



MAKÜ

SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

CURRENT PERSPECTIVES ON
HEALTH SCIENCES

Review Article

Mycobacterium avium subsp. *paratuberculosis* and food safety

Mycobacterium avium subsp. *paratuberculosis* ve gıda güvenliği

Mehmet Emin AYDEMİR¹, Ali ARSLAN²

¹Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi, Şanlıurfa, Türkiye

²Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi, Elazığ, Türkiye

Received 05.11.2021

Accepted 25.12.2021

Published Online 31.12.2021

Article Code CPHS2021-1(1)-5

Keywords

food safety
public health
crohn's disease

Anahtar kelimeler

gıda güvenliği
halk sağlığı
crohn hastalığı

Corresponding Author

M. E. AYDEMİR
aydemiremin23@harran.edu.tr

ORCID

M.E. Aydemir
0000-0002-5849-1741
A. Arslan
0000-0002-3011-5592

Abstract

Mycobacterium avium subsp. *paratuberculosis* (MAP) is the cause of Paratuberculosis (Johne's disease) disease, Which observed in domestic ruminants an infectious disease characterized by chronic gastroenteritis, diarrhea and slimming. MAP is also reported to play a role in the etiology of Crohn's disease (CD) in humans. For this reason, MAP is also important for public health. Since it is more resistant to pasteurization than other bacteria, it can be transmitted to people from contaminated milk and dairy products. In addition, contaminated by the feces of infected animals can be source of contamination meat, meat products, milk, dairy products and water. MAP is important in terms of food safety, as the probability of contamination with food from infected animals is very high. For this reason, detailed researches are needed to be done about the presence in foods and prevention of food contamination.

Öz

Mycobacterium avium subsp. *paratuberculosis* (MAP) evcil ruminantlarda görülen kronik gastroenteritis, ishal ve zayıflama ile karakterize enfeksiyöz bir hastalık olan Paratüberküloz (Johne's hastalığı) hastalığının etkenidir. MAP ayrıca insanlarda görülen Crohn hastalığı (CH) etiyolojisinde de rol oynadığı bildirilmektedir. Bu nedenle MAP halk sağlığı açısından da önem arz etmektedir. Pastörizasyon işlemine diğer bakterilerden daha dayanıklı olduğundan kontamine süt ve süt ürünlerinden insanlara bulaşabilmektedir. Ayrıca hastalığı taşıyan hayvanların dışkısının bulaştığı et, et ürünleri, süt, süt ürünleri ve su bulaşma kaynağı olabilmektedir. MAP'in enfekte hayvanlardan elde edilen besinlerle bulaşma olasılığının oldukça yüksek olması nedeniyle, gıda güvenliği açısından önem arz etmektedir. Bundan dolayı besinlerdeki varlığı ve besinlere bulaşmasının engellenmesi konusunda detaylı araştırmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

GİRİŞ

Paratüberküloz (Johne's hastalığı), genellikle evcil ruminantlarda görülen, MAP bakterisinin neden olduğu, kronik gastroenteritis, ishal ve zayıflama ile karakterize enfeksiyöz bir hastalıktır. Paratüberküloz, sığır, koyun ve keçilerin hastalığı olarak bilinmesine rağmen tüm ruminantlarda görülebilen bir enfeksiyondur. CH ise insanların gastrointestinal sistemini ağızdan anüse kadar etkileyen, etiolojisi tam olarak bilinmeyen kronik iltihabi bir hastalıktır (1). Hayvanlarda görülen Paratüberküloz hastalığı ve insanlarda görülen CH'in septomları aynı olduğundan Paratüberküloz hastalığının etkeni olan MAP'ın, CH etiolojisinde de rol alabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle paratüberküloz halk sağlığı açısından da önem arz etmektedir. MAP bakterisinin insanlara bulaşma kaynağı ise paratüberküloz hastalığı olan hayvanların dışkıyla kontamine olmuş et, et ürünleri, süt, süt ürünleri ve içme sularıdır (2). MAP'ın bulaşması gıda kaynaklı olduğundan dolayı gıda güvenliği açısından önem arz etmektedir.

Paratüberküloz Hastalığı

Paratüberküloz hastalığı ilk kez 1895 yılında Almanya'nın Oldenburg bölgesinde tespit edilmiştir. Daha çok sığır, koyun ve keçilerin bir hastalığı olarak kabul edilmesine rağmen tüm ruminantlar bu hastalığa duyarlıdır. Enfeksiyonun yayılmasında en önemli yol fekal-oral bulaşmadır. MAP sindirim yolu ile alındıktan sonra bağırsak ile ilişkili lenfoid dokuya yerleşir. Hastalık ilerledikçe ince bağırsak mukozasından submukozaya geçen bakteriler mukozanın kalınlaşmasına neden olur. Bağırsaklarda gıda ve su emiliminin bozulması sonucu kronik ishal görülür. Klinik olarak sığırlarda en önemli belirtiler; şiddetli ishal, kaşeksi, tüylerde kabarıklık, derinin kuru bir hal alması ve süt veriminin düşmesidir. Hastalık sırasında kronik enfeksiyona bağlı olarak şiddetli anemi gelişir ve devamında hipoalbumineminin klinik görüntüsü olan submandibular ödem şekillenebilir. Sindirim sistemi ve bölgesel lenf nodüllerinde şekillenen lezyonlar, ileum cidarında kalınlaşma ve bağırsaklardaki kıvrımların beyin görünümü alması hastalık için karakteristiktir (3).

Crohn Hastalığı

CH ince bağırsak ve terminal ileum başta olmak üzere tüm gastrointestinal sistemi (GİS) tutabilen,

nüks ile seyreden inflamatuvar bir hastalıktır. Aynı zamanda otoimmün hastalık olarak da bilinmektedir. CH ilk olarak 1769 yılında İtalyan Fizikçi Giovanni Battista Morgagni tarafından tanımlanmıştır (4). CH etiolojisi hala tam olarak bilinmemektedir. CH; genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler (sigara, diyet, enfeksiyöz ajanlar), hijyen, kalitatif ve kantitatif olarak anormal bağırsak mikrobiyotası ve immunolojik dengesizlik gibi kompleks etkileşimlerden ortaya çıktığı bildirilmektedir (5). Enfeksiyöz ajanlar hakkında pek çok araştırma yapılmasına rağmen hastalığın etiolojik etkeni olarak kabul edilebilecek spesifik bir enfeksiyon ajanı bulunamamıştır. Ancak yapılan çalışmalarda öne çıkan bazı enfeksiyöz ajanlar mevcuttur. Bu ajanlar doğrudan etkili olabileceği gibi salgılandıkları toksinler, enzimler veya kendilerine karşı salgılanan sitokinler aracılığıyla da etki gösterebilirler. Kızamık virüsü başta olmak üzere bazı virüsler ile Mycobacteriumlar, *E. histolytica*, *E. coli* suşları, Campylobacter, Yersinia, Salmonella ve Shigella CH etiolojisinde rol alabileceği düşünülen bazı mikroorganizmalardır. CH ağızdan anüse kadar gastrointestinal kanalın herhangi bir bölümünü tutabilir. Tutulan bağırsak segmenti daralarak kalınlaşmakta ve eşlik eden mukozal derin ülserler ve fissürler kaldırım taşı görünümü vermektedir (6). Mezenterium genellikle kaba ve yağlı görünümündedir. Mezenter yağ dokusunun hastalıklı bağırsak bölgesinden sağlam dokuya doğru ilerlemesi hastalığın önemli özelliklerindedir. Hastalığın genel semptomları karın ağrısı, diare ve kilo kaybıdır. Karın ağrısı en sık karşılaşılan semptomdur. Ağrı şikayetinde genellikle defekasyon sonrası rahatlama olur. İshal, Crohn tanısı olan hastaların yaklaşık %70'inde bulunur. Kilo kaybı, malabsorbsiyona ve iştahsızlığa bağlı gelişebilir (7).

MAP'ın Genel Özellikleri

MAP, asit-faz nitelikte, gram pozitif, hareketsiz, sporsuz, aerobik, kapsülsüz, obligat hücre içi ve 0.5x1.5 mikron boyutlarında, kısa-kalın çomak şeklinde bir bakteridir. Besi yerlerinde çok yavaş gelişerek 8-24 haftada gözle görünür koloni oluşturur. Bu özelliği ile hızlı çoğalan diğer Mycobacterium türlerden ayırt edilebilir (8). Ayrıca MAP'ın lipidce zengin hücre duvarı vardır. MAP'ın identifikasyonu için besi yerlerinde mikobaktine ihtiyaç duyulur. Sığır dışkısında ve toprakta bir yıldan daha fazla, nehir sularında yaklaşık 160 gün ve havuz sularında 9 ay, -14°C'de en az bir yıl canlı kalabilir (9).

Pastörizasyon işlemine, *M. tuberculosis*'e göre, daha dayanıklıdır. Et ürünlerinde etkenin *M. bovis*'ten 6-7 °C daha yüksek sıcaklıkta yıkıma uğradığı, ayrıca dondurma ve antimikrobiyel maddelere karşı da son derece dirençli olduğu da bildirilmiştir. Yüksek tuz konsantrasyonlarında da hayatta kalabilir (10, 11).

MAP'in Crohn Hastalığının Etiyolojisindeki Rolü

MAP'in insanlara bulaşarak paratüberküloza benzer klinik belirtiler gösteren bir hastalığın etiyolojisinde rol oynayabileceği fikri ilk defa 1913 yılında iddia edilmiştir (12). Bu iddia aslında insanlarda bağırsağın kronik iltihabına yol açan CH ile paratüberküloz hastalığının, klinik ve patolojik bulgularının benzemesi ve CH olan insanlardan MAP'ın izole edilmesinden kaynaklanmaktadır. Genç bir çocuğun servikal lenfide 1988 yılında paratüberküloz etkenin varlığı, PCR yöntemiyle tespit edildikten sonra insan patojeni olarak da kabul edilmiştir (10).

Bazı araştırmacılar CH'lı kişilerin bağırsak dokularında MAP'ı tespit etmişlerdir. Chiodini ve ark. (13), üç Crohn hastasından izole ettikleri fakat sınıflandıramadıkları, üremesi zor olan *Mycobacterium* türünün *mycobactine* bağımlı olduğunu ve izolasyon için yaklaşık 18 ay inkübasyona ihtiyaç duyulduğunu, koloni morfolojilerinin düz ve katalaz pozitif olduklarını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar elde ettikleri bulguların ışığında, bunların MAP'ın alt türlerinin ve biyovariyetelerinin olabileceğini ve bu *Mycobacterium* türünün CH'nin etiyolojisinde bir rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Gitnick ve ark. (14), 27 Crohn hastasından yaptıkları mikrobiyolojik kültürlerde 4 tanesinin mikobakteri olarak izole edildiğini ve bu mikobakterinin CH ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Crohn hastalarının 2/3'ünde IS900 PCR ile yapılan incelemede MAP DNA'sının varlığı ortaya konmuştur (15). Lisby ve ark. (16), 24 Crohn hastasının 11'inde, ülserli kolon yangısı olan 10 hastanın 2'sinde ve diğer kolon bozukluğu olan 28 hastanın 3'ünde, spesifik MAP DNA'sını tespit etmişlerdir. Mishina ve ark. (17), 8 Crohn hastasının ileal mukoza örneklerinin PCR incelenmesinde bütün örneklerin RNA ve DNA sıralanışlarının MAP ile aynı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca Crohn hastalığı olan 361 hastanın %34'ünden MAP'ın DNA'sını tespit etmişlerdir (18). İran'da 2015-2017 yılları arasında Crohn hastalığı tanısı doğrulanmış 30 hastanın (12 erkek ve 18 kadın; yaş dağılımı 4-77) ve inflamatuvar olmayan bağırsak hastalığı olan 30 hastanın (19 erkek ve 11 kadın; yaş dağılımı 13-68

yıl) bağırsak biyopsileri moleküler, histopatolojik ve histokimyasal yöntemlerle incelenmiştir. Ayrıca, aynı çalışmada Johne hastalığından etkilenen 30 adet yetişkin keçi karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Crohn hastalığı ve inflamatuvar olmayan bağırsak hastalığından etkilenen hastalarda genel MAP prevalansı sırasıyla %47 ve %13 olarak bulunmuştur. Ek olarak, Johne hastalığından etkilenen keçilerde MAP prevalansı %70 olarak bulunmuştur. Histopatolojik olarak granülatöz enterit (%83 ve %90), lenfoplazmatik enterit (%17 ve %14), ödem, lenfanjiektazi (%67 ve %96) ve vaskülit (%20 ve %73) tespit etmişlerdir (19). Crohn hastalığından şüpheli 10 hastanın dokuz tanesinin kanında çoğunlukla MAP'ta görülen ve HupB olarak isimlendirilen mikobakteriyel bir protein olan IgA tespit edilmiştir (15). Suenega ve ark. (20), Crohn hastalarında MAP antijenlerine karşı, serum antikorlarından (IgG, IgA ve IgM) özellikle IgG'nin ülseratif kolitisili ve tüberkülozlu hastalara göre önemli düzeyde arttığını ve bundan ötürü bu bakterinin CH'nin patogeneğinde bazı rolleri olabileceğini bildirmişlerdir. Crohn hastalığına yakalanmış insanlardan yapılan kültür, PCR ile mikobakteri DNA sıralanışının ortaya konulması, MAP antijenlerine karşı immun yanıt alınması gibi birçok bulgu MAP'ın CH'nin etiyolojisinde rol oynayacağını desteklemektedir (10).

CH'nin Etiyolojisinde MAP'ın Varlığını Doğrulayan Bazı Tedavi Bulguları

CH'nin tedavisi, genellikle 5-amino salisilik asit bileşikleri, kortikosteroidler, immun sistemi baskılayıcılar ve antibiyotikler ile yapılır. CH'nin tedavisinde antibakteriyel tedavinin sonuç vermesi, CH'nin etiyolojisinde MAP'ın varlığını daha da güçlendirmektedir. Taylor ve ark. (21), 7 yaşında servikal lenfadenitise yakalanan bir çocuğun CH şüphesiyle tedaviye alındığını ve iki yıllık ilaç tedavisi (rifabutun ve clarithromycin) sonucunda iyileştiğini, ilaç tedavisi sırasında şişen servikal lenf düğümlerinden alınan örnekler MAP açısından IS 900 PCR yöntemiyle pozitif sonuç verdiğini bildirmişlerdir.

MAP'ın Besinlerle Bulaşma Riski

MAP'ın enfekte hayvanlardan insanlara kontamine su, et ve süt ürünlerinin tüketimiyle bulaşabileceğini ileri sürmektedirler. Klinik ve subklinik paratüberküloz'lu süt ineklerinin hem süt hem de dışkıları gıda kaynaklı bulaşmaya neden olur (10).

Amerika Birleşik Devletleri'nde süt besiciliğindeki sığırların %25, et besiciliğindeki %8 oranında enfekte olabileceği bildirilmiştir (22). Bunun yanı sıra etkenin enfekte hayvanların sütlerinde mevcut olduğu ve pastörizasyon sıcaklık-zaman düzenlerinde canlı kaldığı belirtilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da Kayseri ilinde sokaklarda satışa sunulan 200 adet çiğ inek sütünde direkt mikroskopi, kültür ve serolojik yöntemlerle MAP araştırılmış ve sadece 1 numunede (%0.5) MAP tespit edilmiştir (23). Çetinkaya ve ark. (24), MAP'a bir sekans olan IS900 ile kombine edilmiş polimeraz zincir reaksiyonu ile inceledikleri 500 süt numunesinin 25'inde (%5) pozitif reaksiyon elde etmişlerdir. Araştırmacılar pozitif süt numunelerinden mikobaktin ilaveli Middlebrook 7H11+OADC vasatına yapılan ekimler de 25 örneğin 17 tanesinde (%68) üreme tespit etmişlerdir. Millar ve ark. (25), PCR ile iki yıl boyunca inceledikleri 312 süt ve ürünlerinin 22'sinde MAP tespit etmişlerdir. PCR' da pozitif sonuç aldıkları 18 süt örneğinden 9'unun, PCR'da negatif sonuç aldıkları 36 süt örneğinden 6'sının, sıvı besi yerlerinde 13 ile 40 haftalık inkübasyon yapıldıktan sonra, pozitif sonuç aldıklarını ifade etmişlerdir. Doherty ve ark. (26), inceledikleri 86'sı pastörize 396 süt numunesinde MAP'a rastlamadıklarını ifade etmişlerdir. Ayrıca Bradbury (27), İngiltere'de sütlerde MAP tespit edildiğini vurgulamaktadır. Sütlerle deneysel olarak uygulanan düşük sıcaklıkta uzun süreli, yüksek sıcaklıkta kısa süreli pastörizasyon yöntemlerinin MAP'ı tamamen inaktive etmediğini, ayrıca ticari olarak satılan pastörize sütlerde de MAP'ın tamamen inaktive olmadığı bildirilmiştir (25, 28, 29, 30, 31). Grant ve ark. (32), MAP ile 107 ve 104 logaritma düzeyinde kontamine ettikleri sütleri standart 63.5 °C'de 30 dakika ve 71.7 °C'de 15 saniye pastörize etmişlerdir. Araştırmacılar 107 düzeyinde kontamine edilen sütlerde etkenin yavaş pastörizasyonda %96, çabuk pastörizasyonda %85 düzeyinde canlı kaldığını, bu sayının 104 düzeyinde kontamine edilen sütlerde ise sırasıyla %50 ve %58 olduğunu saptamışlardır.

Yapılan bir başka çalışmada ise; 72 °C'de 15 saniye olan pastörizasyon koşullarında MAP'ın yedi kattan daha fazla düzeylerde yıkımlandığı bildirilmiştir (33). Diğer çalışmalarda da süte uygulanan pastörizasyon işleminin (71.7 °C de 15 saniye) MAP'ı inaktive ettiği bildirilmiştir (34, 35). Ayrıca sütün sağımı sırasında iyi hijyen uygulamalarının ve süte nisin katılmasının MAP'ın sayısında düşüşe neden olduğu belirtilmiştir (36, 37).

MAP'ın yoğurt ve diğer bazı fermente süt ürünlerinde laktik asit bakterileri (LAB) tarafından gerçekleştirilen fermantasyon işlemlerine nispeten dirençli olduğu ifade edilmiştir. Yoğurtlarda pH'nın MAP üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, MAP'ın 4'ten düşük bir pH'ya daha uzun süre maruz kalmasının MAP'ın çoğalmasını tamamen inhibe edebildiği bildirilmiştir (38). Yapılan bir diğer çalışmada ise MAP'ın yoğurtta canlı kaldığını, ancak probiyotik kültür içeren fermente süt ürünlerinde MAP sayısında düşüşe neden olduğu belirtilmiştir (39).

Galiero ve ark. (40), yapmış oldukları bir çalışmada pastörize edilmemiş süttten yapılmış 25 koyun, 7 keçi peynirini incelemişlerdir. İnceledikleri peynir örneklerinde %56.57 MAP'ın pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Albuquerque ve ark. (41), yapmış oldukları bir çalışmada 40 adet Coalho peynirinde qPCR'la 11 örnekte (%27.5) MAP tespit etmişlerdir. İkonopoulou ve ark. (42), Yunanistan ve Çek Cumhuriyeti perakende peynirlerinde MAP ile ilgili yapmış oldukları bir çalışmada 50 peynir örneğinde PCR ile %31.7, kültür yoluyla %3.6'sının pozitif olduğunu vurgulamışlardır. Donaghy ve ark. (43), Cheddar peynirinde MAP'ın en yüksek canlı kalma oranının bir günlük peynirlerde olduğunu, ancak 27 haftalık olgunlaşma döneminden sonra canlı kalma oranının çok düşük olduğunu bildirmişlerdir. Faria ve ark. (44), 30 perakende Coalho peyniri örneğinden, 3 (%10) tanesinde MAP tespit etmişlerdir. Ancak pozitif örneklerin 1 (%3.3) tanesinde kültür yoluyla ürediğini bildirmişlerdir. Botsaris ve ark. (44), 13 farklı peynir türünü temsil eden toplam 28 peynir örneğinde IS 900 qPCR yöntemi ile yaptıkları analizde 7 (%25) tanesinde MAP tespit etmişler. Ancak pozitif örnekler kültür yoluyla izole edilememiştir. Cammi ve ark. (46), İtalyan peynirleri olan Parmigiano, Reggiano, Grana, Padano peynirlerinin teleme aşamasını da 5.58 log kob/ml konsantrasyonunda bir MAP referans suşu ile kontamine edilmiş. Teleme 18 °C ve 27 °C'de 12 saat bekletildikten sonra sırasıyla 0.80log, 0.77 log bir azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Telemeye 53 °C'de 20 dakika ısı işlem uygulanması sonucu etkenlerin tamamen yıkımlanmadığı, ancak önemli bir düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir. Kalıplama fazı sırasında ve tuzlu su içinde tuzlandıktan sonra yine canlılık gözlenmiştir. Olgunlaşma döneminde canlılık yönünden önemli bir düşüş gözlemlemişlerdir. İkinci ve üçüncü olgunlaşma dönemlerinde ise MAP'ın tespit sınırının altına düştüğünü bildirmişlerdir.

Bebek mamalarının da MAP açısından risk teşkil edeceği bildirilmiştir. Sütü bebek mamalarında yapılan bir çalışmada 51 örnekte qPCR yöntemi ile 25 (%49.0) ve gerçek zamanlı PCR yöntemi ile 18 (%35.3) örnekte tespit etmişlerdir. Bebek mamalarında canlı MAP olmasa bile yıkılanmış MAP'ların immün sistemi etkileyebileceği belirtilmiştir (47). Yapılan bir diğer çalışmada da 32 sütü bebek mamalarında doğrudan IS 900 PCR yöntemiyle, örneklerin %22'sinde MAP DNA'sına rastladıklarını, ayrıca faj-PCR yöntemiyle %13, kültür yöntemiyle %9 canlı MAP tespit edildiği bildirilmiştir (48).

Lorencova ve ark. (49), çiğ fermente soslerde kısa bir olgunlaşma sürecinin MAP sayılarını azaltmadığını ve 4 haftalık depolama sırasında canlı mikobakterileri tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Klanicova ve ark. (50), 77 sığır eti örneğinde %17, Lorencova ve ark. (51) ise 89 adet domuz-sığır et ürünlerinde %24 oranında tespit etmişlerdir. Savi ve ark. (52), yapmış oldukları bir çalışmada kıyma örneklerinde qPCR ile MAP'ı tespit edemediklerini ancak sıvı kültür yönteminde iki örnekte MAP tespit etmişlerdir. Jaravata ve ark. (53), 200 kıyma örneği üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, MAP'ı tespit etmediklerini bildirmişlerdir. Et ve et ürünlerinin belli başlı pişirme işlemlerinden sonra MAP'ın sayısını azaltacağını veya öldüreceğini bildirmişlerdir. Hammer ve ark. (54), 70 g yağsız kıymalı hamburger köftesinin 6 dak. kızartılmasından sonra MAP hücrelerinde 4log azalma, 50 g hamburger köftesinin 6 dak. kızartılmasından sonra 5 log azalma olduğunu bildirmişlerdir. Whittington ve ark. (55), kuzu iskelet kasında farklı pişirme ısılarında MAP'ın canlılığını incelemişlerdir. 55 °C'de 56 ile 89 dak., 60 °C'de 8–11 dak., 65 °C'de 26–35 dak. ve 70 °C'de 1.5–1.8 saniye pişirilmiş kuzu etinde MAP riskinin çok düşük olduğu sonucuna varmışlardır. Mutharia ve ark. (56), etin 75 °C'lik bir sıcaklıkta pişirilmesinin MAP'ın inaktivasyonunu sağladığını, oysa daha düşük sıcaklıkların (sırasıyla 61 °C ve 71 °C'de) MAP'ın canlı kalabileceğini bildirmişlerdir. Nassal ve ark. (57), doğal ve deneysel olarak enfekte olmuş tavukların göğüs, bacak, karaciğer ve kemik iliği 30 dakika düdüklü tencerede, 45 dakika normal tencerede kaynatılması sonucu tüm mikobakterileri öldürdüğünü bildirmişlerdir.

Nehir, yüzey ve içme sularında MAP'ın bulunabileceği ve suların MAP açısından kontaminasyon kaynağı olabileceği bildirilmiştir.

MAP'ın yüksek tepe göllerinde genellikle negatif, ancak akarsular ve havza sularında pozitif olduğu belirtilmiştir (58). IS 900 PCR yöntemi ile incelenen 96 örnek nehir ve yüzey sularında 32 örnekte etkenler saptanmış ve bu örneklerin 12'sinin sığır suşu olduğu tespit edilmiştir (58). Test edilen 192 arıtılmamış su örneğinin 15'inde (%8) MAP tespit edilmiştir (59). Tywi nehri havzasından toplamda, 316 su numunesi 2 yıl boyunca IS 900 qPCR ile analiz edilmiş ve örneklerin %39'unda etkenler saptanmıştır (60). Ortabatı'daki iki büyükşehir bölgesindeki ev ve işyeri musluk sularında da MAP'ın pozitif olduğu bildirilmiştir (61). Filtrasyon ve klorlama, normal su arıtma proseslerinin MAP'ın rakiplerini öldürdüğü ve MAP'ın klora dirençli olduğu belirtilmiştir (62). MAP'ın plastik su şişeleri musluk suyu borularında çoğaldığı da bildirilmiştir (63). MAP'ın ayrıca sığır gübresinde de tespit edildiği ve bu tür gübrelerin doğrudan veya dolaylı yolla gıdalara ve yemlere bulaşması insan ve hayvan sağlığı açısından risk teşkil ettiği vurgulanmıştır (64).

SONUÇ ve ÖNERİLER

İnsanlarda MAP hassas bağırsak sendromu (IBS) ve Crohn hastalığının yanı sıra ülseratif kolit de dahil olmak üzere bir dizi gastrointestinal hastalığının nedeni olması muhtemeldir. MAP ayrıca sarkoidoz da dahil olmak üzere tip-1 diyabet, Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıkların patogeneze de etki etmektedir.

MAP'ın Crohn hastalığı'nın etiyolojisi ile ilişkisi kesin olarak ortaya konulmasa da insanlarda patojen olarak kabul edilmesi ve pastörizasyonun sıcaklık-zaman derecelerine diğer patojenlere göre çok daha dayanıklı olması ve enfekte hayvanlardan elde edilen gıdalarla bulaşma olasılığının oldukça yüksek olması gibi nedenlerinden dolayı detaylı araştırmaların yapılmasını gündeme getirmektedir. Bundan dolayı sığır, koyun ve keçi üreticileri bu hastalık hakkında uyarılmalı, hastalığın önlenmesi için bu tür işletmelerde gerekli tedbirler alınmalı. Et ve et ürünlerinde, süt ve süt ürünlerinde MAP'ın hızlı bir şekilde tespit edilmesi için yeni yöntemler geliştirilmeli ve yetkin kişi ve kurumlar tarafından eğitim seminerleri verilmelidir.

Conflict of interest/Çıkar çatışması: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Liu X, Li J, Yang X, Wang D, Wang J, Wu J. The seroprevalence of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in dairy cattle in Xinjiang, Northwest China. *Ir Vet J*. 2017;70:1.
2. Over K, Crandall PG, O'Bryan CA, Ricke SC. Current perspectives on *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis, Johne's disease, and Crohn's disease: a review. *Crit Rev Microbiol*. 2011;37(2):141-156.
3. Aslan T. Sığırlarda paratüberküloz hastalığının serolojik teşhisinde laboratuvar yapımı Elisa kitinin değerlendirilmesi (Doktora Tezi). Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2019.
4. M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2013;6:33-47.
5. De Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13-27.
6. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(4):244-250.
7. Yiğit B. Crohn hastalığı klinik yönetiminde abdominal Ultrasonografinin Bt enterografi ile karşılaştırılması (Tıpta Uzmanlık Tezi). Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği, 2019.
8. Chacon O, Bermudez LE, Barletta RG. Johne's disease, inflammatory bowel disease, and *Mycobacterium paratuberculosis*. *Annu Rev Microbiol*. 2004;58:329-363.
9. Manning EJ. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis: a review of current knowledge. *J Zoo Wildl Med*. 2001;32(3):293-304.
10. El-Zaatari FA, Osato MS, Graham DY. Etiology of Crohn's disease: the role of *Mycobacterium avium* paratuberculosis. *Trends Mol Med*. 2001;7(6):247-252.
11. Gao A, Mutharia L, Chen S, Rahn K, Odumeru J. Effect of pasteurization on survival of *Mycobacterium paratuberculosis* in milk. *J Dairy Sci*. 2002;85(12):3198-3205.
12. Hermon-Taylor J, El-Zaatari FAK. The *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis problem and its relation to the causation of Crohn disease. In: *Pathogenic Mycobacteria in Water*. Bartram, J, Cotruvo, J, Dufour, A, Rees, G, Pedley, S. (Eds.). A Guide to Public Health Consequences, Monitoring and Management IWA Publishing, London, UK. 2004:74-94.
13. Chiodini RJ, Van Kruiningen HJ, Merkal RS, Thayer WR Jr, Coutu JA. Characteristics of an unclassified *Mycobacterium* species isolated from patients with Crohn's disease. *J Clin Microbiol*. 1984;20(5):966-971.
14. Gitnick G, Collins J, Beaman B, Brooks D, Arthur M, Imaeda T, et al. Preliminary report on isolation of mycobacteria from patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1989;34(6):925-932.
15. Hermon-Taylor J. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001;49(6):755-757.
16. Lisby G, Andersen J, Engbaek K, Binder V. *Mycobacterium paratuberculosis* in intestinal tissue from patients with Crohn's disease demonstrated by a nested primer polymerase chain reaction. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29(10):923-929.
17. Mishina D, Katsel P, Brown ST, Gilberts EC, Greenstein RJ. On the etiology of Crohn disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(18):9816-9820.
18. Bentley RW, Keenan JI, Geary RB, Kennedy MA, Barclay ML, Roberts RL. Incidence of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in a population based cohort of patients with Crohn's disease and control subjects. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1168-1172.
19. Zarei-Kordshouli F, Geramizadeh B, Khodakaram-Tafti A. Prevalence of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis IS 900 DNA in biopsy tissues from patients with Crohn's disease: histopathological and molecular comparison with Johne's disease in Fars province of Iran. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):23.
20. Suenaga K, Yokoyama Y, Nishimori I, Sano S, Morita M, Okazaki K, et al. Serum antibodies to *Mycobacterium paratuberculosis* in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1999;44(6):1202-1207.

21. Hermon-Taylor J, Barnes N, Clarke C. Grand Round: *Mycobacterium paratuberculosis* cervical lymphadenitis, followed five years later by terminal ileitis similar to Crohn's disease. *The BMJ*. 1998;316(7129):449-453.
22. Linnabary RD, Meerdink GL, Collins MT, Stabel JR, Sweeney RW, Washington MK, et al. Johne's disease in cattle. *Council for Agricultural Science and Technology*. 2001;17:1-10.
23. Öztürk KM., Gümüşsoy KS, Hızlısoy H. Kayseri ilinde satışa sunulan sokak sütlerinde *Mycobacterium paratuberculosis* varlığının konvansiyonel ve serolojik yöntemlerle araştırılması. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2019;16(3):190-197.
24. Çetinkaya B, Muz A, Ertaş HB. Süt ineklerinde paratüberküloz prevalansının polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile saptanması. *Turk J Vet Anim Sci*. 2000;24(4):371-379.
25. Millar D, Ford J, Sanderson J, Withey S, Tizard M, Doran T, et al. IS900 PCR to detect *Mycobacterium paratuberculosis* in retail supplies of whole pasteurized cows' milk in England and Wales. *Appl Environ Microbiol*. 1996;62(9):3446-3452.
26. O'Doherty A, O'grady D, Smith TJ Egan J. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in pasteurised and unpasteurised milk in the Republic of Ireland. *Irish Journal of Agricultural and Food Research*. 41, 117-121.
27. Bradbury J. Need we add milk to list of worrying foods?. *The Lancet* 1998;352(9127):551.
28. Hermon-Taylor J, Bull T. Crohn's disease caused by *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*: a public health tragedy whose resolution is long overdue. *J Med Microbiol*. 2002;51(1):3-6.
29. Paolicchi E, Cirone K, Morsella C, Gioffré A. First isolation of *Mycobacterium avium* subsp *Paratuberculosis* from commercial pasteurized milk in Argentina. *Braz J Microbiol*. 2012;43(3):1034-1037.
30. Gerrard ZE, Swift BMC, Botsaris G, Davidson RS, Hutchings MR, Huxley JN, et al. Survival of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in retail pasteurised milk. *Food Microbiol*. 2018;74:57-63.
31. Sadeghi N, Jamshidi A, Seyyedini M. Detection of *Mycobacterium avium* Subsp. *paratuberculosis* in Pasteurized Milk Samples by Culture, Direct Nested PCR and PCR methods in Northeast of Iran. *Iran J Chem Chem Eng*. 2020;39(6):251-258.
32. Grant IR, Ball HJ, Neill SD, Rowe MT. Inactivation of *Mycobacterium paratuberculosis* in cows' milk at pasteurization temperatures. *Appl Environ Microbiol*. 1996;62(2):631-636.
33. Rademaker JL, Vissers MM, Te Giffel MC. Effective heat inactivation of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in raw milk contaminated with naturally infected feces. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(13):4185-4190.
34. Stabel JR. On-farm batch pasteurization destroys *Mycobacterium paratuberculosis* in waste milk. *J Dairy Sci*. 2001;84(2):524-527.
35. Stabel JR, Hurd S, Calvente L, Rosenbusch RF. Destruction of *Mycobacterium paratuberculosis*, *Salmonella* spp., and *Mycoplasma* spp. in raw milk by a commercial on-farm high-temperature, short-time pasteurizer. *J Dairy Sci*. 2004;87(7):2177-2183.
36. Ali ZI, Saudi AM, Albrecht R, Talaat AM. The inhibitory effect of nisin on *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* and its effect on mycobacterial cell wall. *J Dairy Sci*. 2019;102(6):4935-4944.
37. Rani S, Beaver A, Schukken YH, Pradhan AK. Modeling the effects of infection status and hygiene practices on *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* contamination in bulk tank milk. *Food Control*. 2019;104:367-376.
38. Klanicova B, Slana I, Roubal P, Pavlik I, Kralik P. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* survival during fermentation of soured milk products detected by culture and quantitative real time PCR methods. *Int J Food Microbiol*. 2012;157(2):150-155.
39. Van Brandt L, Coudijzer K, Herman L, Michiels C, Hendrickx M, Vlaemynck G. Survival of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* in yoghurt and in commercial fermented milk products containing probiotic cultures. *J Appl Microbiol*. 2011;110(5):1252-1261.

40. Galiero A, Fratini F, Mataragka A, Turchi B, Nuvoloni R, Ikonomopoulos J, et al. Detection of mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in cheeses from small ruminants in Tuscany. *Int J Food Microbiol.* 2016;217:195-199.
41. Albuquerque PPF, Cezar RDS, Pinheiro Junior JW, Grazielle Nascimento G, Santos AS, Mota RA. Occurrence of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in coalho cheese in the State of Pernambuco, Brazil. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2019;71(6):1917- 1921.
42. Ikonomopoulos J, Pavlik I, Bartos M, Svastova P, Ayele WY, Roubal P, et al. Detection of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in retail cheeses from Greece and the Czech Republic. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(12):8934-8936.
43. Donaghy JA, Totton NL, Rowe MT. Persistence of Mycobacterium paratuberculosis during manufacture and ripening of cheddar cheese. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70(8):4899-4905.
44. Faria AC, Schwarz DG, Carvalho IA, Rocha BB, De Carvalho Castro KN, Silva MR, et al. Short communication: Viable Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in retail artisanal Coalho cheese from Northeastern Brazil. *J Dairy Sci.* 2014;97(7):4111-4114.
45. Botsaris G, Slana I, Liapi M, Dodd C, Economides C, Rees C, et al. Rapid detection methods for viable Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in milk and cheese. *Int J Food Microbiol.* 2010;141 Suppl 1:S87-S90.
46. Cammi G, Ricchi M, Galiero A, Daminelli P, Cosciani-Cunico E, Dalzini E, et al. Evaluation of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis survival during the manufacturing process of Italian raw milk hard cheeses (Parmigiano Reggiano and Grana Padano). *Int J Food Microbiol.* 2019;305:108247.
47. Hruska K, Bartos M, Kralik P, Pavlik I. Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in powdered infant milk: Paratuberculosis in cattle - The public health problem to be solved. *Vet Med (Praha).* 2005;50(8):327.
48. Botsaris G, Swift BM, Slana I, Liapi M, Christodoulou M, Hatzitofi M, et al. Detection of viable Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in powdered infant formula by phage-PCR and confirmed by culture. *Int J Food Microbiol.* 2016;216:91-94.
49. Lorencova A, Babak V, Kralova A, Borilova G. Survival of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in raw fermented sausages during production and storage. *Meat Sci.* 2019;155:20-26.
50. Klanicova B, Slana I, Vondruskova H, Kaevska M, Pavlik I. Real-time quantitative PCR detection of Mycobacterium avium subspecies in meat products. *J Food Prot.* 2011;74(4):636-640.
51. Lorencova A, Vasickova P, Makovcova J, Slana I. Presence of Mycobacterium avium subspecies and hepatitis E virus in raw meat products. *J Food Prot.* 2014;77(2):335-338.
52. Savi R, Ricchi M, Cammi G, Garbarino C, Leo S, Pongolini S, et al. Survey on the presence of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in ground beef from an industrial meat plant. *Vet Microbiol.* 2015;177(3-4):403-408.
53. Jaravata CV, Smith WL, Rensen GJ, Ruzante J, Cullor JS. Survey of ground beef for the detection of Mycobacterium avium paratuberculosis. *Foodborne Pathog Dis.* 2007;4(1):103-106.
54. Hammer P, Walte HG, Matzen S, Hensel J, Kiesner C. Inactivation of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis during cooking of hamburger patties. *J Food Prot.* 2013;76(7):1194-1201.
55. Whittington RJ, Waldron A, Warne D. Thermal inactivation profiles of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in lamb skeletal muscle homogenate fluid. *Int J Food Microbiol.* 2010;137(1):32-39.
56. Mutharia LM, Klassen MD, Fairles J, Barbut S, Gill CO. Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in muscle, lymphatic and organ tissues from cows with advanced Johne's disease. *Int J Food Microbiol.* 2010;136(3):340-344.
57. Nassal J, Muser R, Blechacz W. Experimental investigations on heat resistance of Avian Mycobacteria in tuberculous chickens after cooking, roasting and grilling. *Zentralblatt fur Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene* 1968;206(4):500-511.

58. Pickup RW, Rhodes G, Bull TJ, Arnott S, Sidi-Boumedine K, Hurley M, et al. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in lake catchments, in river water abstracted for domestic use, and in effluent from domestic sewage treatment works: diverse opportunities for environmental cycling and human exposure. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72(6):4067-4077.

59. Richardson H, Rhodes G, Henrys P. Presence of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* monitored over varying temporal and spatial scales in river catchments: persistent routes for human exposure. *Microorganisms.* 2019;7(5):136.

60. Whan L, Ball HJ, Grant IR, Rowe MT. Occurrence of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in untreated water in Northern Ireland. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71(11):7107-7112.

61. Beumer A, King D, Donohue M, Mistry J, Covert T, Pfaller S. Detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in drinking water and biofilms by quantitative PCR. *Appl Environ Microbiol.* 2010;76(21):7367-7370.

62. Falkinham JO 3rd. Factors influencing the chlorine susceptibility of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, and *Mycobacterium scrofulaceum*. *Appl Environ Microbiol.* 2003;69(9):5685-5689.

63. Tatchou-Nyamsi-König JA, Dailoux M, Block JC. Survival of *Mycobacterium avium* attached to polyethylene terephthalate (PET) water bottles. *J Appl Microbiol.* 2009;106(3):825-832.

64. Blaiotta G, Di Cerbo A, Murru N, Coppola R, Aponte M. Persistence of bacterial indicators and zoonotic pathogens in contaminated cattle wastes. *BMC Microbiol.* 2016;16:87.