

T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BURDUR İLİNDE SIĞIR, KOYUN ve KEÇİLERDE
PARATÜBERKÜLOZ SEROPREVALANSI**

Veteriner Hekim Adem ÇELİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Danışman
Prof. Dr. Hülya TÜRÜTOĞLU**

Bu araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0238-YL-14 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2015

KABUL ve ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Veteriner Hekim Adem ÇELİK tarafından *Prof. Dr. Hülya TÜRÜTOĞLU* yönetiminde hazırlanan “*Burdur İlinde Sığır, Koyun ve Keçilerde Paratüberküloz Seroprevalansı*” başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından *Veteriner Mikrobiyoloji* Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak kabul edilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

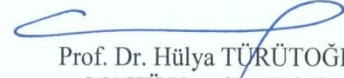
Tez Savunma Tarihi 03/06/2015



Prof. Dr. Mehmet KALE
MAKÜ Veteriner Fakültesi
Viroloji Anabilim Dalı
Jüri Başkan



Doç. Dr. Dilek ÖZTÜRK
MAKÜ Veteriner Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi



Prof. Dr. Hülya TÜRÜTOĞLU
MAKÜ Veteriner Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

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'nun **22 / 06 / 2015** tarih ve **...17...** sayılı kararı ile kabul edilmiştir.



Prof. Dr. M. Doğa TEMİZSOYLU

Müdür

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

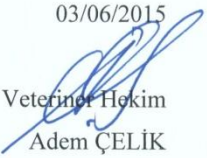
Tez projesi kapsamındaki çalıŐmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ğretim üyelerinden başta Doç. Dr. Dilek ÖZTÜRK olmak üzere Prof. Dr. Leyla GÜLER ve Yard. Doç. Dr. Faruk PEHLİVANOĞLU'na, Mikrobiyoloji Anabilim Dalında görevli Arş. Gör. Ezgi ŐABABOĐLU ve Biyolog Mehmet KAYA'ya; zaman ayırarak verilerin istatistiksel analizlerini gerçekleŐtiren Yard. Doç. Dr. Cevat SİPAHI'ye; danıŐmanım Prof. Dr. Hülya TÜRÜTOĞLU'na ve aileme teŐekkürlerimi sunarım.



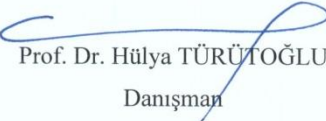
BEYAN

“Burdur İlinde Sığır, Koyun ve Keçilerde Paratüberküloz Seroprevalansı” 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 olmadığı beyan ederim.

03/06/2015


Veteriner Hekim
Adem ÇELİK

ONAY


Prof. Dr. Hülya TÜRÜTOĞLU
Danışman

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	<i>i</i>
KABUL ve ONAY	<i>ii</i>
TEŞEKKÜR	<i>iii</i>
BEYAN	<i>iv</i>
İÇİNDEKİLER	<i>v-vi</i>
ŞEKİLLER DİZİNİ	<i>vii</i>
TABLolar DİZİNİ	<i>viii</i>
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	<i>ix</i>
TÜRKÇE ÖZET	<i>x-xi</i>
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	<i>xii-xiii</i>
1. GİRİŞ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3-17
2.1. Etiyoloji	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Patogenez	5
2.4. Klinik Belirtiler ve Patoloji	5
2.5. Teşhis	6
2.5.1. Nekropsi	7
2.5.2. Bakteriyoskopi	7
2.5.3. Bakteriyolojik Kültür	8
2.5.4. PZR	9
2.5.5. Serolojik Testler	9
2.5.6. Hücresel Bağışıklık Testleri	10
2.6. Paratüberkülozun Dünyadaki Durumu	11
2.7. Paratüberkülozun Türkiye'deki Durumu	15
2.8. Koruma ve Kontrol	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18-22
3.1. Çalışma Planı	18

3.2. Kan Serumu Örnekleri	18
3.3. ELİZA	20
3.3.1. Testin Uygulanması	20
3.3.2. Testin Geçerlilik Kontrolü	21
3.3.3. Örnek Sonuçlarının Hesaplanması ve Değerlendirilmesi	21
3.4. Veri Analizleri	22
3.4.1. Olgu Tanımları	22
3.4.2. Görünen Prevalansın Hesaplanması	22
3.4.3. Gerçek Prevalansın Hesaplanması	22
3.4.4. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23-28
4.1. Klinik Bulgular	23
4.2. ELİZA Sonuçları	23
4.3. Görünen ve Gerçek Prevalans Sonuçları	27
5. TARTIŞMA	29-36
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	37
7. KAYNAKLAR	38-48
8. ÖZGEÇMİŞ	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil numarası ve başlığı	Sayfa
3.1. <i>Map</i> 'e karşı gelişen antikorları araştırmada kullanılan ELİZA kiti	20
4.1. Kan serumu örneklerinin ELİZA sonuçları	23



TABLolar DİZİNİ

Tablo numarası ve başlığı	Sayfa
Tablo 3.1. Sığır kan örneklerinin alındığı merkezler ile sürü ve örnek sayıları	19
Tablo 3.2. Koyun kan örneklerinin alındığı merkezler ile sürü ve örnek sayıları	19
Tablo 3.3. Keçi kan örneklerinin alındığı merkezler ile sürü ve örnek sayıları	19
Tablo 3.4. Kan örneklerinin alındığı hayvanların yaşları ile sürü büyüklüklerinin dağılımı.	20
Tablo 4.1. Burdur ilinde paratüberküloz yönünden incelenen sığır, koyun ve keçi sürüleri ile kan serumu örneklerinin sonuçları	24
Tablo 4.2. Burdur ilinde paratüberküloz yönünden incelenen sığır, koyun ve keçi sürülerindeki pozitif hayvan sayı ve oranları	25
Tablo 4.3. Burdur ilinde paratüberküloz hastalığının sığır, koyun ve keçilerde yaşa göre dağılımı	25
Tablo 4.4. Burdur ilinde paratüberküloz hastalığının sığır, koyun ve keçilerde ırka göre dağılımı	26
Tablo 4.5. Burdur ilinde paratüberküloz hastalığının sığır, koyun ve keçilerde sürü büyüklüğüne göre dağılımı	26
Tablo 4.6. Burdur ilinde sığır, koyun ve keçilerde görünen ve gerçek bireysel paratüberküloz prevalansı	27
Tablo 4.7. Burdur ilinde sığırlarda görünen ve gerçek bireysel, sürü-içi ve sürüler-arası paratüberküloz prevalansı	28
Tablo 4.8. Burdur ilinde koyunlarda görünen ve gerçek bireysel, sürü-içi ve sürüler-arası paratüberküloz prevalansı	28
Tablo 4.9. Burdur ilinde keçilerde görünen ve gerçek bireysel, sürü-içi ve sürüler-arası paratüberküloz prevalansı	28

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CFU	koloni oluşturan birim
DNA	deoksiribonükleik asit
ELİZA	enzyme-linked immunosorbent assay
g	gram
GA	güven aralığı
IS	insersiyon sekansı
\log_{10}	bir sayının 10 tabanına göre logaritması
M	molar
<i>Map</i>	<i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i>
μ l	mikrolitre
μ m	mikrometre
mm	milimetre
nm	nanometre
N	negatif
NK	negatif kontrol
OD	optikal dansite
p	istatistiksel olarak anlamlılığının derecesi
P	pozitif
PK	pozitif kontrol
PZR	polimeraz zincir reaksiyonu
% P	pozitiflik yüzdesi
SPSS	statistical package for social sciences
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu

T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Yüksek Lisans Tezi

Burdur İlinde Sığır, Koyun ve Keçilerde Paratüberküloz Seroprevalansı

Veteriner Hekim
Adem ÇELİK
Veteriner Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez danışmanı
Prof. Dr. Hülya TÜRÜTOĞLU

BURDUR-2015

ÖZET

Paratüberküloz, ruminantların *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Map*) tarafından oluşturulan kronik enfeksiyöz bir hastalığıdır. Granülomatoz bir enteritis ile karakterize enfeksiyon, et ve süt veriminde önemli kayıplara yol açar. Paratüberküloz teşhisinde bakteriyel kültür altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak hastalığın başlangıç evrelerinde etkenin gaita veya sütle çıkarılmaması ya da aralıklı olarak çıkarılması nedeniyle bu yöntem ile gerçek enfekte hayvanların teşhis edilemediği bildirilmiştir. Bu nedenle *Map*'e karşı gelişen antikorları ortaya koymak amacıyla serolojik testlerden yararlanılmaktadır. ELİZA testi, serolojik teşhis amacıyla en yaygın kullanılan yöntemlerden birisidir. Bu test kolay ve tekrarlanabilir olması, sonuçların objektif yorumlanabilmesi, çok sayıda örneğin topluca değerlendirilmesine olanak tanınması ve diğer testlere kıyasla ucuz olması gibi avantajlara sahiptir.

Bu çalışma ile Burdur ilinde sığır, koyun ve keçi sürülerinde tesadüfi örnekleme ile seçilen 2 yaş ve üzerindeki hayvanlardan alınan kan serumu örneklerinde ELİZA ile *Map*'e karşı gelişen antikorların varlığı araştırılarak, hastalığın görünen ve gerçek seroprevalansının tespit edilmesi amaçlandı. Bu amaçla; 150 sığır, 150 koyun ve 150 keçiden olmak üzere toplam 450 kan serum örneği alındı ve ticari bir ELİZA kiti (Paracheck®2) yardımıyla hastalığın bireysel, sürü-içi ve sürüler-arası seroprevalans oranları saptandı. Bireysel, sürü-içi ve sürüler-

arası görünen ve gerçek seroprevalans değerleri sığırlarda sırasıyla % 8 - % 8.9, % 17.1 - % 20.4, % 46.7 - % 57.8; koyunlarda % 48 - >% 100, % 48 - >% 100, % 100 - >%100; keçilerde ise % 24 - % 35.9, % 25.7 - % 38.6, % 93.3 - >%100 olarak hesaplandı. Sürü bazında paratüberküloz dağılımı bakımından sığır ve keçilerde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$), koyunlarda anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Paratüberkülozun sığır, koyun ve keçilerde ırka göre dağılımının istatistiksel açıdan fark oluşturmadığı; ancak istatistiksel açıdan önemli olmasa da yaş ve sürü büyüklüğü arttıkça hastalığın görülme oranının yükseldiğı tespit edildi ($p>0.05$).

Sonuç olarak, bu çalışma Burdur ilinde sığır ve özellikle koyun/keçi paratüberkülozunun yaygın olduğunu ve enfekte hayvan ve/veya sürü oranını azaltmak için çok sayıda tedbirin alınması gerektiğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: ELİZA, Keçi, Koyun, Paratüberküloz, Sığır

**MEHMET AKİF ERSOY UNIVERSITY
INSTITUTE of HEALTH SCIENCE**

Master of Science Thesis

**Seroprevalence of Paratuberculosis in Cattle, Sheep and Goats in Burdur
Province**

**Name and Surname:
Adem ÇELİK, DVM**

Department of Veterinary Microbiology

**Supervisor:
Prof. Dr. Hülya TÜRÜTOĞLU**

BURDUR-2015

ABSTRACT

Paratuberculosis is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Map*) in ruminants, and characterized by granulomateous enteritis which causes large losses in milk and meat production. Bacteriological culture method is accepted as a golden standard for diagnosis of paratuberculosis. But it was stated that this method can be insufficient to diagnose the real infected animals because the bacteria have never or intermittently shed in milk or feces by infected animals at the onset of the infection. Thus, serological tests are used to detect antibodies to *Map*. ELISA is one of the serological tests used commonly for serological diagnosis of the infection and have several advantages, such as easy to perform, allowing objective evaluation of results and testing many samples at the same time, and being cheaper than other tests.

In this study, it was aimed to investigate the presence of antibodies to *Map* by ELISA in blood serum samples obtained from animals of at least 2 years of age selected by random sampling method in cattle, sheep and goat herds in Burdur province, and to determine the apparent and true animal, within-herd and between-herds seroprevalence of disease. For this purpose, a total of 450 blood serum samples were collected from 150 cattle, 150 sheep and 150 goats, and the individual animal, within-herd and between-herds seroprevalance of the disease were determined by

using a commercial ELISA kit (Paracheck[®]2). The apparent and true seroprevalance based on the individual animal, within-herd and between-herds were calculated as 8 % - 8.9 %, 17.1 % - 20.4 %, 46.7 % - 57.8 % in cattle; 48 % - >100 %, 48 % - >100 %, 100% - >100 % in sheep; and 24 % - 35.9 %, 25.7 % - 38.6 %, 93.3 % - >100 % in goats, respectively. While a statistically significant difference was not found on the distribution of paratuberculosis on herd basis in cattle and goats ($p>0.05$), an important difference was found among sheep ($p<0.05$). The distribution of disease according to cattle, sheep and goat breeds was not statistically important, but although it was not statistically significant, an increase in the infection rate was recorded with rising in age of the animals and size of the herd ($p>0.05$).

As conclusion, this study indicated that cattle and especially sheep/goat paratuberculosis were widespread in Burdur province and many measures were needed to reduce the rate of infected animal and/or herds.

Key words: Cattle, ELISA, Goat, Paratuberculosis, Sheep

1. GİRİŞ

Paratüberküloz, evcil ve yabani ruminantların *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (*Map*) tarafından oluşturulan ve kronik enfeksiyöz granülomatoz enteritis ile karakterize bir hastalıdır (4, 9, 42, 70, 100). Paratüberküloz, dünyada yüksek prevalansa sahip olan ve et ve süt verimi açısından önemli ekonomik kayıplara yol açan endemik seyirli bir enfeksiyondur (34, 66, 70). Son zamanlarda paratüberküloz hastalığının ilgi çekmesinin nedenlerinden birisi de insanların Crohn hastalığı ile arasında yakın bir ilişkinin tespit edilmesidir (6, 10, 63). Etkenin dışkıının yanı sıra enfekte hayvanların sütleriyle de atıldığı tespit edilmiş ve enfekte hayvanların süt ve süt ürünlerinin insanlar için potansiyel bir bulaşma kaynağı olabileceği ileri sürülmüştür (6, 20, 30).

Paratüberküloz teşhisi genel olarak klinik hastalığın teşhisi ve subklinik enfeksiyonun tespiti olarak iki kısımda incelenebilir (66). Klinik olarak şüpheli bir hayvanda hastalığın teşhisi; gaitadan hazırlanan frotilerin direk mikroskopisi, gaita ve dokudan kültür, gaita veya dokuyu kullanan moleküler teknikler, serolojik testler, nekropsi ve histopatolojik teknikler gibi laboratuvar testleri ile yapılabilir (34, 66, 70). Subklinik enfeksiyonun teşhisi ise serolojik testler ile spesifik antikorların tespiti, dışkı veya nekropside alınan dokularda etkenin izole edilmesi ve hücresel yanıtın ortaya konulmasıyla yapılmaktadır (34, 66).

Paratüberküloz teşhisinde bakteriyel kültür yoluyla mikroorganizmanın identifiye edilmesi altın standart olarak kabul edilir. Ancak hastalığın başlangıç evrelerinde etkenin çıkarılmaması veya aralıklı olarak çıkarılması yanında kültür protokollerinin yetersiz kalması gibi nedenlere bağlı olarak, gerçek enfekte hayvanların teşhisinde bu yöntemin her zaman doğru sonuca götürmediği de bilinmektedir (6, 34). Bu nedenle *Map*'e karşı gelişen antikorları ortaya koymak amacıyla serolojik testlerden yararlanılmaktadır. Serolojik teşhis amacıyla en yaygın kullanılan yöntemlerden birisi olan ELİZA testi; kolay ve tekrarlanabilir olması, sonuçların objektif yorumlanabilmesi, çoklu örneğin birlikte değerlendirilebilme olasılığının bulunması ve diğer testlere oranla ucuz olması gibi avantajlara sahiptir (34, 66).

Paratüberkülozun birçok ülkede sığır (18, 24, 28, 63, 89, 99), koyun (16, 49, 65, 72, 79) ve keçilerde (59, 65, 77) yaygın görüldüğü bildirilmiştir. Türkiye’de ise hastalığının prevalansı konusunda yapılmış az sayıda araştırma mevcuttur. Özellikle sığırlara yönelik farklı bölgelerde yapılmış bu araştırmalarda (5, 20, 56, 68, 93), bireysel prevalansın % 2.3 ile % 6.2, sürü prevalansının ise % 41.6 ile % 58.3 arasında olduğu bildirilmiştir. Burdur ilinde paratüberküloz hastalığının sığırlarda varlığını ortaya koyan sadece bir araştırma mevcuttur (68). Türkiye’de koyun ve keçilerde hastalığın varlığı uzun süreden beri bilinmektedir (3, 40, 47, 101). Kars ilinde koyunlarda 2014 yılında yapılan bir seroprevalans araştırması (15) dışında, diğer bölgelerde koyunlarda hastalığın prevalansına yönelik bir veri bulunmamaktadır. Keçilerde ise paratüberkülozun prevalansı konusunda bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma ile Burdur ilinde sığır, koyun ve keçi sürülerinde tesadüfî örnekleme ile seçilen 2 yaş ve üzerindeki hayvanlardan alınan kan serumu örneklerinde ELİZA ile *Map*’e karşı gelişen antikorların varlığı araştırılarak, hastalığın görünen ve gerçek seroprevalansının tespit edilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Paratüberküloz; evcil ve yabani ruminantların zayıflama, ishal gibi bulgularla seyreden ve bağırsaklar ile bölgesel lenf düğümlerinin granülatöz yangısı ile karakterize bulaşıcı kronik bir hastalıdır. Birçok ülkede yaygın olarak görülen bu enfeksiyöz hastalık, et ve süt veriminde önemli kayıplara neden olmaktadır (4, 42, 70, 100).

2.1. Etiyoloji

İlk kez 1895 yılında Johne ve Frothingham tarafından saptanan hastalığın etkeni önceleri *Mycobacterium johnei* ve *M. paratuberculosis* olarak isimlendirilmiştir. Son yıllarda ise hastalığın etkeni, *M. avium*'un bir alt türü olarak ve *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Map*) şeklinde sınıflandırılmaktadır (4, 66, 100). Genetik olarak *M. avium*'a benzer (>% 99) bulunan etken, memelilerin tüberküloz kompleksindeki patojenik mikobakteriler (*M. tuberculosis* ve *M. bovis*) ve insanlardaki lepranın etkeni olan *M. leprae*'dan farklıdır (4, 70, 100). Bakteriyi *M. avium*'dan ayıran genetik özelliği, insersiyon sekansı olarak tanımlanan (IS900) kısa bir DNA elementinin çok sayıda kopyasının varlığıdır. Bu nedenle etkenin klinik örneklerde tespiti veya kültürlerde identifikasyonu genellikle IS900 varlığına dayandırılarak yapılmaktadır (34, 66, 96).

Mycobacterium avium subsp. *paratuberculosis*; küçük (0,5x1,5 mikron), kısa ve kalın çomakçıklar şeklinde, hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, Gram pozitif ve aside dirençli bir bakteridir. Bakterinin en ayırıcı özelliği, *in vitro* gelişimi için ekzojen mikobaktine bağımlılığıdır. Mikobaktin, mikobakteriler tarafından oluşturulan demir taşıyan bir kimyasal olup, bakterinin çoğalması için gereklidir (4, 70, 100).

2.2. Epidemiyoloji

Hastalığın epidemiyolojisi konusundaki çalışmalar sığırlarda yapılmış olmasına rağmen, enfeksiyonun şekli ve yayılmasının diğer türlerde de benzer olduğu tahmin edilmektedir (70). Doğal koşullar altında bulaşma, kontamine olmuş

çevreden *Map*'in ağız yoluyla alınması suretiyle olur ve enfekte hayvanların sürüye katılmasından sonra bulaşma devam eder (4, 66, 100). *Map*'in süt ile çıkarıldığı da bildirilmektedir (66, 70). Buzağular genellikle erken yaşlarda enfekte hayvanların dışkıları ile atılan etkeni ağız yoluyla alarak enfekte olurlar (70, 98). Buzağular uterusu, doğum sonrası dışkı veya kolostrum vasıtasıyla oral yolla enfekte olmalarına rağmen klinik belirtiler 2 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (28). Bir aylıktan küçük buzağuların enfeksiyona daha duyarlı oldukları ve yaşamlarının daha ileri dönemlerinde enfekte olan hayvanlara oranla bu hayvanlarda hastalığın klinik formunun daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (70). Paratüberkülozun inkübasyon süresi uzun ve değişkendir. Klinik olarak hastalık, 2 yaşın altındaki sığırlarda nadiren görülür (66, 70). Ancak hastalığın bazı hayvanlarda klinik belirtiler ve görünür kayıplar olmaksızın subklinik bir formda seyretmesi de olasıdır (4, 28, 70). İlk kez sığırlarda, sonra koyun ve daha sonra da keçilerde varlığı gösterilen hastalık at, domuz, geyik, alpaka ve son zamanlarda tavşan, kakım, tilki ve gelinciklerde de rapor edilmiştir (6, 9, 37, 66).

Ruminant paratüberkülozu ile insanların Crohn hastalığı arasında yakın bir ilişkinin tespit edilmesi, son zamanlarda paratüberküloz hastalığının daha çok ilgi çekmesine yol açmıştır (63, 70). Crohn hastalarının ince bağırsaklarındaki histopatolojik bulguların paratüberküloza büyük benzerlik gösterdiği ve vakaların çoğunda paratüberküloz hastalığının etkeni olan *Map* izole edildiği bildirilmesine rağmen, *Map*'in hastalığın oluşumundaki rolü kesin olarak ortaya konulamamıştır (6, 10, 70). Etkenin enfekte hayvanların dışkısının yanı sıra sütleriyle de atıldığı tespit edilmiş ve enfekte hayvanların süt ve süt ürünlerinin insanlar için potansiyel bir bulaşma kaynağı olabileceği ileri sürülmüştür (6, 20, 30).

Klinik olarak hasta veya asemptomatik hayvanlar enfeksiyonun ana kaynağıdır. Bulaşma enfekte hayvanların kolostrumu/ sütü veya gaita ile kontamine olmuş mera ve içme suyu aracılığıyla ağız yolundan gerçekleşir (6, 29, 34, 66). Bazı araştırmacılar (6, 34, 53, 87, 98), plasenta ve sperma ile vertikal bulaşmanın da olabileceğine dikkat çekmektedir. Enfeksiyonun yayılmasında kalabalık ahırlar, kötü hijyenik koşullar ve toprağın asidik yapıda ve/veya ıslak olması gibi faktörler etkili olmaktadır. *Map*'in uygun koşullarda çevrede bir yıldan daha fazla canlı kalabileceği bildirilmiştir (70). Aslında her yerde bulunabilen bir mikroorganizma olan *Map*,

olumsuz çevre koşullarına oldukça dirençlidir ve bu durum hastalığın yayılmasında önemli bir risk oluşturur (6, 29, 34).

2.3. Patogenez

M. avium subsp. *paratuberculosis* hücre içi bir patojendir ve enterik lezyonlardan hücresel reaksiyonlar sorumludur. Etkenler sindirim yoluyla alındıktan sonra, özellikle Peyer plaklarında bulunan makrofajlar tarafından fagosite edilir ve canlılıklarını ve çoğalmalarını bu hücrelerin içinde sürdürürler. Hastalık ilerledikçe, lamina propria ve submukozada belirgin olarak lenfosit ve makrofaj birikir ve immün yanıt ile ilişkili granümatöz reaksiyonlar gelişir. Bağırsak duvarı ve bölgesel lenf yumrularındaki makrofajlar çok sayıda mikobakteri içerir. Gelişen enteropati, plazma proteinlerinde kayba, gıda ve su emiliminin bozulmasına neden olur (70).

2.4. Klinik Belirtiler ve Patoloji

Klinik belirtiler, çoğu ruminant türünde enfeksiyonun uzamış bir subklinik fazını takiben gelişir. Etkilenen sığırlarda klinik belirtiler 2 yaşından önce genellikle görülmez. Hastalık klinik olarak erişkin koyun ve keçilerde görülür. Sığırlarda en öne çıkan klinik belirti, başlangıçta aralıklı, fakat sonradan devamlı bir hal alan ishaldir. İştahta bir azalma olmamasına rağmen ilerleyen bir kilo kaybı vardır ve hastalanmış hayvanlar teşhis edildikten sonra nadiren bir yıl kadar yaşar. Koyun ve keçilerde, ishal daha az belirgindir ve bazen olmayabilir. Bazı enfekte geyiklerde, hızlı bir kilo kaybı vardır ve ishal başlamasından sonraki bir iki hafta içinde aniden ölüm şekillenir. Diğer türlerde, ishal bulgusu olmadan aylar süren aşırı bir zayıflık gelişebilir (4, 70, 100).

Sığırlarda en karakteristik makroskopik lezyon, bağırsak duvarındaki kalınlaşmadır. Bağırsağın farklı yerlerinde, etkilenen mukoza kıvrımlı bir hal alır. Bununla birlikte, klinik bulgular ile nekrops bulguları arasında doğrusal bir ilişki olmayabilir (34). Bağırsak duvarı, çekildiği zaman kaybolmayan 5-8 mm'lik çok sayıda kıvrımların varlığından dolayı beyin gibi gözükür (4, 34, 63, 70). Bu kıvrımlar, spesifik immunopatolojik forma göre değişen sayılarda asit-fast basilleri

içeren makrofajlar ile epiteloid ve dev hücrelerin infiltrasyonu sonucu barsak duvarının kalınlaşmasına bağlıdır (34). Ayrıca, lenf kanallarında genişleme ile birlikte mesenterik ve ileosekal lenf yumrularında lenfadenomegali ve ödem vardır. Makrofajlar; subkapsüler sinus, trabeküller ve afferent lenfatik kanallarını tıkararak bağırsak lenf akımını yavaşlatır. İntestinal kanal dışında lezyonlar nadir olmakla birlikte, ilerlemiş olgularda karaciğerde hasar, aortta atherosklerosis, miyoatrofi, zayıflama, vücut yağlarında atrofi, renal enfarktüs, ödem, vücut boşluklarında seröz eksudat ve anemi görülebilir (34, 66, 70). Bağırsak mukozasının kalınlaşması koyunlarda daha az belirgin olup, bölgesel lenf yumrularında nekroz ve peynirleşme bulunabilir. Geyiklerde de koyunlardakine benzer lezyonlar görülebilir (70).

2.5. Teşhis

Paratüberküloz teşhisinde bakteriyel kültür yoluyla mikroorganizmanın identifiye edilmesi altın standart olarak kabul edilir. Ancak hastalığın başlangıç evrelerinde etkenin çıkarılmaması veya aralıklı olarak çıkarılması yanında kültür protokollerinin yetersiz kalması gibi nedenlere bağlı olarak, gerçek enfekte hayvanların teşhisinde bu yöntemin her zaman doğru sonuca götürmediği de bilinmektedir (6, 34). Bu nedenle diğer olası teşhis testlerinin de dikkate alınmasında yarar vardır. Diğer teşhis yöntemleri arasında; klinik belirtilerin gözlenmesi, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi moleküler teknikler ile etken DNA'sının identifikasyonu, konakçının humoral [enzyme-linked immunosorbent assay (ELİZA), komplement fikzasyon, agar jel immunodifüzyon gibi testler] veya hücresel (alerjik deri testi, gama interferon testi gibi) immun yanıtının saptanması ve mikroskobik lezyonların histopatolojik yoldan tanımlanması sayılabilir (6, 41, 66, 70).

Paratüberküloz teşhisinde kullanılan testlerin sensitivite ve spesifiteleri, incelenen hayvanların yaşına ve hastalığın evresine göre değişiklik gösterebildiği için tanıda bir kısıtlama veya hata gibi sorunlarla karşılaşılabilir (24, 34). Klinik belirtilerin ciddiyetine ve teşhis olasılığına göre; paratüberkülozun gizli, subklinik, klinik ve ilerlemiş olmak üzere 4 evreye ayrılabilceği belirtilmiştir (6, 34). Paratüberkülozun teşhisi genel olarak klinik hastalığın teşhisi ve subklinik

enfeksiyonun tespiti olarak iki kısımda incelenebilir (66). Klinik olarak şüpheli bir hayvanda hastalığın teşhisi; gaitadan hazırlanan frotilerin direk mikroskopisi, gaita ve dokudan kültür, gaita veya dokuyu kullanan moleküler teknikler, serolojik testler, nekropsi ve histopatolojik teknikler gibi laboratuvar testleri ile yapılabilir (34, 66, 70). Subklinik enfeksiyonun teşhisi ise serolojik testler ile spesifik antikorların tespiti, dışkı veya nekropside alınan dokularda etkenin izole edilmesi ve hücresel yanıtın ortaya konulmasıyla yapılmaktadır (34, 66). Subklinik dönemdeki ineklerin gaita yoluyla etkeni çıkarmalarına göre düşük (<10 CFU/g), orta (10-50 CFU/g) ve yüksek (> 50 CFU/g) fekal saçıcılar diye alt gruplara ayrılabilceği ileri sürülmüştür (19).

2.5.1. Nekropsi

Bağırsak mukozasında özellikle ileum mukozasının son kısmı patognomonik bir bulgu olarak kalınlaşmış ve kıvrımlı bir hal almıştır. Mesenterik lenf yumruları genellikle büyümüş ve ödemlidir. Etkilenmiş mukozadan ve lenf yumrularının kesit yüzünden hazırlanan preparatlar Ziehl-Neelsen yöntemiyle boyanarak asit-fast bakteriler yönünden mikroskopik olarak incelenebilir. Ancak asit-fast bakteriler tüm olgularda bulunmayabilir. Bu nedenle, bağırsak duvarının farklı yerlerinden alınan örnekler ile mesenterik lenf yumrusu örneklerinin histolojik muayenesi teyit için gereklidir (4, 34, 63).

2.5.2 Bakteriyoskopi

Gaita veya intestinal mukozadan hazırlanan ve Ziehl-Neelsen yöntemiyle boyanan preparatlarda küçük (0.5-1.5 µm) ve kümeler halinde asit-fast basillerin görülmesi ile teşhis yapılabilir. Basit, hızlı ve ucuz olması bu yöntemin avantajı olmasına karşın, gaita, kolostrum ve süt örneklerinde düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olması ve diğer mikobakteri türleri arasında ayırımın yapılamaması dezavantajları arasındadır. Özellikle gözle görülen lezyonlara sahip ileosekal valf veya intestinal lenf yumrularından hazırlanan frotiler veya doku kesitlerinde, lezyonda mevcut makrofajlar içinde belirgin olarak boyanmış 10-20 basil grubunun gözlenmesi paratüberküloz yönünden oldukça anlamlıdır (4, 34, 66).

2.5.3. Bakteriyolojik Kùltür

Enfeksiyonun kesin teŖhisini sağlayan bakteriyolojik kùltürün teknik olarak zor ve zaman alıcı bir iŖlem olmasına rağmen, yanlış pozitif sonuç vermeyen ve %100 spesifiteye sahip olan tek test olduğu belirtilmiŖtir (66). Kùltür için gaita, kolostrum, sùt ve bağırsak mukozasından alınan kazıntı örneğinden yararlanılabileceği açıklanmıŖtır (34, 66). Gaita kùltürünün canlı hayvanlarda paratüberküloz teŖhisi için mevcut en iyi test olduğu, hastalığın ileri dönemlerinde olan hayvanların çoğunu saptayabilirken enfeksiyonun baŖlangıç dönemlerinde çok az hayvanı teŖhis edebileceği belirtilmiŖtir (94). Klinik belirtiler geliŖmeden 6 ay önce veya daha fazla süre içinde olan enfekte hayvanları teŖhis edebileceği, ancak klinik dönemde sensitivitesinin % 100'e ulaŖtıęı rapor edilmiŖtir (94).

Kullanılan besiyeri ve örnek iŖleme protokollerine göre deęiŖen birçok kùltür yöntemi mevcuttur ve *Map*'in kùltürü daima mikobaktin J ilave edilen özel besiyeri kullanılarak yapılır (34, 66). Fekal ve intestinal doku örneklerinde bulunan diğer bakteri ve mantarlar *Map*'in üremesini baskılayabileceği için örnekler dekontaminasyon iŖlemine tabi tutulmaktadır (66). İzolasyonda Herrold'un mikobaktinli yumurta sarılı besiyeri, Dubos'un modifiye besiyeri, modifiye Middlebrook 7H10, BACTEC 12B, Middlebrook 7H9, 7H10 ve 7H11 besiyeri ile mikobaktin içeren veya içermeyen Löwenstein–Jensen besiyeri gibi besiyerleri kullanılabilir (34, 66). Katı besiyerinde *Map*'in geleneksel kùltüründe kullanılan 2 temel yöntem bulunmaktadır. Birincisi dekontaminasyon için okzalik asit ve NaOH, üretme için Löwenstein–Jensen besiyerinin, ikincisi ise dekontaminasyon için hexadecylpyridinium chloride, üretme için Herrold'un yumurta sarılı besiyerinin kullanıldığı yöntemlerdir (66). Sığır kökenli izolatların, mikobaktin içeren her iki besiyerinden (Löwenstein–Jensen ve Herrold'un yumurta sarılı besiyeri) özellikle Herrold'un yumurta sarılı besiyerinde daha iyi geliŖtięi bildirilmesine rağmen, bazı suŖların Löwenstein–Jensen ve Middlebrook besiyerlerinde daha iyi üredikleri de gösterilmiŖtir (21).

Kùltür iŖlemlerinin dezavantajı; olası çevresel kuruma ve kimyasal dekontaminasyon ile canlı bakteri sayısında azalmaya bağlı olarak uzun inkübasyon süresi gerektirmesidir. (34, 66, 100). Nitekim besiyeri üzerinde *Map* kolonilerinin

inokülasyondan 5 haftadan 6 aya kadar olan süre içinde herhangi bir zaman aralığında görülebileceği (34, 66) ve rutin dekontaminasyon protokollerinin gaita ve dokularda bulunan *Map* sayısında sırasıyla yaklaşık 2.7 log₁₀ ve 3.1 log₁₀ azalmaya yol açacağı belirtilmiştir (75). Ayrıca spesifitesi % 100 olmasına rağmen, klinik örneklerde bakteriyel kültür pozitif olduğu zaman üreyen bakterileri tanımlama için genellikle moleküler yöntemlere ihtiyaç duyulacağı da açıklanmıştır (96).

2.5.4. PZR

Kolostrum, süt, gaita, jejunal veya ileosekal lenf yumruları ile ileum veya jejunumdan alınan dokular gibi örneklerde *Map*'i saptamaya ve kültür sonrası elde edilen bakteriyel izolatları hızlı bir şekilde tanımlama için DNA problemleri geliştirilmiş ve *Map* ile diğer mikobakterileri birbirinden ayırmak için kullanılmıştır (14, 66, 81). *Map* genomunda 15-20 kopya halinde mevcut ve 1,451 baz çiftine sahip olan IS900 insersiyon sekansının karakterize edilmesi sonucunda, PZR tekniği ile bakteriyel DNA'nın çok az miktarda olsa bile spesifik tanımlama mümkün olmuştur (34, 66, 86, 96). Moravkova ve ark. (58) uyguladıkları IS900, IS901 ve IS1245 ile *dnaJ* geni gibi eş zamanlı amplifiye olan sekansları kullandıkları multipleks PZR ile *Map* ile diğer *M. avium* alt türlerinin (*M. avium* subsp. *hominissuis*, *M. avium* subsp. *avium* ve *M. avium* subsp. *silvaticum*) ayırmalarını yapmışlardır.

PZR tekniklerinin oldukça pahalı olmasının yanı sıra uygulanma sırasında oluşabilecek kontaminasyon nedeniyle yanlış pozitif veya örneklerde bulunabilecek bazı maddelerin Taq polimeraz enzimi üzerinde inhibitör etkisinden dolayı yanlış negatif sonuç elde etme olasılığının bulunduğu dikkat çekilmiştir (34, 45, 58).

2.5.5. Serolojik Testler

Paratüberkülozisin kültür ile teşhisi zor, zaman alıcı ve pahalı olduğundan *Map*'e karşı gelişen antikorların varlığını ortaya koymak amacıyla ELİZA, komplement fikzasyon, agar jel immunodifüzyon gibi serolojik testlerden yararlanılmaktadır (6, 16, 70). Komplement fikzasyon testi uzun yıllardır sığırlarda

kullanılan standart bir testtir. Klinik olarak şüpheli hayvanlarda iyi çalışmasına rağmen, testin spesifitesi yeterli olmadığından popülasyonlarda genel kontrol amaçlı kullanılamayacağı bildirilmiştir (66). Basit, hızlı ve nispeten ucuz bir metot olan agar jel immunodifüzyon testinin ise enfeksiyonun başlangıç aşamalarında düşük sensitiviteye sahip olduğu, ancak ilerlemiş klinik dönemlerdeki hayvanların teşhisi için iyi bir metot olabileceği belirtilmiştir (34).

Serolojik teşhis amacıyla en yaygın kullanılan yöntemlerden birisi olan ELİZA testi; kolay ve tekrarlanabilir olması, sonuçların objektif yorumlanabilmesi, çok sayıda örneğin birlikte değerlendirilebilme olasılığının bulunması ve diğer testlere oranla ucuz olması gibi avantajlara sahiptir (34). Ayrıca anejiden dolayı, ilerlemiş evre dışındaki ve özellikle de klinik dönemde sensitivite ve spesifitesinin oldukça yüksek olması nedeniyle hastalığın prevalansının araştırılacağı sürüler için hala en iyi yöntem olduğu ileri sürülmüştür (34, 66). Woodbine ve ark. (99), *Map*'e karşı gelişen antikorların sığırların yaşı ile birlikte arttığını, Coelho ve ark. (16) ise *Map*'e karşı antikor gelişmediği için ELİZA'nın 2 yaşından daha genç olan enfekte hayvanları saptayamadığını belirtmiştir. Nielsen (62), etkenin gaita ile atılımı başlamadan önce *Map*'e karşı gelişen antikorların ELİZA ile genellikle saptandığını ve bu nedenle ELİZA'da elde edilen pozitif bir sonucun enfeksiyöz hale gelebilecek hayvanları önceden tespit etmede faydalı olacağını ileri sürmüştür. Uygun test yönteminin seçimi şartlara ve testlerin bireysel veya sürü düzeyindeki sensitivitesine bağlıdır. Genellikle sürü testi olarak tercih edilen ticari ELİZA testlerinin sensitivite ve spesifiteleri arasında farklılıklar olabileceği ve bir sürüde hastalığın farklı dönemlerinde hayvanlar da bulunabileceği için kültür, PZR ve ELİZA sonuçları arasında da uyumsuzluklar görülebileceği ileri sürülmüştür (25, 50).

2.5.6. Hücresel Bağışıklık Testleri

Bir hayvan *Map* ile temasa geldiğinde ilk olarak gecikmiş tip (Tip IV) aşırı duyarlılık reaksiyonunun geliştiği ve bu durumun intradermal test ile saptanabileceği bildirilmiştir (66). Testin sahada uygulamasının kolay olmasının yanı sıra, hücresel bağışıklığın gaita ile etkenin çıkarılmasından önce geliştiği için subklinik dönemdeki enfekte hayvanları serolojik testler ve bakteriyel kültürden daha erken teşhis

edebileceği bildirilmiştir (34). Ancak testin düşük sensitiviteye ve çapraz-reaksiyonlardan dolayı düşük spesifiteye sahip olduğu ve bu nedenle kontrol programları öncesi sadece bir başlangıç test olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (34, 66, 70).

Paratüberkülozun erken evrelerinde önemli miktarda interferon-gama salgılandığından, sublinik dönemdeki hayvanları teşhis etmede interferon-gama testinden yararlanılabilir. Spesifik antijen ile 18-36 saat'lik bir inkübasyon süresince hassas hale getirilen lenfositler tarafından üretilen interferon-gama ölçümüne dayanan bir test olan gama interferon testi, aslında sığıır tüberkülozunun teşhisi için geliştirilmiştir (66). Üretici firma tarafından paratüberkülozun teşhisinde kullanılması onaylanmayan bu testten elde edilen sonuçların yorumlanması genellikle zordur (34, 66). Ayrıca pahalı bir test olup, çapraz reaksiyonlar ile karşılaşılabilir ve sensitivitesi düşüktür. Ancak yetişkin hayvanlara bulaşmayı azaltmak için kontrol programlarında ve hastalık gelişmeden önce enfekte hayvanları ayırmada bu testten yararlanılabileceği ileri sürülmüştür (46, 71, 85).

2.6. Paratüberkülozun Dünyadaki Durumu

Sığıırlarda paratüberkülozun birçok ülkede görüldüğü bildirilmiştir (18, 24, 28, 63, 89, 99). Kanada'da mezbahada kesilen 984 sütçü sığıırın mesenterial lenf nodülleri ile ileumları toplanarak histolojik ve bakteriyolojik olarak incelenmiş ve *Map* prevalansı % 16.1 olarak belirlenmiştir. Histolojik testin bakteriyolojik metotlardan daha az duyarlı olduğu ve enfekte hayvan sayısının özellikle haziran ayında en yüksek oranda (% 42.5) saptandığı belirtilmiştir (57). Çek Cumhuriyeti'nde 131 inekten alınan süt, gaita ve çeşitli doku örnekleri *Map* yönünden incelenmiş ve hayvanların % 37.4'ünde etken izole edilmiştir. En fazla ince bağırsaklardan izolasyon yapılırken, dalak ve meme bezlerinden izolasyon yapılamamıştır. Hayvanların % 8.4'ünün gaitasında etken tespit edilmiş, ancak süt örnekleri negatif bulunmuştur. Enfeksiyon 1.6-3 yaş aralığındaki hayvanlarda en yüksek (% 42.9), 8 ve üzeri yaşlardaki hayvanlarda ise en düşük oranda (% 6.1) saptanmıştır. Ayrıca 5 aylık bir buzağının gaitasından da izolasyon yapıldığı bildirilerek, enfeksiyona 1 aydan küçük 7 hayvanda rastlandığı ve bu durumun intrauterin bulaşmaya ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (43). İspanya'da yürütülen

bir çalışmada 200 inek tank süt örneğinin IS900 PZR ile yaklaşık % 10'unda *Map* tespit edildiği bildirilmiştir (81).

Nielsen ve Toft (63), Avrupa ülkelerinde sığırlar arasında prevalansın, bazı ülkelerde en az % 3-5 olmak üzere genellikle yaklaşık % 20, sürü prevalansının ise % 50'inin üzerinde olduğunu bildirmiştir. Woodbine ve ark. (99), güney-batı İngiltere'de 114 sığır çiftliğinden toplanan 15736 kan serumunu ELİZA ile incelediklerinde % 7.1 oranında seroprevalans tespit etmiştir. İspanya'da 61069 sığırdan alınan kan serumları ticari bir ELİZA kiti ile incelenmiş ve sütçü, etçi ve karışık ırk sürülerde sırasıyla sürü prevalansı % 10.69, % 0 ve % 2.71; bireysel prevalans ise % 4.03, % 2.07 ve % 3.84 olarak saptanmıştır (24). ABD'nin Wisconsin eyaletinde 158 sığır sürüsü ve 4990 sığır kan serumunun incelendiği başka bir araştırmada (18), sürülerin % 50'si, sığırların ise % 7.29'u pozitif olarak tespit edilmiştir.

Hollanda'da 378 çiftlikten en az 3 yaşında olan 15822 inekten alınan kan serumu *Mycobacterium phlei* ekstraktı içeren bir tampon ile sulandırıldıktan sonra uygulanan ticari bir ELİZA kiti ile incelenmiş, sürülerin 207'sinde (% 55) en az bir veya daha fazla hayvanın serolojik olarak pozitif saptandığı, kullanılan testin sensitivitesi (0.3-0.4) ve spesifitesi (0.985-0.995) dikkate alınarak hastalığın bireysel ve sürü bazında gerçek prevalansının sırasıyla % 2.7-% 6.9 ve % 31-% 71 olarak bulunduğu bildirilmiştir (61). Aynı yöntemle Belçika'da 556 sürüden 2 yaş ve üzerinde olan 13317 inekten alınan kan serumları incelendiğinde, görünen bireysel, sürü-içi ve sürü prevalans değerleri sırasıyla % 0.87, % 2.9 ve % 18 olarak belirlenmiştir. Gerçek bireysel, sürü-içi ve sürü prevalans değerleri hesaplandığında bu değerlerin sırasıyla % 2, % 7 ve % 6 olduğu, sürülerin yetiştirme yönüne göre ise sürü prevalans değerlerinin sütçü, karışık ve etçi sürülerde sırasıyla % 10, % 11 ve % 3 olarak değiştiği belirlenmiştir (11).

İrlanda'da 2005 yılı boyunca 639 sürüdeki bir yaş üstü 20322 inek/boğadan alınan kan serumları ELİZA ile incelenmiş, sürü prevalansı % 21.4 olarak belirlenmiştir. Sütçü sürülerde ortalama prevalans % 31.5 iken, etçi sürülerde bu oran ortalama % 17.9 olarak saptanmıştır. Bireysel prevalans ise % 2.86, iki yaşın üzerindeki hayvanlarda ise % 3.30 olarak tespit edilmiştir (35). Almanya'da sütçü sığırlardan alınan 896 kan serumunun ELİZA ile 38'i pozitif bulunarak, hastalığın

görünen prevalansı % 4.2 olarak belirtilmiştir. Kullanılan ELİZA testinin özelliklerine dayandırılarak gerçek prevalansın % 6.7 olduğu ve pozitiflik oranının yaşlı hayvanlarda daha yüksek olduğu açıklanmıştır (22). Hindistan'ın güney-batı Bangalore bölgesinde 350 inek serumunun 53'ünde (% 15.14) ve 300 inek sütünün ise 55'inde (% 18.33) indirek ELİZA ile pozitiflik saptanmıştır (38).

Paratüberkülozun birçok ülkede koyun (16, 49, 65, 72, 79) ve keçilerde (59, 65, 77) yaygın görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca Brezilya'da koyun ve keçilerde (78), Hindistan'da koyun (84) ve keçilerde (7, 84; 86), Libya'da koyunlarda (82), ABD'nin Colorado eyaletinde yaban koyunu ve keçilerinde (97) hastalığın varlığı rapor edilmiştir. Yunanistan'ın kuzey bölgelerinde klinik olarak hastalık belirtilerini gösteren koyun ve keçilerin gaita ve sütlerinden etkenin izole edildiği bildirilmiştir (26).

Hailat ve ark (39), Ürdün'de 8 ile 24 aylık sağlıklı İvesi koyunlarının yaklaşık % 50'sinde paratüberkülozla ilgili histopatolojik lezyonların varlığına dikkat çekmişlerdir. Pakistan'da mezbahada kesilen 47 koyundan alınan kan ve doku örnekleri *Map* yönünden incelenmiş, intestinal patolojik lezyonlar hayvanların % 4.12'sinde gözlenirken, tuşe preparatların ve doku kesitlerinin asit-fast boyamalarında bağırsakların % 12.76'sında, mesenterik lenf yumrularının ise % 10.63'ünde pozitiflik saptanmış ve indirekt ELİZA ile incelenen kan serumu örneklerinin % 10.63'ü pozitif bulunmuştur. Histopatoloji ile indirek ELİZA'nın *Map* enfeksiyonunun kesin teşhisi için birlikte kullanılabilceği ileri sürülmüştür (83).

Coelho ve ark. (16), kuzey doğu Portekiz'de 2 yaşın üzerindeki 3900 koyundan alınan kan serumunu ELİZA ile incelediklerinde, hastalığın prevalansını % 3.7 olarak belirlediklerini, ancak testin sensitivite ve spesifitesini de dikkate aldıklarında gerçek prevalansın % 6.4 olduğunu ifade etmişlerdir. Sırbistan'da ELİZA ile 2000 koyun kan serumunun incelendiği bir prevalans çalışmasında, serumların 66 (% 3.3)'sı paratüberküloz yönünden pozitif saptanmıştır (92).

Keçilerde ilk olgu 1912 yılında Britanya Adalarında rapor edilmiştir (91). Takip eden yıllarda, birçok ülkede hastalığın varlığı bildirilmiştir. Keçilerde paratüberkülozun yaygın olduğu Norveç'te yapılan bir araştırmada; 51 keçi ve 4 sığır *Map* izolatları arasında restriction fragment length polymorphism (RFLP) analizi ile

genotipik bir varyasyon tespit edilmediği ve Norveç'te yaygın olan suşların hem keçi ve hem de sığırları enfekte edebileceği belirtilmiştir (23). Aynı merayı kullanan sığır, koyun ve keçiler arasında olabileceği gibi serbest dolaşan yabancı ruminatlara da enfeksiyonun bulaşabileceği belirtilmiştir (23). Keçilerin çoğunlukla sığır suşları ile enfekte olduğunu gösteren diğer araştırmaların aksine (8, 17, 21, 95), Kıbrıs'ta 88 koyundan izole edilen 4 (% 4.6) ile 104 keçiden izole edilen 15 (% 14.4) *Map* izolatının genotiplendirilmesi yapılmış ve aynı keçi sürüsünden izole edilen 3'ü (sığır suşu veya tip II) hariç 16'sının koyun suşu (tip I/III) olduğu belirtilmiştir (55).

Missouri (ABD)'de, 25 keçi sürüsünde 24 ay ve üzerinde olan hayvanlardan toplanan 629 kan serumu paratüberküloz yönünden ticari bir ELİZA kiti ile incelenmiş, sürülerin 9'unda en az bir hayvan *Map* antikoru yönünden pozitif bulunmuştur. Bireysel, sürü-içi ve sürüler-arası görünen prevalans sırasıyla % 1.9, % 2 ve % 36 olarak saptanmış, hastalığın gerçek prevalansı ise sırasıyla % 1.4, % 3 ve % 54.7 olarak hesaplanmıştır (73). Şili'deki sütçü Saanen keçilerde hastalığın varlığı, histopatoloji, bakteriyoloji, seroloji ve PZR sonuçlarına dayandırılarak ilk kez 2004 yılında bildirilmiş ve enfekte sürüden alınan 41 keçi kan serumunun 6'sında (% 14.6) ELİZA ile pozitiflik saptanmıştır (51). Aynı ülkede 2 yaşın üstündeki 383 sütçü dişi keçilerden alınan gaita örneklerinin 35'inde (% 9.1) kültür ve PZR ile pozitiflik saptandığı bildirilmiş ve özellikle kalabalık ve genel tedbirlerin uygulanmadığı sürülerde paratüberkülozun sorun olduğuna dikkat çekilmiştir (52). Suudi Arabistan'da 2610 keçinin bulunduğu 90 sürünün 18'sinde (% 20) olmak üzere 29 hayvanın (% 1.11) paratüberkülozlu olarak tespit edildiği belirtilmiştir (1).

Ocepek ve ark. (65), Slovenya'da 38469 sığır serumunun % 3.4'ünü, 12578 koyun-keçi kan serumunun ise % 3.5'ini ELİZA ile pozitif bularak, sürü prevalansını sığırlar için % 4 ve küçük ruminantlar için ise % 11.6 olarak belirlemiştir. Okuni (67), Afrika kıtasındaki ülkelerde paratüberküloz konusunda yapılan çalışmaları derlediği makalesinde, Avrupa, Asya ve Amerika kıtasında bulunan ülkelerde prevalans çalışmaları bulunmasına karşın, Afrika kıtasında sadece birkaç ülkede rapor edildiği ancak prevalansa yönelik yeterli çalışmanın olmadığını bildirmiştir.

Kuzey Tanzania'da sığır, koyun ve keçilerde antikorları teşhis edebilen ticari bir ELİZA kiti ile incelenen 192 keçi ve 191 koyun kan serumundan, sadece keçilere ait olanların 21'inde (% 10.9) pozitiflik saptandığı belirtilmiştir (60). Sığır ve keçiler

ile aynı çiftliklerde bulunan ve aynı meraları kullanan koyunlara ait serumlarının negatif olarak tespit edilmesini, kullanılan ticari ELİZA kitinin keçilere (% 65) oranla koyunlarda (% 38) daha düşük sensitiviteye sahip olmasına ve koyunları enfekte eden tip I veya S suşunun aksine özellikle sığır ve keçileri enfekte edebilen tip II veya C sığır suşunun bölgede yaygın olmasına bağlamışlardır (60). Latin Amerika ve Karayip ülkelerinde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; hastalığın prevalansı; sığırlarda bireysel ve sürü bazında sırasıyla % 16.9 ve % 75.8; koyunlarda bireysel bazda % 16; keçilerde ise bireysel ve sürü bazında % 3.7 olarak bildirilmiştir (32).

İran'da *Map* DNA'sı 144 sığır, 110 koyun ve 95 deve kanı ile 83 boğa spermasında nested PZR ile araştırılmış ve 11 sığır (% 7.64), 11 koyun (% 14.55), 7 deve (% 7.34) kanı ile 7 boğa spermasında (% 9.64) pozitiflik saptanmıştır. Bu nedenle İran'da hastalığın diğer hayvanlara ve özellikle insanlara bulaşmasında sığır, koyun ve develerin olası bir risk yaratacağı ileri sürülmüştür (48). İngiltere, Galler ve Kuzey İrlanda'da 14 koyun ve 90 keçi tank süt örneğinden yararlanılarak *Map*'in insidensinin araştırıldığı bir çalışmada (36), sütlerden etken izole edilemediği, ancak immünomagnetik separasyon sonrası uygulanan IS900 PZR ile sadece bir keçi sütünde pozitiflik saptandığı ve test edilen süt örneklerine göre insidensin % 1'in altında olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle İngiltere, Galler ve Kuzey İrlanda'da çiğ koyun ve keçi sütlerinin insanlara *Map*'in bulaştırılmasında önemli olmadığı ileri sürülmüştür (36).

2.7. Paratüberkülozun Türkiye'deki Durumu

Paratüberkülozun Türkiye'de ilk kez 1928 yılında Sezginer tarafından sığırlarda teşhis edildiği ve 1932 yılında da Akçay ve Erbil tarafından patolojisinin incelendiği belirtilmektedir (2, 3). Hastalığın varlığı koyunlarda ilk kez 1968 yılında Hakioğlu (40), keçilerde ise 1973 yılında Alibaşoğlu ve ark. (3) tarafından bildirilmiştir. Takip eden yıllarda birçok araştırmacı (3, 5, 20, 27, 31, 33, 47, 93, 101) tarafından paratüberkülozun gerek sığır, gerekse koyun ve keçilerde varlığı ortaya konularak, enfeksiyon üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

Paratüberküloz hastalığının prevalansı konusunda Türkiye'de az sayıda çalışma mevcuttur ve bu çalışmalar sığırlara yönelik olarak yapılmıştır (5, 20, 56, 68,

93). Atala ve Akçay (5), Türkiye genelinde sığırlarda paratüberkülozun prevalansını ELİZA testi ile % 4.6 olarak tespit etmiştir. Ancak Nielsen ve Toft (64), 1990-2007 yılları arasında Avrupa'da sığırlar üzerinde yapılmış çalışma sonuçlarını testlerin sensitivitelelerini dikkate alarak değerlendirdiklerinde, Türkiye'de gerçek prevalansın % 4.6 değil % 20 olacağını ileri sürmüştür. İç Anadolu bölgesinde mikro ve tüp komplement fikzasyon yöntemleri ile yapılan serolojik bir çalışmada sığırlarda seroprevalans sırasıyla % 2.3 ve % 2.7 olarak tespit edilmiştir (93). Elazığ ilinde sığırlardan alınan 500 süt örneğinin kültür ile % 3.4'ünde, PZR ile ise örneklerin % 5'inde etkenin saptandığı (20) belirtilmiştir. Batı Anadolu ve Trakya'da sığırlardan alınan 96 dışkı örneğinde PZR ile etkene spesifik DNA'ya rastlanmadığı rapor edilirken (44), Uşak ilinde 200 süt sığırından alınan gaita örneklerinin % 20'sinde, süt örneklerinin ise % 17.5'inde PZR ile pozitiflik saptandığı belirtilmiştir (102). Burdur ilinde süt sığırlarında yapılan bir çalışmada (68) hastalığın bireysel prevalansı % 6.2, sürü prevalansı ise % 58.3 olarak tespit edilmiştir. Kars ilinde sığırlarda yapılan serolojik bir çalışmada ise bireysel prevalans % 3.5, sürü prevalansı % 41.6 olarak belirlenmiştir (56). Afyon ve civarındaki çiftliklerden 4-8 yaş arasındaki 305 Holstein-Fresian sütçü sığırdan alınan kan serumu örneklerinin ELİZA ile % 31.8'inde pozitiflik saptanmıştır (12). Ülkemizde hastalığın koyunlarda prevalansının araştırıldığı bir çalışma mevcuttur (15). Kars bölgesinde 26 koyun sürüsünde 24 ay ve üzerinde olan hayvanlardan toplanan 450 kan serumu paratüberküloz yönünden ticari bir ELİZA kiti ile incelendiği bu çalışmada (15); sürülerin 15'inde en az bir hayvan *Map* antikoru yönünden pozitif bulunmuş, bireysel, sürü-içi ve sürüler-arası görünen prevalans sırasıyla % 6.2, % 10.2 ve % 57.7 saptanmış, hastalığın gerçek prevalansı ise sırasıyla % 8.3, % 14.6 ve % 90 olarak hesaplanmıştır. Trakya Bölgesinde rastgele seçilen 30 işletmedeki 2 yaş ve üzeri süt sığırlarından alınan 270 gaita örneği ile bu işletmelerin ve buldukları köylerin süt toplama tanklarından alınan 45 çiğ süt örneği real-time PZR ve nested-PZR ile incelenmiş, ancak örneklerde *Map* genomu tespit edilememiştir (69).

2.8. Koruma ve Kontrol

Hastalığın bugün için bilinen etkili bir tedavi yöntemi yoktur (6, 66, 100). Paratüberküloz hastalığının kontrol altına alınması ya da eradike edilmesi;

inkübasyon periyodunun uzun olması, çoğunlukla subklinik seyretmesi ve özellikle enfeksiyonun subklinik seyrettiği hayvanlarda doğru teşhise götüren testlerin yetersiz olması gibi nedenlerden dolayı oldukça zordur. Sığırlarda sürü bazında hastalığın kontrolü; enfekte hayvanların sürüden çıkarılmasına, hastalığın yayılmasını önleyici hijyenik önlemlerin alınmasına ve aşılamalara dayanır. Klinik bulguları gösterenler ile klinik veya laboratuvar sonuçlarına göre subklinik enfekte olduğu tespit edilen hayvanlar sürüden çıkarılır. Ayrıca sürü veya çiftlik düzeyinde subklinik enfekte hayvanlar, 6 aylık aralıklarla yapılan gaita kültürü ve PZR gibi moleküler teknikler ile etkenin tespit edilmesi veya serolojik/alerjik testler ile saptanarak sürüden ayrılmalıdır. Hastalığa karşı adjuvantlı inaktif aşılar mevcuttur ve bazı ülkelerde aşılama kontrol tedbirlerinin bir parçası olarak yer almaktadır. Sığırlarda aşılama ile klinik olgu sayısı azaltılabilir. Ancak aşılama yoluyla bir sürüden hastalığın elimine edilmesi söz konusu değildir. Ayrıca aşılı hayvanlar genellikle tüberküline duyarlı hale geleceğinden, sürü durumunun yanlış yorumlanmasına ve hastalığın daha fazla yayılmasına sebep olabilir. Aşılama küçük ruminantlarda hastalığın kontrol altına alınmasında, hijyenik bakım tedbirleri ile birlikte uygulanan en yaygın işlemdir (4, 6, 41, 70,100).

Paratüberkülozun çiftlik, bölgesel veya ulusal düzeyde kontrolü ve uygulanacak mücadele programının tespiti için öncelikle bireysel ve sürü düzeyinde yaygınlığının bilinmesi gerekir. TÜİK (90) verilerinde; Burdur ilinde sığır, koyun ve keçi sayısı sırasıyla 192646, 164176 ve 111850 olarak belirtilmektedir. Hayvancılık açısından önemli bir potansiyeli olan Burdur ilinde bugüne kadar paratüberküloz hastalığının varlığı konusunda sığırlarda yapılan sadece bir araştırma bulunmaktadır (68). Türkiye’de koyun ve keçilerde hastalığın varlığı uzun süreden beri bilinmektedir (3, 40, 47, 101). Kars ilinde koyunlarda 2014 yılında yapılan bir prevalans araştırması (15) dışında, diğer bölgelerde koyunlarda hastalığın seroprevalansı bilinmemektedir. Keçilerde ise paratüberkülozun seroprevalansı konusunda bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu araştırma ile Burdur ilinde sığır, koyun ve keçi sürülerinde tesadüfi örnekleme ile seçilen 2 yaş ve üzerindeki hayvanlarda bireysel, sürü-içi ve sürüler-arası görünen ve gerçek paratüberküloz seroprevalansının tespiti amaçlandı.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Sığır, koyun ve keçilerde hatasız prevalans oranının tespiti için toplanması gereken örnek sayısı epidemiyolojik kriterlere göre belirlendi. Ülkemizde paratüberküloz prevalansı konusunda önceden yapılmış çalışmalar temel alınarak tahmini prevalansı % 10 olarak kabul edildi. % 10 tahmini prevalans, % 95 güven aralığı ve % 5 hata payına göre minimum örnek sayısı 138 olduğundan (88), her hayvan türü için araştırmada kullanılacak örnek sayısı 150 olarak planlandı. Kan serumu alınacak sürüler, Burdur İli Gıda Tarım ve Hayvancılık Müdürlüğü kayıtlarından yararlanılarak Burdur merkez ve ilçelerinde 2 yaş ve üzerinde en az 10 baş hayvan bulunan sürülerden tesadüfî örnekleme ile belirlendi. Örneklerin alındığı sürülerdeki toplam hayvan sayısı (sürü büyüklüğü), hayvanların ırkı, yaşı ve hastalığa ilişkin klinik belirtilerin mevcut olup olmadığı kaydedildi. Bu araştırma, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu Başkanlığının (MAKÜ-HADYEK/ 2014-83) onayı ile gerçekleştirildi.

3.2. Kan Serumı Örnekleri

Her bir hayvan (sığır, koyun, keçi) türünde 15'er sürüden 2 yaş ve üzerindeki 10'ar hayvandan olmak üzere toplam 450 kan serumu örneği alındı. Kan örnekleri Ekim 2014 ve Şubat 2015 tarihleri arasında ve paratüberküloza karşı aşı uygulanmayan işletmelerden alındı. Kan örneklerinin alındığı ilçe, köy, sürü ve örnek sayılarına ait bilgiler Tablo 3.1, 3.2 ve 3.3'de verildi. Kan örnekleri 144 Holstein, 3 Simental ve 3 karışık ırk inekten, 64 Merinos, 34 Sakız ve 52 karışık ırk koyundan ve 107 Kıl, 17 Saanen ve 26 karışık ırk keçiden alındı. Örneklerin alındığı hayvanların yaşları ile sürülerdeki toplam hayvan sayısı (sürü büyüklüğü) Tablo 3.4'de verildi. Vakumlu ve pıhtı aktivatörlü tüplere (10 ml, BD Vacutainer, Plymouth, UK) alınan kan örnekleri MAKÜ, Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına getirilerek 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi.

Santrifüj sonrası kan serumları ayrılarak eppendorf tüplerine konuldu ve test edilinceye kadar -80°C’de saklandı.

Tablo 3.1. Sığır kan örneklerinin alındığı merkezler ile sürü ve örnek sayıları.

İlçe-Köy	Sürü Sayısı	Örnek Sayısı
Merkez-Yazıköy	6	60
Merkez-Çallıca	2	20
Merkez-Akyaka	1	10
Merkez-Bayındır	1	10
Merkez-Çine	3	30
Kemer-Akören	1	10
Bucak-Gündoğdu	1	10
TOPLAM	15	150

Tablo 3.2. Koyun kan örneklerinin alındığı merkezler ile sürü ve örnek sayıları.

İlçe-Köy	Sürü Sayısı	Örnek Sayısı
Merkez-Bayındır	5	50
Merkez-Kayı	1	10
Merkez-Aşağı Müslimler	6	60
Merkez-Düğer	3	30
TOPLAM	15	150

Tablo 3.3. Keçi kan örneklerinin alındığı merkezler ile sürü ve örnek sayıları.

İlçe-Köy	Sürü Sayısı	Örnek Sayısı
Göhlisar-Karapınar	3	30
Göhlisar-Sorkun	2	20
Tefenni-Ece	2	20
Karamanlı-Merkez	6	60
Karamanlı-Kağılcık	2	20
TOPLAM	15	150

Tablo 3.4. Kan örneklerinin alındığı hayvanların yaşları ile sürü büyüklüklerinin dağılımı.

Hayvan	Yaş				Hayvan Sayısına Göre Sürü Sayısı			
	2	3	4	≥5	10-19	20-49	50-99	>100
Sığır	42	31	26	51	3	5	5	2
Koyun	11	23	19	97	0	2	4	9
Keçi	25	27	24	74	0	2	7	6

3.3. ELİZA

Her bir hayvan (sığır, koyun, keçi) türünden 150'şer olmak üzere toplam 450 kan serum örneği, *Map*'e karşı gelişen antikorları araştırmak amacıyla ticari bir ELİZA kiti (Paracheck[®]2 (Prionics AG, Zürich, İsviçre) kullanılarak test edildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. *Map*'e karşı gelişen antikorları araştırmada kullanılan ELİZA kiti.

3.3.1. Testin Uygulanması

Test, kitin üretici firması tarafından bildirilen protokole göre uygulandı. Kan serumu örnekleri ile pozitif ve negatif kontrol serumları, kros reaksiyon veren antikorları gidermek amacıyla içinde *Mycobacterium phlei* içeren bir tampon ile boş bir mikroplyette 1:2 oranında sulandırıldı. Serum örnekleri ile birlikte pozitif ve negatif kontrollerin 100 µl'si *Map* antijeni ile kaplı mikroplyetlerin uygun

çukurlarına aktarıldı. Her pleytte pozitif ve negatif kontrollere yer verildi. Kontrollerden her pleyte çift olarak ve A1 ile B1 çukurlarına pozitif, C1 ile D1 çukurlarına ise negatif serumlar konuldu. Pleytlerin üstü kapak ile kapatılarak oda derecesinde ($22\pm 3^{\circ}\text{C}$) 30 ± 3 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası pleytler her bir çukur $300\ \mu\text{l}$ yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Son yıkamadan sonra, pleytin yüzü aşağıya gelecek şekilde absorban bir kâğıdın üzerine defalarca vurularak yıkama solüsyonu uzaklaştırıldı. Her bir çukura sulandırılan konjugat (Horseradish peroxidase ile işaretli anti-bovine Ig) solüsyonundan $100\ \mu\text{l}$ ilave edildi ve pleytlerin kapakları kapatılarak oda derecesinde ($22\pm 3^{\circ}\text{C}$) 30 ± 3 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası pleytler aynı şekilde 3 kez yıkandı. Her bir çukurcuğa $100\ \mu\text{l}$ enzim substratı ilave edilerek, kapağı kapatıldı ve sallandıktan sonra oda derecesinde 15-20 dakika inkübe edildi. Süre sonunda her çukurcuğa enzim durdurma solüsyonu ($0.5\ \text{M}\ \text{H}_2\text{SO}_4$) konuldu ve hafifçe çalkalayarak karıştırıldı. Reaksiyon durdurulduktan sonra her çukurun absorbans değeri (OD) $450\ \text{nm}$ 'lik bir filtre kullanılarak ELİZA okuyucuda (Microplate Reader RT-2100C, Rayto and Analytical Sciences Co Ltd, PRC) okundu.

3.3.2. Testin Geçerlilik Kontrolü

Pozitif ve negatif kontrollerin ortalama OD değerleri hesaplandı. Kit protokolüne göre; pozitif kontrollerin (PK) doğrulanmış ortalama OD değerinin 0.500 'den daha büyük olması ($\text{OD}_{\text{PK}} > 0.500$) ve pozitif kontrollerin ortalama OD değerinin negatif kontrollerin (NK) doğrulanmış değerinden 5 kattan daha büyük olması ($\text{OD}_{\text{PK}}/\text{OD}_{\text{NK}} > 5$) durumunda test geçerli kabul edildi.

3.3.3. Örnek Sonuçlarının Hesaplanması ve Değerlendirilmesi

Her bir kan serumu örneği için pozitiflik %'si (% P) aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Örnek \% P} = \frac{\text{OD}_{\text{örnek}} - \text{OD}_{\text{NK}}}{\text{OD}_{\text{PK}} - \text{OD}_{\text{NK}}} \times 100$$

Sığır, koyun ve keçi kan serumu örneklerinin sonuçları % 15 pozitiflik kritik değerine (cut off) eşit veya daha yüksek ise pozitif, %15 pozitiflik kritik değerinin altında ise negatif olarak değerlendirildi.

3.4. Veri Analizleri

3.4.1. Olgu Tanımları

Bir sığır, koyun veya keçi *Map* antikorları yönünden Paracheck®2 ELİZA kiti ile pozitif saptandığında, o hayvan enfekte olarak değerlendirildi. *Map* antikorları yönünden en az bir hayvanın pozitif bulunduğu sürü, paratüberkülozis yönünden pozitif kabul edildi.

3.4.2. Görünen Prevalansın Hesaplanması

Sığır, koyun ve keçilerde görünen bireysel, sürü-içi ve sürüler-arası prevalanslar, testte pozitif verenlerin sayısının tüm sürülerde test edilen toplam hayvan sayısı, pozitif sürülerde test edilen toplam hayvan sayısı ve test edilen toplam sürü sayısına bölünerek hesaplandı (88). Görünen prevalans için % 95 güven aralığı (GA), Brown ve ark. (13) tarafından tanımlanan Wilson binominal tahmin metodu kullanılarak hesaplandı.

3.4.3. Gerçek Prevalansın Hesaplanması

Gerçek bireysel, sürü-içi ve sürüler-arası prevalanslar Rogan-Gladen tahmin metodu kullanılarak hesaplandı (76). Tüm hesaplamalarda, kullanılan Paracheck®2 kitinin üretici firması tarafından bildirilen sığırlar için % 80, koyunlar için % 38 (% 38 ile % 44 arası) ve keçiler için % 65 (% 65 ile % 88 arası) sensitivite ile % 99 spesifite değerlerinden yararlandı.

3.4.4. İstatistiksel Analiz

Örnek ve sürü sayısına göre hayvan türlerinde paratüberkülozun varlığı ile hastalığın sürü bazında, yaşa, ırka ve sürü büyüklüğüne göre dağılımları arasındaki ilişki SSPS programında ve Pearson Ki Kare testi ile hesaplandı (54).

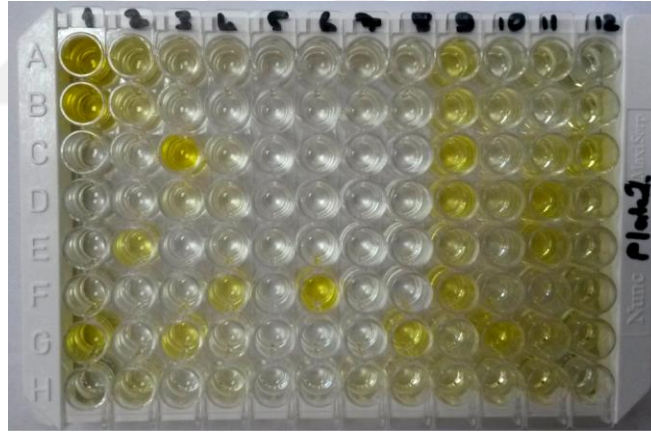
4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Kan örneklerinin alındığı 15'şer sığır, koyun ve keçi sürülerinde paratüberküloza ilişkin klinik bulgular gözlenmedi. Sadece 5 sığır ve 5 koyun sürüsünde yavru atma olaylarının olduğu bilgisi işletme sahiplerinden elde edildi.

4.2. ELİZA Sonuçları

Paracheck[®]2 ELİZA kitinin kullanıldığı testte; PK ve NK ortalama OD değerleri hesaplandı. $OD_{PK} > 0.500$ 'ün üzerinde ve $OD_{PK}/OD_{NK} > 5$ katın üzerinde saptandı ve test geçerli kabul edildi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Kan serumu örneklerinin ELİZA sonuçları (Pleytlerde A1-B1 çukurları pozitif, C1-D1 çukurları negatif kontrol, diğer çukurlar ise örnekler için kullanıldı).

Test edilen 150 sığır, 150 koyun ve 150 keçi kan serumu örneklerinin sırasıyla 12'si (% 8), 72'si (% 48) ve 36'sı (% 24) %15 pozitiflik değerinden daha yüksek yani seropozitif tespit edildi. İncelenen 15'er sığır, koyun ve keçi sürüsünden 7 (% 46.7) sığır, 15 (% 100) koyun ve 14 (% 93.3) keçi sürüsünde en az bir hayvan paratüberküloz yönünden seropozitif bulundu (Tablo 4.1). Örnek ve sürü sayısına

göre hayvan türleri ile paratüberkülozun varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$).

Tablo 4.1. Burdur ilinde paratüberküloz yönünden incelenen sığır, koyun ve keçi sürüleri ile kan serumu örneklerinin sonuçları.

Hayvan türü	Sürü sayısı (n: 15)				Örnek sayısı (n: 150)			
	Pozitif		Negatif		Pozitif		Negatif	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sığır	7	46.7	8	53.3	12	8	138	92
Koyun	15	100	0	0	72	48	78	52
Keçi	14	93.3	1	6.7	36	24	114	76

Pozitif bulunan 7 sığır sürüsünde 1 ile 3 hayvanın, 15 koyun sürüsünde 1 ile 9 hayvanın, 14 keçi sürüsünde ise 1 ile 5 hayvanın *Map*'e karşı antikor taşıdığı belirlendi (Tablo 4.2). Paratüberkülozun sürü bazında dağılımı bakımından sığır ve keçi sürülerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$), koyun sürülerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$).

Paratüberküloz hastalığının sadece 4 yaşında olan sığırlar hariç, 2 yaş ve üzerindeki hayvanlarda görüldüğü ve hayvanların yaşı arttıkça hastalığa daha fazla rastlandığı tespit edildi (Tablo 4.3). Ancak sığır, koyun ve keçilerde paratüberkülozun yaşa göre dağılımının istatistiksel açıdan fark oluşturmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Sığırlarda hastalığın ırka göre dağılımı Holstein, Simental ve karışık ırklarda sırasıyla % 8.3, % 0 ve % 0 olarak belirlendi. Hastalık oranları Merinos, Sakız ve karışık ırk koyunlarda % 43.8, % 44.1 ve % 55.8; Kıl, Saanen ve karışık ırk keçilerde ise % 26.2, % 23.5 ve % 15.4 olarak tespit edildi (Tablo 4.4). Sığır, koyun ve keçilerde paratüberkülozun ırka göre dağılımının istatistiksel açıdan fark oluşturmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Burdur ilinde paratüberküloz yönünden incelenen sığır, koyun ve keçi sürülerindeki pozitif hayvan sayısı ve oranları.

Sürü no	Sığır		Koyun		Keçi	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
1.	0	10	9	1	2	8
2.	1	9	1	9	2	8
3.	0	10	5	5	3	7
4.	0	10	4	6	3	7
5.	0	10	3	7	4	6
6.	0	10	2	8	3	7
7.	0	10	7	3	5	5
8.	1	9	5	5	2	8
9.	1	9	5	5	0	10
10.	3	7	3	7	1	9
11.	3	7	7	3	2	8
12.	2	8	5	5	3	7
13.	0	10	2	8	3	7
14.	1	9	7	3	1	9
15.	0	10	7	3	2	8
Toplam	12	138	72	78	36	114

Tablo 4.3. Burdur ilinde paratüberküloz hastalığının sığır, koyun ve keçilerde yaşa göre dağılımı.

Hayvan	Yaş									
	2		3		4		≥5		Toplam	
	P*	N**	P	N	P	N	P	N	P	N
Sığır	3	39	3	28	0	26	6	45	12	138
Koyun	5	6	9	14	9	10	49	48	72	78
Keçi	3	22	6	21	7	17	20	54	36	114
Toplam	11	67	18	63	16	53	75	147	120	330

*: Pozitif, **: Negatif

Tablo 4.4. Burdur ilinde paratüberküloz hastalığının sığır, koyun ve keçilerde ırka göre dağılımı.

Hayvan	Hayvan Irkı	Pozitif		Negatif	
		n	%	n	%
Sığır	Holstein (n: 144)	12	8.3	132	91.7
	Simental (n: 3)	0	0	3	100
	Karışık (n: 3)	0	0	3	100
	Toplam (n: 150)	12	8	138	92
Koyun	Merinos (n: 64)	28	43.8	36	56.2
	Sakız (n: 34)	15	44.1	19	55.9
	Karışık (n: 52)	29	55.8	23	44.2
	Toplam (n: 150)	72	48	78	52
Keçi	Kıl keçisi (n: 107)	28	26.2	79	73.8
	Saanen (n: 17)	4	23.5	13	76.5
	Karışık (n: 26)	4	15.4	22	84.6
	Toplam (n: 150)	36	24	114	76

Sığır, koyun ve keçi sürülerinde bulunan hayvan sayısı (sürü büyüklüğü) arttıkça, paratüberküloz yönünden enfekte sürülerin sayısında da artış olduğu belirlendi (Tablo 4.5). Ancak sığır ve keçi sürülerinde paratüberkülozun sürüdeki hayvan sayısına göre dağılımının istatistiksel açıdan fark oluşturmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Koyunlarda ise tüm veriler pozitif olduğu için hesaplama yapılamadı.

Tablo 4.5. Burdur ilinde paratüberküloz hastalığının sığır, koyun ve keçilerde sürü büyüklüğüne göre dağılımı.

Hayvan	Hayvan Sayısına Göre Sürü Sayısı							
	10-19		20-49		50-99		>100	
	P*	N**	P	N	P	N	P	N
Sığır	0	3	3	2	2	3	2	0
Koyun	0	0	2	0	4	0	9	0
Keçi	0	0	2	0	7	0	5	1
Toplam	0	3	7	2	13	3	16	1

*: Pozitif, **: Negatif

4.3. Görünen ve Gerçek Prevalans Sonuçları

Bu çalışmada görünen bireysel prevalans değerleri sığır, koyun ve keçiler için sırasıyla % 8 (% 95 GA: % 4.6-% 13.5), % 48 (% 95 GA: % 40.2-% 55.9) ve % 24 (% 95 GA: % 17.9-% 31.4) olarak belirlendi. Çalışmada kullanılan ELİZA testinin spesifitesi ve sensitivitesi dikkate alınarak paratüberkülozun gerçek bireysel prevalans değerleri ise sığırlarda % 8.9 (% 95 GA: % 3.4-% 14.4), koyunlarda % 100'ün üzerinde (% 95 GA: % 105.4-% 148.6), ve keçilerde % 35.9 (% 95 GA: % 25.3-% 46.6) olarak hesaplandı (Tablo 4.6).

Sığırlarda görünen ve gerçek sürü-içi prevalans değerleri % 17.1 (% 95 GA: % 10.1-% 27.6) ile % 20.4 (% 95 GA: % 9.3-% 31.6), sürüler-arası prevalans değerleri ise % 46.7 (% 95 GA: % 24.8 -% 69.9) ile % 57.8 (% 95 GA: % 25.8-% 89.8) olarak hesaplandı (Tablo 4.7). Koyunlarda görünen ve gerçek sürü-içi prevalanslar; % 48 (% 95 GA: % 40.2-% 55.9) ile % 100'ün üzerinde (% 95 GA: % 105.4-% 148.6), sürüler-arası prevalanslar ise % 100 (% 95 GA: % 79.6-% 100) ve %100'ün üzerinde (% 95 GA: % 267.6) bulundu (Tablo 4.8). Keçilerde görünen ve gerçek sürü-içi prevalans değerleri % 25.7 (% 95 GA: % 19.2-% 33.5) ile % 38.6 (% 95 GA: % 27.3- 49.9), sürüler-arasında ise % 93.3 (% 95 GA: % 70.2-% 98.8) ve % 100'ün üzerinde (% 95 GA: % 124.5-% 164.0) olarak hesaplandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.6. Burdur ilinde sığır, koyun ve keçilerde görünen ve gerçek bireysel paratüberküloz prevalansı.

Hayvan	Örnek		Görünen prevalans		Gerçek prevalans	
	Sayısı	Pozitif	Tahmini (%)	% 95 GA	Tahmini (%)	% 95 GA
Sığır	150	12	8	4.6-13.5	8.9	3.4-14.4
Koyun	150	72	48	40.2-55.9	>100	105.4-148.6
Keçi	150	36	24	17.9-31.4	35.9	25.3-46.6

Tablo 4.7. Burdur ilinde sığırlarda görünen ve gerçek bireysel, sürü-içi ve sürüler-arası paratüberküloz prevalansı.

Prevalans	Test		Görünen prevalans		Gerçek prevalans	
	edilen	Pozitif	Tahmini (%)	%95 GA	Tahmini (%)	%95 GA
Bireysel	150	12	8	4.6-13.5	8.9	3.4-14.4
Sürü-içi	70	12	17.1	10.1-27.6	20.4	9.3-31.6
Sürüler-arası	15	7	46.7	24.8-69.9	57.8	25.8-89.8

Tablo 4.8. Burdur ilinde koyunlarda görünen ve gerçek bireysel, sürü-içi ve sürüler-arası paratüberküloz prevalansı.

Prevalans	Test		Görünen prevalans		Gerçek prevalans	
	edilen	Pozitif	Tahmini (%)	%95 GA	Tahmini (%)	%95 GA
Bireysel	150	72	48	40.2-55.9	>100	105.4-148.6
Sürü-içi	150	72	48	40.2-55.9	>100	105.4-148.6
Sürüler-arası	15	15	100	79.6-100	>100	267.6

Tablo 4.9. Burdur ilinde keçilerde görünen ve gerçek bireysel, sürü-içi ve sürüler-arası paratüberküloz prevalansı.

Prevalans	Test		Görünen prevalans		Gerçek prevalans	
	edilen	Pozitif	Tahmini (%)	%95 GA	Tahmini (%)	%95 GA
Bireysel	150	36	24	17.9-31.4	35.9	25.3-46.6
Sürü-içi	140	36	25.7	19.2-33.5	38.6	27.3-49.9
Sürüler-arası	15	14	93.3	70.2-98.8	>100	124.5-164.0

5. TARTIŞMA

Paratüberküloz; sığır, koyun ve keçilerde *Map* tarafından oluşturulan kronik seyirli enfeksiyöz bir hastalıktır (4, 42, 70, 100). Bütün dünyada görülen bir hastalık olan paratüberkülozun, hayvanlarda önemli ekonomik kayıplara neden olmasının (34, 66, 70) yanı sıra, enfekte hayvanların süt ve süt ürünleri ile insanlara bulaşma olasılığı da bulunmaktadır (6, 10, 20, 30, 63).

Paratüberküloz teşhisinde bakteriyel kültür altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak kültürün zor, zaman alıcı ve pahalı bir işlem olmasının yanında, hastalığın başlangıç evrelerinde etkenin gaita veya süt ile çıkarılmaması veya aralıklı olarak çıkarılması gibi nedenlere bağlı olarak bu yöntemle enfekte hayvanlar her zaman saptanamamaktadır (6, 34). Ayrıca teşhiste kullanılan testlerin sensitivite ve spesifiteleri, incelenen hayvanların yaşına ve hastalığın gizli, subklinik, klinik ve ilerlemiş şeklinde tanımlanan dört evresine göre değişiklik gösterebildiği için tanıda sorunlarla da karşılaşılabilir (24, 34).

Paratüberkülozun teşhisinde en yaygın kullanılan yöntemlerden birisi olan ELİZA testi; kolay ve tekrarlanabilir olması, sonuçların objektif yorumlanabilmesi, çoklu örneğin birlikte değerlendirilebilme olanağının bulunması ve diğer testlere oranla ucuz olması gibi avantajlara sahiptir (34). Ayrıca enerjiden dolayı ilerlemiş evre dışındaki tüm evrelerde sensitivite ve spesifitesinin oldukça yüksek olması nedeniyle hastalığın prevalansının araştırılacağı sürüler için en iyi yöntem olduğu ileri sürülmüştür (34, 66). Sürü taramalarında öncelikle ELİZA'nın kullanılması ve pozitiflik saptanan sürülerde doğrulama için dışkı kültüründen yararlanılması gerektiği belirtilmiştir (80). Serum örneklerinde çeşitli çevresel mikobakterilere karşı gelişen kros reaktif antikoların ELİZA'da hatalı pozitif reaksiyonlara yol açabileceği ve *M. phlei* ile serumların önceden absorbe edilmesi ile kros reaksiyonlar önlenerek testin sensitivite ile spesifitesinin artırılacağı bildirilmiştir (34, 66). Paratüberküloz teşhisinde birçok araştırmacı (15, 18, 24, 60, 61, 68, 73) tarafından kullanılan absorbe ELİZA'nın, uygulaması kolay, ucuz ve oldukça doğru sonuç veren bir test olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, birçok araştırmacının (15, 18, 24, 60, 61, 68, 73) yanı sıra ELİZA kitinin üreticisi tarafından sığır, koyun ve keçilerde paratüberküloza yönelik epidemiyolojik çalışmalarda ve hastalığın kontrolünde

kullanılabileceği bildirilen absorbe bir ELİZA tekniği kullanıldı. Teste geçmeden önce diğer mikobakterilerden ileri gelen kros reaksiyonları önlemek ve yanlış pozitiflerin sayısını azaltmak için serumlar kit içeriğinde bulunan *M. phlei* içeren bir tampon ile sulandırıldı.

Genellikle sürü testi olarak tercih edilen ticari ELİZA testlerinin sensitivite ve spesifiteleri arasında farklılıklar olabileceği bildirilmiştir (25, 50). Hayvanların bireysel test sonucuna göre hesaplandığı için absorbe ELİZA sensitivitesinin diğer testlere göre düşük olduğu, ancak sürü örnekleme stratejisi kullanıldığında enfekte hayvanları daha fazla saptayabileceği ileri sürülmüştür (18). Bu çalışmada da bireysel prevalans ile birlikte sürü prevalanslarının da değerlendirilebilmesi için en az 10 hayvan bulunan sığır, koyun ve keçi sürülerindeki hayvanlardan tesadüfi örnekleme ile kan serumları toplandı.

Hastalığın klinik formunun 2 yaşın altındaki sığırlarda nadiren görüldüğü, ancak bazı hayvanlarda klinik belirtiler ve verim kayıpları olmaksızın subklinik bir formda seyredebileceği de rapor edilmiştir (4, 28, 66, 70). Woodbine ve ark. (99), *Map*'e karşı gelişen antikorların sığırların yaşı ile birlikte arttığını, Coelho ve ark. (16) ise *Map*'e karşı antikor gelişmediği için ELİZA'nın 2 yaşından daha genç olan enfekte hayvanları saptayamadığını belirtmiştir. Nielsen (62), etkenin gaita ile atılımı başlamadan önce *Map*'e karşı gelişen antikorların ELİZA ile genellikle saptandığını ve bu nedenle ELİZA'da elde edilen pozitif bir sonucun enfeksiyöz hale gelebilecek hayvanları önceden tespit etmede faydalı olacağını ileri sürmüştür. Bu veriler ışığında, sunulan çalışmada 2 yaş ve üzerindeki sığır, koyun ve keçilerden örnekler alındı. İncelenen sığır, koyun ve keçi kan serumu örneklerinin sırasıyla % 8, % 48 ve % 24'ü *Map* antikoruna yönünden pozitif tespit edildi.

Sığırlarda en belirgin klinik belirtilerin başlangıçta aralıklı fakat sonradan devamlı ve aşırı bir ishal ile iştaha rağmen ilerleyen bir kilo kaybı olduğu, klinik belirtilere erişkin koyun ve keçilerde rastlanabileceği, ancak ishalin bu hayvanlarda daha az belirgin olduğu veya bazen de hiç görülmediği belirtilmiştir (4, 70, 100). Coelho ve ark (16), koyunlarda klinik bulgularla seroprevalans sonuçları arasında bir ilişki tespit etmiş ve bu durumu örneklerin ilerlemiş evrede bulunan hayvanlardan alınmış olmasına bağlamışlardır. Bu çalışmada, 5'er sığır ve koyun sürüsünde görülen yavru atma olayları dışında, örnek alınan sığırlarda ve özellikle pozitiflik

oranı yüksek bulunan koyun ve keçilerde hastalığa yönelik klinik bulgulara rastlanmadı. Çoğu ruminant türünde klinik belirtilerin enfeksiyonun uzamış bir subklinik fazından sonra geliştiği bildirilmiştir (34, 66, 70). Bu çalışmada klinik bulguların gözlenmemesine, örneklerin enfeksiyonun subklinik dönemindeki hayvanların bulunduğu sürülerden alınması neden olabilir.

Sığırlarda farklı teşhis yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalarda enfeksiyon oranları; Kanada'da %16.1 (57), Çek Cumhuriyeti'nde % 37.4 (43), İspanya'da % 10 (81), Hindistan'ın güney-batı Bangalore bölgesinde % 15.14 ile % 18.33 arasında (38), Güney-batı İngiltere'de % 7.1 (99) olarak tespit edilmiştir. ABD'nin Wisconsin eyaletinde ise sığırların % 7.29'u ve sığır sürülerinin % 50'si pozitif olarak tespit edilmiştir (18). Latin Amerika ve Karayip ülkelerinde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde; hastalığın prevalansı; sığırlarda bireysel ve sürü bazında sırasıyla % 16.9 ve % 75.8 olarak bildirilmiştir (32).

Almanya'da hastalığın görünen prevalansının % 4.2, gerçek prevalansının ise % 6.7 olduğu açıklanmıştır (22). İspanya'da sürü prevalansının, % 0 ile % 10.69, bireysel prevalansın ise % 2.07 ile % 4.03 arasında değiştiği (24), Slovenya'da bireysel prevalansın % 3, sürü prevalansının ise % 4 (65) saptandığı, Hollanda'da hastalığın bireysel ve sürü bazında gerçek prevalansının sırasıyla % 2.7-% 6.9 ve % 31-% 71 olduğu (61), Belçika'da görünen bireysel, sürü-içi ve sürü prevalans değerleri % 0.87, % 2.9 ve % 18 iken gerçek bireysel, sürü-içi ve sürü prevalans değerleri hesaplandığında bu değerlerin sırasıyla % 2, % 7 ve % 6 bulunduğu (11) belirtilmiştir. İrlanda'da bireysel prevalans % 2.86, sürü prevalansı ise % 21.4 olarak tespit edilmiştir (35). Kuzey İtalya'nın farklı bölgelerinde sürü düzeyinde görünen prevalans % 48 ile % 65, gerçek prevalans ise % 50 ile % 71 arasında saptanmış ve bu bulguların Avrupa'daki tahminlere yakın olduğu açıklanmıştır (74). Sürü prevalansının Finlandiya ve İsveç'te çok düşük (neredeyse % 0), Danimarka ve Hollanda'da çok yüksek (>% 50) olduğu belirtilmiştir (80).

Bu çalışmada sığırlarda görünen bireysel prevalans değeri % 8 bulundu, kullanılan ELİZA testinin spesifitesi ve sensitivitesi dikkate alınarak paratüberkülozun gerçek bireysel prevalans değeri ise % 8.9 olarak hesaplandı. Görünen ve gerçek sürü-içi prevalans değerleri % 17.1 ile % 20.4, sürüler-arası prevalans değerleri ise % 46.7 ile % 57.8 olarak hesaplandı. Paratüberkülozun

bireysel, sürü-içi ve sürüler-arası prevalansı, iklim, besleme, yaş, coğrafik bölge, yetiştirme koşulları, hayvan satın alma sıklığı ve kullanılan teşhis yöntemine göre değişkenlik gösterebileceğinden (57, 64, 65, 68, 89), bu çalışma bulgularının diğer ülkelerde elde edilen değerlerden farklı olması beklenen bir durumdu. Bununla birlikte prevalans oranları Almanya (22), İspanya (24), Hollanda (61), İtalya (74), Danimarka ve Hollanda (80) gibi ülkelerdeki oranlara benzer bulundu. Bu sonuç, Nielsen ve Toft (63)'un Avrupa ülkelerinde yapılan araştırmaları inceledikleri bir çalışmalarında belirttikleri gibi, sığırlar arasında prevalansın bazı ülkelerde daha az olmakla (% 3-5) birlikte genellikle % 20'ye yakın, sürü prevalansının ise % 50'nin üzerinde olduğu görüşünü doğrulamaktadır.

Sığırlarda paratüberküloz hastalığının seroprevalansı konusunda Türkiye'de az sayıda çalışma mevcuttur (5, 56, 68, 93). Atala ve Akçay (5), Türkiye genelinde sığırlarda paratüberkülozun bireysel prevalansını % 4.6 olarak tespit etmiştir. Ancak Nielsen ve Toft (64), 1990-2007 yılları arasında Avrupa'da sığırlar üzerinde yapılmış çalışma sonuçlarını testlerin sensitivitelelerini dikkate alarak değerlendirdiklerinde, Atala ve Akçay (5)'in bildirdiği gibi Türkiye'de gerçek prevalansın % 4.6 değil % 20 olacağını ileri sürmüştür. İç Anadolu bölgesinde bireysel prevalans % 2.3-% 2.7, (93), Burdur ilinde bireysel ve sürü prevalansı % 6.2 ve % 58.3 (68), Kars ilinde ise bireysel ve sürü prevalansı % 3.5 ve % 41.6 (56) olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada sığırlarda görünen bireysel prevalans değeri % 8 bulundu, kullanılan ELİZA testinin spesifitesi ve sensitivitesi dikkate alınarak paratüberkülozun gerçek bireysel prevalans değeri ise % 8.9 olarak hesaplandı. Sığır sürülerinin % 46.7'sinde en az bir hayvan paratüberküloz yönünden seropozitif bulundu. Görünen ve gerçek sürü-içi prevalans değerleri % 17.1 ile % 20.4, sürüler-arası prevalans değerleri ise % 46.7 ile % 57.8 olarak hesaplandı. Bu değerlerin, diğer çalışmalarda (5, 56, 93) belirtilen prevalans oranlarından farklı bulunması; kullanılan teşhis yöntemine, çalışmanın yapıldığı coğrafik bölgeye veya çiftliklerin yerleşim yerine göre sonuçların değişebileceğini bildiren araştırmacıları (57, 64, 65, 68, 89) desteklemektedir. Sığırlar için elde edilen bireysel ve sürü prevalans değerleri, Ozturk ve ark (68) tarafından aynı ilde ve aynı yöntemin uygulandığı çalışmadan elde edilen sonuçlara yakın bulundu. Aradan geçen 4 yıllık bir sürede bireysel prevalans değerinin % 8'e yükselmesinin nedenleri arasında; Burdur ilinde çoğu işletmelerin küçük aile

işletmesi halinde olması, yavrular doğduktan sonra aynı işletmede annesiyle birlikte kalması ve annesinin sütü ile beslenmesi sayılabilir. Ayrıca dışarıdan yeni hayvan satın alma sıklığına göre prevalans değişebileceğinden (18, 25, 89), Burdur'da özellikle sığırlarda hayvan alım-satım işlemlerinin yoğun olarak yapılmasının bu duruma yol açmış olabileceği de düşünüldü.

Paratüberkülozun birçok ülkede koyun (16, 49, 65, 72, 78, 79, 82, 84) ve keçilerde (59, 65, 77, 78, 86, 2014) görüldüğü bildirilmiştir. Avusturya, Belçika, Çek Cumhuriyeti, Danimarka, Fransa, Almanya, Yunanistan, İtalya, Norveç, Portekiz, Hırvatistan, İrlanda, Slovenya, İspanya, İsveç, İsviçre, Hollanda, Türkiye ve İngiltere gibi ülkelerden yapılan prevalans araştırmalarının incelendiği bir çalışmada (64), koyun ve keçilerde sürü prevalansının % 20'nin üzerinde olabileceği belirtilmiştir.

Koyunlarda hastalığın oranları Ürdün'de % 50 (39) ve Pakistan'da (83) % 10.63 olarak bildirilmiştir. Coelho ve ark. (16), kuzey doğu Portekiz'de hastalığın prevalansını % 3.7 olarak belirlediklerini, ancak testin sensitivite ve spesifitesini de dikkate aldıklarında gerçek prevalansın % 6.4 olduğunu ifade etmişlerdir. Sırbistan'da koyunlarda bireysel prevalans oranı % 3.3 olarak saptanmıştır (92). Şili'de keçilerde paratüberkülozun oranı % 9.1 ile % 14.6 arasında bildirilmiştir (50, 51). Suudi Arabistan'da ise keçilerin % 1.11'i sürülerin ise % 20'si paratüberkülozlu olarak tespit edilmiştir (1). Missouri (ABD)'de, keçilerde bireysel, sürü-içi ve sürüler-arası görünen prevalans sırasıyla % 1.9, % 2 ve % 36 saptanmış, hastalığın gerçek prevalansı ise sırasıyla % 1.4, % 3 ve % 54.7 olarak hesaplanmıştır (73). Ocepik ve ark. (65), Slovenya'da küçük ruminantlar için bireysel prevalansı % 3.5, sürü prevalansını ise % 11.6 olarak belirlemiştir. Latin Amerika ve Karayip ülkelerinde yapılan çalışmaları değerlendiren bir araştırmada; hastalığın prevalansı; koyunlarda bireysel bazda % 16; keçilerde ise bireysel ve sürü bazında % 3.7 olarak bildirilmiştir (32). Türkiye'de keçilerde hastalığın prevalansına yönelik bir çalışma bulunmamasına karşın, koyunlarda yapılmış bir araştırma mevcuttur (15). Kars bölgesinde yürütülen bu çalışmada (15); bireysel, sürü-içi ve sürüler-arası görünen prevalans sırasıyla % 6.2, % 10.2 ve % 57.7 saptanmış, hastalığın gerçek prevalansı ise sırasıyla % 8.3, % 14.6 ve % 90 olarak hesaplanmıştır.

Bu çalışmada görünen bireysel prevalans değerleri koyun ve keçiler için sırasıyla % 48 ve % 24 olarak belirlendi. Çalışmada kullanılan ELİZA testinin

spesifitesi ve sensitivitesi dikkate alınarak paratüberkülozun gerçek bireysel prevalans değerleri koyunlarda % 100'ün üzerinde, keçilerde ise % 35.9 olarak hesaplandı. Koyun ve keçi sürülerinin sırasıyla % 100 ve % 93.3'ünde en az bir hayvan paratüberküloz yönünden seropozitif bulundu. Koyunlarda görünen ve gerçek sürü-içi prevalanslar; % 48 ile % 100'ün üzerinde, sürüler-arası prevalanslar ise % 100 ve % 100'ün üzerinde bulundu. Keçilerde görünen ve gerçek sürü-içi prevalans değerleri % 25.7 ile % 38.6, sürüler-arasında ise % 93.3 ile % 100'ün üzerinde hesaplandı. Sunulan çalışmada koyun ve keçilerdeki seroprevalans oranları, diğer ülkelerden (16, 32, 65, 73) oldukça fazla, Kars ili koyunlarda yapılan çalışmada elde edilen değerlerden ise nispeten yüksek (15) bulundu. Prevalans oranlarının Burdur ilinde farklı saptanmasında, iklim, besleme, yaş, coğrafik bölge, yetiştirme koşulları, hayvan satın alma sıklığı ve kullanılan teşhis yöntemi gibi sığırlar için geçerli faktörlerin (57, 64, 65, 68, 89) etkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca prevalans sonuçlarının örnekleme yöntemine, üzerinde çalışılan veya hedef popülasyona ve sonuçların analiz edildiği metoda göre de değişkenlik gösterebileceği bildirilmiştir (64, 73). Bu çalışmada saptanan oranlar üzerinde her ne kadar yukarıda sıralanan nedenlerin etkisi olsa da, daha öncesinde bu bölgede koyun ve keçilerde hiç bir çalışma yapılmamış olduğu için elde edilen oranların karşılaştırması yapılamadı. Ancak örneklerin alındığı özellikle koyun ve keçi sürülerden bazılarının birbirine yakın yerlerde hatta aynı köyde bulunması, meraları ortak olarak kullanması ve işletmelerde genel koruyucu tedbirlerin uygulanmaması nedeniyle hayvanların sürekli temas halinde olmasının hastalık oranlarını arttırmış olabileceği kanısına varıldı (16).

Woodbine ve ark (99), sığırlarda seroprevalansın yaş ile birlikte yükseldiğini, 6 aylıktan itibaren *Map*'e karşı gelişen antikörlerin saptanabileceğini, 3 yaşın üstündekilere oranla 2-3 yaş arasında olanlarda seropozitifliğin daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Prevalans oranları; Hollanda'da 3 yaş ve üzerindeki ineklerde % 2.7-% 6.9 (61), Belçika'da 2 yaş ve üzerinde olan ineklerde % 0.87-% 2 (11), Çek Cumhuriyeti'nde 1.6-3 yaş aralığındaki hayvanlarda % 42.9, 8 ve üzeri yaşlardaki hayvanlarda ise % 6.1 (43) olarak saptanmıştır. Burdur ilinde 2010 yılında yapılan çalışmada da (68), hastalık en yüksek oranda 3 yaşlı sığırlarda (% 19.73), en düşük oranda ise 2 yaşlı hayvanlarda (% 3.6) tespit edilmiştir. Coelho ve ark. (16),

Portekiz’de koyunlarda bireysel prevalansın 10 yaşın üzerinde olan koyunlarda % 4.7 ile en yüksek, 8-10 yaş arasındaki koyunlarda ise % 3.5 ile en düşük prevalans değerleri elde ettiklerini bildirmiştir. Sunulan bu çalışmada, diğer araştırmalarda (16, 43, 61, 68, 99) belirtildiği gibi, paratüberkülozun 2 yaş ve üzerindeki sığır, koyun ve keçilerde görüldüğü ve hayvanların yaşı arttıkça hastalığa daha fazla rastlandığı tespit edildi. Ancak, tüm hayvan türlerinde paratüberkülozun yaşa göre dağılımı istatistiksel açıdan önemsiz bulundu. Yaş gruplarında eşit sayıda örnekleme yapılmamış olmasının ve yaş bakımından gruplar arasında diğer araştırmaların (16, 43) aksine büyük fark bulunmamasının bu sonuca yol açmış olabileceği düşünüldü.

Paratüberkülozun sütçü ırk sığırlarda daha çok görüldüğü ileri sürülmüştür (25, 65, 99). İspanya’da yapılan bir çalışmada, en az bir veya daha fazla hayvanın pozitif olarak test edildiği sığır sürülerinde gerçek sürü prevalansının sütçü sürülerde % 10.69, etçi sürülerde % 0, karışık sürülerde ise % 2.71 saptanmıştır (24). Slovenya’nın ağırlıklı olarak Holstein-Frisian orijinli sığırların bulunduğu orta bölgelerinde hastalığa ait sürü prevalansının (% 34) diğer bölgelere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (65). Belçikada’da sürülerin yetiştirme yönüne göre ise sürü prevalans değerlerinin sütçü, karışık ve etçi sürülerde sırasıyla % 10, % 11 ve % 3 olarak değiştiği belirlenmiştir (11). İrlanda’da sütçü sığır sürülerde ortalama prevalans % 31.5 iken, etçi sürülerde bu oran ortalama % 17.9 olarak saptanmıştır (35). Coelho ve ark. (16), yerli koyun ırklarında enfeksiyon oranının kültür ırklarına oranla yüksek olduğunu, ancak etçi ve sütçü koyunlar arasında önemli bir farkın olmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada, hastalık oranları Holstein, Simental ve karışık sığır ırklarında % 8.3, % 0 ve % 0; Merinos, Sakız ve karışık ırk koyunlarda % 43.8, % 44.1 ve % 55.8; Kıl, Saanen ve karışık ırk keçilerde ise % 26.2, % 23.5 ve % 15.4 olarak tespit edilmesine rağmen, hastalığın ırka göre dağılımında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunamadı. Bu sonuç, hastalığın prevalansına genetik veya sütçü/etçi ırk predispozisyonundan ziyade, yetiştirme koşullarının, sürü içinde mevcut *Map* konsantrasyonunun ve özellikle sütçü ırkların bir çiftlikten diğerine satılma veya satın alınma olasılığının daha fazla olmasının etkili olabileceğini ileri süren araştırmacıları (16, 73) desteklemektedir.

Bir sürüde *Map* enfeksiyonunun varlığı; bölgesel farklılıklara, sürü büyüklüğüne ve dışarıdan yeni hayvan satın alma sıklığına göre değişebilir (89).

Sürü büyüklüğü arttıkça seropozitiflik oranının da arttığı belirtilmiştir (25, 68, 99). Yeni satın alınan hayvanlar ile sürünün büyütülmüş olması *Map* girişinin en yaygın yolu olduğu ve büyük sürülerde bakteriyel yükün daha fazla olması nedeniyle bulaşmanın daha kolaylaşacağı rapor edilmiştir (16, 25). Woodbine ve ark (99), sığırlarda 100 veya üzeri hayvanın bulunduğu sürülerde prevalansın daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Ozturk ve ark (68), Burdur ilinde enfeksiyon oranını 20 başın altında hayvan bulunan sığır sürülerinde % 20, 21-40 hayvan bulunan sürülerde % 50, 41-60 hayvan bulunan sürülerde % 7.4, 61-80 hayvan bulunan sürülerde % 66.7 ve 81 veya üstü sayıda hayvan bulunan sürülerde ise % 100 olarak tespit etmiştir. Coelho ve ark. (16), 30 veya altında koyun bulunan sürülere (% 1.7) oranla 31-60 başlık sürülerde oranın daha yüksek olduğunu (% 4.7) bildirmiştir. Bu çalışmada diğer araştırmacıların da bildirdiği gibi (16, 18, 25, 68, 99), sürülerde hayvan sayısı (sürü büyüklüğü) arttıkça, paratüberküloz yönünden enfekte sürü sayısında da artış belirlendi. Koyunlarda örnek alınan tüm sürüler pozitif bulunduğundan istatistiksel bir değerlendirme yapılamazken, sığır ve keçi sürülerinde paratüberkülozun sürüdeki hayvan sayısına göre dağılımında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı. Bu durum, örneklemin sürü büyüklükleri dikkate alınarak yapılmamış olmasından kaynaklanabilir Zira sonuçların örnekleme yöntemine, üzerinde çalışılan veya hedef popülasyona ve örneklerin analiz edildiği metoda göre değişkenlik gösterebileceği bildirilmiştir (64, 73).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışma ile Burdur ilinde sığırlarda ve özellikle koyun/keçilerde paratüberküloz seroprevalansının gerek diğer ülkelerde ve gerekse Türkiye'nin farklı bölgelerinde saptanan oranlardan yüksek olduğu anlaşıldı.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular ışığında,

- Paratüberkülozun yayılması üzerine etkisi olan faktörlerin araştırılması,
- Taramalarda pozitiflik saptanan sürülerin kültür veya moleküler yöntemlerle doğrulanması,
- Ülkenin diğer bölgelerinde de seroprevalans çalışmalarının yapılarak, ülkesel eradikasyon programına zemin hazırlanması,
- Efektif enfeksiyon kontrolü için programlar geliştirilmesi,
- Veteriner hekimler ile yetiştiricilere düzenli olarak hastalığın kontrolüne yönelik bilgiler aktarılması,
- Bireysel, sürü-içi ve sürüler-arası prevalans oranları dikkate alındığında, sığırlarda test-kesim, koyun ve keçilerde ise daha çok aşılama üzerine kurulu bir eradikasyon stratejisine ağırlık verilmesi gerektiği söylenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Al-Dubaib MA, Mahmoud OM** (2008): Paratuberculosis of goats at Qassim region of central Saudi Arabia. *Bulg J Vet Med.*, **11**, 65–69.
2. **Alibaşoğlu M, Demirer F, Yücel N** (1969): Paratüberkülozda alerjik reaksiyonların patolojik bulgularla uygunluk derecesi üzerine araştırma. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, **16**, 236-256.
3. **Alibaşoğlu M, Ertürk E, Yücel N** (1973): Türkiyede rastlanan ilk keçi paratüberküloz olayları üzerine patolojik incelemeler. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, **20**, 44-63.
4. **Akay Ö** (1997): *Aside-dirençli bakteriler*. Editörler: Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Leloğlu N, Kahrama M, Ilgaz A, Diker S. Özel Mikrobiyoloji, 4. baskı, Medisan Yayın Serisi No:26, Ulus, Ankara, s: 179-202.
5. **Atala N, Akçay E** (2001): Türkiye genelinde sığır paratüberkülozu prevalansının ELISA ile araştırılması. *Etlik Vet Mik Derg.*, **12**, 39-48.
6. **Ayele WY, Machackova M, Pavlik I** (2001): The transmission and impact of paratuberculosis infection in domestic and wild ruminants. *Vet Med-Czech*, **46**, 205-224.
7. **Barad DB, Chandel BS, Dadawala AI, Chauhan HC, Kher HS, Shroff S, Bhagat AG, Singh SV, Singh PK, Singh AV, Sohal JS, Gupta S, Chaubey KK, Chakraborty S, Tiwari R, Deb R, Dhama K** (2014): Incidence of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in Mehsani and Surti goats of Indian origin using multiple diagnostic tests. *J Biol Sci.*, **14**, 124-133.
8. **Bauerfeind R, Benazzi S, Weiss R, Schliesser T, Willems H, Bajler G** (1996): Molecular characterization of *Mycobacterium paratuberculosis* isolates from sheep, goats and cattle by hybridization with a DNA probe to insertion element IS900. *J Clin Microbiol.*, **27**, 1617-1621.
9. **Beard PM, Daniels MJ, Henderson D, Pirie A, Rudge K, Buxton D, Rhind S, Greig A, Hutchings MR, McKendrick I, Stevenson K, Sharp JM** (2001): Paratuberculosis infection of nonruminant wildwife in Scotland. *J Clin Microbiol.*, **39**, 1517-1521.

10. Behr MA, Kapur V (2008): The evidence for *Mycobacterium paratuberculosis* in Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol.*, **24**, 17-21.
11. Boelaert F, Walravens K, Biront P, Vermeersch JP, Berkvens D, Godfroid J (2000): Prevalence of paratuberculosis (Johne's disease) in the Belgian cattle population. *Vet Microbiol.*, **77**, 269-281.
12. Borum AE, Çatık S, Mecitoğlu Z, Demir G, Ülgen M, Şentürk S (2014): ELISA ve fekal bakteriyoskopi ile sığırlarda paratüberküloz prevalansının belirlenmesi. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg.*, **25**, 1-5.
13. Brown LD, Cat TT, DasGupta A (2001): Interval estimation for a proportion. *Stat Sci.*, **16**, 101-133.
14. Buergelt CD, Williams JE (2004): Nested PCR on blood and milk for the detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* DNA in clinical and subclinical bovine paratuberculosis. *Aust Vet J.*, **82**, 497-503.
15. Buyuk F, Celebi O, Akca D, Otlu S, Tazegul E, Gulmez A, Sahin M (2014): Estimated apparent and true prevalences of paratuberculosis in sheep herds of the Kars Region in Northeastern Turkey. *Vet Med-Czech.*, **59**, 331–335.
16. Coelho AC, Pinto ML, Silva S, Coelho AM, Rodrigues J, Juste RA (2007): Seroprevalence of ovine paratuberculosis infection in the Northeast of Portugal. *Small Rum Res.*, **71**, 298-303.
17. Collins DM, Gabric DM, de Lisle GW (1990): Identification of two groups of *Mycobacterium paratuberculosis* strains by restriction endonuclease analysis and DNA hybridization. *J Clin Microbiol.*, **28**, 1591-1596.
18. Collins MT, Sockett DC, Goodger WJ, Conrad TA, Thomas CB, Carr, DJ (1994): Herd prevalence and geographic distribution of, and risk factors for, bovine paratuberculosis in Wisconsin. *JAVMA*. **204**, 636-641.
19. Crossley BM, Zagmutt-Vergara FJ, Fyock TL, Whitlock RH, Gardner IA (2005): Fecal shedding of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* by dairy cows. *Vet Microbiol.*, **107**: 257-263.
20. Çetinkaya B, Muz A, Ertaş B, Öngör H, Sezen Y, Gülcü B (2000): Süt ineklerinde paratüberküloz prevalansının polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile saptanması. *Turk J Vet Anim Sci.*, **24**, 371-379.

21. **De Juan L, Alvarez J, Romero B, Bezos J, Castellanos E, Aranaz A, Mateos A, Dominguez L** (2006): Comparison of four different culture media for isolation and growth of type II and type I/III *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* strains isolated from cattle and goats. *Appl Environ Microbiol.*, **72**, 5927-5932.
22. **Denzin N, Gehrman B, Ewert B, Rohde H** (2011): Estimation of the prevalence at animal level of paratuberculosis in female cattle of Saxony-Anhalt (Germany). *Veterinary Sci Dev.*, **1**, e10, 42-46.
23. **Djønne B, Pavlik I, Svastova P, Bartos M, Holstad G** (2005): IS900 Restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* isolates from goats and cattle in Norway. *Acta vet scand.*, **46**, 13-18.
24. **Diéguez FJ, Arnaiz I, Sanjuan MJ, Vilar MJ, Lopez M, Yus E** (2007): Prevalence of serum antibodies to *Mycobacterium avium* subsp. *Paratuberculosis* in cattle in Galicia (northwest Spain). *Prev Vet Med.*, **82**, 321-326.
25. **Diéguez FJ, Gonzales AM, Menendez S, Vilar MJ, Sanjuan ML, Yus E, Arnaiz I** (2009): Evaluation of four commercial serum ELISAs for detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* infection in dairy cows. *Vet J.*, **180**, 231-235.
26. **Dimarelli-Malli Z** (2010): Detection of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in milk from clinically affected sheep and goat. *Intern J Appl Res Vet Med.*, **8**, 44-50.
27. **Doğuer M, Yılmaz S** (1961): Paratüberkülozun (Johne's Disease) yurdumuzdaki umumi durumu. *Etlik Vet Bakt Enst Derg.*, **1**, 339-341.
28. **Doré E, Paré J, Côté G, Buczinski S, Labrecque O, Roy JP, Fecteau G** (2012): Risk factors associated with transmission of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* to calves within dairy herd: A systematic review. *J Vet Intern Med.*, **26**, 32-45.
29. **Eisenberg SWF, Nielsen M, Koets AD** (2012): Within-farm transmission of bovine paratuberculosis: recent developments. *Vet Quart.*, **32**, 31-35.

30. **Ellingson JLE, Anderson JL, Koziczkowski JJ, Radcliff RP, Sloan, SJ, Allen SE, Sullivan NM** (2005): Detection of viable *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in retail pasteurized whole milk by two culture methods and PCR. *J Food Prot.*, **68**, 966-972.
31. **Ertürk O** (1960): Paratuberculosis. *Ankara Üniv Vet Fak Derg.*, **7**, 139-143.
32. **Fernández-Silva JA, Correa-Valencia NM, Fernando Ramírez N** (2014): Systematic review of the prevalence of paratuberculosis in cattle, sheep, and goats in Latin America and the Caribbean. *Trop Anim Health Prod.*, **46**, 1321–1340.
33. **Firat G** (1978): Sığırlarda paratüberkülozun serolojik olarak teşhisi üzerine araştırmalar. *Pendik Vet Bakt Ser Enst Derg.*, **10**, 18-23.
34. **Gilardoni LR, Paolicchi FA, Mundo SL** (2012): Bovine paratuberculosis: a review of the advantages and disadvantages of different diagnostic tests. *Rev Argent Microbiol.*, **44**, 201-215.
35. **Good M, Clegg T, Sheridan H, Yearsely D, O'Brien T, Egan J, Mullowney P** (2009): Prevalence and distribution of paratuberculosis (Johne's disease) in cattle herds in Ireland. *Irish Vet J.*, **62**, 597-606.
36. **Grant IR, O'Riordan LM, Ball HJ, Rowe MT** (2001): Incidence of *Mycobacterium paratuberculosis* in raw sheep and goats' milk in England, Wales and Northern Ireland. *Vet Microbiol.*, **79**, 123-131.
37. **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**, 1745-1751.
38. **Gupta A, Rani SM, Agrawal P, Gupta PK** (2012): Sero-prevalence of paratuberculosis (Johne's Disease) in cattle population of south-western Bangalore using ELISA kit. *Open Vet J.*, **2**, 196-200.
39. **Hailat NQ, Hananeh W, Metekia AS, Stabel JR, Al-Majali A, Lafi S** (2010): Pathology of subclinical paratuberculosis (Johne's Disease) in Awassi sheep with reference to its occurrence in Jordan. *Vet Med-Czech.*, **55**, 590-602.
40. **Hakioğlu F** (1968): Bir koyunda tespit edilen paratüberküloz vakası (ilk tebliğ). *Pendik Vet Kont Arş Enst Derg.*, **1**, 144-145.

41. **Harris NB, Barletta RG** (2001): *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in Veterinary Medicine. *Clin Microbiol Rev.*, **14**, 489-512.
42. **Hasanova L, Pavlik I** (2006): Economic impact of paratuberculosis in dairy cattle herds: a review. *Vet Med-Czech*, **51**, 193-211.
43. **Hasonova L, Trcka I, Babak V, Rozsypalova Z, Pribylova R, Pavlik I** (2009): Distribution of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in tissues of naturally infected cattle as affected by age. *Vet Med-Czech.*, **54**, 257-269.
44. **Ikiz S, Bagcigil AF, Ak S, Ozgur NY, Loaz A** (2005): Paratuberculosis in cattle in Turkey detected by PCR. *Medycyna Wet*, **61**, 881-883.
45. **Ireng LM, Walravens K, Govaerts M, Godfroid J, Rosseels V, Huygen K, Gala JL** (2009): Development and validation of a triplex real-time PCR for rapid detection and specific identification of *M. avium* subsp. *paratuberculosis* in faecal samples. *Vet Microbiol.*, **136**, 166-172.
46. **Jungersen G, Huda A, Hasen JJ, Lind A** (2002): Interpretation of the gamma interferon test for diagnosis of subclinical paratuberculosis in cattle. *Clin Diagn Lab Immunol.*, **9**, 453-460.
47. **Karadaş E, Metin N, Yaman İ** (2000): Elazığ'da bir keçide gözlenen ilk paratüberküloz olgusunda patolojik bulgular. *Turk J Vet Anim Sci.*, **24**, 317-323.
48. **Khamesipour F, Doosti A, Sebdani MM** (2014): *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* varlığının dondurulmuş boğa semen örneklerinde ve sığır, koyun ve deve kan örneklerinde nested-PCR ile taranması. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.*, **20**, 681-686.
49. **Khol JL, Stein B, Dreier S, Baumgartner W** (2006): Paratuberculosis (Johne's disease) in small ruminants in Austria. *Slov Vet Res.*, **43**, (Suppl. 10), 129-130.
50. **Khol JL, Geisbauer E, Wassertheurer M, Revilla-Fernandez S, Damoser J, Österreicher E, Dünser M, Kleb U, Baumgartner W** (2012): Outcome of three commercial serum ELISAs and faecal detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in consecutive samples from a cattle herd with

low prevalence of paratuberculosis (Johne's disease). *Transbound Emerg Dis.*, **59**, 197-207.

- 51. Kruze J, Salgado M, Paredes E, Mella A, Collins MT (2006):** Goat paratuberculosis in Chile: first isolation and confirmation of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection in a dairy goat. *J Vet Diagn Invest.*, **18**, 476-479.
- 52. Kruze J, Salgado M, Collins MT (2007):** Paratuberculosis in Chilean dairy goat herds. *Arch Med Vet.*, **39**, 147-152.
- 53. Larsen AB, Kopecky KE (1970):** *Mycobacterium paratuberculosis* in reproductive organs and semen of bulls. *AJVR*, **31**, 255-258.
- 54. Leadtools (2013):** SPSS 22.0 for Windows, Version 2.0. Champaign, IL: Lead Technologies Inc.
- 55. Liapi M, Botsaris G, Slana I, Moravkova M, Babak V, Avraam M, Di Provido A, Georgiadou S, Pavlik I (2013):** *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* sheep strains isolated from Cyprus sheep and goats. *Transbound Emerg Dis.*, doi:10.1111/tbed.12107.
- 56. Makav M, Gökçe E (2013):** Kars yöresi sığırlarında subklinik paratuberkülozun seroprevalansı. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.*, **19**, 913-916.
- 57. McKenna SLB, Keefe GP, Barkema HW, McClure J, VanLeeuwen JA, Hanna P, Sockett DC (2004):** Cow-level prevalence of paratuberculosis in culled dairy cows in Atlantic Canada and Maine. *J. Dairy Sci.*, **87**, 3770-3777.
- 58. Moravkova M, Hlozek P, Beran V, Pavlik I, Preziuso S, Cuteri V (2008):** Strategy for the detection and differentiation of *Mycobacterium avium* species in isolates and heavily infected tissues. *Res Vet Sci.*, **85**, 257-264.
- 59. Moser CL (1982):** Johne's disease (Paratuberculosis) in a goat. *Can Vet J.*, **23**, 63-66.
- 60. Mpenda F, Buza J (2014):** Seroprevalence of paratuberculosis in goats and sheep in Arusha, Northern Tanzania. *IJSR*, **3**, 541-545.
- 61. Muskens J, Barkema HW, Russchen E, van Maanen K, Schukken YH, Bakker D (2000):** Prevalence and regional distribution of paratuberculosis in dairy herds in the Netherlands. *Vet Microbiol.*, **77**, 253-261.

- 62. Nielsen SS** (2008): Transtions in diagnostic tests used for detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* infections in cattle. *Vet Microbiol.*, **132**, 274-282.
- 63. Nielsen SS, Toft N** (2008): Ante mortem diagnosis of paratuberculosis: A review of accuracies of ELISA, interferon-g assay and faecal culture techniques. *Vet Microbiol.*, **129**, 217-235.
- 64. Nielsen SS, Toft N** (2009): A review of prevalences of paratuberculosis in farmed animals in Europe. *Prev Vet Med.*, **88**, 1-14.
- 65. Ocepek M, Krt B, Pate M, Pogacnik M** (2002): Seroprevalance of paratuberculosis in Slovenia between 1999 and 2001. *Slov Vet Res.*, **39**, 179-185.
- 66. OIE** (2013): Paratuberculosis (Johne's Disease) Chapter 2.1.11. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, p: 276-291.
- 67. Okuni JB** (2013): Occurence of paratuberculosis in African countries: a review. *J Vet Adv.*, **3**, 1-8.
- 68. Ozturk D, Pehlivanoglu F, Tok AA, Gunlu S, Guldali Y, Turutoglu H** (2010): Seroprevalence of paratuberculosis in the Burdur province (Turkey), in dairy cattle using the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). *Israel J Vet Med.*, **65**, 53-57.
- 69. Özpınar H, Tekiner İH, Karaman O, Kurt Y** (2015): Investigation of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) in fecal and bulk milk samples from dairy farms in Trace Region of Turkey. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.*, **21**, 247-252.
- 70. Quinn PJ, Markey BK, Carter ME, Donnelly WJ, Leonard FC** (2005): *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*, Blackwell Publishing, Oxford, UK, p: 97-105.
- 71. Paolicchi FA, Zumarraga M, Gioffre A, Zamorano P, Morsella C, Verna A, Cataldi A, Alito A, Romano M** (2003): Application of different methods for the diagnosis of paratuberculosis in dairy cattle herds in Argentina. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*, **50**, 20-26.

- 72. Pérez V, Garcia Marin JF, Badiola JJ** (1996): Description and classification of different types of lesion associated with natural paratuberculosis infection in sheep. *J Comp Path.*, **114**, 107-122.
- 73. Pithua P, Kollias NS** (2012): Estimated prevalence of caprine paratuberculosis in Boer Goat herds in Missouri, USA. *Vet Med International*, Article ID 674085, 5 pages, doi:10.1155/2012/674085.
- 74. Pozzatoa N, Capellob K, Cominb A, Toftc N, Nielsenc SS, Vicenzonia G, Arrigonid N** (2011): Prevalence of paratuberculosis infection in dairy cattle in Northern Italy. *Prev Vet Med.*, **102**, 83-86.
- 75. Reddacliff LA, Vadali A, Whittington RJ** (2003): The effect of decontamination protocols on the numbers of sheep strain *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* isolated from tissues and faeces. *Vet Microbiol.*, **24**, 271-282.
- 76. Rogan WJ, Gladen B** (1978): Estimating prevalence from the results of a screening test. *Am J Epidemiol.*, **107**, 71-76.
- 77. 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**, 99-102.
- 78. Schwarz DGG, Carvalho IA, Pietralonga PAG, Faria ACS, Moreira MAS** (2012): Paratuberculose em pequenos ruminantes domésticos. *Arq Inst Biol (Sao Paulo)*, **79**, 443-452.
- 79. Sergeant E** (2001): Ovine Johne's disease in Australia –the first 20 years. *Aust Vet J.*, **79**, 484-491.
- 80. Sergeant ESG, Nielsen SS, Toft N** (2001): Evaluation of test-strategies for estimating probability of low prevalence of paratuberculosis in Danish dairy herds. *Prev Vet Med.*, **85**, 92-106.
- 81. Sevilla I, Aduriz G, Garrido JM, Geijo MV, Juste RA** (2002): A preliminary survey on the prevalence of paratuberculosis in dairy cattle in Spain by bulk milk PCR. Proceedings of the Seventh International Colloquium on Paratuberculosis, Bilbao, Spain, p: 332-336.

- 82. Sharif MAM, Farhat ME, Kraim ES, Altrabulsi NA, Kammon AM, Dayhum AS, Eldaghayes IM** (2013): Ovine paratuberculosis: a confirmed case of Johne's disease in Libya. *Open Vet J*, **3**, 131-134.
- 83. Sikandar A, Cheema AH, Adil M, Younus M, Zaneb H, Zaman MA, Tipu MY, Masood S** (2013): Ovine paratuberculosis-a histopathological study from Pakistan. *J Anim Plant Sci.*, **23**, 749-753.
- 84. Singh AV, Singh SV, Sojal JS, Singh PK** (2009): Comparative potential modified indigenous, indigenous and commercial ELISA kits for diagnosis of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in goat and sheep. *Indian Journal of Exp Biol.*, **47**, 379-382.
- 85. Stabel, JR** (1996): Production of gamma-interferon by peripheral blood mononuclear cells: an important diagnostic tool for detection of subclinical paratuberculosis. *J Vet Diagn Invest.*, **8**, 345-350.
- 86. Sukumar B, Gunaseelan L, Porteen K, Prabu K** (2014): Goat milk as a non-invasive sample for confirmation of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* by IS900 PCR. *J Adv Vet Anim Res.*, **1**, 136-139.
- 87. Sweeney RW, Whitlock RH, Rosenberger AE** (1992): *Mycobacterium paratuberculosis* cultured from milk and supramammary lymph nodes of infected asymptomatic cows. *J Clin Microbiol.*, **30**, 166-171.
- 88. Thrusfield M** (2005): *Veterinary Epidemiology*, 3rd edition, Blackwell Publishing, Oxford, UK.
- 89. Tiwari A, Vanleuwen JA, Dohoo IR, Keefe GP, Haddad JP, Scott HM, Whiting T** (2009): Risk factors associated with *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* seropositivity in Canadian dairy cows and herds. *Prev Vet Med.*, **88**, 32-41.
- 90. TÜİK** (2012): Seçilmiş Göstergelerle Burdur 2012. Türkiye İstatistik Kurumu Matbaası, Ankara.
- 91. Twort FW, Ingram GLY** (1912): A method for isolating and cultivating *Mycobacterium enteritidis chronicae pseudotuberculosis bovis*, Johne, and some experiments on the preparation of a diagnostic vaccine for pseudotuberculous enteritis of bovines. *Vet J.*, **68**, 353-365.

- 92. Vidić B, Grgić Ž, Jovičin M, Rašić Z, Savić S, Vidić S, Prica S (2014):** Prevalence of paratuberculosis infection in sheep. *Vet glasnik*, **68**, 165-174.
- 93. Vural B, Atala N (1988):** İç Anadolu bölgesinde sığırlardaki paratüberkülozisin mikro-komplement fikzasyon ve tüp komplement fikzasyon testi ile serolojik olarak tetkiki. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg.*, **6**, 87-97.
- 94. Whitlock HR, Wells SJ, Sweeney RW, Van Tiem J (2000):** ELISA and fecal culture for paratuberculosis (Johne's disease): sensitivity and specificity of each method. *Vet Microbiol.*, **77**, 387-398.
- 95. Whittington RJ, Marsh I, Choy E, Cousins D (1998a):** Polymorphisms in IS1311. An insertion sequence common to *Mycobacterium avium* and *M. avium* subsp. *paratuberculosis* can be used to distinguish between and within these species. *Mol Cell Probes*, **12**, 349-358.
- 96. Whittington RJ, Marsh I, Turner MJ, McAllister S, Choy E, Eamens GJ, Marshall DJ, Ottaway S (1998b):** Rapid detection of *Mycobacterium paratuberculosis* in clinical samples from ruminants and in spiked environmental samples by modified BACTEC 12B radiometric culture and direct confirmation by IS900 PCR. *J Clin Microbiol.*, **36**, 701-707.
- 97. Williams ES, Spraker TR, Schoonveld GG (1979):** Paratuberculosis (Johne's Disease) in bighorn sheep and a Rocky Mountain goat in Colorado. *J Wildlife Dis.*, **15**, 221-226.
- 98. Windsor PA, Whittington RJ (2010):** Evidence for age susceptibility of cattle to Johne's disease. *Vet J.*, **184**, 37-44.
- 99. Woodbine KA, Schukken YH, Green LE, Ramirez-Villaescusa A, Mason S, Moore SJ, Bilbao C, Swann N, Medley GF (2009):** Seroprevalence and epidemiological characteristics of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* on 114 cattle farms in south west England. *Prev Vet Med.*, **89**, 102-109.
- 100. Yardımcı H (2006):** *Mycobacterium infeksiyonları*. Editörler: Aydın N, Paracıklioğlu J. Veteriner Mikrobiyoloji, İlke-Emek Yayınları, Ankara, s: 87-107.

101.Yeşildere T, Alibaşoğlu M, alışkan AU, Bilal T (1984): Marmara Bölgesindeki bir zirai üretim işletmesinde rastlanan keçi paratuberculosis olayları üzerinde patolojik incelemeler. *İstanbul Üniv Vet Fak Derg.*, **10**, 15-30.

102.Yıldırım D, Civelek T (2013): Prevalence of subclinical paratuberculosis in dairy cattle in Uşak region. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.*, **19**, 121-126.



8. ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Adem ÇELİK
Doğum Yeri ve Yılı : Yenipazar/Aydın-25.10.1984
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
T.C. Kimlik No : 27850195748
Telefon No : 0.506.7420562
Elektronik Posta : ademcelik.09@hotmail.com
İletişim Adresi : Gıda Tarım ve Hayvancılık İlçe
Müdürlüğü Gelendost/ Isparta



Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Lise: Aydın Yenipazar Lisesi, 2000

Lisans: Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 2007

Yüksek Lisans: -

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl (Mesleki Deneyim):

1. Yenipazar Belediyesi, 2010-2012
2. Gelendost Gıda Tarım ve Hayvancılık İlçe Müdürlüğü, Isparta, 2013-

Yayımları (SCI ve diğer makaleler):

- 1.
- 2.

Üyesi Olduğu Mesleki Kuruluşlar

1. Aydın Veteriner Hekimler Odası
- 2.