (5 ml) kullanıldı (BD Vacutainer®). Hemogram örneğinin pıhtılaşmasını ve hemolizi engellemek için tüpler dikkatle alt üst edilerek K₃-EDTA'nın tüpteki tüm kana karışması sağlandı.

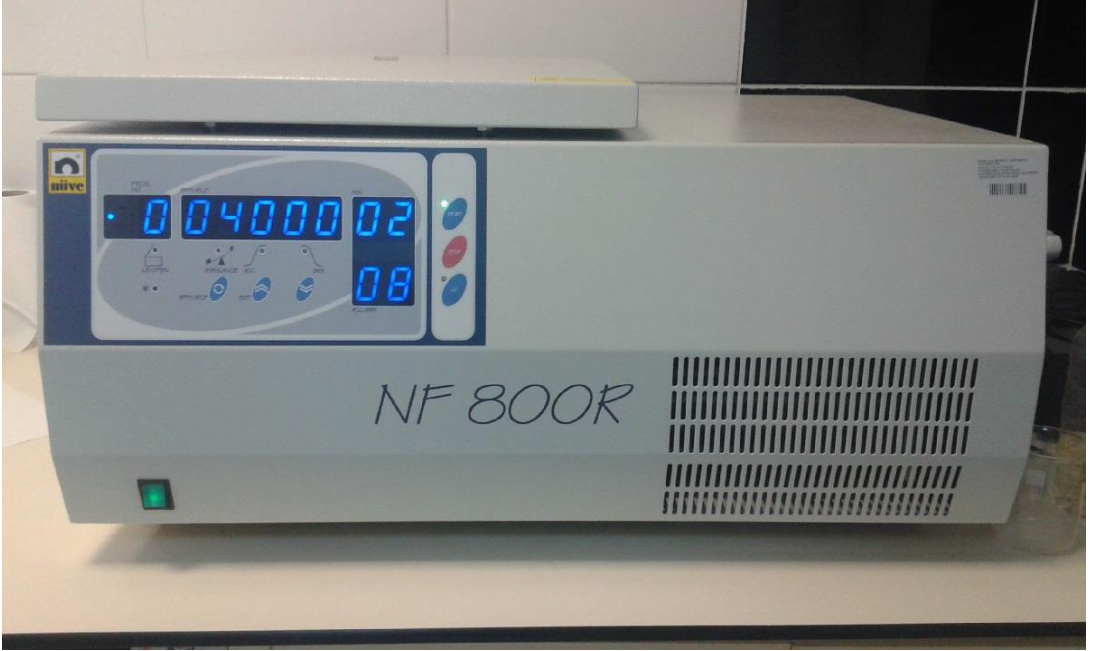
Toplanan serum tüpleri önce 30 dakika portüpte bekletilerek kanın pıhtılaşması sağlandı. Ardından soğutmalı santrifüj cihazında 4000 rpm/5 dk'da (Nüve NF800R, Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat ve Ticaret A.Ş. Belçika) serumları çıkarıldı (Şekil 3.9.). Santrifüj işlemi sonrasında kan tam olarak ayrışmamışsa ya da ortaya çıkan serum jel kıvamında ve akışkan değilse, serumun ayrışması için tüplerin kenarları steril iğnelerle çizildi ve tekrar santrifüj edildi. Çıkan serum örnekleri eşit parçalara bölünerek otomatik pipet yardımıyla tüplere (Eppendorf® tüpü) (1.5 ml) aktarıldı (Şekil 3.10.). Üzerlerine numune numaraları yazılarak kayıt altına alınan tüpler -20 °C'de işlenene kadar saklandı.



Şekil 3.7. Hasta hayvandan kan örneğinin alınması.



Şekil 3.8. Hasta hayvandan kan örneğinin alınması.



Şekil 3.9. Örneklerin santrifüjü için kullanılan santrifüj cihazı.



Şekil 3.10. Toplanan serum örneklerinin tüplere konulması.

3.2.1. ELISA Yöntemi ile Paratüberküloz Taraması

Toplanan 750 kan serumu, ELISA testi ile paratüberküloz yönünden tarandı (IDEXX MAP Ab ELISA Testi). Testin güvenilirliğini artırmak için numuneler duplike çalışıldı.

ELISA testi sonucunda 750 kan örneğinden 105 tanesinde paratüberküloz yönünden pozitif sonuç (%14) elde edildi. Sonuçların yorumlanmasında her bir örnek için örnek/pozitiflik yüzdesi (s/p %) olarak hesaplandı. Bu değerlendirmeye göre s/p yüzdesi \leq %45 olanlar negatif, $>$ %45- $<$ %55 olanlar şüpheli ve \geq %55 olanlar pozitif olarak değerlendirildi (141). Pozitif çıkan 105 örnekten pozitiflik yüzdesi en yüksek olan 30 serum örneği çalışmaya dahil edildi. Çalışmadaki örneklerin s/p değerleri 65.98-171.24 arasında dağılım gösterdi (Tablo 3.1.).

Kontrol grubunu oluşturmak için klinik muayeneler sonucunda sağlıklı olan başka sürülerden 10 hayvan seçildi. Bu hayvanlardan toplanan serum örnekleri, çalışma grubunu oluşturan örnekler gibi ELISA yöntemi ile paratüberküloz yönünden incelendi ve s/p yüzdeleri 0.00-0.38 olarak tespit edildi (Tablo 3.2.).

Tablo 3.1. Paratüberküloz (+) hayvanların örnek/pozitif değerleri.

Örnek No	S/P Değeri
1	145.21
2	123.32
3	114.44
4	130.89
5	65.98
6	125.55
7	167.01
8	102.26
9	170.79
10	127.35
11	171.24
12	115.67
13	148.99
14	136.65
15	129.25
16	114.52
17	142.66
18	161.42
19	94.28
20	123.82
21	144.63
22	108.02
23	141.35
24	87.45
25	137.12
26	90.09
27	134.17
28	105.39
29	96.75
30	132.09
31	132.43
32	107.54
33	99.12
34	98.54
35	83.32

Tablo 3.2. Paratüberküloz (-) hayvanların örnek/pozitif değerleri.

Örnek No	S/P Değeri
1	0.19
2	0.07
3	0.15
4	0.07
5	0.15
6	0.08
7	0.15
8	0.38
9	0.0
10	0.3

3.2.2. Çalışma ve Kontrol Grubunda Tam Kan ve Biyokimyasal Analizler

Çalışma grubunda 35 (doğal olarak paratüberküloz olan hayvanlar), kontrol grubunda ise 10 hayvan (sağlıklı ve paratüberküloz yönünden negatif hayvanlar) değerlendirildi. Bütün hayvanlardan EDTA'lı tüplerle alınan tam kan sayımları (Abacus Junior Vet Hematology Analyzer, Diatron, Macaristan) yapıldı. Ayrıca toplanan serumlarda haptoglobin, serum amiloid A, fibrinojen, interlökin 6, interlökin 10 ve hepsidin değerleri ölçüldü. Son olarak, elde edilen sonuçlarda sağlıklı ve paratüberkülozisli hayvanların haptoglobin, serum amiloid A, fibrinojen, interlökin 6, interlökin 10 ve hepsidin değerleri karşılaştırıldı.

Kan serumunda interlökin 6, interlökin 10, serum amiloid A, haptoglobin, fibrinojen ve hepsidin değerleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle ölçüldü (Şekil 3.2.5-3.2.11). Araştırmada MyBioSource® (MyBioSource Inc., Southern California, San Diego/USA) firmasının keçi spesifik 96'lı IL-6 (Katalog no: MBS734666), IL-10 (Katalog no: MBS265401), Fb (Katalog no: MBS735156), Hp (Katalog no: MBS280796), SAA (Katalog no: MBS031629) ve Hepsidin (Katalog no: MBS044535) ELISA test kitleri kullanıldı.

3.2.3. ELISA Ölçümleri ve Hesaplanması

Toplanan serum örneklerinin ölçümlerinden bir gün önce -20 °C'den +4 °C'ye aktarılarak yavaşça çözülmesi sağlandı. 1 gece +4 °C'de bekleyen numuneler ölçüm yapılmadan 1 saat önce oda ısısına çıkarılarak ortam sıcaklığına adapte olması

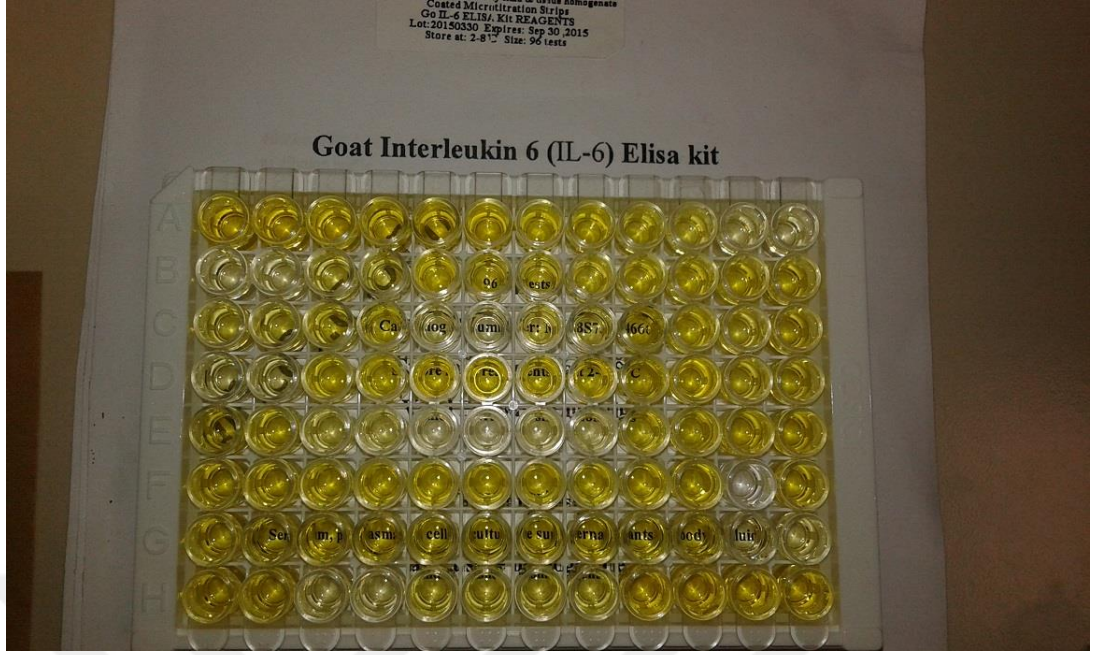
sağlandı. Aynı şekilde ELISA kitleri de ölçüm yapılacak günün sabahı derin dondurucudan veya buzdolabından çıkarılarak oda ısısına gelmesi sağlandı.

Numuneler ELISA kitlerine aktarılmadan önce tüm eppendorf tüpleri 10.000 rpm/15 sn vortekslenerek serum içeriğinin homojen hale gelmesi sağlandı. Numuneler tek kanallı ayarlanabilir otomatik pipetler yardımıyla ELISA kuyucuklarına yerleştirildi, daha sonra yıkama ve stop solüsyonları 8 kanallı ayarlanabilir otomatik pipet yardımıyla yapıldı. Testlerin güvenilirliğini artırmak için numuneler duplike çalışıldı.

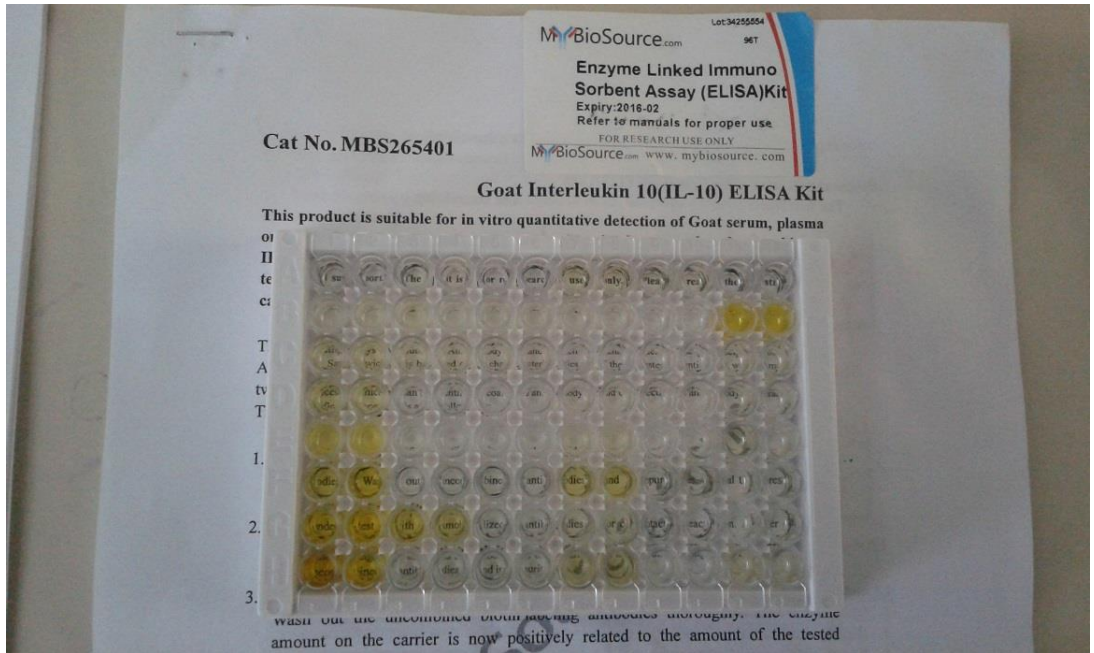
Araştırmada alınan serum örnekleri MyBioSource® firmasının kitleri ile değerlendirildi. Kitler, üzerlerindeki kullanım talimatlarına uygun olarak saklandı ve daha sonra yine talimatlarına göre uygun olarak çalışıldı. ELISA ölçümleri sonrası hesaplamalarda Microsoft Office® Excel programı kullanıldı. İşlem sonunda elde edilen veriler kit içerisindeki hesaplama yöntemiyle hesaplanarak curve (eğim) grafikleri oluşturuldu ve numuneler gruplandırılarak bu eğime uygun şekilde hesaplandı.



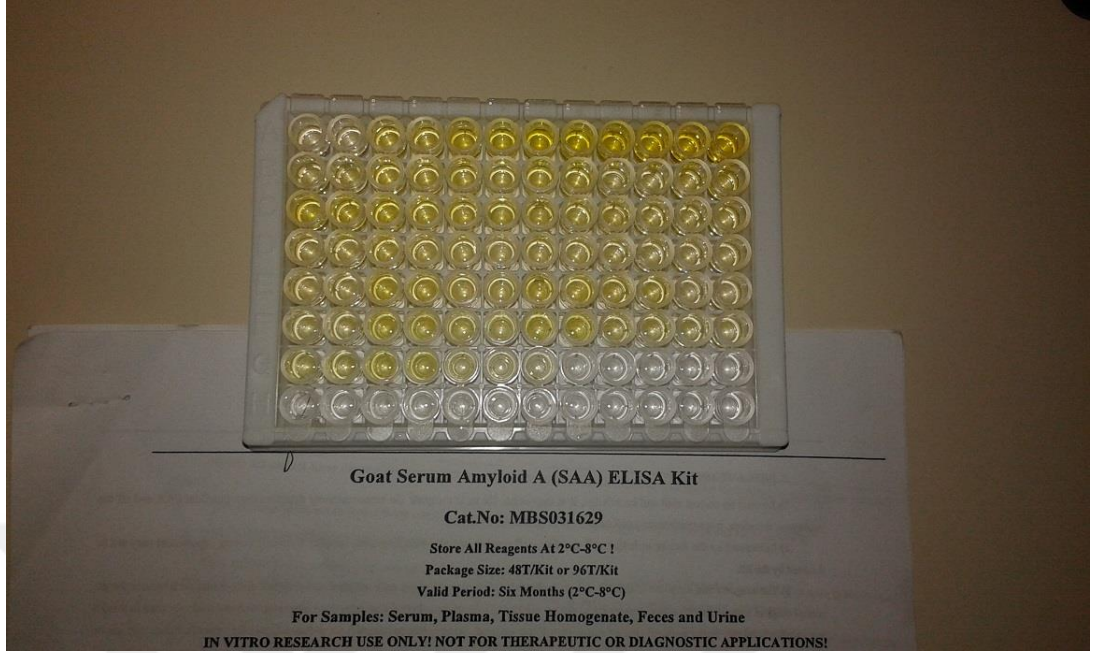
Şekil 3.11. ELISA yöntemi ile parametrelerin ölçülmesi.



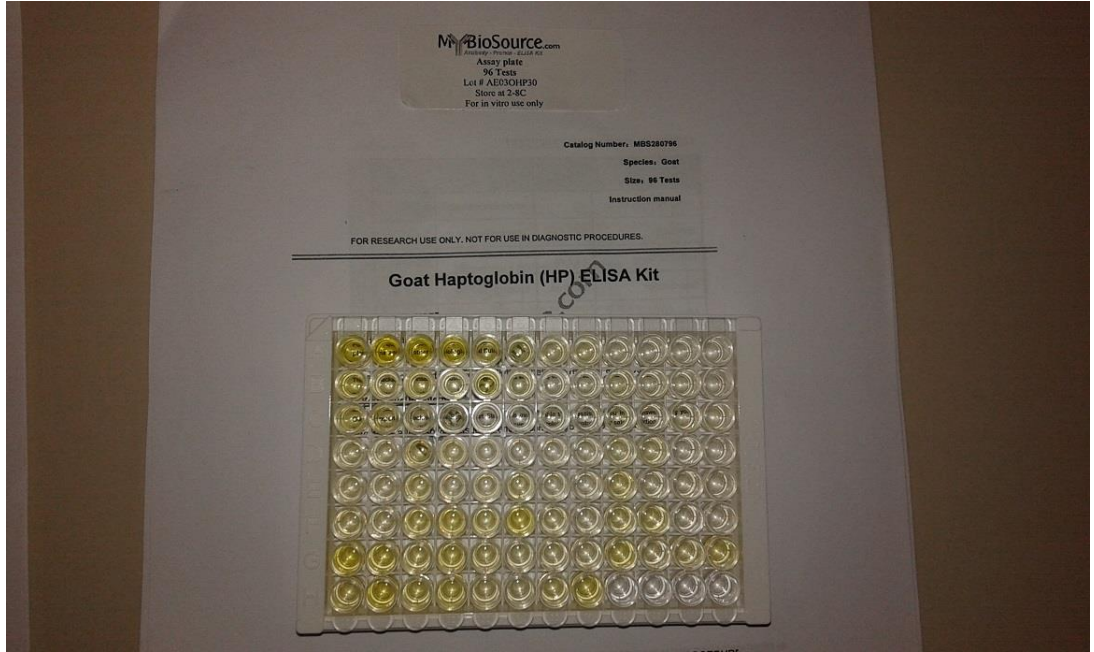
Şekil 3.12. ELISA yöntemi ile serumda interlökin 6 değerinin ölçümü.



Şekil 3.13. ELISA yöntemi ile serumda interlökin 10 değerinin ölçümü.



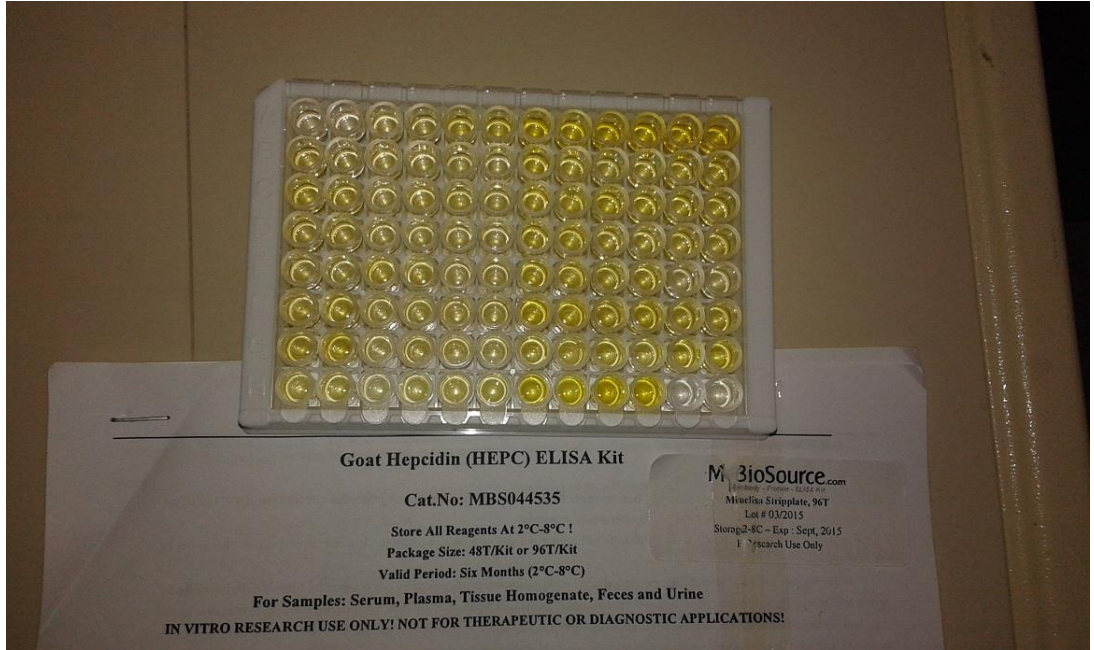
Şekil 3.14. ELISA yöntemi ile serumda serum amiloid A değerinin ölçümü.



Şekil 3.15. ELISA yöntemi ile serumda haptoglobin değerinin ölçümü.



Şekil 3.16. ELISA yöntemi ile serumda fibrinojen değerinin ölçümü.



Şekil 3.17. ELISA yöntemi ile serumda hepsidin değerinin ölçümü.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 19 programı ile (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp) değerlendirildi. Elde edilen hemogram ve ELISA sonuçları değerlendirilirken Paired T Testi kullanıldı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada $p < 0.05$ 'ten küçük değerler istatistiksel açıdan önemli bulunarak çalışmaya dahil edildi.



4. BULGULAR

4.1. Hematolojik İncelemeler

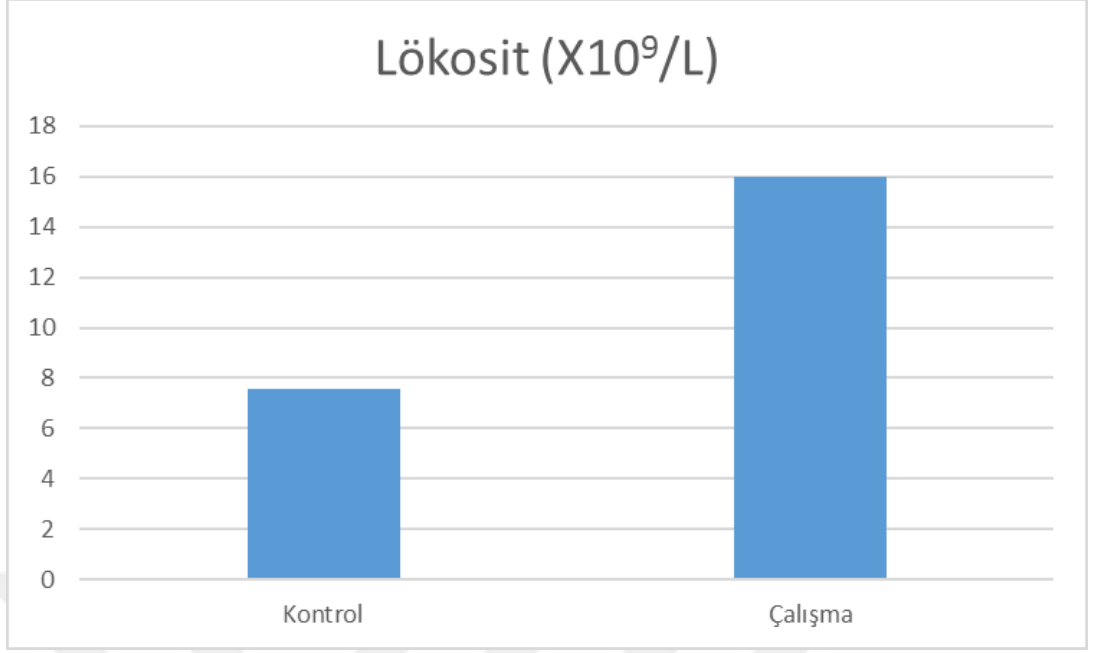
Hem kontrol grubu (n= 10), hem deney grubundaki (n=35) paratüberkülozlu hayvanlardan hiçbir ilaç kullanmadan EDTA'lı tüplere alınan 2 ml kan örnekleri toplandıktan sonra hiç bekletmeden (Abacus Junior Vet Hematology Analyzer, Diatron, Macaristan) kan sayım cihazında analiz edilerek hematoloji sonuçları elde edilmiştir.

Kontrol ile deney grubunun hematolojik parametreleri değerlendirildiğinde eritrosit ($p<0.05$), hemoglobin ($p<0.05$), hematokrit ($p<0.05$), monosit ($p<0.05$) ve lökosit ($p<0.01$) değerleri arasındaki fark önemli bulunurken, nötrofil, lenfosit, eozinofil ve trombosit değerleri arasındaki fark önemli bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.1.).

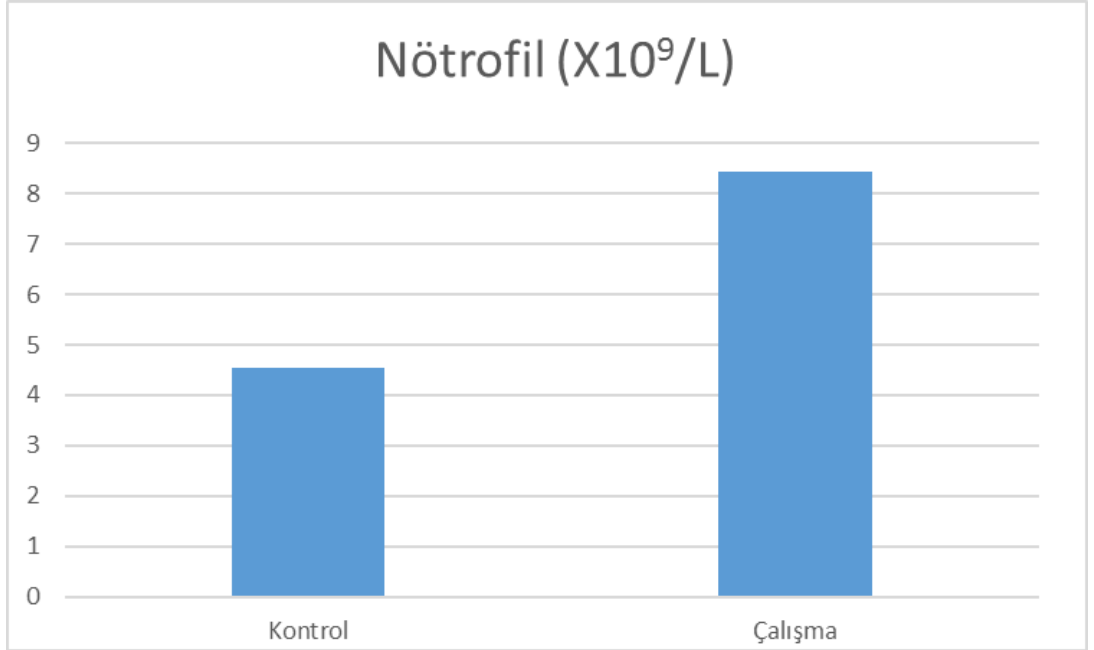
Tablo 4.1. Kontrol ve çalışma grubu bazı hematolojik parametrelerin istatistiksel değerleri. *düşük derecede önemli, **orta derecede önemli, $p>0,05$ istatistiksel açıdan önemsiz kabul edilmektedir.

Parametreler	Kontrol Grubu (n=10) (Ort.±SD)	Deney Grubu (n=35) (Ort.±SD)	İstatistiksel Değerlendirme
Lökosit ($X10^9/L$)	7.55 ± 0.86	15.98 ± 2.42	< 0.01**
Nötrofil ($X10^9/L$)	4.54 ± 1.55	8.45 ± 1.36	> 0.05
Lenfosit ($X10^9/L$)	4.72 ± 0.90	4.42 ± 0.68	> 0.05
Monosit ($X10^9/L$)	0.13 ± 0.07	0.15 ± 0.10	< 0.05*
Eozinofil ($X10^9/L$)	0.14 ± 0.10	0.19 ± 0.14	> 0.05
Eritrosit ($X10^{12}/L$)	10.26 ± 0.90	6.57 ± 0.56	< 0.05*
Hemoglobin (g/dl)	9.46 ± 0.94	6.70 ± 0.51	< 0.05*
Hematokrit (%)	31.70 ± 2.11	30.17 ± 3.55	< 0.05*
Trombosit ($X10^9/L$)	406.60 ± 24.55	402.77 ± 42.94	> 0.05

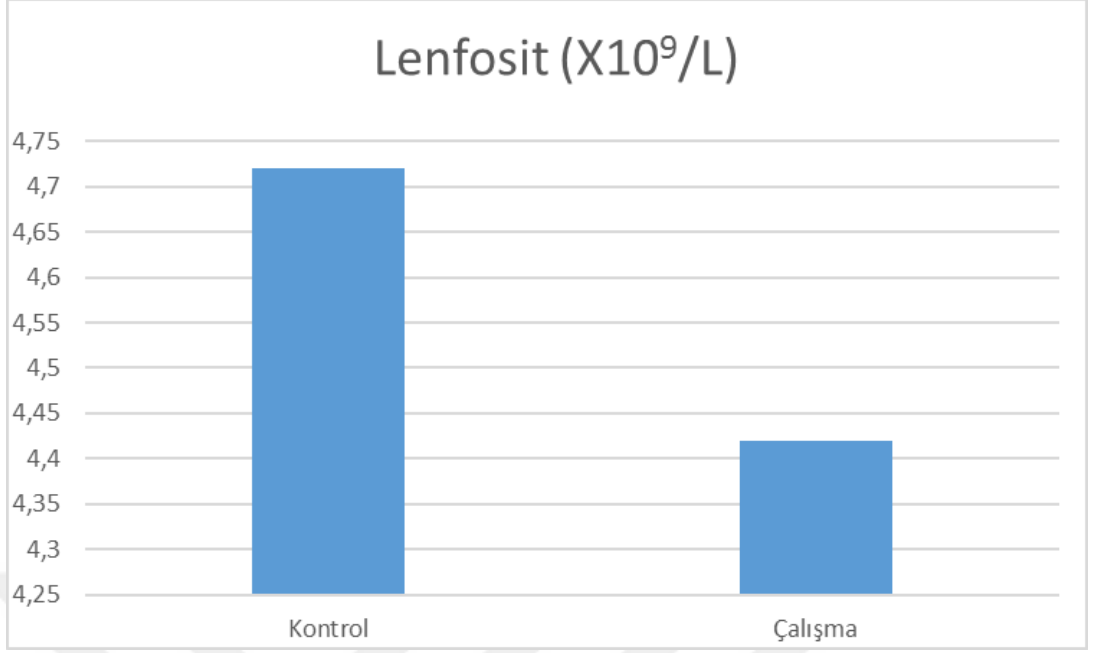
Her iki gruba ait lökosit (WBC), lenfosit (LYM), eritrosit (RBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT) ve trombosit (PLT) parametrelerinin grafik değerleri şekil 4.1.-4.9. arasında verilmiştir.



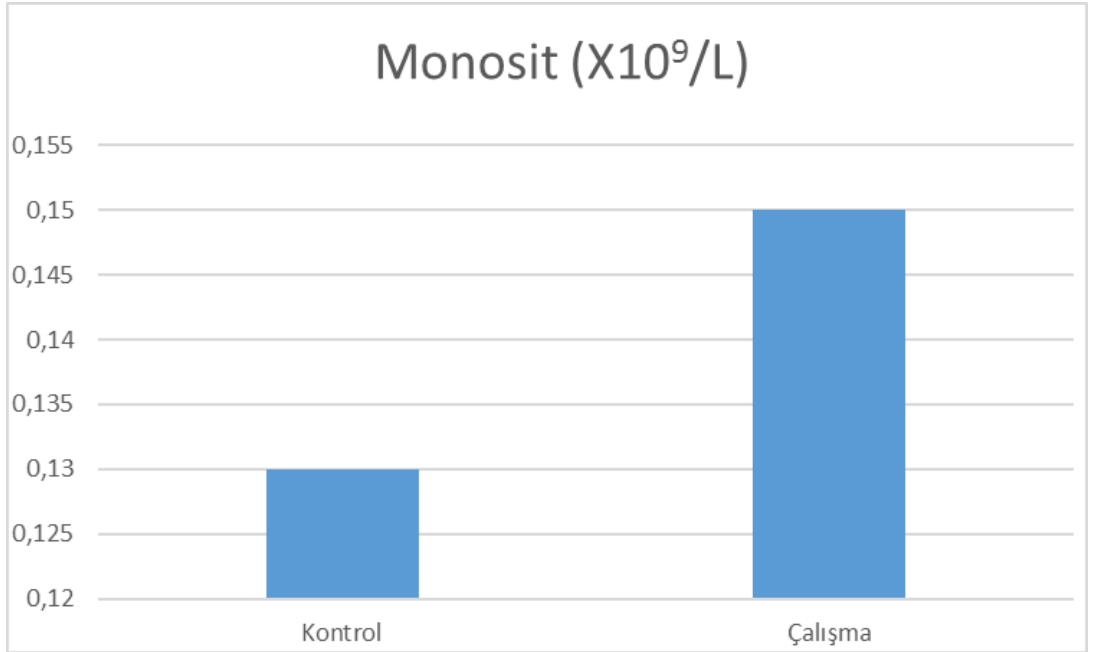
Şekil 4.1. Kontrol ve çalışma grubunun ortalama lökosit değerleri.



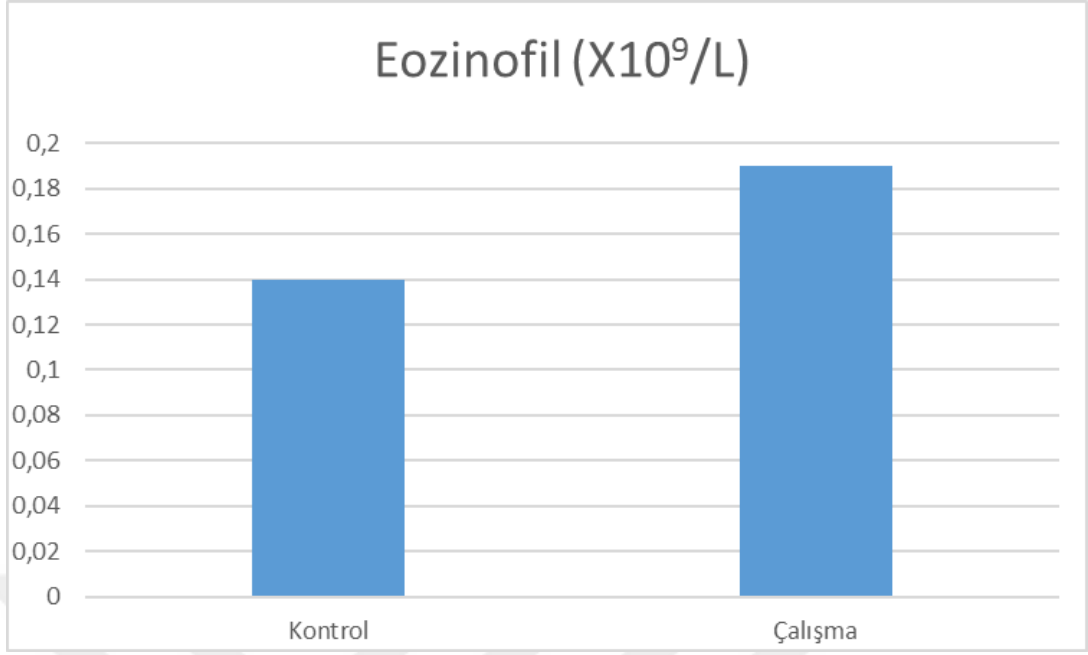
Şekil 4.2. Kontrol ve çalışma grubunun ortalama nötrofil değerleri.



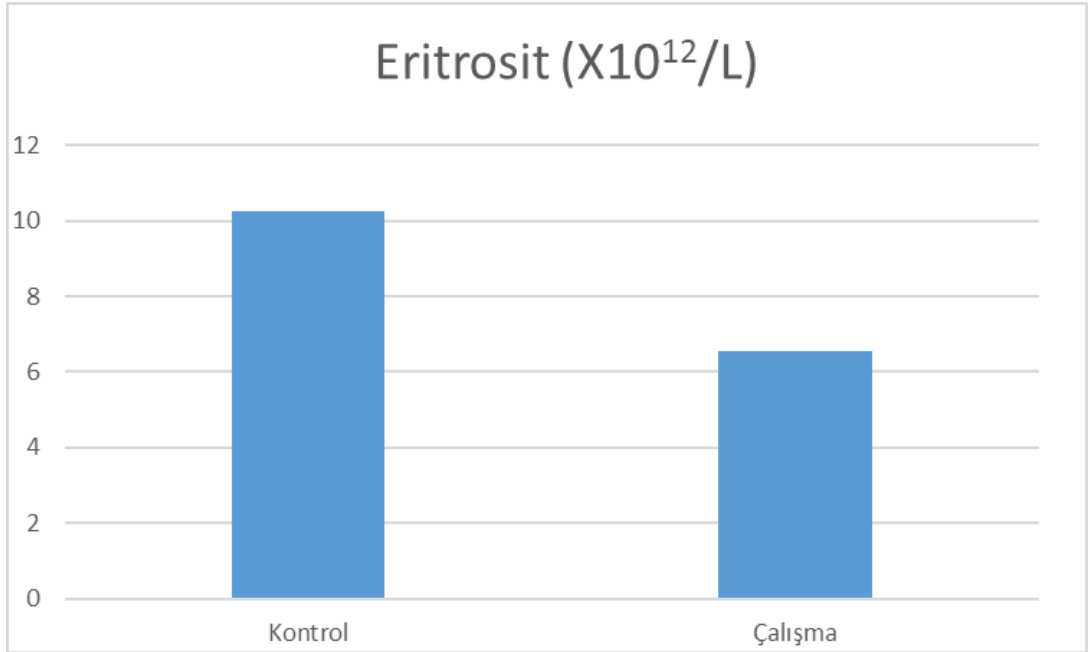
Şekil 4.3. Kontrol ve çalışma grubunun ortalama lenfosit değerleri.



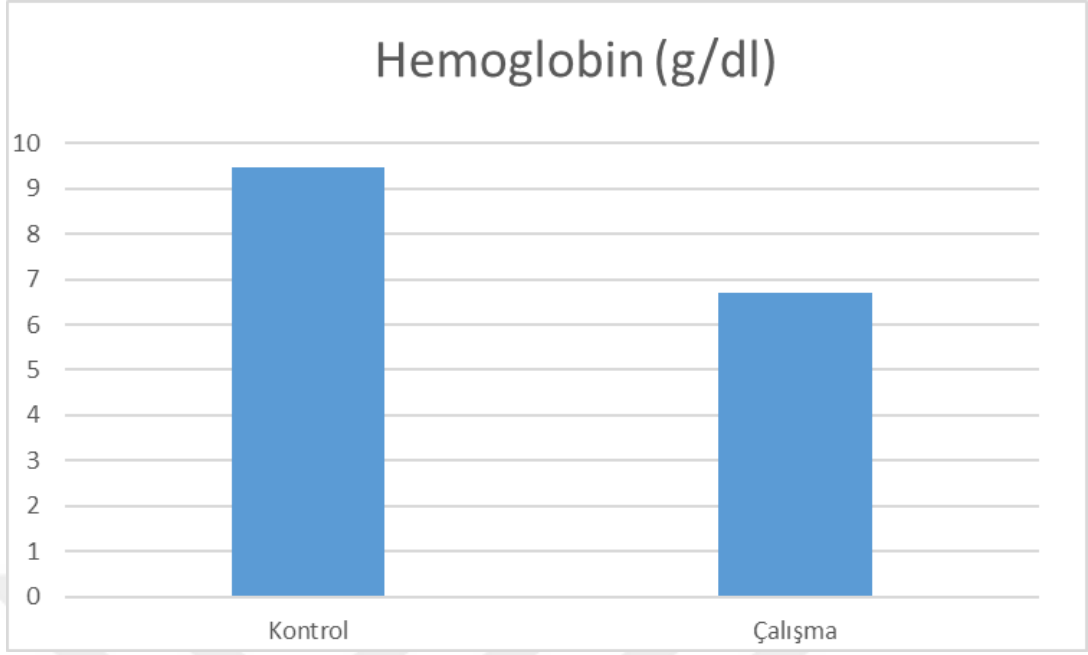
Şekil 4.4. Kontrol ve çalışma grubunun ortalama monosit değerleri.



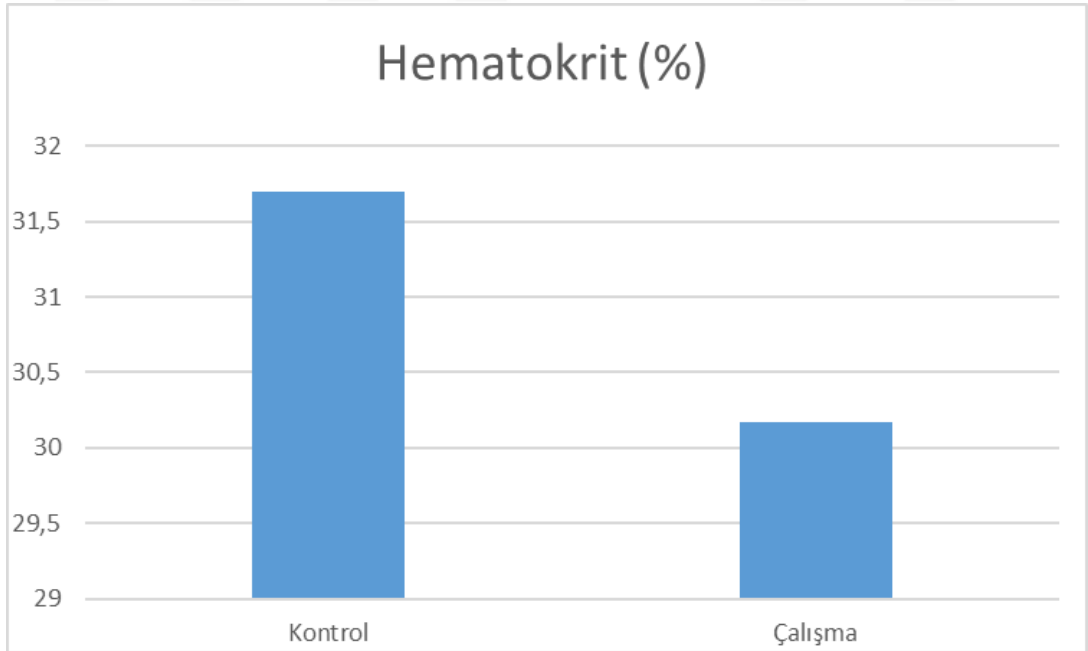
Şekil 4.5. Kontrol ve çalışma grubunun ortalama eozinofil değerleri.



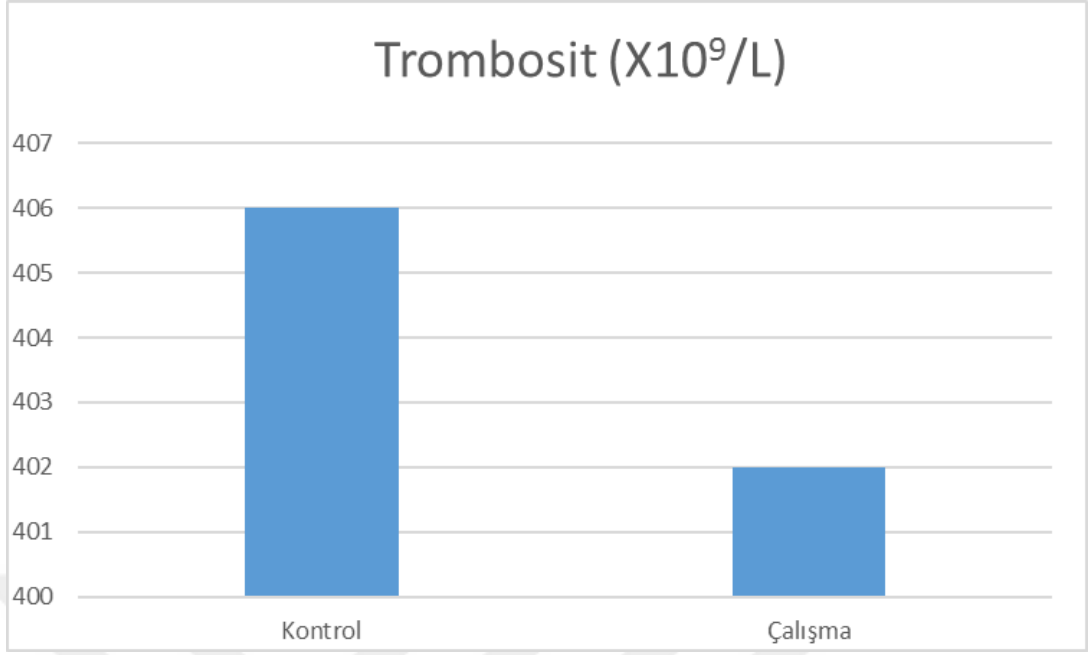
Şekil 4.6. Kontrol ve çalışma grubunun ortalama eritrosit değerleri.



Şekil 4.7. Kontrol ve çalışma grubunun ortalama hemoglobin değerleri.



Şekil 4.8. Kontrol ve çalışma grubunun ortalama hematokrit değerleri.



Şekil 4.9. Kontrol ve çalışma grubunun ortalama trombosit değerleri.

4.2. ELISA İncelemeleri

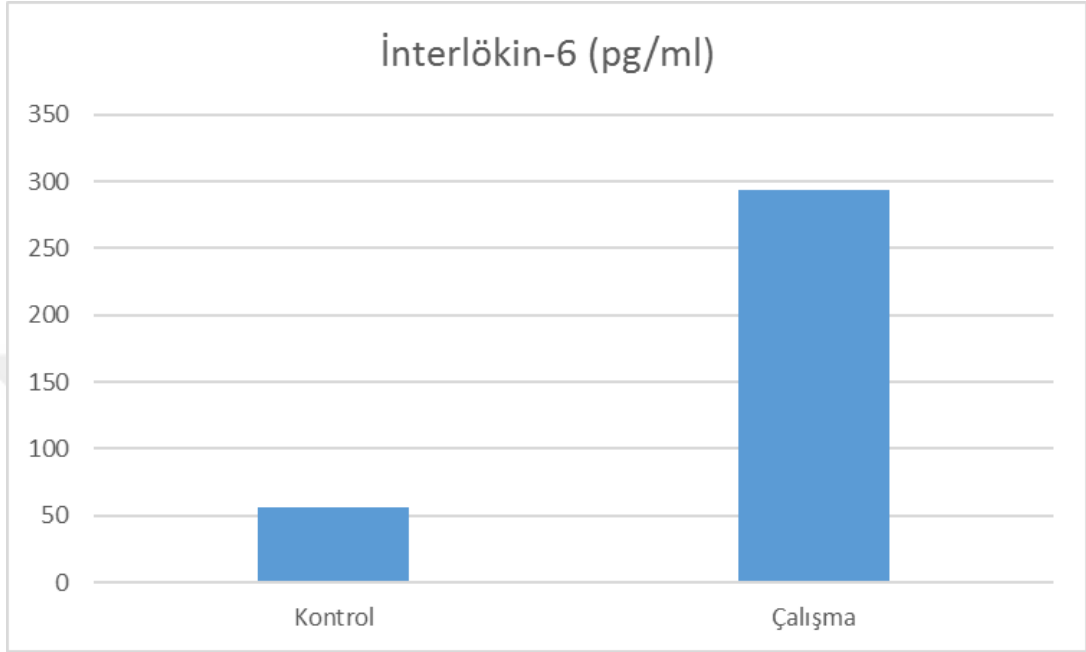
Tablo 4.2.'de kontrol ve deney grubu hayvanların hepsidin, bazı akut faz proteinleri ve sitokin değerleri gösterilmiştir.

Kontrol ile deney grubunun hepsidin ve fibrinojen değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak az derecede önemli bulunurken ($p < 0.05$), sitokin olan IL-6 ile IL-10 değerleri arasındaki fark orta derecede önemli bulunmuştur ($p < 0.01$). Bu tabloya göre kontrol ve deney grubundaki hayvanlarda en yüksek fark akut faz proteinleri olan haptoglobin ile serum amiloid A değerleri arasında saptanmıştır ($p < 0.001$).

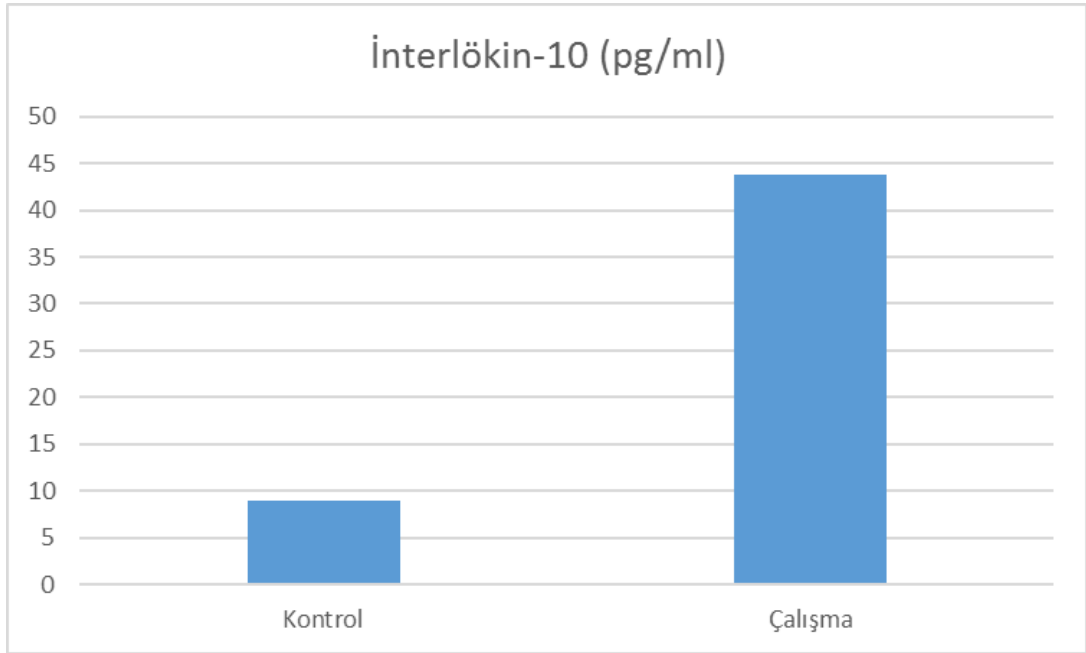
Tablo 4.2. Kontrol ve deney grubundaki IL-6, IL-10, SAA, Hp, Fb ve Hepsic'e ait değerlerin istatistiksel değerlendirmesi. *Düşük derecede önemli, **orta derecede önemli, ***yüksek derecede önemli kabul edilmektedir.

Parametreler	Kontrol Grubu (n=10) (Ort.±SD)	Deney Grubu (n=35) (Ort.±SD)	İstatistiksel Değerlendirme
İnterlökin-6 (pg/ml)	56.56 ± 10.39	293.66 ± 35.07	< 0.01**
İnterlökin-10 (pg/ml)	9.02 ± 1.70	43.81 ± 4.40	< 0.01**
Serum Amiloid A (µg/ml)	5.67 ± 1.19	422.88 ± 118.14	< 0.001***
Haptoglobin (ng/ml)	0.01 ± 0.00	1.95 ± 0.64	< 0.001***
Fibrinojen (ng/ml)	3.11 ± 0.54	7.97 ± 1.24	< 0.05*
Hepsidin (ng/ml)	3.67 ± 0.58	52.03 ± 6.93	< 0.05*

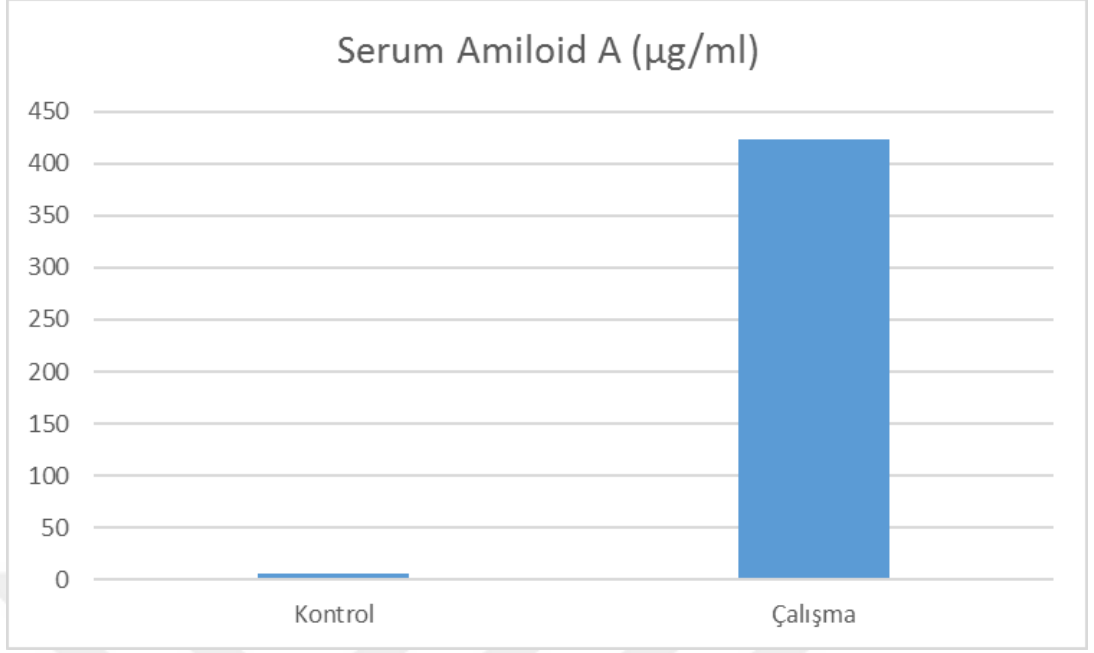
Her iki grupta ilgili interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), serum amiloid A (SAA), haptoglobin, fibrinojen ve hepsidin parametrelerinin grafik değerleri Şekil 4.10.-4.15. arasında verilmiştir.



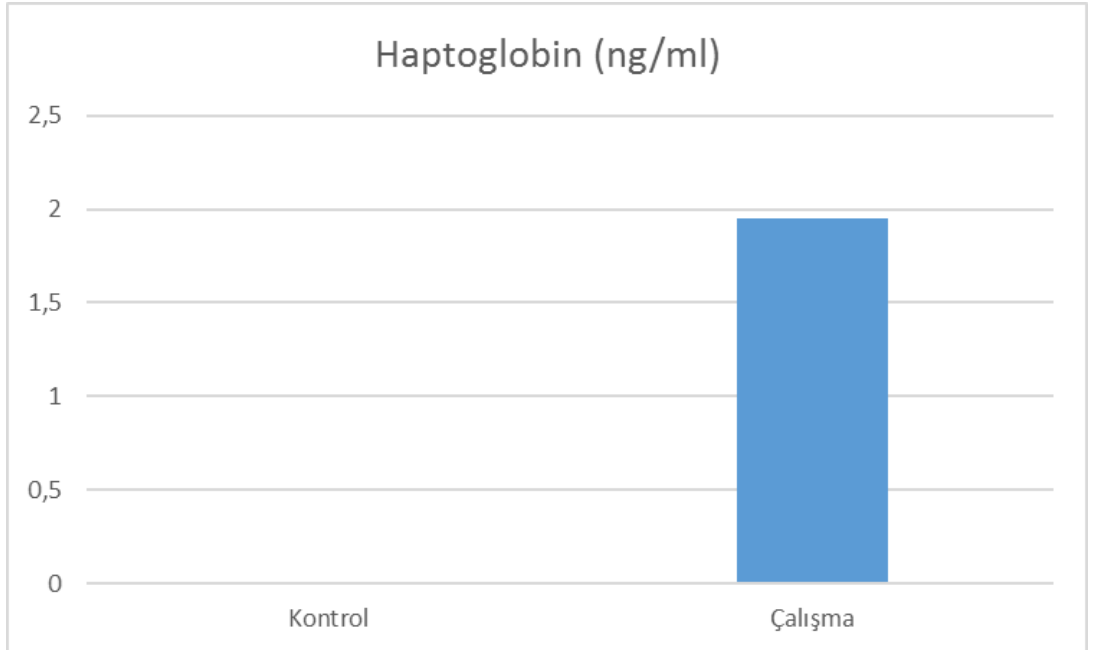
Şekil 4.10. Kontrol ve çalışma grubunun ortalama IL-6 değerleri.



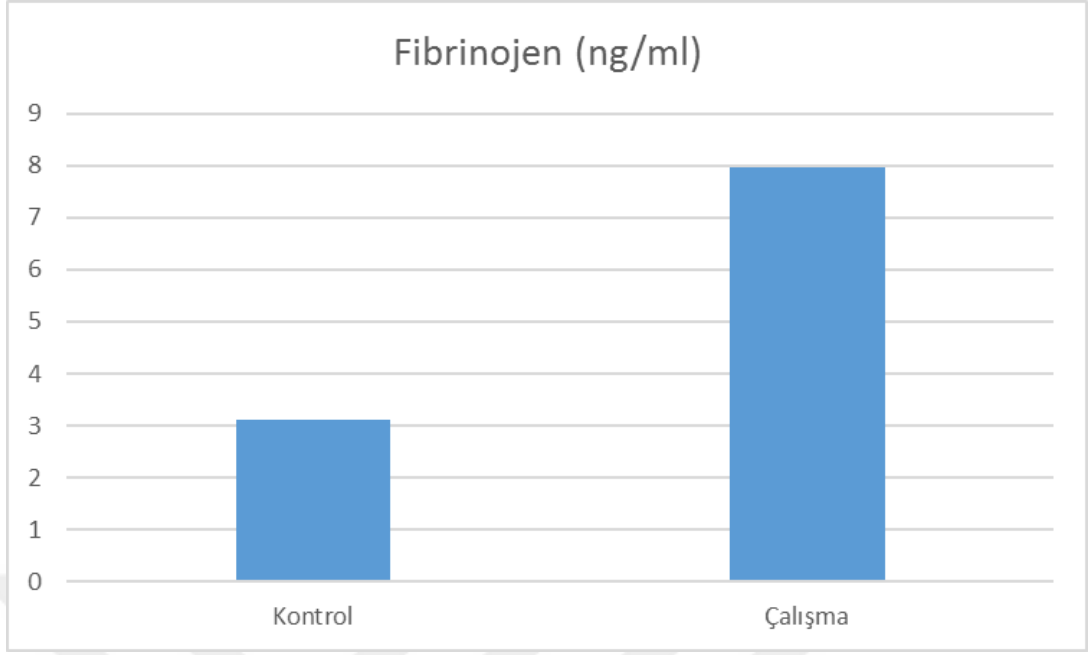
Şekil 4.11. Kontrol ve çalışma grubunun ortalama IL-10 değerleri.



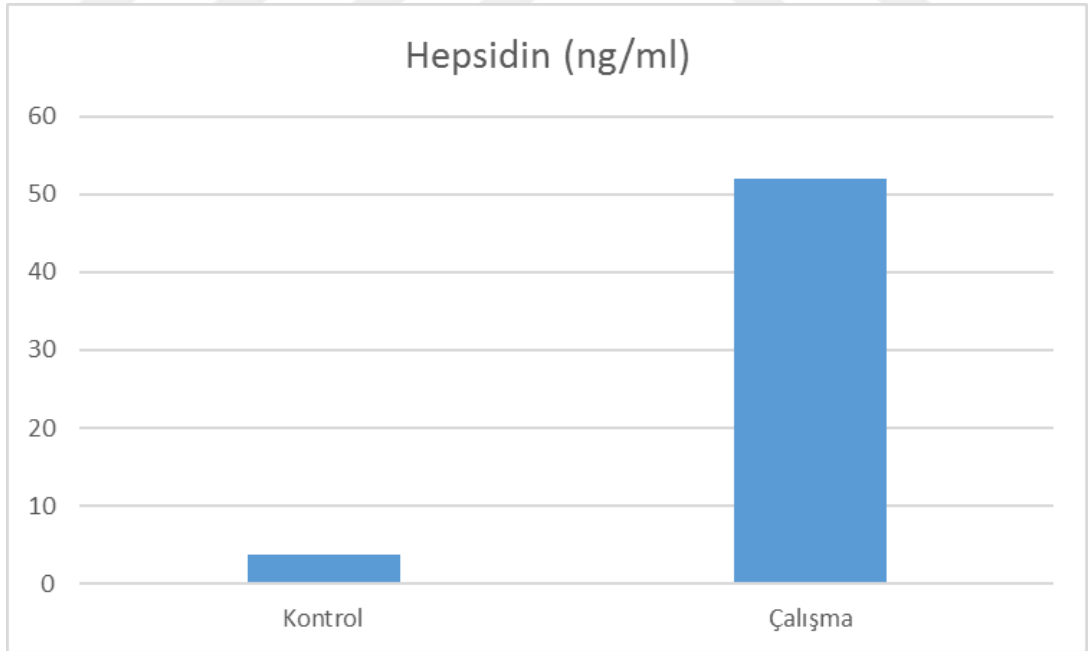
Şekil 4.12. Kontrol ve çalışma grubunun ortalama SAA değerleri.



Şekil 4.13. Kontrol ve çalışma grubunun ortalama Hp değerleri.



Şekil 4.14. Kontrol ve çalışma grubunun ortalama Fb değerleri.



Şekil 4.15. Kontrol ve çalışma grubunun ortalama Hepsidin değerleri.

5. TARTIŞMA

Johne's hastalığı veya paratüberkülozis, ruminantlarda gastro-intestinal sisteminde kronik yangıya neden olup etkeni *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*'tir. Hastalık, ruminantlarda verim düşüklüğü, sürekli kilo kaybı ve sonunda ölüm ile dünya çapında önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır (21). Çalışmadaki bütün hasta hayvanlarda ilerleyen kilo kaybı ve zayıf kondüsyon geçmişi mevcuttur. Paratüberküloz hastalığının eradike edilmesinde teşhisteki altın standart, enfekte hayvanların saptanması ve hastalığın yayılmasının önlenmesine dayanmaktadır. Şüphesiz pahalı bir tedaviden daha çok, etkili bir teşhis ve başarılı bir kontrol programı gerekmektedir. Dolayısıyla, ek biyokimyasal markerler paratüberkülozis hastalığının kontrolü için şarttır. Son yıllarda hematolojik ve biyokimyasal markerler, paratüberkülozis hastalığının tanısal araçları olarak kullanılmıştır.

Hayvan işletmelerinde kontrol programlarında hastalığın tespitinde hem agar jel immunodiffüzyon testi (AGID), hem enzyeme-linked immunosorbent assay ELISA (ELISA) yöntemi kullanılabilmeyle beraber ELISA testi keçi paratüberküloz hastalığının teşhisinde daha hassas olup agar jel immunodiffüzyon testine göre daha çok tercih edilir (200). Çalışmada hastalık belirtilerini gösteren deney grubundaki keçilerde hastalığın tespiti için ELISA yönteminden yararlanılmıştır.

Çalışmanın amacı doğal olarak enfekte olmuş paratüberkülozisli keçilerde, *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* etkeninin hayvanların kan parametreleri ve bazı akut faz proteinleri ile sitokinler ve hepsidin üzerindeki etkisini araştırmaktı.

Şentürk ve ark. (167), yaptıkları bir çalışmada paratüberkülozisli ineklerde eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin kontrol grubundaki sağlıklı ineklere nazaran daha düşük olduklarını tespit etmişlerdir. Ancak lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve trombosit sayısında herhangi bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmada paratüberkülozisli keçilerde eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde, sağlıklı keçilerin değerlerine göre düşüş tespit edilmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunarak ($p<0.05$) elde edilen sonuçların çalışma sonuçları ile paralellik gösterdiği belirlenmiştir. Çalışma grubunun hematokrit değeri kontrol grubuna göre düşük, ancak normal sınırlar içerisindeydi.

Hematokrit değeri sonucu normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen farkın istatistiksel olarak önemli olması hasta keçilerde iştah azalmaması ve sıvı tüketimine devam ederek dehidrasyonun gizlendiği kanaatine varılabilir. Ancak elde edilen sonuçlara göre lökosit sayısı ($p < 0.01$) ve monosit sayısı ($p < 0.05$) deney grubundaki hayvanlarda, kontrol grubundaki hayvanlara göre artış gösterdiği ve istatistiksel olarak önemli bulunduğu gözlemlendi. Yine paratüberkülozlu develerde yapılan başka bir çalışmada da hasta hayvanlarda lökosit ve nötrofil sayısında, sağlıklı olanlara göre artış göstererek istatistiksel olarak önemli bulunmuşken ($p \leq 0.05$), eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde düşüş tespit edilmiştir ($p \leq 0.05$) (44).

Lybeck ve arkadaşları (105) yaptıkları bir çalışmada doğal enfekte paratüberkülozlu keçilerde anemi oluştuğunu göstermişlerdir. Mevcut çalışmada eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki düşüşler de anemiye işaret ederek diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir. Hematolojik sonuçlardaki monosit sayısının artışının ise hastalığın kronikleşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sitokinlerin yangısal stres sırasında düzenleyici rolleri vardır (184). İnterlökin 6 bir proinflatuar sitokindir. Th2 hücreleri tarafından üretilir, akut faz cevabının oluşmasında aracı olarak görev yapar ve ayrıca yangısal hücrelerin infiltrasyonunu hızlandırır (135). İnterlökin 6'nın (IL-6) etkisi ile fibrinojen, haptoglobin ve ayrıca hepatik hepsidin seviyesinin arttığı bildirilmiştir (89, 198). İn vitro olarak oluşturulan yangı tedavisinde veya IL-6'ya yanıt olarak, monositler ve makrofajların da düşük miktarda hepsidin ürettiği rapor edilmiştir (185). Kompleks yangısal reaksiyonların başlatılmasında IL-6, bir proinflatuar sitokin olarak önemli bir rol oynamaktadır. Yüksek düzeydeki IL-6, monosit ve makrofajları aktive edebilir (20). IL-6'nın bağışıklık aktivasyonu sırasında hepsidin üretimini indüklediği rapor edilmiştir (129, 130). Sukumaran ve ark. (180) yaptıkları bir çalışmada enfekte farelerde IL-6 seviyesinin arttığını bilmişlerdir. İnsanlarda yapılan bir çalışmada Schnitzler Sendromunda ateş ve IL-6'nın seviyesinin pik yapması sonucunda hepsidin değerinde de pik görülmüştür (35). Çalışmada kontrol grubundaki keçilerin kan serumundaki IL-6 seviyesi 56.56 ± 10.39 (pg/ml), paratüberkülozlu keçilerde ise 293.66 ± 35.07 (pg/ml) olarak tespit edildi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede bu iki grup arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p < 0.01$). Elde edilen sonuçlar daha önce yapılan araştırmaların sonuçları ile uyumluluk göstermiştir. Ayrıca daha önce

bahsedildiği gibi deney grubundaki hayvanlarda IL-6 artışıyla birlikte hepsidin değerindeki artış da paralellik göstermiştir.

İnterlökin 10, önemli antiinflamatuarlardandır (153). Monosit ve makrofajlar tarafından üretilen IL-10 immun sistem regülasyonuna katkı sağlayan bir sitokin olup Th1 ile Th2 arasında önemli bir denge sağlayıcıdır (135). Canlı MAP bakterisinin, sığır ve koyun monositlerinden elde edilen antijen sunan hücrelerinde IL-10 üretimini tetiklediği bildirilmiştir (10, 101, 197). Yapılan bir çalışmada paratüberkülozlu hayvanlarda yüksek seviyede IL-10 saptanmıştır (104, 151). Bu çalışmada interlökin-10'un seviyesi kontrol grubundaki keçilerde 9.02 ± 1.70 (pg/ml), paratüberkülozlu keçilerde ise 43.81 ± 4.40 (pg/ml) olarak bulunmuştur. Buna göre yapılan istatistiksel değerlendirmede paratüberkülozlu keçiler ile sağlıklı keçilerin IL-10 seviyesi arasındaki farkın önemli ($p < 0.01$) olduğu saptanmıştır.

Akut faz proteinleri doğuştan gelen immun sistemin bir parçası olup vücudun herhangi bir enfeksiyona karşı öncelikle verdiği yanıt sonucunda % 25 oranında artış göstermektedir (1). Akut faz proteinler enfeksiyon, yangı veya travmaya karşı vücudun immun sisteminin cevabını değerlendirmek için kullanılan kan proteinleridir. Temel olarak karaciğerden sentezlenirler ve çoğu glikoprotein yapısında olup salgılanmaları proinflamatuvar sitokinler ve özellikle de interlökin 6 tarafından düzenlenir (29). Akut faz proteinleri, yangı teşhisinde en hassas belirteçlerdir (142).

Birçok hayvan türünde serum veya plazmada akut faz proteini (AFP) yoğunluğunun miktar tespiti hastalığın belirlenmesi, prognozu ve takibinde değerli tanısal bilgiler verir (41). Çiftlik hayvanlarında sürü temelli sağlık tarama programlarına AFP ölçümlerinin dahil edilmesi sadece hastalıkları bireysel olarak değil, aynı zamanda subklinik hastalık tablosuna sahip hayvanların da tanımlanması anlamına geldiği için önerilmektedir (42).

Ek olarak, hayvansal ürünlerin güvenle tüketilmesini sağlamak , kesim öncesi ve sonrası daha detaylı muayeneler için gereken durumlarda AFP'lerin kullanımı önerilmektedir (155). Dahası, yakın zamanda tanımlanan, sığır meme bezlerinde bakteriyel mastitise yanıt olarak üretilen AFP'lerin ölçümleri, ekonomik olarak önemli olan bu hastalığın teşhisinde özellikle otomatik sağım sistemlerine adapte edilmesi halinde heyecan verici bir potansiyele sahip olacaktır (42). Dünya çapında

keçi popülasyonunun yaklaşık olarak 715 milyon olduğu bildirilmektedir. ABD ve Avrupa'da son on yıllarda Asya ve Latin Amerika'dan gelen göçmenlerden dolayı keçi eti ve sütünün tüketimi belirgin bir biçimde artış göstermiştir (37). Son 20 yılda keçi popülasyonu dünya çapında % 56.3 artmış, son 10 yılda da keçi eti üretimi %40 artmıştır (13). Keçi hekimliğinde AFP'lerin belirlenmesinin klinik anlamda değerli olduğu bildirilmesine rağmen, bu konuda veteriner alanında bilgi eksikliği vardır. Akut faz proteinleri hassas biomarkerlardır, ancak değişik enfeksiyöz ajanlara karşı spesifiteleri azdır. Ayrıca yangının teşhisinde, prognozunda ve hayvanlarda sağlık durumu taramasında kullanılmaktadır (125).

Sağlıklı ruminantlarda dolaşımdaki haptoglobin seviyeleri çok düşük ve önemsizdir ancak immun sistemi zayıf olan hayvanlarda 100 kat daha artış gösterir (27). Gonzalez ve ark. (55) yaptıkları bir çalışmada, enfeksiyöz durumlarda serumdaki en fazla artışı haptoglobin seviyesinde tespit etmişlerdir. Yine bu araştırmacıya göre haptoglobin ve serum amiloid A proteinleri, keçilerde yangı indikatörü olarak kullanılabilir. Daha önce keçilerde yapılan çalışmalarda laktasyondaki keçilerde (69), gebelik toksemisi olan keçilerde (3), terebentin enjekte edilmiş keçilerde (55), *Corynebacterium pseudotuberculosis*'li keçilerde (81) ve daha birçok çalışmada haptoglobin seviyesinin arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada ise çalışma grubundaki hayvanlarda ortalama serum haptoglobin ve serum amiloid A değerlerinde, kontrol grubundaki hayvanların değerlerine göre istatistiksel olarak yüksek düzeyde önemli fark saptandı ($p < 0.001$). Bu sonuçlar diğer araştırmacıların sonuçları ile uyumluluk göstermiştir.

Pozitif akut faz proteinlerden olan fibrinojenin düzeyi, yangı durumlarında 10 kata kadar artış gösterdiği bildirilmiştir (41). Kaneko ve ark. (87) yaptıkları bir çalışmada keçilerde kan fibrinojen değerinin 1-4 ng/ml arasında değiştiğini ancak enfeksiyondan sonra bu değer 9.12 ng/ml'ye kadar yükseldiğini tespit etmiştir. El-Deeb (44) ise gangrenli mastitisli keçilerde daha düşük fibrinojen değerini (3.84 ± 0.21 ng/ml) bildirmiştir. Benzer fibrinojen değerleri (9.6 ng/ml) Gonzalez ve ark. (55) tarafından da bildirilmiştir. Deneysel olarak *Staphylococcus aureus* ile mastitis oluşturulan keçilerde fibrinojen düzeyi 9.12 ng/ml olarak saptanmıştır (46).

Bu çalışmada ise kontrol grubundaki keçilerde ortalama fibrinojen değeri 3.11 ± 0.54 ng/ml olarak tespit edilerek daha önce yapılmış araştırmaların sonuçları

ile uyum göstermiştir (46, 63, 67). Deney grubundaki hayvanlarda ise ortalama fibrinojen düzeyi 7.97 ± 1.24 ng/ml olarak tespit edilerek kontrol grubuna göre istatistiksel fark önemli bulundu ($p < 0.05$).

Son yıllarda keşfedilen hepsidin ise peptid yapıda, multiple fonksiyonlara sahip olan bir hormondur. İlk rapor edilen çalışmalarda hepsidin, bir antimikrobiyel olarak adlandırılmış (93, 138), fakat daha sonraki çalışmalarda tip II akut faz reaktant olduğu ve demir metabolizmasında düzenleyici olarak rol aldığı bildirilmiştir (50, 99, 133). Hepsidin üretimi birçok uyarıcının etkisi altındadır. Düşük demir seviyesi ve eritropoietik aktivasyon ile hepsidin seviyesi düşer, bazı sitokinler özellikle interlökin 6'nın (IL-6) etkisi ile arttığı bildirilmiştir (89, 198). Kali ve ark. (86) yangı sırasında hepsidin IL-6 tarafından tetiklendiğini, sepsiste ve yangısal reaksiyonlarda önemli bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Şahinduran ve ark. (154) hepsidin değerinin parvoviral enfeksiyonlu (52.62 ± 32.09 µg/ml) köpeklerde sağlıklı olanlara göre (14.35 ± 16.28 µg/ml) istatistiksel olarak ($p < 0.001$) önemli fark gösterdiğini ilk defa bildirmişlerdir. Yangı ve enfeksiyon hepsidin üretimini stimüle ederek salınımını artırır (53, 130). Son yıllarda insan hekimliğinde hepsidinle ilgili çalışmalar artmasına rağmen veteriner hekimliğinde çok fazla çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma ile ilk defa hem sağlıklı hem paratüberkülozisli keçilerde hepsidin değeri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda hepsidin değeri sağlıklı keçilerde 3.67 ± 0.58 (ng/ml) olarak bulunurken, paratüberkülozisli keçilerde ise 52.03 ± 6.93 (g/ml) olarak tespit edilmiş, iki grup arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede aralarındaki fark önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Paratüberkülozis, ruminantlarda *M. avium subsp. paratuberculosis* tarafından oluşturulan, süt veriminde azalma, şiddetli kilo kaybı ve ölümlle sonuçlanan dünya çapında büyük ekonomik kayıplara yol açan bir hastalıktır. Paratüberkülozun epidemiyolojisinde Map ile insanlardaki granülomatoz enteritis ile seyreden Crohn hastalığı arasında bağlantı kurulması son 20 yılda dikkat çeken gelişmelerdir. Paratüberkülozlu hayvanlarla temas sonrası veya hasta hayvanlara ait et, süt ya da süt ürünlerinin tüketilmesi sonucu hastalığın insanlara bulaşabileceği ortaya konulmuştur.

Akut faz reaksiyonları, akut faz proteinlerinin hastalık sırasında çeşitli hücre ve dokular tarafından salgılanan pro veya antiinflamatuvar sitokinlerin stimülasyonu sonucunda serum konsantrasyonunda en az % 25 değişim göstermesi şeklinde tanımlanmıştır. Klinik açıdan önemli olan bu proteinlerin kandaki konsantrasyonları ve önem dereceleri hayvan türlerine göre farklılık göstermekte olup her tür için ayrı ayrı değerlendirilmektedir.

Doğal olarak enfekte paratüberkülozlu keçilerde haptoglobin, serum amiloid A, fibrinojen, hepsidin, interlökin 6 ve interlökin 10 gibi bazı akut faz proteinleri ile sitokinler, kontrol grubu keçilerden elde edilen verilerle karşılaştırıldığında;

- Çalışma grubundaki hayvanların serum haptoglobin değerinde, kontrol grubundaki hayvanların değerlerine göre istatistiksel olarak önemli artış saptanmıştır.

- Çalışma grubundaki hayvanların ortalama serum amiloid A değerinde, kontrol grubundaki hayvanların değerlerine göre istatistiksel olarak önemli artış görülmüştür.

- İnterlökin-6'nın (IL-6) etkisi ile tip II akut faz proteinleri olan fibrinojen, haptoglobin ve hepsidin seviyelerinin arttığı gözlenmiştir.

- Kontrol ile çalışma grubunun hepsidin ve fibrinojen değerleri, istatistiksel olarak az derecede önemli bulunurken ($p<0.05$), IL-6 ve IL-10 sitokin değerleri, istatistiksel olarak orta derecede önemli bulunmuştur ($p<0.01$). Kontrol ve çalışma grubundaki hayvanlar arasında en yüksek fark akut faz proteinleri olan haptoglobin ile serum amiloid A değerlerinde saptanmıştır ($p<0.001$).

- Bu çalışma ile ilk defa hem sağlıklı hem paratüberkülozlu Saanen keçilerinde hepsidin değeri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda hepsidin değeri sağlıklı keçilerde 3.67 ± 0.58 (g/ml), paratüberkülozlu keçilerde ise 52.03 ± 6.93 (g/ml) olarak tespit edilmiş, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ($p<0.05$) bulunmuştur.

Sonuç olarak doğal enfekte paratüberkülozlu Saanen keçilerinde serum amiloid A ve haptoglobin seviyelerinde en yüksek düzeyde, sitokinler ve hepsidin seviyelerinde orta düzeyde artış belirlenmesi önemli bulunmuş ve paratüberküloz hastalığının teşhisinde bu parametrelerin biomarker olarak kullanılabilceği kanısına varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. **Abdullah FFJ, Osman AY, Adamu L, Zakaria Z, Abdullah R** (2013): Acute phase protein profiles in calves following infection with whole cell, lipopolysaccharide and outer membrane protein extracted from *Pasteurella multocida* type B: 2. *J Anim Vet Adv.*, **8**, 655–662.
2. **Aderka D, Le JM, Vilcek J** (1989): IL-6 inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor production in cultured human monocytes, U937 cells, and in mice. *J Immunol.*, **143**, 3517–3523.
3. **Albay MK, Karakurum MC, Sahinduran S, Sezer K, Yildiz R, Buyukoglu T** (2014): Selected serum biochemical parameters and acute phase protein levels in a herd of Saanen goats showing signs of pregnancy toxemia. *Vet Med-Czech.*, **59(7)**, 336-342.
4. **Alibaşoğlu M, Ertürk E, Yücel N** (1973): Türkiyede rastlanan ilk keçi paratüberküloz olayları üzerinde patolojik incelemeler. *Ankara Univ Vet Fak.*, **20**, 43–63.
5. **Alsaad KM** (2011): Evaluation of hemogram, haptoglobine and clotting factors indices in cattle affected with acute and chronic peritonitis. *J Anim Vet Adv.*, **10(1)**, 11-17.
6. **Alsemgeest SPM, Kalsbeek HC, Wensing T, Koeman JP, van Ederen AM, Gruys E** (1994): Concentrations of serum amyloid-a (SAA) and haptoglobin (Hp) as parameters of inflammatory diseases in cattle. *Vet Quart.*, **16(1)**, 21-23.
7. **Ametaj BN, Hosseini A, Odhiambo JF, Iqbal S, Sharma S, Deng Q, Lam TH, Farooq U, Zebeli Q, Dunn SM** (2011): *Application of acute phase proteins for monitoring inflammatory states in cattle*. Ed: VEAS F, Acute phase proteins as early non-specific biomarkers of human and veterinary diseases, Croatia, p: 299-354.
8. **Arnold J, Sangwaiya A, Manglam V, Geoghegan F, Thursz M, Busbridge M** (2010): Presence of hepcidin-25 in biological fluids: bile, ascitic and pleural fluids. *World J Gastroentero.*, **16**, 2129–2133.
9. **Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, Iannelli A, Staccini-Myx A, Casanova D, Amor IB, Saint-Paul MC, Huet PM,**

- Sadoul JL, Gugenheim J, Srai SKS, Tran A, Le Marchand-Brustel Y** (2006): Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology.*, **131**, 788-796.
10. **Berger ST, Griffin FT** (2006): A comparison of ovine monocyte-derived macrophage function following infection with *Mycobacterium avium* ssp. *avium* and *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*. *Immunol Cell Biol.*, **84**, 349-356.
 11. **Bermudez LE, Champsi J** (1993): Infection with *Mycobacterium avium* induces production of interleukin-10 (IL-10), and administration of anti-IL-10 antibody is associated with enhanced resistance to infection in mice. *Infect Immun.*, **61**, 3093–3097.
 12. **Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK** (2006): Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.*, **441**, 235–238.
 13. **Boyazoglu J, Hatziminaoglu I, Morand-Fehr P** (2005): The role of the goat in society: past, present and perspectives for the future. *Small Ruminant Res.*, **6**, 13-23.
 14. **Brumbaugh GW, Edwards JF, Roussel AJ, Thomson TD** (2000): Effect of monensin sodium on histological lesions of naturally occurring bovine paratuberculosis. *J Comp Pathol.*, **123(1)**, 22–28.
 15. **Burnside DM, Rowley BO** (1994): Evaluation of an enzymelinked immunosorbent assay for diagnosis of paratuberculosis in goats. *Am J Vet Res.*, **55(4)**, 465–466.
 16. **Buza JJ, Hikono H, Mori Y, Nagata R, Hirayama S, Bari AM, Aodongeril, Shu Y, Tsuji NM, Momotani E** (2004): Neutralization of interleukin-10 significantly enhances gamma interferon expression in peripheral blood by stimulation with Johnin purified protein derivative and by infection with *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in experimentally infected cattle with paratuberculosis. *Infect Immun.*, **72**, 2425-2428.
 17. **Casillas CR, Sánchez RG, de Lucas Trón J** (1984): Evaluación de tres métodos de diagnóstico para la detección de paratuberculosis en cabras. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias.*, **47**, 128-132.

18. **Cecilian F, Ceron JJ, Eckersall PD, Sauerwein H** (2012): Acute phase proteins in ruminants. *J Proteomics.*, **75**, 4207-4231.
19. **Ceron JJ, Eckersall PD, Martinez-Subiela S** (2005): Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Path.*, **34(2)**, 85-99.
20. **Ceska R, Stulc T, Zima T, Malbohan I, Fialova L** (2003): PAPP-A, a novel marker of unstable plaque, is not influenced by hypolipidemic treatment in contrast to CRP. *Atherosclerosis.*, **166**, 195–196.
21. **Chiodini RJ, Van Kruiningen HJ, Merkal RS** (1984): Ruminant paratuberculosis (Johne's disease): the current status and future prospects. *Cornell Vet.*, **74**, 218-262.
22. **Chiodini RJ, Van Kruiningen HJ, Thayer WR, Merkal RS, Coutu JA** (1984): Possible role of mycobacteria in inflammatory bowel disease. I. An unclassified Mycobacterium species isolated from patients with Crohn's disease. *Digest Dis Sci.*, **29(12)**, 1073–1079.
23. **Clutterbuck R, Powles R, Millar J, Catovsky D** (2000): Interleukin-6 and other gp130-dependent cytokines selectively inhibit proliferation of macrophage lineage hemopoietic progenitor cells. *Exp Hematol.*, **28**, 1120–1128.
24. **Collins DM, Gabric DM, Lisle GE** (1990): Identification of two groups of Mycobacterium paratuberculosis strains by restriction endonuclease analysis and DNA hybridization. *J Clin Microbiol.*, **28(7)**, 1591–1596.
25. **Collins MT, Kenefick KB, Sockett DC, Lambrecht RS, McDonald J, Jorgensen JB** (1990): Enhanced radiometric detection of Mycobacterium paratuberculosis by using filter-concentrated bovine fecal specimens. *J Clin Microbiol.*, **28(11)**, 2514–2519.
26. **Colmeiro A** (2008): *Personal communication*, Manager of Business Development, CZ Veterinaria, S.A., Pontevedra, Spain.
27. **Conner JG, Eckersall PD, Wiseman A, Aitchison TC, Douglas TA** (1998): Bovine acute phase response following turpentine injection. *Res Vet Sci.*, **44**, 82–88.

28. **Corpa JM, Pérez V, Sánchez MA, García Marín JF** (2000): Control of paratuberculosis (Johne's disease) in goats by vaccination of adult animals. *Vet Rec.*, **146**, 195–196.
29. **Coşkun A, Şen İ** (2012): Haematological, Biochemical and Coagulation Changes in Calves with Endotoxemia. *Agric J.*, **7(1)**, 37-41.
30. **Coyne DW** (2011): Hecpidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *Kidney Int.*, **80 (3)**, 240-244.
31. **Cray C** (2008): *Evaluation of the acute phase response to inflammation in mammals*. Proceedings Georgia on My Mind, Georgia, USA, 89-92
32. **Cray C, Zaias J, Altman NH** (2009): Acute phase response in animals: A review. *Comparative Med.*, **59(6)**, 517-526.
33. **De Silva K, Begg D, Whittington R** (2011): The interleukin 10 response in ovine Johne's disease. *Vet Immunol Immunop.*, **139**, 10–16.
34. **Denis M, Ghadirian E** (1993): IL-10 neutralization augments mouse resistance to systemic Mycobacterium avium infections. *J Immunol.*, **151**, 5425–5430.
35. **Deuren M, Kroot JJC, Swinkels DW** (2009): Time-course analysis of serum hepcidin, iron and cytokines in a C282Y homozygous patient with Schnitzler's syndrome treated with IL-1 receptor antagonist. *Haematologica.*, **94 (9)**, 1297-1300.
36. **Dimareli-Malli Z, Samarineanu M, Sarca M, Zintzaras E, Sarris K, Tsitsamis S** (2004): Statistical evaluation of ELISA methods for testing caprine paratuberculosis. *Journal of Applied Research in Veterinary Medicine.*, **2(1)**, 10-16.
37. **Dubeuf JP, Morand-Fehr P, Rubino R** (2004): Situation, changes and future of goat industry around the world. *Small Ruminant Res.*, **51**, 165-173.
38. **Eamens GJ, Walker DM, Porter NS, Fell SA** (2007): Pooled faecal culture for the detection of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in goats. *Aust Vet J.*, **85(6)**, 243–251.
39. **Eamens GJ, Whittington RJ, Marsh IB, Turner MJ, Saunders V, Kemsley PD, Rayward D** (2000): Comparative sensitivity of various faecal

- culture methods and ELISA in dairy cattle herds with endemic Johne's disease. *Vet Microbiol.*, **77(3/4)**, 357–367.
40. **Eckburg PB, Relman DA** (2007): The role of microbes in Crohn's disease. *Clin Infect Dis.*, **44**, 254–262.
 41. **Eckersall PD** (2000): Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals. *Rev Med Vet-Toulouse.*, **151(7)**, 577-584.
 42. **Eckersall PD** (2004): The time is right for acute phase protein assays. *Vet J.*, **168**, 3-5.
 43. **Eckersall PD, Bell R** (2010): Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet J.*, **185**, 23–27.
 44. **El-Deeb WM** (2013): Clinicobiochemical investigations of gangrenous mastitis in does: immunological responses and oxidative stress biomarkers. *J Zhejiang Univ-Sc B.*, **14**, 33–39.
 45. **Falzacappa MVV, Muckenthaler MU** (2005): Hepcidin: iron-hormone and anti-microbial peptide. *Gene.*, **364**, 37–44.
 46. **Fasulkov I, Karadaev M, Vasilev N, Urumova V, Mircheva T** (2014): Determination of plasma fibrinogen and haptoglobin, hematological and blood biochemical changes in Bulgarian local goats with experimentally induced *Staphylococcus aureus* mastitis. *Turk J Vet Anim Sci.*, **38**, 439-444.
 47. **Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR** (1989): Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med.*, **170**, 2081–2095.
 48. **Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A** (1991): IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol.*, **147**, 3815–3822.
 49. **Fodstad FH, Gunnarsson E** (1979): Post-mortem examination in the diagnosis of Johne's disease in goats. *Acta Vet Scand.*, **20**, 157–167.
 50. **Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, Vulpe CD, Mckie AT, Trinder D, Anderson GJ** (2002): Hepsidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology.*, **123**, 835–844.

51. **Fry MM, Liggett JL, Baek SJ** (2004): Molecular cloning and expression of canine hepcidin. *Vet Clin Path.*, **33(4)**, 223-227.
52. **Fujimoto M, Serada S, Mihara M, Uchiyama Y, Yoshida H, Koike N, Ohsugi Y, Nishikawa T, Ripley B, Kimura A, Kishimoto T, Naka T** (2008): Interleukin-6 blockade suppresses autoimmune arthritis in mice by the inhibition of inflammatory Th17 responses. *Arthritis Rheum.*, **58**, 3710–3719.
53. **Ganz T** (2009): Iron in innate immunity: starve the invaders. *Curr Opin Immunol.*, **21**, 63–67.
54. **Gezon HM, Bither HD, Gibbs HC, Acker EJ, Hanson LA, Thompson JK, Jorgenson RD** (1988): Identification and control of paratuberculosis in a large goat herd. *Am J Vet Res.*, **49(11)**, 1817–1823.
55. **Gonzalez FHD, Tacles F, Martinez-Subiela S, Tvarijonaviciute A, Soler L, Ceron JJ** (2008): Acute phase protein response in goats. *J Vet Diagn Invest.*, **20**, 580–584.
56. **Goudswaard J** (1971): Studies on the incidence of *Mycobacterium johnei* in the organs of experimentally infected goats. *Netherlands Journal of Veterinary Sciences.*, **4**, 65–75.
57. **Grant IR** (2006): *Mycobacterium avium* ssp. paratuberculosis in foods: current evidence and potential consequences. *Int J Dairy Technol.*, **59(2)**, 112–117.
58. **Grant IR, Ball HJ, Rowe MT** (1999): Effect of higher pasteurization temperatures, and longer holding times at 72 degrees C, on the inactivation of *Mycobacterium paratuberculosis* in milk. *Lett Appl Microbiol.*, **28(6)**, 461–465.
59. **Grant IR, Rowe MT, Dundee L, Hitchings E** (2001): *Mycobacterium avium* ssp. paratuberculosis: its incidence, heat resistance and detection in milk and dairy products. *Int J Dairy Technol.*, **54(1)**, 2–13.
60. **Greig A, Stevenson K, Henderson D, Perez V, Hughes V, Pavlik I, Hines II ME, McKendrick I, Sharp JM** (1999): Epidemiological study of paratuberculosis in wild rabbits in Scotland. *J Clin Microbiol.*, **37**, 1746–1751.

61. **Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ** (2005): Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ-Sc A.*, **6B(11)**, 1045-1056.
62. **Gumber S, Eamens G, Whittington RJ** (2006): Evaluation of a Pourquier ELISA kit in relation to agar gel immunodiffusion (AGID) test for assessment of the humoral immune response in sheep and goats with and without Mycobacterium paratuberculosis infection. *Vet Microbiol.*, **115(1/3)**, 91–101.
63. **Hajimohammadi A, Nazifi S, Ansari-Lari M, Khoshmanzar MR, Bigdeli SM** (2013): Identifying relationships among acute phase proteins (haptoglobin, serum amyloid A, fibrinogen, ceruloplasmin) and clinical findings in dairy calf diarrhea. *Comp Clin Pathol.*, **22(2)**, 227-232.
64. **Hakioğlu F** (1968): Bir koyunda tespit edilen paratüberküloz vak'ası (ilk tebliğ). *Pendik Vet Kontrol ve Araşt Enst Derg.*, **1(2)**, 144-145.
65. **Harding HP** (1957): Experimental infection with Mycobacterium johnei: the histopathology of infection in experimental goats. *J Comp Pathol.*, **67**, 37–52.
66. **Harris NB, Barletta RG** (2001): Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in veterinary medicine. *Clin Microbiol Rev.*, **14(3)**, 489–512.
67. **Hawkey C, Hart MC** (1988): An analysis of the incidence of hyperfibrinogenaemia in birds with bacterial infections. *Avian Pathol.*, **17**, 427-432.
68. **Heinonen M, Orro T, Kokkonen T, Munsterhjelm C, Peltoniemi O, Valros A** (2010): Tail biting induces a strong acute phase response and tail-end inflammation in finishing pigs. *Vet J.*, **184**, 303–307.
69. **Heller MC, Johns JL** (2015): Acute phase proteins in healthy goats: establishment of reference intervals. *J Vet Diagn Invest.*, **27(2)**, 177-181.
70. **Hermon-Taylor J, Bull T** (2002): Crohn's disease caused by Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis: a public health tragedy whose resolution is long overdue. *J Med Microbiol.*, **51(1)**, 3–6.
71. **Hermon-Taylor J, Bull TJ, Sheridan JM, Cheng J, Stellakis ML, Sumar N** (2000): Causation of Crohn's disease by Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis. *Can J Gastroenterol.*, **14(6)**, 521–539.

72. **Hesketh JB, Mackintosh CG, GriffIn JFT** (1994): Development of a diagnostic blood test for tuberculosis in alpacas (*Lama paces*). *New Zeal Vet J.*, **42**, **3**, 104-109.
73. **Hines II ME, Stabel JR, Sweeney RW, Griffin F, Talaat AM, Bakker D, Benedictus G, Davis WC, de Lisle GW, Gardner IA, Juste RA, Kapur V, Koets A, McNair J, Pruitt G, Whitlock RH** (2007): Experimental challenge models for Johne's disease: a review and proposed international guidelines. *Vet Microbiol.*, **122**(3/4), 197–222.
74. **Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, Kashiwamura S, Nakajima K, Koyama K, Iwamatsu A, Tsunasawa S, Sakiyama F, Matsui H, Takahara Y, Taniguchi T, Kishimoto T** (1986): Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature.*, **324**, 73–76.
75. **Hirvonen J** (2000): *Hirvonen's thesis on acute phase response in dairy cattle*, Ed: Pyörälä S, University of Helsinki Faculty of Veterinary Medicine Publications, Helsinki, p: 7-67.
76. **Holstad G, Sigurdardottir O, Valheim M, Storset A, Olsen L, Halldorsdottir S, Dønne B, Fredriksen B** (2003): Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis—a review of present research in Norway. *Acta Vet Scand.*, **44**(3/4), 269–272.
77. **Hutchinson LJ, Weinstock D, Byler LI** (2004): Case report-management of paratuberculosis in a dairy goat herd. *Bovine Pr.*, **38**(2), 142–146.
78. **Ishihara K, Hirano T** (2002): IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth F R.*, **13**, 357–368.
79. **Jacobs M, Brown N, Allie N, Gulert R, Ryffel B** (2000): Increased resistance to mycobacterial infection in the absence of interleukin-10. *Immunology.*, **100**, 494–501.
80. **Jacobsen S, Jensen JC, Frei S, Jensen AL, Thoefner MB** (2005): Use of serum amyloid A and other acute phase reactants to monitor the inflammatory response after castration in horses: a field study. *Equine Vet J.*, **37**, **6**, 552-556.

81. **Jeber ZKH, Mohdjin Z, Jesse FF, Saharee AA, Sabri J, Yusoff R, Wahid H** (2016): Influence of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection on level of acute phase proteins in goats. *BMC Vet Res.*, **12(48)**, 1-5.
82. **Johne HA, Frothingham L** (1895): Ein eigenthümlicher Fall von Tuberculose beim Rind. *Deut Z Tier Verg Pathol.*, **21**, 438–454, 1895.
83. **Jones SA, Scheller J, Rose-John S** (2011): Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest.*, **121**, 3375–3383.
84. **Joosten SA, Ottenhoff TH** (2008): Human CD4 and CD8 regulatory T cells in infectious diseases and vaccination. *Hum Immunol.*, **69**, 760-770.
85. **Kakuschke A, Pröfrock D, Prange A** (2012): C-reactive protein in blood plasma and serum samples of harbor seals (*Phoca vitulina*). *Mar Mammal Sci.*, **29, 2**, 1-10.
86. **Kali A, Charles MVP, Seetharam RSK** (2015): Hepcidin-A novel biomarker with changing trends. *Pharmacogn Rev.*, **9(17)**, 35-40.
87. **Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML** (2008): *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 6th edition. Saunders, Philadelphia, USA.
88. **Kato GJ** (2009): Haptoglobin halts hemoglobin's havoc. *J Clin Invest.*, **119, 8**, 2140–2142.
89. **Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, van der Hoeven H, Swinkels D** (2005): Timecourse analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood.*, **106**, 1864-1866.
90. **Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW** (2008): Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica.*, **93**, 90–97.
91. **Khalifeh MS, Stabel JR** (2004): Upregulation of transforming growth factor-beta and interleukin-10 in cows with clinical Johne's disease. *Vet Immunol Immunop.*, **99**, 39-46.
92. **Kishimoto T** (2005): Interleukin-6: From basic science to medicine-40 years in immunology. *Annu Rev Immunol.*, **23**, 1-21.
93. **Krause A, Neitz S, Magert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K** (2000): LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett.*, **480**, 147–150.

94. **Kulaksiz H, Fein E, Redecker P, Stremmel W, Adler G, Cetin Y** (2008): Pancreatic beta-cells express hepcidin, an iron-uptake regulatory peptide. *J Endocrinol.*, **197**, 241-249.
95. **Kulaksiz H, Theilig F, Bachmann S, Gehrke SG, Rost D, Janetzko A, Cetin Y, Stremmel W** (2005): The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney. *J Endocrinol.*, **184**, 361-370.
96. **Kumar R, Prasad MC, Paliwal OP** (1988): Paratuberculosis in goats—a retrospective study. *Indian Vet J.*, **65**, 582-584.
97. **Kushner I** (1982): The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci.*, **82**, **389**, 39-48.
98. **Kushner I, Mackiewicz A** (1993): *The acute phase response: An overview*. Ed(s): Mackiewicz A, Kushner I, Baumann H, Acute phase proteins: molecular biology, biochemistry, and clinical applications, CRC Press, Florida, USA, p:3-20.
99. **Laftah AH, Ramesh B, Simpson RJ, Solanky N, Bahram S, Schumann K, Debnam ES, Sari SKS** (2004): Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice. *Blood.*, **103**, 3940–3944.
100. **Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E** (2005): Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *P Natl Acad Sci USA.*, **102**, 1906-10.
101. **Lei L, Hostetter JM** (2007): Limited phenotypic and functional maturation of bovine monocyte-derived dendritic cells following Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis infection in vitro. *Vet Immunol Immunop.*, **120**, 177-186.
102. **Levi ML** (1948): Experimental study of Johne's disease in goats. *J Comp Pathol.*, **58**, 38–63.
103. **Luig M, Kluger MA, Goerke B, Meyer M, Nosko A, Yan I, Scheller J, Mittrücker HW, Rose-John S, Stahl RAK, Panzer U, M. Steinmetz OM** (2015): Inflammation-induced IL-6 functions as a natural brake on macrophages and limits GN. *J Am Soc Nephrol.*, **26**, 1-11.

104. **Lybeck KR, Løvoll M, Johansen TB, Olsen I, Storset AK, Valheim M** (2013): Intestinal strictures, fibrous adhesions and high local interleukin-10 levels in goats infected naturally with *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. *J Comp Pathol.*, **148**, 157-172.
105. **Lybeck KR, Storset AK, Dønne B, Valheim M, Olsen I** (2011): Faecal shedding detected earlier than immune responses in goats naturally infected with *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. *Res Vet Sci.*, **91**, 32–39.
106. **Lybeck KR, Storset AK, Olsen I** (2009): Neutralization of interleukin-10 from CD14+ monocytes enhances gamma interferon production in peripheral blood mononuclear cells from *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*-infected Goats. *Clin Vaccine Immunol.*, **16(7)**, 1003-1011.
107. **Maden M, Ozturk AS, Bulbul A, Avci GE, Yazar E** (2012): Acute-phase proteins, oxidative stress, and enzyme activities of blood serum and peritoneal fluid in cattle with abomasal displacement. *J Vet Intern Med.*, **26**, 1470–1475.
108. **Mangan PR, Harrington LE, O’Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, Hatton RD, Wahl SM, Schoeb TR, Weaver CT** (2006): Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature.*, **441**, 231–234.
109. **Manning EJB, Cushing HF, Hietala S, Wolf CB** (2007): Impact of *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection on serologic surveillance for Johne’s disease in goats. *J Vet Diagn Invest.*, **19(2)**, 187–190.
110. **Manning EJB, Steinberg H, Krebs V, Collins MT** (2003): Diagnostic testing patterns of natural *Mycobacterium paratuberculosis* infection in pygmy goats. *Can J Vet Res.*, **67**, 213–218.
111. **Marques F, Falcao AM, Sousa JC, Coppola G, Geschwind D, Sousa N, Correia-Neves M, Palha JA** (2009): Altered iron metabolism is part of the choroid plexus response to peripheral inflammation. *Endocrinology.*, **150**, 2822–2828.
112. **Maynard CL, Weaver CT** (2008): Diversity in the contribution of interleukin-10 to T cell-mediated immune regulation. *Immunol Rev.*, **226**, 219–233.

113. **McFadyean J, Sheather AL** (1916): Johne's disease: the experimental transmission of the disease to cattle, sheep and goats with notes regarding the occurrence of natural cases in sheep and goats. *J Comp Pathol Therap.*, **29**, 62–94.
114. **McQueen DS, Russell EG** (1979): Culture of Mycobacterium paratuberculosis from bovine foetuses. *Aust Vet J.*, **55**, 203-204.
115. **Merle U, Fein E, Gehrke SG, Stremmel W, Kulaksiz H** (2007): The iron regulatory peptide hepcidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation. *Endocrinology.*, **148**, 2663–2668.
116. **Mills KH** (2004): Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection?. *Nat Rev Immunol.*, **4**, 841-855.
117. **Milner AR, Mack WN, Coates KJ** (1989): A modified ELISA for the detection of goats infected with Mycobacterium paratuberculosis. *Aust Vet J.*, **66(9)**, 305–306.
118. **Mocellin S, Marincola F, Riccardo Rossi C, Nitti D, Lise M** (2004): The multifaceted relationship between IL-10 and adaptive immunity: putting together the pieces of a puzzle. *Cytokine Growth F R.*, **15**, 61–76.
119. **Molina A, Morera L, Llanes D** (1991): Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies against Mycobacterium paratuberculosis in goats. *Am J Vet Res.*, **52(6)**, 863–868.
120. **Molina CJ, Anguiano A, Ferrer O, Serrano E, Uceda A** (1993): Use of an enzyme-linked immunosorbent assay for serodiagnosis of clinical paratuberculosis in goats. Study by western blotting of false-positive reactions. *Rev Sci Tech OIE.*, **12(2)**, 629-638.
121. **Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A** (2001): Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol.*, **19**, 683–765.
122. **Moshage H** (1997): Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol.*, **181**, 257-266.
123. **Munjal SK, Boehmer J, Beyerbach M, Strutzberg-Minder K, Homuth M** (2004): Evaluation of a LAM ELISA for diagnosis of paratuberculosis in sheep and goats. *Vet Microbiol.*, **103(1)**, 107-114.

124. **Munjal SK, Tripathi BN, Paliwal OP** (2005): Progressive immunopathological changes during early stages of experimental infection of goats with *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis. *Vet Pathol.*, **42(4)**, 427–436.
125. **Murata H, Shimada N, Yoshioka M** (2004): Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet J.*, **168**, 28–40.
126. **Murray PJ, Wang L, Onufryk C, Tepper RI, Young RA** (1997): T cell-derived IL-10 antagonizes macrophage function in mycobacterial infection. *J Immunol.*, **158**, 315–321.
127. **Nakamatsu M, Fujimoto V, Satoh H** (1968): The pathological study of paratuberculosis in goats centered around the formation of remote lesions. *Jpn J Vet Res.*, **16**, 103–119.
128. **National Research Council Committee on Diagnosis and Control of Johne's Disease** (2003): *Diagnosis and Control of Johne's Disease*. National Academies Press, Washington DC, p: 244.
129. **Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T** (2004): IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.*, **113(9)**, 1271-1276.
130. **Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T** (2003): Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.*, **101(7)**, 2461-2463.
131. **Neurath MF, Finotto S** (2011): IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer. *Cytokine Growth F R.*, **22**, 83–89.
132. **Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S** (2002): The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest.*, **110**, 1037–1044.
133. **Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Kahn A, Vaulont S** (2002): Hepcidin, a new iron regulatory peptide. *Blood Cell Mol Dis.*, **29**, 327–335.

134. **O'Garra A, Barrat FJ, Castro AG, Vicari A, Hawrylowicz C** (2008): Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease. *Immunol Rev.*, **223**, 114–131.
135. **O'Garra A, Murphy KM** (2009): From IL-10 to IL-12: how pathogens and their products stimulate APCs to induce T(H)1 development. *Nat Immunol.*, **10**, 929–932.
136. **O'Garra A, Vieira P** (2007): T(H)1 cells control themselves by producing interleukin-10. *Nat Rev Immunol.*, **7**, 425–428.
137. **O'Reilly CE, O'Connor L, Anderson W, Harvey P, Grant IR, Donaghy J, Rowe M, O'Mahony P** (2004): Surveillance of bulk raw and commercially pasteurized cows' milk from approved Irish liquidmilk pasteurization plants to determine the incidence of Mycobacterium paratuberculosis. *Appl Environ Microb.*, **70(9)**, 5138–5144.
138. **Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T** (2001): Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem.*, **276**, 7806–7810.
139. **Park SJ, Nakagawa T, Kitamura H, Atsumi T, Kamon H, Sawa S, Kamimura D, Ueda N, Iwakura Y, Ishihara K, Murakami M, Hirano T** (2004): IL-6 regulates in vivo dendritic cell differentiation through STAT3 activation. *J Immunol.*, **173**, 3844–3854.
140. **Patterson DSP, Allen WM** (1972): Chronic mycobacterial enteritis in ruminants as a model of Crohn's disease. *Proc Roy Soc Med.*, **65(11)**, 998–1001.
141. **Perez de Val B, Nofrarias M, Lopez-Soria S, Garrido JM, Vordermeier HM, Villarreal-Ramos B, Martin M, Puentes E, Juste RA, Domingo M** (2012): Effects of vaccination against paratuberculosis on tuberculosis in goats: diagnostic interferences and cross-protection. *BMC Vet Res.*, **8**, 191.
142. **Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PMH** (2004): Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet Res.*, **35**, 163-187.
143. **Piccione G, Casella S, Giannetto C, Giudice E, Fazio F** (2012): Utility of acute phase proteins as biomarkers of transport stress in ewes. *Small Ruminant Res.*, **107**, 167-171.

144. **Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD** (2007): *Veterinary Medicine. A textbook of the diseases of cattle, horse, sheep, pigs and goats*, 10th Ed, Saunders Elsevier, Edinburgh.
145. **Rajukumar K, Tripathi BN, Kurade NP, Parihar NS** (2001): An enzyme-linked immunosorbent assay using immunoaffinity-purified antigen in the diagnosis of caprine paratuberculosis and its comparison with conventional ELISAs. *Vet Res Commun.*, **25(7)**, 539–553.
146. **Ridell, M** (1977): Studies on corynebacterial precipitinogens common to mycobacteria, nocardiae and rhodochrous. *Int Arch Aller A Imm.*, **55**, 468–475.
147. **Riedy MC, Stewart CC** (1992): Inhibitory role of interleukin-6 in macrophage proliferation. *J Leukocyte Biol.*, **52**, 125–127.
148. **Ris DR, Hamel KL, Weaver AM** (1988): Natural transmission of Johne's disease to feral goats. *New Zealand Veterinary Journal.*, **36**, 98–99.
149. **Rose-John S, Neurath MF** (2004): IL-6 trans-signaling: The heat is on. *Immunity.*, **20**, 2–4.
150. **Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA** (2006): Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: Role in inflammation and cancer. *J Leukocyte Biol.*, **80**, 227–236.
151. **Rossi G, Nigro G, Tattoli I, Vincenzetti S, Mariani P, Magia GE, Renzonia G, Taccinid E, Bernardini ML** (2009) Adhesion molecules and cytokine profile in ileal tissue of sheep infected with *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis. *Microbes Infect.*, **11**, 698-706.
152. **Rothel JS, Jones SL, Corner LA, COX JC, Wood PR** (1990): A sandwich enzyme immunoassay for bovine interferon-gamma and its use for the detection of tuberculosis in cattle. *Aust Vet J.*, **67(4)**, 134–137.
153. **Saegusa K, Yotsumoto S, Kato S, Aramaki Y** (2007): Phosphatidylinositol 3-kinase-mediated regulation of IL-10 and IL-12 production in macrophages stimulated with CpG oligodeoxynucleotide. *Mol Immunol.*, **44(6)**, 1323-1330.
154. **Sahinduran S, Albay MK, Karakurum MC, Ozmen O, Kale M** (2016): Investigation of some cytokines, acute phase proteins and hepcidin levels

- before and after treatment in dogs with parvoviral gastroenteritis. *Pak Vet J.*, **36(4)**, 487-492.
155. **Saini PK, Weber DW** (1991): Application of acute phase reactants during antemortem and post-mortem meat inspection. *J Am Vet Med Assoc.*, **198**, 1898-1901.
 156. **Salgado M, Kruze J, Collins MT** (2007): Diagnosis of paratuberculosis by fecal culture and ELISA on milk and serum samples in two types of Chilean dairy goat herds. *J Vet Diagn Invest.*, **19(1)**, 99–102.
 157. **Salgado M, Manning EJB, Collins MT** (2005): Performance of a Johne's disease enzyme linked immunosorbent assay adapted for milk samples from goats. *J Vet Diagn Invest.*, **17(4)**, 350–354.
 158. **Saraiva M, O'Garra A** (2010): The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol.*, **10**, 170-181.
 159. **Saxegaard F** (1990): Experimental infection of calves with an apparently specific goat-pathogenic strain of *Mycobacterium paratuberculosis*. *J Comp Pathol.*, **102**, 149–156.
 160. **Saxegaard F, Fodstad FH** (1985): Control of paratuberculosis (Johne's disease) in goats by vaccination. *Vet Rec.*, **116**, 439–441.
 161. **Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S** (2011): The pro- and antiinflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta.*, **1813**, 878–888.
 162. **Schjins VECJ, Horzinek MC** (2009): *Cytokines in veterinary medicine (Veteriner hekimliğinde sitokinler)*. Çeviren: Türütoğlu H, Avki S. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Burdur, s: 1-7.
 163. **Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Gabay C, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Jones G, Kvien TK, Murakami M, Nishimoto N, Smolen JS** (2013): Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis.*, **72**, 583–589.

164. **Schroeder C, Seeliger F, Gaede W, Ganter M** (2001): Diagnosis, epidemiology, signs and pathology of paratuberculosis in a goat herd in Germany. *Tierärztl Prax.*, **29(1)**, 19–26.
165. **Segalés J, Vicente J, Luján L, Toussaint MJM, Gruys E, Gortázar C** (2005): Systemic AA-amyloidosis in a European wild boar (*Sus scrofa*) suffering from generalized tuberculosis. *J Vet Med A.*, **52**, 135–137.
166. **Seiser PE, Duffy LK, McGuire AD, Roby DD, Golet GH, Litzow MA** (2000): Comparison of Pigeon Guillemot, *Cephus columba*, blood parameters from oiled and unoled areas of Alaska eight years after the Exxon Valdez oil spill. *Mar Pollut Bull.*, **40(2)**, 152-164.
167. **Senturk S, Metcitoglu Z, Ulgen M, Borum E, Temizel E, Kasap S** (2009): Evaluation of serum iron and iron binding capacity in cows with paratuberculosis. *Tierärztl Prax G N.*, **37(6)**, 375-378.
168. **Serada S, Fujimoto M, Mihara M, Koike N, Ohsugi Y, Nomura S, Yoshida H, Nishikawa T, Terabe F, Ohkawara T, Takahashi T, Ripley B, Kimura A, Kishimoto T, Naka T** (2008): IL-6 blockade inhibits the induction of myelin antigen-specific Th17 cells and Th1 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *P Natl Acad Sci USA.*, **105**, 9041–9046.
169. **Sezginer Rİ** (1928): Sığırların paratüberkülozu. *Ehli hayvanlarda intani hastalıklar.*, **II**, 252-259.
170. **Sherman DM, Gezon HM** (1980): Comparison of agar gel immunodiffusion and fecal culture for identification of goats with paratuberculosis. *J Am Vet Med Assoc.*, **177**, 1208–1211.
171. **Sigurdðardóttir ÓG, Bakke-McKellep AM, Djønnø B, Evensen Ø** (2005): *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis enters the small intestinal mucosa of goat kids in areas with and without peyer's patches as demonstrated with the everted sleeve method. *Comp Immunol Microb.*, **28(3)**, 223–230.
172. **Slocombe RF** (1982): Combined streptomycin-isoniazid-rifampin therapy in the treatment of Johne's disease in a goat. *Can Vet J.*, **23**, 160–163.

173. **Smeed JA, Watkins CA, Rhind SM, Hopkins J** (2007): Differential cytokine gene expression profiles in the three pathological forms of sheep paratuberculosis. *BMC Vet Res.*, **3**, 18.
174. **Smith MC, Sherman DM** (2009): *Goat Medicine*, 2nd edition, Wiley-Blackwell, Singapore, p: 419-427.
175. **Socket DC, Carr DJ, Collins MT** (1992): Evaluation of conventional and radiometric fecal culture and a commercial DNA probe for diagnosis of Mycobacterium paratuberculosis infection in cattle. *Can J Vet Res.*, **56(2)**, 148–153.
176. **Stehman SM** (1996): Paratuberculosis in small ruminants, deer and south american camelids, *Vet Clin N Am-Food A.*, **12(2)**, 441–455.
177. **Stehman SM** (2000): *Advances in identifying and controlling paratuberculosis*. Proceedings of the 7th International Conference on Goats. International Goat Association, Tours, France, p: 273–277.
178. **Stewart DJ, Vaughan JA, Stiles PL, Noske PJ, Tizard MLV, Prowse SJ, Michalski WP, Butler KL, Jones SL** (2006): A long-term study in Angora goats experimentally infected with Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis: clinical disease, faecal culture and immunological studies. *Vet Microbiol.*, **113(1-2)**, 13–24.
179. **Storset AK, Hasvold HJ, Valheim M, Brun-Hansen H, Berntsen ,G Whist SK, Djøgne B, Press CM, Holstad G, Larsen HJ** (2001): Subclinical paratuberculosis in goats following experimental infection: an immunological and microbiological study. *Vet Immunol Immunop.*, **80(3-4)**, 271–287.
180. **Sukumaran A, Venkatraman A, Jacob M** (2012): Inflammation-induced effects on iron-related proteins in splenic macrophages and the liver in mice. *Blood Cell Mol Dis.*, **49**, 11–19.
181. **Taga T, Kishimoto T** (1997): Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annu Rev Immunol.*, **15**, 797–819.
182. **Tajik J, Nazifi S, Heidari M, Babazadeh M** (2012): Serum concentrations of haptoglobin and serum amyloid A in water buffaloes (*Bubalus bubalis*) with abomasal ulcer. *Vet Res Forum.*, **3, 3**, 209–212.

183. **Tamarin R, Landau M** (1961): Congenital and uterine infection with *Mycobacterium johnei* in sheep. *Refuah Vet.*, **18**, 43–44.
184. **Theurl I, Mattle V, Seifert M, Mariani M, Marth C, Weiss G** (2006): Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease, *Blood.*, **107**, 4142–4148.
185. **Theurl I, Theurl M, Seifert M, Mair S, Nairz M, Rumpold H, Zoller H, Bellmann-Weiler R, Niederegger H, Talasz H, Weiss G** (2008): Autocrine formation of hepcidin induces iron retention in human monocytes. *Blood.*, **111**, 2392-2399.
186. **Thomas GW** (1983): Paratuberculosis in a large goat herd. *Vet Rec.*, **113**, 464–466.
187. **Thoresen OF, Olsaker I** (1994): Distribution and hybridization patterns of the insertion element IS900 in clinical isolates of *Mycobacterium paratuberculosis*. *Vet Microbiol.*, **40**, 293–303.
188. **Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW** (1994): Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: Induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood.*, **83**, 113–118.
189. **Trinchieri G** (2007): Interleukin-10 production by effector T cells: Th1 cells show self control. *J Exp Med.*, **204**, 239–243.
190. **Twort FW, Ingram GL** (1913): *A monograph on Johne's disease*. Baillière, Tindall and Cox, London.
191. **Ulich TR, Guo KZ, Remick D, del Castillo J, Yin SM** (1991): Endotoxin-induced cytokine gene expression in vivo. III. IL-6 mRNA and serum protein expression and the in vivo hematologic effects of IL-6. *J Immunol.*, **146**, 2316–2323.
192. **Ulich TR, Yin S, Guo K, Yi ES, Remick D, del Castillo J** (1991): Intratracheal injection of endotoxin and cytokines. II. Interleukin-6 and transforming growth factor beta inhibit acute inflammation. *Am J Pathol.*, **138**, 1097–1101.

193. **Ulutas B, Tan T, Ulutas P, Bayramli G** (2011): Haptoglobin and serum amyloid A responses in cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *Acta Sci Vet.*, **39**, **3**, 973.
194. **Valheim M, Storset AK, Aleksersen M, Brun-Hansen H, Press CMcL** (2002): Lesions in subclinical paratuberculosis of goats are associated with persistent gut-associated lymphoid tissue. *J Comp Pathol.*, **127**(2-3), 194–202.
195. **Van Metre DC, Tyler JW, Stehman SM** (2000): Diagnosis of enteric disease in small ruminants. *Vet Clin N Am-Food A.*, **16**(1), 87–115.
196. **Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B** (2006): TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity.*, **24**, 179–189.
197. **Weiss DJ, Evanson OA, Moritz A, Deng MQ, Abrahamsen MS** (2002): Differential responses of bovine macrophages to *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis and *Mycobacterium avium* subsp. avium. *Infect Immun.*, **70**(10), 5556-5561.
198. **Wessling-Resnick M** (2010): Iron Homeostasis and the Inflammatory Response. *Annu Rev Nutr.*, **30**, 105–122.
199. **Whitlock RH, Sweeney RW, Fyock T, McAdams S** (2005): *Johne's disease: the effect of feeding monensin to reduce the bioburden of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in neonatal calves.* Proceedings of the 109th Annual Meeting of the United States Animal Health Association, Pennsylvania, USA, pp: 121–122.
200. **Whittington RJ, Eamens GJ, Cousins DV** (2003): Specificity of absorbed ELISA and agar gel immuno-diffusion tests for paratuberculosis in goats with observations about use of these tests in infected goats. *Aust Vet J.*, **81**(1/2), 71–75.
201. **Whittington RJ, Marsh I, McAllister S, Turner MJ, Marshall DJ, Fraser CA** (1999): Evaluation of modified BACTEC 12B radiometric medium and solid media for culture of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis from sheep. *J Clin Microbiol.*, **37**, 1077–1083.

202. **Whittington RJ, Marshall DJ, Nicholls PJ, Marsh IB, Reddacliff LA** (2004): Survival and dormancy of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in the environment. *Appl Environ Microb.*, **70(5)**, 2989–3004.
203. **Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei XF, Achong MK** (1998): IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest.*, **101**, 311–320.
204. **Yamamoto M, Yoshizaki K, Kishimoto T, Ito H** (2000): IL-6 is required for the development of Th1 cell-mediated murine colitis. *J Immunol.*, **164**, 4878–4882.
205. **Zahinuddin M, Sinha RP** (1984): Effects of antituberculosis agents on *Mycobacterium johnei* in infected goats. *Indian Vet J.*, **61**, 574–577.
206. **Zhou L, Ivanov II, Spolski R, Min R, Shenderov K, Egawa T, Levy DE, Leonard WJ, Littman DR** (2007): IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol.*, **8**, 967–974.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: Necmettin Sarp SEVGİSUNAR

Doğum Yeri ve Yılı: Polatlı/1987

Medeni Hali: Bekar

Yabancı Dili: İngilizce

Uyruğu: T.C.

Telefon No: +90 507 256 33 62

E-posta: sarpsevgisunar@mehmetakif.edu.tr

İletişim Adresi: Armağan İlci Mahallesi 11006 Sokak

No: 15/1 BURDUR

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl): Polatlı Anadolu Lisesi (2001-2005)

Lisans: Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2005-2011)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl (Mesleki Deneyim):

1. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (2011-Halen Çalışmakta)

