

Sığırların Paratüberkuloze Hastalığının Teşhisinde Micro - Complement Fixation - Test'ile yapılan Serolojik araştırmalar

(Bu yazının ilk kısmı; mecmuamızın aralık 1966. Cilt 3, sayı 1 - 2 de yayınlanmıştır.)

Dr. Salih YILMAZ

Jensen (1956) yapmış olduğu geniş çalışma ve araştırmalar sonunda; serolojik metodlarla paratüberkuloze'un sığır tüberkuloze'undan ayırd edilemeyeceğini, belki avian tüberkuloze'dan ayırd etmenin mümkün olabileceğini belirtmiştir.

Björn ve Sigurdsson (1956) allerjik test'in tabii enfeksiyonlarda ancak ilerlemiş hallerde çalıştığını, hastalığın son safhasında tekrar menfiye dönmesinden dolayı pratikte birçok karışıklıklara sebebiyet verdiği bu mahzurundan ötürü emin bir teşhis aracı olamayacağını, buna mukabil paratüberkuloze'lu hayvanların barsak mukozalarından elde edilen antijenin kullanıldığı c.f. dan çok iyi neticeler alındığını, ayrıca c.f. nun allerjik test'e nazaran daha erken çalıştığını ve hastalığın sonuna kadar hemen hemen aynı değerde kaldığını, yalnız bu test'in de sağlam hayvanlarda % 2 oranında nonspesifik bir reaksiyon verdiğini, bununda o hayvanlarda bulunan diğer apatogen asidoresistan bakterilerden ileri geldiğini bildirmişlerdir.

Schaaf, Beerwerth ve Grodde (1956) paratüberkuloze bakterileri kültüründen hazırlanan antijenin kullanıldığı c.f. reaksiyonu ile klinik ve subklinik symptomların gözükmeye başladığı, barsaklarında patolojik-anatomik lezyonların teşekkül ettiği hayvanlarda ki paratüberkuloze hastalığının teşhisinde çok iyi sonuçlar aldıklarını fakat bu arada latent enfekte olanlarla hastalığa yeni bulaşanlarda aynı neticeleri ala-

madıklarını bu bakımdan bulaşık sürülerdeki enfeksiyon derecesini tesbit için c.f. reaksiyonundan başka p.p.d. avian tüberkülin testi'nin tatbikine ihtiyaç bulunduğunu yazmışlardır. Araştırmacılar aynı mesailerinde sığırlarda ki paratüberkülose hastalığının tesbitinde gerek klinik ve gerekse mikroskopik teşhisin pek mahdut bir değeri bulunduğunu, allerjik test'in ise latent enfeksiyonların meydana çıkarılmasında ve serolojik muayenenin menfi çıktığı vak'aların aydınlatılmasında tatbik edilmesinin faydalı olacağını, c.f. reaksiyonun da yukarıda ismi geçen teşhis usullerinin bıraktıkları boşlukların doldurulmasında kullanılmasının çok isabetli olacağı kanısında bulduklarını belirtmişlerdir.

Chandler (1956) araştırmacı sığır ve koyunlarda ki paratüberkülose hastalığının teşhisinde kullanılmakta olan ve **Hole** (1952) tarafından midifiye edilerek rutin muayene testleri arasına katılan c.f. reaksiyonu tekniğinde bir değişiklik yaptığını ve bu yeni metoda «Micro-complement - fixation» adını verdiğini, ismi geçen testle birçok araştırma yaptığını, çalışmalarını sonunda bunun **Hole** test'i kadar sıhhatli çalıştığını fakat ondan çok daha fazla pratik olduğunun tesbit edildiğini kaydederek, m.c.f. (micro - c.f.) tekniğine göre muayene edilecek sığır serumlarının 1 : 5, koyun serumlarının da 1 : 2 oranında serum fizyolojikle sulandırıldıktan sonra 30 dakika müddetle 62,5°C. de benmaride inaktive edildiklerini ve reaksiyonun tüp yerine, üstünde eşit aralıklarla yer almış çukurları bulunan porselen tablalarda tatbik edildiğini bildirmiştir.

Chandler (1956) yazar bundan evvelki neşriyatında sığır ve koyun paratüberkülose'unun teşhisinde kullanılmaya başlanılan Micro - complement - fixation (M.c.f.) reaksiyon hakkında bilgi verildiğine işaretle, yaptığı bu araştırmada M.c.f. test'inde her ikisi de sığır suşu olan 2 çeşit antijen kullanıldığını neticede bu test'in **Hole** (1952) ününe nazaran iyi işlediğinin ve daha az nonspesifik reaksiyonlar verdiğinin tesbit edildiğini bildirmiştir. Nitekim yapılan mukayeseli araştırmalarda; paratüberkülose ve tüberkülose'dan salim sürülerde bulunan hayvanlardan % 97 sinin Mikro - c. f. da ve % 82 sinin de **Hole** test'ile menfi reaksiyon verdiklerinin müşahede olunduğu ilâve edilmektedir. Araştırmacı aynı mesaisinde M.c.f. reaksiyon ile yapılan muayenelerle klinikman hasta olan hayvanların % 84 nün meydana çıkarılabileceğini, klinik bir symptom göstermeyen ve barsaklarının ileo-sekal kısmında patolojik lezyon bulunmayanların % 95 - 97 sinin menfi sonuç verdiklerinin tesbit edildiğini, bu test'in paratüberkülose'la bulaşık sürülerdeki subklinik vak'aların meydana çıkarılmasında çok iyi sonuçlar verdiğini, bundan başka Yeni Zelanda da paratüberkülose'la bulaşık koyun sürülerinin

de bulunan hayvanlara ait kan serumlarının M.c.f. tes'ile işlendiğini, bunlardan klinik symptom gösterenlerin % 80'ninin müsbet reaksiyon verdiklerini, bu deneylerden elde edilen neticelere göre bu test'in koyun paratüberkulose'unun teşhisinde başarı ile uygulanabileceğini belirterek bütün münakaşaları yapılmış olan ve alınan kat'i neticelere göre Micro - complement - fixation reaksiyonunun paratüberkulose'un teşhisi için çok vaitkâr ve müsait gözüktüğünü, mukayeseli çalışmalarda bu test'te, Hole'ünküne nazaran çok daha az hataların vukubulduğunu ve en az onunki kadar sıhhatli sonuçlar verdiğini bildirmiştir.

Schaaf ve Beerwerth (1957) araştırmacılar paratüberkulose'un teşhisinde gerek klinik ve gerekse mikroskopki metodun pek mahdut bir değeri bulunduğunu, buna karşılık yaptıkları çalışmalarda c.f. reaksiyonundan çok iyi neticeler aldıklarını beyan etmektedirler. **Poggel** (1958) serolojik muayene ile 529 adet sığır kan serumunda 6 müsbet vaka tesbit ettiğini, bu hayvanlara ait marazi maddelerden yalnız ikisinden bakteri izolesine muvaffak olabildiğini yazmıştır.

Rice ve Konst (1959) Johnin test'inin tatbikinden 48 - 72 saat evvel ve sonra, test yapılan hayvanlardan alınan kan serumları üzerinde c.f. reaksiyonu ile mukayeseli bir araştırma yapıldığını, bu maksatla sansibilize edilmiş ve edilmemiş (normal) kobay ve sığırlardan, Johnin zerkinden 48 - 72 saat önce ve sonra alınan kan serumlarının, proteinli ve karbonhidratlı iki nev'i antijenin kullanıldığı c.f. reaksiyonu ile işlendiklerini, reaksiyon aktivitesinde belirli bir değişikliğin meydana gelmediğini, bu hususun pratikte çok büyük bir değeri olduğunu, zira böylece allerjik testlerle yakalanan reaktörlere ait kan serumlarının vakit kaybetmeksizin c.f. reaksiyonu aracı ile işlenmelerinin mümkün olabileceğini ve ayrıca allerjik ve serolojik testlerin kısa bir zamanda mukayeselerinin yapılabileceğini belirtmektedirler.

Rice, Annau ve Konst (1959) araştırmacılar Kanadada Johne's basillerinin polysaccharide derivatları ile paratüberkulose hastalığı üzerinde c.f. reaksiyonu vasıtasıyla bir araştırma yaptıklarını, deneyler sonunda paratüberkulose basillerile meydana gelen enfeksiyonlarda ilgili hayvanın kanında teşekkül eden atikorların yakalanmasında ismi geçen derivatların, bakteriyel suspansiyonlardan daha hassas çalışıklarının tesbit edildiği, yine aynı yazarlar müteakip çalışmalarında; bakterilerin polysaccharide derivatlarının, serolojik reaksiyonlarda herhangi bir hassasiyet meydana getirmeden paratüberkulose mikroplarile vukubulan enfeksiyonlarda kanda teşekkül eden antikorların tesbitinde bakteriyel suspansiyonlardan daha iyi sonuçlar verdiğini, **Rice, Annau ve Konst** (1960) bu kez araştırmacılar, muaf kobay ve sığırlardan alınan kan serum-

larının canlı Johne's basili üre ekstraktlarıyla c.f. testi'ne tabi tutulduğunu ve antibakteriyel serumlara karşı pek az, buna mukabil Freund - Type ilâve edilmiş P.P.D. Johnin zerkedilen kobaylardan alınan anti serumlara karşı çok yüksek titrede bir reaksiyon elde edilmiş olduğunu bildirmişlerdir.

Ringdal (1960) yazar diğer serolojik muayeneler için gönderilmiş bulunan 818 adet sığır kan serumunun c.f. reaksiyonu ile işlendiğini bunlardan % 1,7 sinin müsbet, % 0,9 nun müsbete yakın ve % 2,6 nın da şüpheli reaksiyon verdiklerini, reaktörler hakkında herhangi bir tamamlayıcı bilgi alınmadığını bahisle, c.f. reaksiyonunun paratüberkuloze'un erken teşhisi için çok uygun bir metod olduğunu, bu test'le bulaşık sürülerde yapılacak sistematik taramalarla, klinik vak'aların çıkmasına meydan verilmeden hastalıklı hayvanların bir an önce tesbit edilebileceğini, yazar ayrıca c.f. reaksiyon sonuçlarıyla mikroskopik muayeneler ve kültür deneyleri arasında mukayeseli bir araştırma yapıldığını; gaitalarında ve barsak mukozalarında asido-resistan bakteriler görülen 127 baş sığırdan % 98,4 nun c.f. da müsbet, evvelce paratüberkuloze'la bulaşık oldukları bilinen 30 kadar sürüde bulunan sığırların c.f. test'ile muayene edildiklerini, bunlardan 1 yaşından yukarı olan hayvanların % 9,8 nin müsbet, % 2,3 nün müsbete yakın ve % 2,6 nın da şüpheli reaksiyon verdiklerini, bu deneylerden elde edilen müsbet sonuçlar üzerine, paratüberkuloze hastalığının başlangıç safhasında tesbitinin ancak c.f. reaksiyonu ile mümkün olabileceği kanısında bulunduğunu belirtmiştir.

Schaaf ve Beerwerth (1960) bu araştırmacılar, klinikman paratüberkuloze'l udukları bilinen 42 adet sığırın serolojik ve allerjik test'e tabi tutulduklarını, bunlardan % 93 nün c.f. reaksiyonu ile ve % 71 nin de allerjik testle müsbet bulduklarını, ayrıca paratüberkuloze'la bulaşık 20 işletmede yapılan muayenelerde latent enfekte hayvanlardan 113 (% 49) nün allerjik testle ve 76 (% 33) nın da c.f. reaksiyonu vasıtasıyla tesbit edildiklerini, bu reaktörlerden 42 tanesinin hem allerjik ve hem de serolojik test'te müsbet reaksiyon verdiklerini, yapılan mukayeseli deneylerde ise her iki test'in pek az paralel, ekseriya farklı sonuçlar verdiğini belirterek klinikman hasta olanların c.f. reaksiyonu ile latent enfektelerin ise allerjik test'le tesbit edilebileceklerini, her iki test'in müştereken kullanılmasıyla, bulaşık bir sürüde bulunan latent enfekte hayvanların % 80 nin meydana çıkarılabileceğini kaydederek canlı hayvanlarda paratüberkuloze hastalığının teşhisinde c.f. reaksiyonu ile avian tüberkülin allerjik test'inin emniyetle kullanılabileceğini bildirmişlerdir. **Novikova** (1960) yazar 20.000 sığır ve koyun kan serumunun c.f. metodu ile işlendiğini, sığırlardan % 6,9 nun, koyunlar-

dan % 14,6'nın müsbet reaksiyon verdiklerini, mukayese gayesiyle de serolojik muayeneye tabi tutulan sığırların % 0,7 ne ve koyunların % 2,1 ne avian tüberkülinin tatbik edildiğini belirtmiş olup, mukayese sonuçlarının kaydedilmediği bu mesaisinde, paratüberkulose hastalığının teşhisi için heriki test'in müştereken kullanılmasının daha uygun olacağını ileri sürmüştür. **Priestley** (1960) araştırmacı, bazı sığır serumlarında 55°C. nin üstünde komplementi fixe edici antikorların kaybolduklarının ve bu durumun ancak serumlara muayyen bir nisbette phenol ilâvesile önlenebileceğinin Coriese tarafından bildirilmiş olduğunu bahisle, içerisine % 0,1 - % 1 oranında phenol katılmış sığır serumlarının paratüberkulozis bakımından c.f. test'ile işlendiğini, bu serumlarla reaksiyonun çok hassas çalışmış olduğunu ve iyi sonuçlar alındığını, phenol ilâve edilmiş sığır kan serumlarının kurutulmasıyla komplementi fixe edici antikorların kaybolmadıklarının tesbit edildiğini bildirmiştir.

Gazarkh ve Sharov (1961) yazarlar paratüberkulose'un teşhisi için V.I.E.V. numaralı antijenin kullanılmış olduğu c.f. reaksiyonu ile Avian tüberkülinin test'i üzerinde mukayeseli bir araştırma yaptıklarını, bu denemelerde muayene edilen 5928 baş koyundan 270 nin c.f. da ve % 7 sininde allerjik test'te müsbet reaksiyon verdiklerini, allerjik testle reaktör bulunan koyunların 20 tanesinden % 60'nın, c.f. da müsbet oldukları tesbit edilen hayvanların 31 başından % 80,6'sının ve her iki test'le de reaktör bulunan 54 adet koyundan hepsinin kesim sounda paratüberkulose'la bulaşık olduklarının görüldüğünü yazmışlardır.

Zimmermann (1961) araştırmacı; Fulton ve Dumbell'in (V. — B.20. 363) c.f. test'inde daha emin ve iyi sonuçlar elde edebilmek gayesiyle Enflüenza virusunun antijenik karakterinde bir değişiklik yaptıklarını, daha sonra c.f. tekniğinin W. Hennessen (1955) tarafından modifiye edildiğini ve bu modifiye c.f. metodunun kendisi tarafından paratüberkulose hastalığının teşhisinde uygulandığını belirterek bu metodla yapılan muayenelerde, diğer bütün usullere nazaran çok daha iyi sonuçlar alındığını ve test'in daha hassas çalıştığını, reaksiyonun; üstünde eşit çukurlukları bulunan porselen veya plâstik tablalarda yapıldığını ve bu test'te kullanılan antijenin Hole tekniğine göre hazırlandığını bildirmiştir.

Rankin (1961) 5 yıldan fazla bir zaman içerisinde ikisi paratüberkulose'dan salim, üçüncüsü evvelce paratüberkulose'lu olduğu tesbit edilmiş olan üç ayrı çiftlikte 800 baş sığır üzerinde 20000 kadar c.f. test'inin yapıldığını, enfekte çiftlikteki sığırlardan % 40'ından fazlasının bir veya birkaç test'te müsbet reaksiyon verdiklerini, temiz çiftliklerde bulunanların ise % 30 nu reaktör bulunduğunu ve bu çiftliklerde 10 veya daha fazla muayenelerde müsbet reaksiyon veren 14 hayvandan 3 baş sığırın

mezbahada kesilmiş olduğunu fakat yapılan otopsilerde paratüberkuloze tesbit edilemediğini, keza enfekte çiftlikteki reaktörlerden 13 tanesinin kesildiğini ve bunlarda da paratüberkuloze enfeksiyonuna delâlet eden herhangi bir patolojik bulgu görülemediğini, bundan dolayı serolojik test'in hastalığın eradikasyonu için bir temel teşkil edemeyeceğini açıklamıştır. **Rice, Konst ve Carrière** (1961) araştırmacılar; paratüberkuloze'un teşhisinde kullanılmakta olan c.f. tekniğinin modifiye edildiğini, bu modifikasyonun sadece sığır serumlarının sulandırılıp fakat inaktive edilmeden doğrudan doğruya test'e tabi tutulmalarından ibaret olduğunu, diğer hususlarının ise standart c.f. tekniğinin aynı bulunduğunu belirterek, c.f. nun bu modifiye şekle tabii enfekte sığırlarda klinik symptobların başalmasından 2-3 ay kadar önce ilgili hayvanların serumlarında yüksek titrede müsbet reaksiyonlar elde ettiklerini bildirmişlerdir. **Vardaman ve Larsen** (1962) c.f. test'ile yapmış oldukları araştırmalarda; bovin tüberkülünü ile müsbet bulunan ve otopsilerinde de müsbet lezyon gösteren 183 sığırdan % 78 nin c.f. test'ine, % 52,5 nin hemolytic test'e ve % 27 nin de Hemagglutinasyon test'ine müsbet reaksiyon vermiş olduklarını, ayrıca bovin tüberkülün test'ine karşı müsbet reaksiyon veripte otopsilerinde hastalığa ait patolojik bir lezyon görülmeyen 145 hayvanın % 37 sinin c.f. reaksiyonu ile, % 39 nun hemolytic test'le ve % 23 nün de hemagglutinasyonla müsbet sonuç vermiş olduklarını, deneylerden elde edilen neticelere göre c.f. reaksiyonunun tüberkuloze'un tefriki teşhisinde de kullanılabileceği kanısına vardıklarını bildirmişlerdir.

Pearson ve Mc. Clelland (1962) bu araştırmacılar; kuzey İrlanda da paratüberkuloze'la bulaşık 23 çiftlikle ismi geçen hastalıktan salim olan birçok çiftliklerden menşeyini alan 674 baş kasaplık sığır üzerinde paratüberkulozis bakımından serolojik ve allerjik test'lerle, kültürel denemelerin yapıldığını, enfekte çiftliklerden test'e tabi tutulan 399 hayvanın 54 ünden hastalık etkeninin izole edildiği fakat bunların sadece 12 sinde patolojik lezyon tesbit edilebildiğini ve mikrop izole edilen bu 54 sığırdan % 35 nin, mikrop izole edilemeyen 345 hayvandan % 24 nün c.f. ile müsbet ve % 11 nin de şüpheli reaksiyon vermiş bulduklarını, salim sürülerde serolojik muayeneye tabi tutulan 3 yaşından yukarı 175 inekten % 12 nin müsbet sonuç verdiklerini fakat mikrop izolasyonuna muvaffak olunamadığını, enfekte çiftliklerden gelen 231 adet sığıra aynı anda avian tüberkülün ve Johnin yapıldığını, bunların içerisinden kültürel olarak müsbet sonuç alınan 38 hayvandan 35 nin her iki allerjik testle ve 14 nün de c.f. ile, kültürel olarak menfi sonuç alınan 192 baş sığırdan 82 nin, barsaklarında lezyon görülen 12 hayvandan 11 nin allerjik testle ve 10 tanesinin de c.f. la müsbet reaksiyon ver-

diklerini, buna mukabil barsaklarında paratüberkuloze'a ait patolojik lezyon bulunmayan 16 sığırdan 4 nün Johnin'e, 5 nin tüberküline ve 1 tanesinin de c.f. reaksiyonuna müsbet cevap verdiklerini bildirmişlerdir. **Stuart** (1962) kontakt yolla paratüberkuloze'la bulaştırılan sığırlar üzerinde allerjik ve serolojik testlerin yapıldığını, enfeksiyonun seyri anında denemeye alınan hayvanlarda daha klinik symptomlar teşekkül etmeden ve serolojik reaksiyonla müsbet sonuç alınmadan evvel ilgili hayvanların gaitalarından yapılan preparatlarda John'e's basillerinin tesbit edilmiş olduğunu, deneme hayvanlarında klinik symptomların başlamasıyla birlikte c.f. titresinde yükseldiğini, hastalığın son devrelerinde allerjik test'i iyi çalışmadığını, tabii enfeksiyonlarda 'ohnin'in, Avian tüberküline nazaran daha az hassas çalıştığını, aşılama'yı takip eden birinci yıl sonunda tüberkülin reaksiyonlarının şiddetinde bir düşmenin meydana geldiğini ve düşük seviyede durumunu uzun bir süre muhafaza ettiğini, revaksinasyonlarda geçici olarak reaksiyonun tekrar şiddetlendiğini fakat bunun fazla devam etmediğini, aşı sığırlarda Johnin'in, avian tüberkülininden daha çok reaktif olduğunu ve nihayet paratüberkuloze'a karşı aşılanmış hayvanlardan % 71 nin tüberkülinle aşıkâr bir reaksiyon verdiklerinin tesbit olunduğunu yazmaktadır.

Belchev, D. (1962) Bulgaristan'da sığır ve koyunların paratüberkuloze hastalığının teşhisi için Micro-Complement Fixation test'ile bir araştırma yapıldığını; Bulgaristanın güney batısı ile batı kesimindeki dağlık bölgelerde hastalığın evvelce tek tük vak'alar halinde tesbit edilmiş olduğunu, bu mıntakalarda barındırılan koyunların % 5 inin, sığırların % 12 sinin paratüberkuloze'la bulaşık olduklarını, enfekte koyunların teşhisinde kullanılan Avian tüberkülininden iyi netice alınamadığına deneysel enfeksiyon için 800-1000 gr. ağırlığın da 4 tavşanla 2 aylık 8 tane kuzunun kullanılmış olduğunu; fakat deneysel olarak hastalığın meydana getirilemediğini, yalnız deneysel enfeksiyona tabi tutulan ve mısır silâjı ile beslenen iki kuzudan bir tanesinde 7 ay sonra klinik symptomlarla paratüberkuloze'un teşekkül ettiğini, tecrübedeki geri kalan hayvanların başka sebeplerden ötürü öldüklerini, intravenöz olarak bulaştırılan ve hastalıklı barsak suspensiyonları yedirilen tavşanların tüberkülin testlerine menfi cevap verdiklerini ve tamamen sıhhatli kaldıklarını, M.c.f. reaksiyonunda kullanılan antijenin enfekte sığırların barsak mukozalarından hazırlanmış olduğunu, enfekte olduğu evvelce tesbit edilmiş olan 32 sığırdan hepsinin M.c.f. reaksiyonu ile müsbet sonuç verdiklerini, yalnız bu metodun da koyunlarda % 0,4 ve sığırlarda % 2 oranında hatalı sonuçlar verdiğini yazmaktadır.

Ringdal, G. (1963) Paratüberkuloze hastalığının hüküm sürdüğü bir sığır çiftliğinde barındırılan domuzların mesenteriyel lenf yumrula-

rından bakteriyolojik ekimler yapıldığını ve 238 nümuneden 25 tanesinden Mycobakterium paratüberkulozis'in izole edilmiş olduğunu, domuzlara ait lenf yumrularının mezbaha veterinerleri tarafından tüberkuloze bakımından muayene edilmek üzere gönderilmiş bulunduğunu, üretilen paratüberkuloze mikroplarının tecrübe hayvanlarına inoküle edilmiş olduğunu, deney hayvanlarına dahil olan iki donadan birisinde klinik symptom teşekkül etmemesine rağmen otopside patolojik lezyonların tesbit edildiğini, diğerinin ise zaman zaman bakteri çıkardığını bildirmiştir.

Honda, M. (1963) Tokachi çiftlik koyunlarında eskiden beri paratüberkuloze hastalığının tesbit edilmiş olduğunu; aynı çiftlik koyunları üzerinde paratüberkulozis bakımından serolojik ve allerjik testle bir araştırma yapıldığını, bu testlerle tesbit edilen 22 adet reaktör koyunun kesildiğini, bunlardan 5 inde tipik intestinal lezyonların ve paratüberkuloze mikroplarının görüldüğünü, 8 tanesinde yalnız intestinal lezyonların mevcut olduğu fakat asit-fest bakterilerin görülmediğini, geri kalan 9 unda ise hiçbir enfeksiyon belirtisinin müşahade edilemediğini, yapılan bakteriyolojik ekimlerde ise bu hayvanlardan 5 tanesi hariç geri kalan 17 koyuna ait organlardan taylor vasatında Myc. bact. Johnei'nin üretildiğini bildirmiştir.

C. Kişisel Deneyler

1) Metod:

Sığırların paratüberkuloze hastalığının serolojik teşhisinde; tarafından bu çalışmada uygulanan «Mikro-complement-fixation» reaksiyon tekniği, Chandler (1956) adındaki bilgin tarafından koyun ve sığırların paratüberkuloze hastalığının teşhisinde ilk defa kullanılmaya başlanılan ve adı geçen yazarın bildirdiğine göre çok iyi sonuçlar alınan ve halen Hannover Yüksek Veteriner Okulu Mikrobiologie ve Hayvan Sağlıkları Enstitüsünde de aynı gaye ile tatbik edilmekte olan metodun aynıdır.

Reaksiyon; üstünde eşit hacimde ve büyüklükte yuvarlak çukurları bulunan porselen veya plexiglasdan yapılmış tablalarda yapılmaktadır.

Micro-complement-fixation-reaksiyonu için lüzumlu aletler ve maddelerle bunların hazırlanış tekniği :

- a) 20 x 30 cm. ebadında eşit çukurları havi porselen tabla.
- b) Yeter adet 1 ml. lik pipetler.

c) Serum fizyolojik eriyiği :

8,5 gr. saf NaCl alınarak bir erlenmeyer içinde 1 litre distile su içinde eritilir ve sonra 120°C. de 15 dakika otoklavda sterilize edilir.

d) **Komplement** : Sağlam ve deneylerde kullanılmamış erkek kobaylardan kalp ponsiyonu veya bunların kesilmesiyle elde edilen kan pıhtılaşmayı müteakip çizilerek bir müddet oda derecesinde bırakılır sonra 3000 devirde ilkin 30 dakika sonra elde edilen serum tekrar 10 dakika aynı devirde santrifüje edilerek elde edilen kobay serumu 1 : 10 oranında serum fizyolojikle sulandırılarak reaksiyonda komplement olarak kullanılır.

e) **Micro - complement - fixation reaksiyonu için lüzumlu Antijenin hazırlanış tekniği ve titrasyonu :**

1) Antijen suşu paratüberkulose mikroplarının Watson - Reid sentetik buoillon'unda üretilmiş olan 4 - 5 haftalık kültürleri alınır.

2) Erlenmayerler içinde üretilmiş olan bakteriler 60°C. lik benmaride 48 saat bırakılarak öldürülür,

3) Öldürülen bakteriler, filtre kâğıdından filtre edilmek suretiyle vasatın sıvı kısmından ayırt edilir,

4) Elde edilen bakteri cesetleri, bir kaç defa (üst kısımda teşekkül eden sıvı berraklaşmaya kadar) % 0,5 lik Phenollü serum fizyolojikle santrifüj yardımı ile yıkanır ve üstte biriken sıvı atılır,

5) Yıkanmış olan bakteri cesetleri % 5 lik phenollü serum fizyolojikle suspansiyon haline getirilir,

6) Hazırlanan bakteri suspansiyonu; içerisinde cam boncuklar bulunan steril bir şişeye konarak 2 saat müddetle çalkalama makinasında çalkalanır ve sonra sedimentasyona terkedilir,

7) Sedimentasyon sonunda üst kısımda biriken sıvı atılır ve dipte biriken homojen kütle antijen olarak muhafaza edilir,

8) Hazırlanan antijenin; Hole tekniğine göre belli müsbet ve menfi serumlarla titresi tayin edilir,

9) Her sulandırmadan önce antijenin kuvvetle çalkalanmak suretile homojen bir suspansiyon haline getirilmesi lâzımdır.

Paratüberkuloze antijeni istihsalinde kullanılan Watson-Reid sentetik Bouillon'un terkibi :

Rp.

Asparajin	20 g.
KH ₂ PO ₄	8 g.
Mg SO ₄	4 g.
Ammoniumcitate	8 g.
Saf Nacl	8 g.
Ammoniumferricitrate	0,3 g.
Dextrose	40 g.
Glycerin	192 g.

Yukarıda gösterilen maddeler 3000 ml. Eau distillee içinde alttan ısıtılmak suretile eritilir ve ph 5,8 e ayar edilir.

**Hazırlanan Antijenin Titresinin Tayini
(Hole Tekniğine göre)**

Elde edilen antijenin 0,05 lik phenollü serum fizyolojikle krema halinde bir suspansiyon yapılarak 0 — + 4°C de muhafaza edilir.

Titrasyon için stock antijenden bir numune alınır ve 1 : 10 dan başlamak üzere 1 : 100 e kadar dilüsyonları yapılır. Titrasyonda 10 sıra halinde 10 ar adet test tüpleri kullanılır.

1) Standart müsbet ve menfi serumlar; 105, 1 : 10, 1 : 20, 1 : 40 ve 1 : 80 oranında sulandırılır,

2) Bütün sıralardaki 1, 3, 5, 7, 9 numaralı tüplere menfi serumdan, 2, 4, 6, 8, 10 numaralılarına da müsbet serumdan 0,4 ml. yukarıda gösterilen dilüsyonlarından sırasıyle konur. Sonra 1 : sırada bulunan bütün tüplere antijenin 1 : 10 dilüsyonundan, 2. sıradakilere 1 : 20 dilüsyonundan, 3. sıradakilere 1 : 30 dilüsyonundan, 4. sıradakilere 1 : 40 dilüsyonundan, ve nihayet 10. sıradaki tüplere 1 : 100 dilüsyonundan beher tüpe 0,4 ml. olmak üzere antijen ilâve edilerek serum ve antijen karışımını ihtiva eden bütün tüpler 1 saat oda derecesinde bırakılır, sonra bütün tüpler santrifüje edilerek üstte biriken sulu kısım atılır, tüplerin dip kısımlarında kalan tortular bir gece + 4°C de buz dolabında tutulur.

4) 2. gün bütün reaksiyon tüplerine 0,8 ml. serum ifzyolojik ve titresi belli olan komplementten 0,4 ml. konarak 1 saat müddetle oda derecesinde bırakılır bilâhare % 1,5 koyun erithrocytlerini ihtiva eden

hemolitik sistemden 0,8 ml. (0,4 ml. koyun kanı ve 0,4 ml. ambozeptor) ilâve edilerek 37° c lik benmaride 30 dakika tutulur, tüpler çıkarılır ve soğuduktan sonra santrifüje edilir ve netice değerlendirilir.

5) Müsbet serumlarla % 100 komplementi fixe eden antijen dilüsyonu, antijenin titresi olarak kabul edilir.

6) Menfi serum titrasyonda kontrol olarak kullanılmış olup; antijenin antikomplementer hassaya sahip olup olmadığını tesbit etmek gayesiyle reaksiyona iştirak ettirilmiştir. Antikomplementer hassaya sahip olan antijenler serolojik testlerde kullanılmazlar.

f) Hemolitik Ambocaptor :

Bu reaksiyonda kullanılan hemolitik amboceptor yıkanmış koyun kanı intravenöz enjekte edilen tavşanlardan elde edilmiş olup titresi 1 : 3000 dir. Beher serum numunesi için 0,05 ml. ambo kullanılmıştır.

g) Koyun Erythrocytleri :

Haftada iki defa olmak üzere bir koyunun Vena jugularisinden steril iğnelerle direkt olarak içinde cam boncuklar bulunan steril bir şişeye alınan 50-75 ml. kadar kan, 10 dakika sallamak suretile defibrine edilir. Sonra kan steril bir filtre kâğıdından süzülür ve bundan 8-10 ml. kadar kan alınarak 2500-3000 devirde 5-10 dakika müddetle santrifüje edilir, üstte biriken kısım su trompu vasıtasıyla emdirilerek atılır, tüpe yeniden serum fizyolojik konarak tüp alt-üst edilmek suretile kan ve serum fizyolojik'in iyice karışması sağlanır ve aynı şekilde santrifüje devam edilir taki üstte teşekkül eden (biriken) serum fizyolojik berraklaşınca kadar. (3-4 defa yıkama ekseriya kâfi gelmektedir.)

Sonra reaksiyon için lüzumlu olan % 3 lük koyun erythrocytü suspansiyon u hazırlanır ve + 4°C de muhafaza edilir.

Beher serum numunesi için 0,05 ml. % 3 lük koyun erythrocyte suspansiyonuna ihtiyaç vardır.

h) Paratuberkulosis yönünden muayenesi icab eden Kan serumları :

Usulüne göre alınan ve gönderilen kan serumlarındaki bakiye erythrocytleri uzaklaştırmak ve berrak bir serum elde etmek için bütün serumlar evvelâ 3000 devirde 5-10 dakika müddetle santrifüje edilirler, sonra bunlar 1 : 5 oranında serum fizyolojikle sulandırılır ve 62,5°C. de 30 dakika benmaride inaktive edilirler. Reaksiyon için beher serum numunesinden 0,2 ml. ye ihtiyaç vardır.

2) Materyal :

Tuberkuloze'dan salim Devlet haraları, inekhaneler, Devlet Üretme Çiftlikleri, Atatürk Orman Çiftliği, Şeker Fabrikaları çiftlikleri ve diğer özel çiftliklere ait damızlık sığırlardan temin edilen kan serumları ile yine yukarıda adları geçen kurumlarca brucellosis bakımından muayene edilmek üzere gönderilmiş olan sığır serumlarından bir kısmı, ayrıca paratuberkulosis'in teşhisi gayesiyle adı geçen hayvan yetiştirme kurumları damızlık hayvanlarına ya tarafımdan bizzat veya Enstitümüz Tuberkuloze laboratuvarı şefi Fatma Demirerle birlikte allerjik test (avian, johnin) tatbikinden önce ve bu testle tesbit edilen reaktörlerden 48 saat sonra alınan kan serumları Micro-complement-fixation reaksiyonu için, gerek serolojik ve gerekse allerjik test'le reaktör olup ilgili kurumlarca kestirilen, bundan başka yine bu kurumlarca klinikman paratuberkulosis şüphesiyle mecburi kesime tabi tutulan hayvanlara ait ince barsaklarla bunlara ait ilgili lenf yumruları da mikroskopik ve patolojik muayene için serolojik ve allerjik test sonuçlarının isabet derecesi yaklaşık olarak tesbit maksadile materyal olarak bu araştırmada kullanılmışlardır.

3) «Mikro - Complement - fixation reaksiyon tekniği.»

a) Ön Dene y (Complement - titrasyon tekniği.)

b) Esas Dene y

a) Ön Dene y (Complement - Titration) :

Cetvel: 1

I. Sıra

Çukur No :	1	2	3	4	5	6
Komplement 1 : 10	0,4	0,3	0,2	0,15	0,1	0,05
Menfi serum 1 : 5	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Serum fizyolojik (NaCl)	0,1	0,2	0,1	0,15	0,1	0,15
Antijen	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1 ml.

II. Sıra

Komplement 1 : 10	0,4	—	0,4
Menfi Serum 1 : 5	0,1	0,1	0,1
Serum fizy.	0,2	0,6	0,2

Ön deneyde (Komplement titration) yukarıda işaret edilen miktarlarda sırasıyla komplement, inaktiv menfi serum, serum fizyolojik ve antijenden porselen tablanın ilk sırasında bulunan 1 den 6 ya kadar umaralı çukurlara konur.

Porselen tablanın II. sırasında bulunan 1, 2 ve 3 nolu çukurlarına da kontrol olarak Komplement, menfi serum ve serum fizyolojik gösterilen miktarlarda konur. Bu sıradaki çukurlara antijen konmaz.

Sonra porselen tablanın üzeri bir kartonla kapatılarak oda derecesinde 1 saat kendi haline bırakılır.

Bir saatlik müddetin bitiminde aşağıda gösterildiği miktarlarda Hemolitik amboceptor ve % 3 lük koyun erythrocytö suspansiyonundan ilâve edilerek geniş ağızlı bir pipetle üfleme suretile bu maddelerin çukur içerisinde iyice karışması temin edilir ve sonra yine üzeri bir kartonla kapatılarak 37°C. lik etüvde 45 dakika tutulur ve netice değerlendirilir.

Komplement titrationda mutlak hemolizin bulunduğu çukura isabet eden komplement miktarı esas deneyde kullanılması icab eden miktarı gösterir.

Hemolitik Sistem

I. Sıra

Amboceptor	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,95
						0,05
1 :500						
% 3 koyun	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,95 m.
						0,05 ml.

II. Sıra

Erythrocyt.						
Ambocep.	—	0,05	0,05			
% 3 lük						
koyun Eryt.	0,05	0,05	0,05 ml.			

45 dakika 37°C. lik etüvde tutulur. ve reaksiyon okunur.

b) Micro - Complement - fixation Reaksiyonunda

Esas Deney

Esas deneyde, paratuberkulosis bakımından muayenesi icabeden

serumlarla birlikte kontrol olarak daima bir müsbet ve bir de menfi serum aynı anda (1 : 5 dilüe ve inaktiv) işlenirler.

Çukur No : 1

0,1 ml. serum

I. Sıra 0,5 ml. Komplement, NaCl.

0,1 ml. NaCl.

0,1 ml. serum

II. Sıra 0,5 ml. Komplement, NaCl.

0,1 ml. Antijen (titresine göre)

Esas deneyde I. sıradaki çukur muayene edilen serum için kontrol olup serumların antikomplementer hassaya sahip olup olmadıklarını ve tam inaktive edilip edilmediklerini tesbit içindir .

Esas deneyde de ön deneyde olduğu gibi yukarıda işaret edildiği miktarlarda serum, komplement, NaCl (serum fizyolojik) ve yalnız II. sıradaki çukurlara antijen konur ve oda derecesinde 1 saat kendi haline bırakılır.

1 satlık müddetin bitiminde her iki sırada bulunan bütün çukurlara eşit miktarda hemolitik amboceptor ve % 3 lük koyun Erythrocytli suspansiyonundan 0,05 ml. (herbirinden) ilâve edilir ve yine ağız geniş bir pipetle üfleme suretile reaksiyon maddelerinin iyice karıştırılması temin edilir. Porselen tablanın üstü bir kartonla kapatılarak 37°C. lik etüve kaldırılır ve 45 dakika orada tutulur. Bu müddetin sonunda porselen tabla etüvden çıkarılarak serin bir yere konur 5 dakika sonra reaksiyon sonucu okunur.

Reaksiyonun değerlendirilmesi :

% 75 — 100 Hemmung müsbet (Erythrocytler dibe çöker, mayi berraktır.)

% 50 hemoliz şüpheli (% 50 Erythrocytler dibe çöker ve mayi berraktır.)

% 100 hemoliz menfi hafif kırmızımsı renktedir. (Dipte hiç Erythrocyt gözükmez ve mayi homojen şekilde kırmızımsı renktedir.)

Chandler'in (1956) yapılmış tekniği sayfa (53-54) de etraflı şekilde izah edilen Nicro-complement-fixation reaksiyonu ile aralık 1959 yılından -kasım 1963 yılı sonuna kadar geçen 4 yıl içinde bundan ön-

ceki kısımlarda adı geçen yetiştirme kurumları sığırlarına ait 3476 adet kan serumu işlenmiş olup bunlardan (cetvel 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7.) 88 adedi müsbet ve 73 tanesinde şüpheli olmak üzere cem'an 161 reaktör tesbit edilmiştir. Ayrıca bu zaman içinde gerek tarafımdan bizzat ve gerekse tüberkulose laboratuvarı şefi sayın Fatma Demirer ile birlikte mezkûr kurumlarda, tüberkulose laboratuvarında hazırlanan Johnin ve P.P.D. avian tüberkülünle, serolojik muayeneye tabi tutulan sığırlardan 1805 ine her iki test'in ne dereceye kadar paralel çalışıp çalışmadıklarını ve teşhisdeki isabet derecelerini tayin gayesiyle allerjik test tatbik edilmiştir.

Muhtelif zamanlarda allerjik test'e tabi tutulan 1805 hayvandan 44 dü müsbet ve 27 si şüpheli olmak üzere cem'an 71 reaktör tesbit edilmiştir.

2, 3, 4, 5, 6 ve 7 numaralı cetvellerin tetkikinden anlaşılacağı gibi Micro - komplement - fixation metodu ile reaktör olarak tesbit edilip te akıbetleri hakkında bilgi alınabilen 70 vak'adan 42 tanesinde mikroskopikman paratüberkulose mikropları tesbit edilmiş ve tipik paratüberkulose (jejunum ve ileumda) lezyonları görülmüştür. Buna mukabil allerjik test'le reaktör çıkan ve akıbetleri hakkında bilgi edinilebilen 24 vak'adan ancak 9 unda paratüberkulose hastalığı tesbit edilebilmiştir.

Cetvel: 2

Kurumun adı	Vak'a	M.c.f.r. sonucu	Yapılmış olan allerjik test sonucu (avian)	Akibeti hakkında bilgi alınanlarda	
				Mikroskopik muayene	Patolojik lezyon
Çifteler Harası	1.	+	—		
	2.	?			
	3.	?			
	4.	?			
	5.	+	—	+	+
	6.	+	—	+	+
	7.	+			
	8.	+			
	9.	+			
	10.	?			
	11.	+			
	12.	+			
	13.	+			
	14.	+			
	15.	+			
	16.	+			+
	17.	+			++
	18.	+			
	19.	?			+
	20.	+			+
	21.	+			+
	22.	+			+
	23.	+			+
	24.	?			+
	25.	+			+
	26.	+			+
	27.	?			+
	28.	—			+
	29.	—			+
	30.	—		+	+
	31.	—			
	32.	+			
	33.	?			
	34.	?			
	35.	?			
	36.	—		+	—
	37.	—		+	—
	38.	—		+	—
	39.	—		+	—
	40.	—		+	+
	41.	—		—	+
Yekûn :	41.	31	5	18	18

Cetvel: 3

Kurumun adı	Vak'a	M.c.f.r. sonucu	Yapılmış olan allerjik test sonucu (avian)	Akibeti hakkında bilgi alınanlarda		
				Mikroskopik muayene	Patolojik lezyon	
Çifteler Harası ve diğer yetiştirme çiftlikleri (Musıroğlu) (N. Zeytinoglu)	1.	—	+	—	—	
	2.	—	+	—	—	
	3.	—	+	—	—	
	4.	—	?	+	+	
	5.	—	?	+	+	
	6.	+	+	—	—	
	7.	?	?	—	—	
	8.	—	?	—	—	
	9.	—	—	—	—	
	10.	—	—	+	—	
	11.	—	—	+	—	
	12.	—	—	+	—	
	13.	—	—	?	—	
	14.	+	—	+	—	
	15.	—	—	+	—	
	16.	—	—	+	—	
	17.	—	—	?	—	
	18.	—	—	?	—	
	19.	—	—	?	—	
	20.	—	—	+	—	
	21.	—	—	+	—	
	22.	—	—	?	—	
	23.	—	—	+	—	
	24.	+	—	+	—	
	25.	—	—	+	—	
	26.	—	—	+	—	
	27.	—	—	?	—	
	28.	—	—	?	—	
	29.	—	—	?	—	
	30.	—	—	+	—	
	31.	?	—	+	—	
	32.	—	—	?	+	+
	33.	—	—	?	+	+
	34.	—	—	+	—	—
	35.	—	—	+	—	—
	36.	—	—	+	—	—
	37.	—	—	?	—	—
	38.	—	—	+	—	—
	39.	—	—	+	—	—
	40.	+	—	+	—	—
	41.	—	—	?	—	—
	42.	—	—	?	+	+
	43.	—	—	?	—	—

	44.	—	+		
	45.	?	?	+	+
	46.	—	?		
	47.	—	+		
	48.	—	?	—	—
	49.	—	+		
	50.	+	?		
	51.	—	?	—	—
Yek ûn :	51	8	51	5	5

Cetvel: 4

Kurumun adı	Vak'a	M.c.f.r. sonucu	Yapılmış olan allerjik test sonucu (avian)	Akibeti hakkında bilgi alınanlarda		
				Mikroskopik muayene	Patolojik lezyon	
Karacabey Karası	1.	?				
	2.	?				
	3.	?				
	4.	?				
	5.	?				
	5.	?				
	6.	?				
	7.	?				
	8.	?				
	9.	?				
	10.	?				
	11.	?				
	12.	?				
	13.	?				
	14.	?				
	15.	?				
	16.	+			+	+
	17.	+				
	18.	+			+	+
	19.	?				
	20.	?				
	21.	?				
	22.	+				
	23.	?				
	24.	?				
	25.	—		+	—	—
	26.	—		+		
	27.	—		+	—	—
	28.	—		+		
	29.	—		+		
	30.	—		+	—	—
	31.	—		+		
32.	—		+			

33.	—	+		
34.	+			
35.	+			
36.	+			
37.	?			
38.	?			
39.	?			
40.	—	?		
41.	—	?		
42.	—	?		
43.	—	+		
Yekûn :	43	30	13	2
				2

Cetvel : 5

Kurumun adı	Vak'a	M.c.f.r. sonucu	Yapılmış olan allerjik test sonucu (avian)	Akibeti hakkında bilgi alınanlarda	
				Mikroskopik muayene	Patolojik lezyon
Atatürk Orman Çift- yabani koyun	1.	+		+	+
	2.	?			
	3.	+		+	+
	4.	+			
	5.	+			
	6.	+			
	7.	+		+	+
	8.	?			
	9.	?			
	10.	?			
	11.	?			
	12.	+			
	13.	?			
	15.	—		—	—
	16.	—		—	—
	17.	—		—	—
	Yekûn :	17	14	—	3
Veteriner Fakültesi	1.	+		+	+
	2.	—		+	+
Yekûn :	2	1		2	2

Cetvel: 6

Kurumun adı	Vak'a	M.c.f.r. sonucu	Yapılmış olan allerjik test sonucu (avian)	Akibeti hakkında bilgi alınanlarda	
				Mikroskopik muayene	Patolojik lezyon
Göle İnekhanesi	1.	+		+	+
	2.	?		+	+
	3.	+			
	4.	+			
	5.	+			
	6.	?			
	7.	+			
	8.	+			
Yekûn:	8	8		2	2
Karaköy Harası	1.	+	+	+	+
	2.	?	+	+	Ekinokok
	3.	+	—	+	+
	4.	?	—		
	5.	+	+		
	6.	?			
	7.	+			
	8.	—		+	—
	9.	—		+	—
Yekûn:	9	7	5	2	2

Cetvel: 7

Kurumun adı	Vak'a	M.o.f.r. sonucu	Akibeti hakkında bilgi		
			Yapılmış olan allerjik test sonucu (avian)	Mikroskopik muayene	Patolojik lezyon
Hayvan Sağlık Memurları Okulu	1. 2. 3.	+ + ?			
Yekûn :	3	3			
Adana Çayır Mer'a	1. 2.	+ ?			
Turhal Şk. Fab.	3. 4.	? ?			
Boztepe İnekh.	5. 6. 7.	+ ? +			
Maraş İnekhane	8. 9. 10. 11. 12. 13.	+ ? + ? ? ?			
Yalova Dev. Ü.	14. 15. 16. 17.	+ ? ? ?		— — — —	— — — —
Yekûn :	20	20			

Yine 2, 3, 4 5, 6 numaralı cetvellerin tetkikinden anlaşılacağı veçhile her iki test'in; 82 vak'adan ancak 13 ünde paralel çalıştıkları görülmüştür.

Yukarıdaki serolojik reaksiyonla alınan sonuçların % si hesaplanacak olursa; Mikro - complement - fixationla tesbit edilen reaktörlerin % 60 ının paratüberkülose'la bulaşık oldukları, buna mukabil allerjik testle yakalanan reaktörlerin ise yuvarlak bir rakamla ancak % 38 inin mezkûr hastalıkla enfekte oldukları anlaşılır. Diğer bir deyimle serolojik reaksiyon % 40 ve allerjik test ise % 62 oranında hatalı sonuç vermişlerdir.

Genel olarak Micro - complement - fixation metodu ile serolojik muayeneye tabi tutulan muhtelif hayvan yetiştirme kurumlarındaki sığırların % 3 ünün reaktör oldukları tesbit edilmiştir.

Bu araştırmalar esnasında Atatürk Orman Çiftliği hayvanat bahçesinde barındırılan bir geyikle bir yabancı koyunun kan serumları tarafından Micro - complement - fixation reaksiyonu ile işlenmiş olup kuvvetli müsbet reaksiyon vermişlerdir. Yabancı koyun mezkûr kurumda durdurulamayan ishal sonu kesilmiş olduğu ve barsaklarda tipik paratüberkülose lezyonlarının tesbit olduğu çiftlik veterinerliğince şifahi bildirilmiş, Geyik ise otopsi yapılmak üzere enstitümüze gönderilmiş olup ince yapılan otopside ince barsaklarda tipik paratüberkülose lezyonları müşahede olunmuş ve yapılan preparatlardan bol miktarda Johne's mikropları görülmüş ve durum bir yazı ile Atatürk Orman çiftliği müdürlüğüne duyurulmuştur.

D. T a r t ı Ő m a

Bütün dünyada olduğu gibi memleketimiz sığırlarında da paratüberkülose hastalığının mevcudiyeti Akçay (1932), Sezginer (1928) taraflarından tesbit olunmuştur.

Bu kez tarafımdan yapılan serolojik araştırmalarla da yurdumuz sığırlarında bu hastalığın mevcut olduğu bir kere daha teyid ve tesbit olunmuştur.

Paratüberkülose hastalığı etkeninin diğer asido - resistan mikroplarla müşterek antijen karakterleri dolayısıyla mezkûr enfeksiyonun teşhisindeki güçlük bu konu ile ilgili bütün bilgin ve araştırmacılar tarafından defalarca belirtilmiştir.

Chandler (1956) tarafından paratüberkülose hastalığının serolojik teşhisinde ilk defa kullanılmay başlanılan «Micro - complement - fixation» metod uile yaptığım bu araştırmada allerjik test'e nazaran oldukça yüksek sayılabilecek bir oranda iyi sonuç almış bulunmaktayım. Fakat

hemen şunu belirtmek yerinde olur bu demek değildir ki serolojik test adı geçen hastalığı açığa çıkaracak tek metoddur. Çünkü heriki test'te; yalnız başına ne serolojik test ve ne de allerjik test hastalığın teşhisinde yeterli sonuç vermemişlerdir. Evvelcede belirtildiği gibi yapılan muayenelerde Micro - complement - fixationla yaaklanan reaktörlerin % 60 ının ve allerjik testle tesbit edilen reaktörlerin ise ancak % 38 inin paratüberkulose hastalığı ile bulaşık oldukları anlaşılmıştır.

Yapılan bu deneylerde alınan sonuçlar Micro - complement - fixation metodunun paratüberkulose hastalığının teşhisinde allerjik test'e aşikâr bir üstünlüğü bulunduğunu göstermiştir. Bibliyografya bilgilerine göre paratüberkulose'la enfekte analardan doğan yavruların intrauterin olarak enfeksiyonu aldıkları bilinmektedir. Bu bakımdan paratüberkulose'la bulaşık sığır sürülerinde hastalığın eradike edilebilmesi için bütün hayvanların her yıl sistematik olarak muayeneye tabi tutulması ve tesbit edilen reaktörlerin derhal sürüden uzaklaştırılmaları o sürünün selâmeti yönünden elzendir.

Yapılan bu son araştırma ne serolojik metodun ve nede allerjik test'in yalnız başlarına paratüberkulose hastalığının teşhisine yeterli olmadıklarını gösterdiğinden, kültür ırkı hayvanlarının yetiştirilmekte olduğu devlet haraları, inekhaneler, şeker fabrikaları çiftlikleri ve bunlara benzer diğer hayvan yetiştirme kurumlarında bulundurulan damızlık sığırların; her yıl sistematik olarak paratüberkulose'un vaktinde eradikasyonu ve portörlerin ayıklanmaları için gerek serolojik ve gerekse allerjik test'e tabi tutulmaları ve icabında bu testlerin mikroskopik muayenelerle tamamlanmaları gerekmektedir.

Chandler (1956) tarafından sığır ve koyunların paratüberkulose hastalığının serolojik teşhisinde ilk defa uygulanan bu «Micro - complement - fixation - reaktion» undan ben de bu araştırmamda oldukça memnuniyet verici bir sonuç almış bulunmaktayım. Herşeyden önce bu metodun çok pratik olduğunu ve kısa zamanda çok miktarda serumun muayene edilme imkânını verdiğini burada belirtmek yerinde olur.

Bu metod halen Enstitümüzde paratüberkulose'un teşhisinde taraftından uygulanmaktadır.

E. ÖZET:

Devlet haralarında, çiftliklerinde ve bazı özel kişilere ait çiftliklerde yetiştirilen tüberkulose'dan salim kültür ırkı sığırlarda Paratüberkulose hastalığının teşhisi gayesiyle 1956 yılında **Chandler** tarafından ilk defa bu hastalığın serolojik teşhisinde uygulanmaya başlanılan

«**Micro - complement - fixation**» metodu ile tarafımdan Türkiye'de mukayeseli bir araştırma yapılmıştır.

Bu metodla çeşitli hayvan yetiştirme kurumlarına ait 3476 adet sığır kan serumu muayene edilmiştir. Bunlardan 161 reaktör tesbit edilmiş olup, akıbetleri hakkında bilgi alınabilen 70 reaktöre ait marazi maddelerin 42 sinde paratüberkluose lezyonu ve etkeni tesbit edilmiştir. (% 60) Bu durum bize Micro - complement - fixation reaksiyonunun paratüberkulosisin teşhisinde yaklaşık bir rakamla % 60 sıhhatli sonuç verdiğini gösterir.

Bu araştırmada allerjik test'e (P.P. D. avian, johnin) tabi tutulan 1805 sığırdan 71 tanesi reaktör çıkmış olup, akıbetleri hakkında bilgi alınabilen 24 vak'adan ancak 9 unda paratüberkluose hastalığı tesbit edilebilmiştir. Bu duruma göre allerjik test mezkûr hastalığın teşhisinde ancak % 38 oranında doğru bir netice verdiğini anlaşılır.

Yapılan mukayeseli bu araştırma «**Micro - complement - fixation**» reaksiyonunun, allerjik test'e üstün olduğunu göstermiştir.

BİBLİYOGRAFYA FİHRİSTİ :

1. **Albiston, H.E. ve Talbot, C. (1936) :** Johne's Disease in Victoria. Austral. vet. j. 12. 125 - 138.
2. **Akçay, S. ve Erbil, İ.R. (1932) :** Karacabey Harası Sığırlarındaki Paratüberkuloz vak'aları. Baytari Mecmua cilt. 10, s. 14 İstanbul.
3. **Andersen, C.W. (1921) :** Die Übertragung der Paratyberkulose der Rinder auf Versuchstiere. Arch. f. wissenschaftl. Tierheilkunde, 47, 77.
4. **Bang, B. (1906) :** Die chronische pseudotüberkulose Darmentzündung beim Rinde. Berl. Tierarztl. Wschr. 42, 759 - 763.
5. **Bang, O. (1909) :** Das Geflügeltüberküllen als diagnostisches Mittel bei der chronischen psaudotüberkulöse nDarmentzündung des Rindes. Zbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 61, 450.
6. **Bang, O. ve Andersen, C.W. (1913) :** Einige Untersuchungen über komplementbindende Antistoffe bei experimenteller und Spontaner tuberkulose sowie paratüberkulöser Darmentzündung des Rindes. Zbl. f. Bakt. Orig. 69, 517.
7. **Beach, B. (1923) :** New method in detection of Johne's disease. Vet. Med. 43, 77.
8. **Beach, B. (1934) :** Johne's disease. Vet. Med. 25, 80 = 81.
9. **Bergmann. (1913) :** Einige Beobachtungen betreffs chronischer spezifischer Darmentzündung, paratüberkuloze bei Rindern. Skand. Vet. — Tidschr. 203.
10. **Bierbaum, A. (1950) :** Die Paratüberkuloze des Rindes im Regierungsbezirk Arnsberg. Vet. Diss. Giessen 1950.

11. **Belchev, D. (1962)** : Micro - complement - fixation in paratuberculosis of Cattle and sheep. The Veterinary Bulletin August 1963, 424.
12. **Bohl, KH. (1927)** : Paratüberkulose Darmentzündung der Rinder. Dtsch. tierärztl. Wschr. 35, 725 - 727.
13. **Bugge, G. ve Cordsen, A. (1908)** : Einige Beobachtungen über die Enteritis chronica bovis pseudotuberculosis. Zschr. Inf. — Krankheiten Haustiere 5, 133 - 143.
14. **Bourgeois, E. (1940)** : Ein Fall von paratuberkulöser Darmentzündung bei einem Edelhirsch. Schweiz. Arch. Tierheilk. 86, 119 - 120.
15. **Bongert (1906)** : Die tuberkulöse Infiltration der Darmukosa beim Rinde, eine Form der Darmtuberkulose. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1906, 241.
15. **Bradbury, R.H. (1951)** : Atypische Paratüberkulose ebe einer Kuh. Vet. Bulletin 21, 64.
16. **Carneiro (1926)** : Contribution à l'étude de l'entérite chronique hypertrophiante des bovins. Diss. Paris 1925, Rev. Vétérin. 78, 708 (Vet. Med. 46, 922 den).
17. **Chandler, R.L. (1956)** : Verläufige Mitteilungen über eine Micro-Komplement bindungsreaktion zur Diagnose der Paratuberkulose. Vet. Rec. 68, 4.
18. **Cooper, H. (1931)** : Johne's disease. Ann. Rep. Inst. Res. 1931, 19 - 20.
19. **Datta, S.C.A. (1934)** : Die Gefahren der Johneschen Krankheit in Indien 10. internat. Milchwirtch. - Kongr.
20. **Doyle, T.M. (1956)** : Johne's disease, Intradermal tests. Johne's disease - Tagung 1956.
21. **Dunkin, G.W. (1931)** : The eradication of Johne's disease. Vet. Rec. 1931, 2, 1093 - 1096.
22. **Dunkin, G.W. (1936)** : Paratuberculosis of Cattle and sheep. Proc. of the Roy. Soc. Med. 30, 83 - 90.
23. **Edwards, S.J. (1947)** : Some disease of dairy cattle. Vet. Rec. 59, 211.
24. **Erishsen, G. (1926)** : Die Paratuberkulose der Rinder. ihre Diagnose und Bekämpfung. Vet. Diss. Hannover 1926.
25. **Ernest, L.B. (1927)** : Recent developmente in the control of Johne's disease. J. of the Amer. vet. med. 71, 742 - 749.
26. **Feils, G. (1954)** : Ein Beitrag zu serologischen Diagnose der Rindertuberkulose. Zbl. f. vet. med. 1, 828.
27. **Fletscher, T.C. (1929)** : Notes in an outbreak of Johne's disease. Vet. Rec. 1929, 1, 285 - 286.
28. **Fortmann (1925)** : Die Paratuberkulose des Rindviehs im nördlichen Oldenburg. Vet. Diss. Hannover 1925.
29. **Fröhner, E. ve Zwick, W. (1925)** : Lehrbuch der speziellen Fathologie und therapie der Haustiere. 9. Aufl. 2, Verl. F. Enke, Stuttgart.

30. Fosset, A.J. (1936) : Johne's disease, a menace to the cattle industry. Vet. med. 31, 15 - 16.
31. Fischer, S. ve Gragory, T.S. (1951) : Studies on a serological test for the diagnosis of tuberculosis in cattle. Aust. vet. J. 27, 25 - 34.
32. Gordsjalkowsky, J. (1911) : Enteritis chronica hypertrophica bovum pseudo-tuberculosis. Vet. Arzt. 44, 689 - 690. Vet. med. 96.
33. Hagan, W.A. ve Zeissig, A. (1933) : Studies on the control of (Jahresbericht vet. Med. 53, 138.
34. Hagan, W.A. (1933) : Six years experience with a herd experimentally infected with Johne's disease. Corn. vet 23, 1 - 15. (Jahresbericht Vet. Med. 53, 43.)
35. Hastings, E.G. ve Mesai Arkadaşları (1928) : Johne's disease. Vet. Med. 25, 545 — 546. (Jahresbericht Vet. Med. 48, 844.)
36. Hole, N.H. (1953) : Die Diagnostik der Paratuberkulose. Ref .15. Int. Vet. Kongress, Stocholm 1953. (Jahresbericht Vet, Med. 7, 60.)
37. Hole, N.H. (1956) : Observation in the pathogenesis, infection, spread and diagnosis. Ref. Johne's disease — Tagung 1956.
38. Holth, H. (1949) : Investigations respecting the utility of the complement fixation test as a diagnostic of tuberculosis in man and animals. Skand. vet. Tidsk. 1949, 34, 577.
39. Horne, H. (1910) : Dei spezifische chronische Enteritis des Rindes und die Ophthalmo - und Kutanreaktion mittels Vogeltuberkulin. Berl. Tierärztl. Wschr. 26, 109 — 110.
40. Honda, M. (1963) : An outbreak of Johne's disease among sheep in Japan. Nat. Inst. anim. Hlth Quart, Tokjo 3, 21 31 (E). (The Veterinary Bulletin 1963, 546.)
41. Huber, Fr. (1941) : Das Vorkommen der Paratuberkulose des Rindes in Grossdeutschland. Vet. Diss. Hannover 1941.
42. Houthuis, M.J.J. (1936) : Zur Häufigkeit der Paratuberkulose beim Schlactvieh. Tijdschr. Diergsk. 63, 276 - 277. (Jahresbericht vet. med. 61, 569).
43. Hallman, E.T. ve Witter, J.F. (1933) : Some observations on the pathology of Johne's disease. J. Amer. vet. med. Assoc. 83, New Serier 36, 159.
44. Jansen, J.. (1948) : Paratuberculosis, J. Amer. Vet. Med. 112, 52. (Jahresbericht vet. Med. 1, 71.)
45. Jensen. M.H. (1956) : Ein Komplementbindungstest für die Johnesche Krankheit bei Rindern. Nord. vet. med. 8, 357.
46. Johne ve Frothingham (1895) : Ein eigentümlicher Fall von Tuberkulose beim Rinde. Dtsch. Zeitschr. f. Tiermed. 21, 438.
47. Johnson, H.W., Milligan, J.G. ve Cox. B.F. (1941) : Tuberculin reactions in cattle infectes with Mycobacterium paratuberculosis. J. Amer. Vet. Med. As-

- soc. 99, 115 - 118.
(Jahresbericht vet. med. 69. 595.)
48. **Johnson, H.W.** (1944) : Studies on Johnin. III Multiple testing on sensitized cattle as a method of studying Johnin potency. Amer. J. Vet. Res. 5, 179-188.
 49. **JJohnson, H.W., Larson, A.B., Henley, R.R. ve Grtoh, A.H.** (1949) : Studies on Johnin. VI. Amer. J. vet. Res. 10, 138 - 141.
 50. **Kentrup, H.** (1927) : Beiträge zur Tuberkulosedagnostik vermittels der Komplementablenkung. Vet. Diss. Giessen 1927.
 51. **Krause, D.** 1954) : Die Diagnose der Paratuberkulose des Rindes mittels der Komplementbindungsreaktion Vet. Diss. Hannover 1944.
 52. **Krautstrunk, T.** (1919) : Impfungen mit Vogeltuberkulin zur Erkennung der paratuberkulösen Darmentzündung des Rindes. Zschr. Inf.— Krankheit. Haustiere 20, 267.
 53. **Krupski, A. ve Osterwalder, H.** (1935) : Klinisches zur Paratuberkulose des Rindes. Schweiz. Arch. Tierheilk. 77, 169 - 174.
 54. **Kunz, J.** (1912) : Dei Paratuberkulose des Rindes. Tierärztl. Zbl. 35, 540.
 55. **Larsen, A.B. ve Johnson, H.W.** (1949) : Studies on Johnin. VII Amer. J. Vet. Res. 10, 344 - 346.
 56. **Larsen, A.B., Vardaman, T.H. ve Merkal, R.S.** (1963) : An extented study of a herd of cattle naturally infected with johne's disease. I. The significanse of the intradermic johnin test. Amer. J. vet. Res. 24, 91 - 93. (The Veterinary Bulletin 1963).
 57. **Lebrun** (1930) : L'entèrite paratuberculeuse des bovidès et sa prophylaxie. Rev. Absitoire. 17. 71 - 79. (Jahresbericht vet. med. 50, 921).
 58. **Leclainche** (1907) : Dei chronische hypertrophierende Enteritis der Boviden. Rev. Gen. de Mèed. vèt. T. 9, 305. (Jahresbericht vet. med. 153.)
 59. **Lienaux, C.** (1909) : Die diffuse mit Verdickung der Schleimhaut einhergehende Darmentzündung der Rinder. Ann de Mè. Vè. Jahrg. 58, 460 - 468.
 60. **Lukosev, İ., Rotov, v.i. ve mesai arkadaşları** (1962) : Mycobacterium Johnei in Bull semen. Vet. Moscow no. 9 pl. 28 - 30. (The Veterinary Bulletin 1963).
 61. **Malm, O.** (1911) : Über die spezifische chronische Darmentzündung beim Vieh. Norsk Vet. — Tidsschr. 23, 209 - 227 (Jahresbericht Vet. Med. 1911, 97.)
 62. **Marek, J.** (1904) : Eine spezifische Darmentzündung des Rindes. Dtsch. Ztschr. Tiermedizin 1, 68 - 76.
 64. **McConnel, W.F.** (1935) : Anexperience with the double intradermal Johnin test. Vet. Rec. 1935, 161 - 162. (Jahresbericht vet. med. 57, 332.)
 65. **McEwen, A.D.** (1935) : Johne's disease. J.S. — E. Agricult. Coll Wye, 35, 50. (Jahresbericht Vet. Med. 57, 57.)
 66. **McEwen, A.D.** (1939) : Investigations on Johne's disease of sheep. J. comp. Pathol. and Therap. 52, 69 - 87. (Jahresbericht Vet. Med. 65, 461).

67. **McFadyean, J. (1914)** : Erfolgreicher Behandlung bei einem Fall Johnescher Krankheit. *J. comp. Pathol. and Therap.* 27, 1, 76.
68. **Meyer, K.F. (1908)** : Über die durch säurefeste Bakterien her - vorgerufene diffuse Hypertrophie der Darmschleimhaut des Rindes. *Vet. Diss. Zürich* 1908.
69. **Meyer, K.F. (1914)** : Zur chronischen paratuberkulösen Darmentzündung des Rindes. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 56, 393.
70. **Meyn, A. (1953)** : Johne'sche Krankheit (Paratuberkulose). *Mhefte Tierhk.* 2, 121.
71. **Michael, D.T. (1946)** : Some clinical observations on Johne's disease of sheep. *Vet. Rec.* 58, 297 - 298.
72. **Miessner, H. ve Trapp (1910)** : Der chronische infektiöse Darmkatarrh des Rindes. *Enteritis chronica infectiosa bovis.* *Berliner tierärztl. Wschr.* 26, 30, 593 - 595.
73. **Miessner, H. (1926)** : Die Paratuberkulose des Rindes. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 34, 51, 884 - 887.
74. **Minett, F.C. (1935)** : The diagnosis of Johne's disease by use of Johnin. *Ind. J. vet. Sci. etc.* 5, 389 - 402.
75. **Minett, F.C. (1936)** : Disease of animals : II. Johne's disease. *J. roy. agricult. soc. England* 97, 191 - 196.
76. **Morin, J. (1947)** : Influence des sous-sols et des sols sur l'ostéomatologie et la paratuberculose dans les Deux - Sèvres. *Thesis, Alfort*, pp. 69.
77. **Nag, P.C. (1938)** : Untersuchungen über Johnesche Krankheit (Paratuberkulose) besonders Kulturversuche, Allergie, Serodiagnostik. *Immunität.* *Diss. München* 1938.
78. **Paine, (1908)** : Die Johne'sche Krankheit (chronische Darmtuberkulose. *Agr. J. cape good hope* 31.
79. **Pearson, L. (1908)** : Das Vorkommen der chronischen bakteriellen Dysenterie bei amerikanischen Rindern. *Amer. vet. lev. Vol.* 32, 602.
80. **Pearson, L. ve McClelland, T.G. (1955)** : Uterine infection and congenital Johne's disease in cattle (Uterine infektion und angeborene paratuberkulose beim Rind. *vet. Rec.* 67, 615 - 616. (B.M. Tierärztl. Wschr. 1956, 75.)
81. **Pielsticker, H. (1938)** : Über die Verwendung der Komplementbindungsreaktion bei der Rindertuberkulose. *Diss. Leipzig* 1938.
82. **Poggel, A. (1958)** : Umfang und Bedeutung der Paratuberkulose - Infektion bei Kälbern. *Diss. Giessen* 1958.
83. **Novikova, M.P. (1960)** : The complement fixation test for paratuberculosis. *Vet. Moskow. no.* 11, pp. 49 - 52. (The *Vet. Bull.* vol. 1961, 304.)
84. **Prewett, L.P. (1950)** : Johne's disease. *Epidemiology and control under Victorian conditions.* *Austral. Vet. J.* 26, 213 - 216.

85. Prochorow, P.G. (1938) : Die Rolle von RSK und RA in der Diagnostik der paratuberkulösen Enteritis der Rinder. Sovet. Vet. 15, 8/9, 42-43.
86. Rankin, J.D. (1961) : The non-specificity of a complement fixation test used in the diagnosis of Johne's disease in cattle. Res. vet. Sci. 2, 89-95. (The Vet. Bull. 1961, 174).
87. Priestley, F.W. (1960) : The effect of phenol on the complement fixation test for Johne's disease. Res. Vet. Sci. 1. 177-181. (The Vet. Bull. 1960, 486.)
88. Reisinger, L. (1917) : Über das Vorkommen der Paratuberkulose des Rindes in Osterreich mit einem Beitrag zur Bekämpfung dieser Souche mit Hilfe der-diagnostischen Impfung von Geflügel-tuberkulin. Wien tierärztl. Mschr. 4, 529.
89. Richters, E. (1926) : Serologischer Nachweis der Tuberkulose des Hundes mittels Komplementbindung. Zschr. Vetk. 38, 6, 161-173.
90. Rice, C.E. ve Konst, H. (1959) : Studies of Johne's disease in Canada. IX. Comparison of complement-fixation titres prior to and at 24 or 48 hours after a Johnin intradermal test. Canad. J. comp. Med. 23, 369-374. (The Vet. Bull. 1960, 295.)
91. Rice, C.E., Annau, E. ve Konst, H. (1959) : Studies on Johne's disease in in Canada. VII. Complement - fixation test with a Polysaccharide fraction of Johne's bacilli. Canad, J. Comp Med. 23, 291-295. (The vet. Bull. 1960, 294.)
92. Rice, C.E., Konst, H. ve Carriere, J. (1961) : Studeis of Johne's disease in Canada. X. A more sensitive complement - fixation test. Canad. J. Compl. Med. 25, 121-128. (The Vet. Bull. 1961, 626).
93. Rice, C.E., Annau, E. ve Konst, H. (1960) : Studies of Johne's disease inCanada. VIII. Complement - fixation tests with protein fraction of John bacilli. Canad, J. Comp. Med. 24, 96-105. (The vet. Bull. 1960, 430).
94. Pålson, P.A. (1962) : Paratuberkulosis in Icelandic sheep and its control by vaccination. Bull. Off. int. Epiz. 58, 65-79. (The Vet. Bull. 1962, 230).
95. Pearson, J.K.L. ve McClelland, T.G. (1962) : Studies on Johne's disease in cattle in Northren Ireland. IV. Diagnosis of nonclinical infections Serological and allergic tests in Northern Ireland. Ibid. 97, 106. (The vet. Bull. 1962, 660.)
96. Renfrew, A. (1926) : Johne's disease. Vet. J. 82, 4, 229-230.
97. Ringdal G. (1960) : Diagnosis of Johne's disease in cattle. Seperatum - Nordisk Veterinaer - medicin. 12, 1960. Copenhagen. (The Vet. Bull. 1961, 56.)
98. Ringdal, G. (1960) : Diagnosis of Johne's disease in cattle. (Die Diagnose der Paratuberkulose des Rindes.) Nord. vet. med. 12, 513-531.
100. Schaaf J. Beerwerth. W. ve Grodde S. (1956) : Über die Paratuberkulose des Rindes, ihre Verbreitung, Diagnose und Bekämpfung. Mhefte Tierhk., Die Rindertuberkulose, 5, 144.
101. Schaaf J. ve Beerwerth W. (1956) : Über die Paratuberkulose des Rindes. Die Rindertuberkulose 144. (Aus Zbl. 1957, 73.)

102. **Schaaf J. ve Beerwerth. W. (1960)** : Die allergische und serologische Diagnose der Paratuberkulose. (Mh. Tierheilk., Sonderteil; Rindertuberkulose u. Brucellose 1960, 103 - 114.
103. **Chandler, R.L. (1956)** : A micro - complement - fixation for John's disease and its application to Diagnosis in cattle and sheep. The Vet. Record vol. 68, II. 819 - 825.
104. **Gazarkh. Z.S. ve Sharov V.A. (1961)** : Complement fixation test for Paratuberculosis in cattle. Trudy VScsoyuz. Inst. eksp. vet. 24, 71 - 77. (in Russian). (The Vet. Bull. 1962, 75.)
105. **Schaaf J. ve Beerwerth W. (1960)** : Die Bedeutung der generalisation der Paratuberkulose der Ausscheidung des Erregers mit der Milch und der kongenitalen Übertragung für die Bekämpfung der Seuche. Mh. Tierheilk. Sonderteil «Die Rindertuberkulose u. Brucellose 115 - 124 (1960).
106. **V.d. Schaaf A. Zantinga J. T. (1955)** : Über die John'sche Krankheit, insbesondere deren Diagnostik. Tijdschr. Diergeneesk 80, 1002 - 1019. (The vet. M Bull. 1956, 184.)
107. **Schustereit E. (1926)** : Beitrag zur Paratuberkulose des Rindes. Diss. Giessen 1926.
108. **Sezginer İ.R. (1928)** : Ehli Hayvanlarda İntani Hastalık» adlı kitabından.
109. **Sikes D. ve Groth A.H. (1950)** : Versuche mit der Johnin - Tuberkulin - Hauptprobe bei natürlicher Infektion von Rindern mit Paratuberkulose. Amer. J. Vet. Res. 11, 181. (The Vet. Bull. 1950, 572).
110. **Sikes D. Johnson, H.W. ve mesai arkadaşı. (1961)** : A comparative study of the intradermal johnin test on cattle artificially and naturally sensitized with Mycobacterium paratuberculosis. Amer. J. Vet. Res. 12, 302 - 305. (The Vet. Bull. 1952, 173.)
111. **Sikes D. (1953)** : Sensibilitäts - Untersuchungen bei wiederholten Johnin - Hauptproben an mit paratuberkulose natürlich infizierten Rindern. Amer. J. Vet. Res. 14, 12 - 15. (The Vet. Bull. 1953, 353.)
112. **Smythe R.H. ve mesai arkadaşı. (1951)** : Rinige Beobachtungen über Paratuberkulose des Rindes. Vet. Rec. 63, 359 - 363. (The Vet. Bull. 1952, 448.)
113. **Smythe, R.H. (1935)** : The clinical aspect of John's disease Vet. Rec. 1935, 85 - 86.
114. **Spicer A. (1936)** : The cure and prevention of John's disease Vet. Rec. 1936, 606 - 607.
115. **Stange F. (1926)** : Über die Serodiagnostische Feststellung der Rindertuberkulose mit Hilfe der Komplemenbindungsreaktion Diss. Hannover 1926.
116. **Stuart P. (1926)** : The diagnosis of John's disease in cattle and the effect of vaccination on tuberkulin and johnin tests. Bull. off. int. Epiz. 58, 33 - 50. (The Vet. Bull. 63, 230.)

117. **Tarasjuk. I.S. (1940)** : Soll man vor der Durchprüfung auf Paratuberkulose in den Wirtschaften, die mit Paratuberkulose der Rinder durchseucht sind, die tuberkulose ausschliessen Sovet. Vet. 17,10 26. (The vet. Bulletin 1941).
118. **Taylor A.W. (1945)** : Johne's disease of sheep. J. Comp. Pathol. 55, 41 - 45.
119. **Taylor A.W. (1949)** : Observations on the incidence of infection with. Johne's in cattle. Vet. Rec. 1949, 61,539. (The Vet. Bull. 1950, 193.)
120. **Taylor A.W. (1951)** : Varieties of Mycobacterium johnei isolated sheep, J. Pathol. Bact. 63, 333 - 336. (The Vet. Bull. 1951, 723.)
121. **Tilgner K. (1949)** : Die Verwendbarkeit der Komplementbindungsreaktion bei der Feststellung der Tuberkulose des Rindes. Mhefte prakt. Tierhk. 1, 221-233.
122. **Twort F.W. ve mesai arkadaşları. (1910 - 1912)** : Some further researches of johne's disease. Vet. J. 68,569.
123. **Wright. H.K. (1928)** : Johnin as a diagnostic agent in paratuberculosis J. Amer. Vet. Med. Ass. 72. 1032 1060.
124. **Vardaman. T.H. ve Larsen A.B. (1963)** : Bovine tuberculosis II. A comparison of the hemagglutination, hemalytic and complement - fixation tests on serums from intradermal bovine tuberculine reactors. Amer. J. Vet. Res. 23, 274 - 726. (The Vet. Bull. 1963.)
125. **Tamarin R. ve Landau M. (1961)** : Congenital and uterine infection with Mycobacterium johnei in sheep. Refuah vet. 18,22 in Hebrew. (The Vet. Bull. 1961, 626.)
126. **Zimmermann. T. (1961)** : Zur Brauchbarkeit nach Hennessen modifizierten Komplementbindungsreaktion in der Paratuberkulose Diagnostik. Rindertuberkulose u. Brucellose 10, 208 - 216.
127. **Twort, C.C. (1912)** : The agglutination and complement fixation reactions in animals. Ebl. Bakt. I. Orgi. 66, 317.