



Atlarda Enterik Patojen Olarak *Lawsonia Intracellularis*

 Alper METE¹✉

¹ Türkiye Jokey Kulübü Veli Efendi Yarış Atları Hastanesi, İstanbul Türkiye

◆ Geliş Tarihi/Received: 11.12.2023

◆ Kabul Tarihi/Accepted: 21.12.2023

◆ Yayın Tarihi/Published: 29.12.2023

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Mete A. Atlarda Enterik Patojen Olarak *Lawsonia Intracellularis*. Bozok Vet Sci (2023) 4, (2):73-77.

Abstract: Proliferatif enteropati (PE) zorunlu hücre içi bakteri türü olan *Lawsonia intracellularis* tarafından oluşturulan, özellikle 1 yaş altındaki taylarda şiddetli klinik bulgularla, 1 yaş üstü atlarda da genellikle asemptomatik olarak seyreden bir hastalıktır. Hastalıktan etkilenen taylarda yaşanan gelişme geriliği ve buna bağlı olarak satışlarda daha düşük fiyata satılması sonucu at yetiştiriciliği sektöründe ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Etken bulaşması semptomatik ve/veya asemptomatik taylardan ve erişkin atlardan fekal-oral yolla olabileceği gibi domuz, kedi, köpek, tavşan, keseli sıçangiller, kokarca, fare, çakal gibi rezervuar evcil ve vahşi hayvanların da bulaşmada rolleri bulunmaktadır. Hastalıkta klinik bulgular olarak yüksek ateş, letarji, periferik ödem, ishal, kolik, kilo kaybı ve buna bağlı gelişme geriliği gibi bulgular görülmektedir. Teşhiste, klinik bulgularla birlikte hipoproteinemi, ultrason muayenesinde ince bağırsak duvarında kalınlaşma saptanması, pozitif seroloji ve etkenin dışkıda moleküler yöntemlerle tespiti gibi yöntemler kullanılmaktadır. Tedavide başta makrolid grupları antibiyotikler olmak üzere bunların rifampin, kloramfenikol, oksitetrasiklin ve doksisisiklinlerle olan kombinasyonları kullanılmaktadır. Hastalığın endemik olarak görüldüğü tesislerde tayların klinik bulgular yönünden izlenmesi, serum protein ve albumin seviyelerin ölçülmesi ve serolojik yoklamaların yapılması korunma-kontrol önlemleri kapsamında önemlidir. Bu derlemede, *L. intracellularis*'in etiyolojik özellikleri ile etkenin neden olduğu hastalığın epidemiyolojisi, patogenezi, klinik bulguları, teşhiste kullanılan metotlar, tedavi yöntemleri ile korunma ve kontrol tedbirleri hakkında bilgi sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: At, enterik patojen, *Lawsonia intracellularis*, enfeksiyöz hastalık.

Lawsonia Intracellularis as an Enteric Pathogen in Horses

Özet: Proliferative enteropathy (PE) is a disease caused by *Lawsonia intracellularis*, an obligate intracellular bacterium, with severe clinical findings, especially in foals under 1 year of age, and generally asymptomatic in horses over 1 year of age. The development retardation in foals affected by the disease and the resulting sale at lower prices causes economic losses in the horse breeding industry. While transmission of the agent can occur via fecal-oral route from symptomatic and/or asymptomatic foals and adult horses, reservoir domestic and wild animals such as pigs, cats, dogs, rabbits, opossums, skunks, mice and coyotes also play a role in transmission. Clinical findings of the disease include high fever, lethargy, peripheral edema, diarrhea, colic, weight loss and associated developmental delay. In diagnosis, methods such as hypoproteinemia, detection of thickening of the small intestine wall in ultrasound examination, positive serology and detection of the agent in stool by molecular methods are used along with clinical findings. In the treatment, primarily macrolide group antibiotics and their combinations with rifampin, chloramphenicol, oxytetracycline and doxycyclines are used. In facilities where the disease is endemic, monitoring foals for clinical findings, measuring serum protein and albumin levels, and performing serological examinations are important within the scope of prevention-control measures. In this review, it is aimed to provide information about the etiological characteristics of *L. intracellularis* and the epidemiology, pathogenesis, clinical findings, methods used in diagnosis, treatment methods and prevention and control measures of the disease caused by the agent.

Keywords: Horse, enteric pathogen, *Lawsonia intracellularis*, infectious disease.

1. Giriş

Lawsonia intracellularis, atlarda proliferatif enteropati (PE) olarak tanımlanan bulaşıcı enterik bir hastalığın etkeni olan bakteriyel ajandır (1). Fekal-oral yolla bulaşabilen *L. intracellularis*, bağırsak mukozasında hiperplaziye ve ileri derecede kilo kaybına neden olur (1). Hastalık klinik bulguların çok ilerlemediği erken dönemde teşhis edilerek uygun antimikrobiyal tedavi ve destekleyici sağaltım yapıldığında prognozu iyi olmakla birlikte, kilo kaybına bağlı

gelişme geriliği sebebiyle etkilenen tayların satış fiyatlarında düşüşe neden olmaktadır (2). PE etkeni olan *L. intracellularis*' in etiyolojik özellikleri, patogenezi, epidemiyolojisi, tanısı, tedavisi ve korunma-kontrol yöntemleri ile ilgili yurtdışında birçok araştırma makalesi ve derleme yayımlanmakla birlikte bugüne kadar ülkemizde etkenin varlığının araştırılması amacıyla yapılan sadece tek çalışma mevcuttur (3). Bu derleme ile ülkemizde hastalığa dikkat çekilerek ilgili akademik çalışmaların artırılması için farkındalık oluşturulması ve sahada at yetiştiriciliği

sektöründe çalışan veteriner hekimlerimiz için enterik hastalıkların ayırıcı tanısında *L. intracellularis* enfeksiyonu açısından güncel bilgilerin sunulması ve bölgelerimizde/ülkemizde ileride yapılacak araştırmalar için literatür oluşturmaya amaçlanmıştır.

2. Etiyoloji

L. intracellularis kıvrımlı, Gram negatif, enfekte intestinal enterosit hücrelerinin apikal sitoplazmasında yer alan PE etkeni olarak bilinen bakteriyel bir patojendir (1). *L. intracellularis* Gram negatif hücreler modifiye Ziehl-Nielsen metodu ile boyandıklarında karbol-fuksini tutarlar. *Rickettsia* spp.'lerde benzer şekilde zorunlu hücre içi konuma sahip olsalar da DNA dizilimlerinden elde edilen veriler bu bakterilerle bir ilişkisi olmadığını ortaya koymaktadır (4). Etken, enfekte ettiği enterosit hücrelerinin proliferasyonuna neden olarak başta ince bağırsaklar olmak üzere ara sıra da kalın bağırsak cidarında kalınlaşmaya sebep olmaktadır. *L. intracellularis* sadece in vitro hücre kültüründe üretilmekte olup, üremesi için spesifik atmosfere ihtiyaç duymaktadır (4). Etken atların dışında domuz, hamster, tavşan, tilki, geyik, kobay, deve kuşu ve insan olmayan primatları da enfekte edebilmektedir. Etkeneye bağlı hastalıklar ilk tespit edildiğinden bugüne kadar sporadik olgular ve salgınlar şeklinde birçok kez raporlanmıştır. Son yıllarda da sıklıkla sütten yeni kesilen taylar başta olmak üzere ara sıra erişkin atlarda raporlanan bir hastalık olarak, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada, Brezilya, Japonya, Güney Kore ve Türkiye dahil olmak üzere Avrupa'da raporlanmış ve dünya çapında bir yaygınlığa ulaştığı görülmüştür (3,5,6-10).

Yapılan moleküler incelemeler sonucunda atlardan izole edilen *L. intracellularis* izolatlarının, domuzlardan elde edilen izolatlar ile 16s rDNA (ribozomal deoksiribonükleik asit) geni açısından %98 homoloji gösterdiği belirlenmiştir. Domuzlardan izole edilen *L. intracellularis* izolatı 2003 yılında tüm genomunun sekanslanması ve değişken sayıda tandem tekrarı dizilerinin (Variable Number Tandem Repeats-VNTR) varlığının belirlenmesi amacıyla analiz edilmiştir (11). Bakteri genomlarındaki VNTR dizi profilleri genellikle yüksek polimorfizm ile ilişkilendirilmekte, farklı coğrafi bölge veya farklı hayvan türleri arasındaki bakteriyel suşların filogenetik ilişkilerinin belirlenmesinde kullanılabilir. Moleküler VNTR dizi profilleri incelendiğinde, domuzlardan elde edilen VNTR dizi profillerinin atlardan ve domuz olmayan diğer türlerden elde edilenlere kıyasla farklı olduğu gösterilmiştir (12). Diğer taraftan herhangi bir hayvan türü için aynı salgından farklı zamanlarda alınan örneklerde veya farklı salgınlardan alınan örnekler arasında VNTR profilleri arasında çok az veya hiç fark olmadığı belirlenmiştir. Japonya'da domuz, at ve vahşi hayvanlardaki *L. intracellularis* etkenlerinden yapılan bir çalışmada multilocus VNTR profillerinin domuz ve at örneklerini ayırdığı, ancak at ile vahşi hayvan örneklerini

ayıramadığı, at VNTR profillerinin ise atın yaşı, klinik bulguları ve klinik sonuçları açısından farklılık göstermediği bildirilmiştir (12).

3. Epidemiyoloji

PE olgularının endemik görüldüğü çiftliklerde devamlı olarak etkeneye maruz kalan kısıraklardan doğan yavruya anneden pasif antikor transferi olduğu bildirilmiştir (13). *L. intracellularis*'e karşı oluşan kolostral antikorlar taylarda 11-56 gün arasında tespit edilebilir seviyede kalmaktadır (14). ABD'de bölgesel maruziyet %14 ile %100 oranında değişkenlik göstermekle birlikte etkeneye maruz kalan tayların sadece %11'inin PE formunda (%5 klinik form, %6 subklinik form) hastalığa yakalandığı belirlenmiştir (15).

Domuzlarda *L. intracellularis*' in bulaşmasının kronik taşıyıcılar aracılığıyla fekal-oral yolla olduğu bu yolla nesilden nesile etkenin aktarıldığı belirtilmiştir (16). Fare ve ratların etkenin dağılımı yönünden önemli rezervuar görevi gördükleri dışkılarında etkenin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) pozitifliği tespit edilmesi suretiyle gösterilmiştir (17). Kemirgenlerin evcil hayvanlarla yakın temas kurması ve yaşam alanlarına girmesi, yüksek üreme hızları ile etkeni nesiller arası aktarabilmesi ile uygun bir rezervuar olabileceklerini düşündürmektedir. Enfeksiyon kaynağının atlar için tam olarak belirlenmemesi ile birlikte domuz dışkılarının potansiyel enfeksiyon kaynağı olabileceği düşünülmüş ancak VNTR analizleri domuz ve at suşları arasında belirgin farklılık olduğunu göstermiştir (11,12). Geçmiş çalışmalar kedi, köpek, tavşan, keseli sıçangiller, kokarca, fare, çakal gibi evcil ve vahşi hayvanların PE teşhisi konan çiftliklerde etkeni saçabildiğini göstermiştir (18,19). Bir tavşan çiftliğinde şiddetli ishal, dehidrasyon ve halsizlik bulguları ile ortaya çıkan salgında etkilenen 33 tavşana nekropsi yapılarak intestinal mukozada kalınlaşma, bağırsak içerisinde büyük miktarda gaz ve sulu dışkı görünümüne rastlanmıştır. Warthin Starry yöntemi, PZR ve immunohistokimyasal yöntemlerle yapılan incelemelerde etkenin *L. intracellularis* olduğu teyit edilmiştir (20). Güney Kore'de yapılan çalışmada tavşan çiftliği çevresinde bulunana at ve domuz çiftliklerinin de tavşanlardaki *L. intracellularis* enfeksiyonlarında risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (21). Bu durum bahsi geçen hayvan türleri arasında dışkı saçılımlarıyla etkenin türler arasında yayılmasına olanak sağlayabileceğini düşündürmektedir. Atlarda doğal enfektif doz tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte, domuzlarda 105 gibi düşük sayıda bakterinin enfeksiyon gelişimi için yeterli olduğu, 1 gram enfeksiyöz dışkının bu deneysel miktarı taşıyabildiği saptanmıştır (22). Domuzlarda enfeksiyon ve fekal saçılım 12 hafta sürebilmekte iken, atlarda bu süre daha kısa olabilmektedir (22). Deneysel enfekte edilen taylarda fekal saçılım başlangıcı ve süresi 10 ile 27 gün arasında değişkenlik göstermektedir (23). Sütten kesilme sırasında yaşanan stres, aşırı kalabalık, kolostral antikor miktarında düşüş,

endoparazitizm, sürüye yeni hayvan girmesi taylarda *Lawsonia enfeksiyonu* için predispoze faktörler olarak belirtilmiştir (24). *L. intracellularis*' in çevresel şartlarda 5 °C ile 15 °C arasında 1-2 hafta canlı kalabildiği gösterilmiştir (25).

4. Patogenez

Hastalığın patogenezi tam anlaşılamamış olmakla birlikte postmortem incelemede etkilenen hayvanlarda genel olarak ince bağırsaklarda mukozal hiperplaziye rastlanılmaktadır (1). Etken genellikle ileumun terminalindeki ileosekal bağlantıya yakın bölgedeki enterosit hücrelerinde belirlenmiştir (26). Enfeksiyonun ilk 3 saatinde bakteri enterosit hücrelerine alınmakta olup, hücre içine alımı konakçı-hücre fonksiyonuna bağlı olarak gerçekleşmektedir (26). Belirlenemeyen bir mekanizma neticesinde bağırsak kript hücrelerinin hızlı ve kontrolsüz çoğalması sonucu bağırsak mukozasında görülen kalınlaşma bu hastalık için başlıca bulgudur. Etkenin genomik sekanslanması ile tip III sekresyon sistemi komponentlerine sahip olduğu belirlenmiştir ki, bu sistemin diğer enterik patojenlerde apoptozis pertübasyonlarına, hücre istilası ve bağışıklığın baskılanmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (27). Domuzlarda bağırsak kesitlerinden yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda proliferen olan enterosit hücrelerinin apikal sitoplazmasında büyük miktarda immunoglobulin A (IgA) akümüasyonu belirlenmiştir. Spesifik stimülasyon sonucunda periferik kan mononükleer hücrelerinden interferon gama (IFN- γ) üretimi domuz ve atlarda gösterilmiştir. IFN- γ , deneysel enfekte edilen

Hastalığın ön tanısı genellikle hayvanın yaşı, klinik bulguları, hipoproteinemi-hipoalbuminemi, ultrasonografik incelemede ince bağırsak duvarında kalınlaşma ve diğer enteropati ve protein kayıp sebeplerinin elimine edilmesi ile konur. Antemortem tanı genellikle *L. intracellularis*' in alınan gaita veya rektal svap örneklerinden PZR analizi ile tespiti vasıtasıyla teyit edilir.

Tanıda PZR ile serolojik teşhis yöntemlerinin beraber kullanılması önemlidir çünkü her iki metotta yüksek analitik spesifiteye sahip iken hastalığın dönemine bağlı olarak değişkenlik gösteren sensitiviteye sahiptir (1,15). Eğer dışkı örnekleri antimikrobiyal kullanımı öncesi veya hastalığın ileri dönemlerinde yani *L. intracellularis* etkenlerinin dışkıda saçılımının artık beklenmediği anda alınmışsa, negatif bir PZR sonucu elde edilebilir. Humoral bağışıklığın tespit edilebilir seviyede olmadığı hastalığın erken döneminde ise negatif seroloji sonucu elde edilebilir. Ayrıca farklı serolojik ve moleküler teşhis metotları da farklı sonuçların elde edilmesine neden olabilmektedir. PZR yöntemleri arasında eş zamanlı PZR'ın (Real Time PCR) en yüksek sensitiviteyi gösterdiği, cross veya carry-over kontaminasyon riskini azalttığı ve dolayısıyla yalancı pozitiflik riskini düşürdüğü belirtilmiştir (1).

İndirekt floresans antikor testi, enzim linked immunosorbent assay (ELISA) ve immunperoksidaz monolayer assay (IPMA) testleri domuzlarda valide edilerek kullanılan serolojik testlerin başında gelmektedir (15). Kıyaslamalı yapılan ön çalışmalara göre IPMA testi PE'li taylarda spesifik anti-*L. intracellularis* antikorlarını saptamada en doğru sonucu vermektedir. Taylarda yapılan serolojik yoklamalarda kullanılan IPMA testinde pozitiflik saptanması ($1/60 \leq$) eğer hayvan sağlıklı ve hipoproteinemi bulgusuna rastlanmamış ise etkene geçmişte oluşan maruziyete bağlı olarak oluşabileceği veya hastalığın klinik bulguların henüz şekillenmediği muhtemel erken döneminde olduğu şeklinde yorumlanmalıdır (1). Hipoproteinemi ve hipoalbuminemi bulgularıyla birlikte seropozitif veya seronegatif olarak saptanan taylarda hemogram testi, abdominal ultrason ve fekal PZR testleri ile hipoproteineminin etiolojisinde *L. intracellularis*' in rol oynayıp oynamadığı saptanmalıdır. Sadece klinik bulgu ve hipoproteinemi-hipoalbuminemi bulgularına dayanarak antimikrobiyal kullanımına başlanması önerilmemektedir. Sağlıklı seronegatif bireylerin klinik bulgular olarak günlük olarak takip edilmesi, ayda en az bir kez tercihen iki kez de protein-albumin ölçümü yapılması ve serolojik yoklamaları yapılarak popülasyonun kontrol altında tutulması önemlidir. PE şüpheli klinik bulgu gösteren taylar ise izole edilerek dışkı saçılımı PZR testi ile tespit edilene kadar olası çevresel kontaminasyonun önüne geçilmelidir. Pusterla ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışmada tayların hipoproteinemi ve klinik bulgu göstermeden 5-17 gün öncesinden etkeni dışkıyla saçabilecekleri gösterilmiştir (30). Bu dönemde subklinik enfekte tayların dışkı ile etkeni saçarak çevresel kontaminasyona neden oldukları ve duyarlı tayların bu şekilde etkene maruz kaldıkları düşünülmektedir.

5. Tedavi

Hastalıktan etkilenen hayvanlarda lezyonlar ilerleyip belirgin kilo kaybı ve düşük protein seviyelerine ulaşmadan tedaviye başlanması kritik öneme sahiptir. PE tedavisinde tek başına makrolid grubu antibiyotikler ile rifampin, kloramfenikol, oksitetrasiklin veya doksisisilin kombinasyonlarıyla 2 ile 3 hafta arasında kullanılmaktadır (1). Antibiyotiklerin seçiminde özellikle ileri yaştaki şiddetli hipoalbuminemi taylarda gastrointestinal floraya ve renal toksisiteye dikkat edilmelidir (15). Antimikrobiyal tedaviye ek olarak intravenöz (IV) sıvı takviyesi, plazma transfüzyonu, parenteral besleyiciler ve antiülser ilaçlar genellikle etkilenen taylarda kullanılmaktadır (2,15). Tedaviye başlandıktan sonra klinik düzelmelerin çabuk olması beklenmekle birlikte hipoproteineminin çözülmesi haftalar alabilmektedir (1).

6. Korunma ve kontrol

Hastalığın endemik görüldüğü çiftliklerde tayların düzenli olarak fiziksel muayenelerinin yapılması, ayda bir veya tercihen iki kez olmak üzere serum total protein ölçümlerinin

ve serolojik incelemelerinin yapılması uygun olacaktır. Geçmiş yıllarda hastalık hangi tarihlerde başlamış ise, belirlenen tarihlerden en az 4 hafta önce serolojik muayeneleri ile total protein ve albümin ölçümleri yapılmalıdır. Tayların aylık olarak total protein/albümin, kilo artışları kayıt altına alınarak bir önceki ayın verileriyle kıyaslanmalı, herhangi bir düşüş trendi olup olmadığı hastalığın erken teşhisi bakımından gözlemlenmelidir. Hasta bir tayın tedavi maliyeti ve yaşanacak olası gelişme geriliği göz önüne alındığında buna benzer bir kontrol programı oluşturulmasının maliyet açısından daha etkin olacağı bir gerçektir. ABD’de yapılan bir çalışmada hastalığın dönerselliğinden bahsedilmiş ve zirve yaptığı dönemlerin kasım ile aralık ayı olduğu belirtilmiştir (2). Yıllan yıla ve bölgesel-iklim şartlarına bağlı olarak hastalığın görüldüğü aylarda değışkenlik görülebilir. Genellikle kuzey yarım küre için birçok PE olgusu ağustos ile ocak ayı arasında görülmektedir ki bu dönem büyük çoğunlukla tayların en duyarlı olduğu süttan kesilme dönemine tekabül etmektedir (1,2,15). Hastalıkta erken tanı ve hastalıklı bireylerin duyarlı taylardan izole edilerek tam iyileşme gösterene kadar ve fekal saçılımın kesilmesine kadar sürüye karıştırılmaması hastalığın yayılmasının önüne geçmek için alınacak en mantıklı biyogüvenlik önemlerinin başında olacaktır. Ayrıca tesislerde pestisit uygulaması yapılması, at dışındaki muhtemel rezervuar işlevi gören evcil veya vahşi hayvanların yemlerden ve yemleme alanlarından uzak tutulması fekal-oral yolla bulaşmanın engellenmesi için önemlidir (18,19).

Yapılan çalışmalarda domuzlara uygulanan avirüent canlı *L. intracellularis* aşısının taylarda humoral ve hücresel bağışıklık yanıtı oluşturduğu belirlenmiştir (14,23). Avirüent *L. intracellularis* aşısından 30 ml intrarektal olarak 30 gün arayla 2 doz verilmesinin en yüksek immünolojik uyarımı sağladığı gözlemlenmiştir (23). Aşının taylarda güvenilir ve uygulama sonrası iyi tolere edildiği saptanmış, ayrıca avirüent aşının klinik hastalığa sebep olmadığı belirlenmiştir. Aşının taylara intrarektal uygulamasını takiben 12 güne kadar fekal saçılım gözlemlenmiştir (23). ABD’de 2008 yılında yapılan bir saha çalışmasında aşıllı tayların, aşısı olmayan seropozitif atlara kıyasla günlük kilo alım hızlarının ve serum total protein konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (14). Deneysel koşullar altında yapılan bir çalışmada da süttan yeni kesilen intrarektal avirüent aşı ile aşılanan tayların virüent *L. intracellularis* ’e maruz bırakılması sonucunda klinik ve subklinik hastalığa karşı korunduğu, klinik bulgu görülmemesi, hipoproteinemi şekillenmemesi, PE ile uyumlu ultrasonografik görünümüne rastlanılmaması ve aşısız taylara kıyasla aşıllı taylarda fekal saçılımda belirgin bir düşüş gözlemlenmesi sonucu belirlenmiştir (23). Tüm bu veriler göz önüne alındığında, domuz türünde kullanımı endike olan avirüent canlı *L. intracellularis* aşısının duyarlı taylarda kullanımının PE olgularının sayısını düşürebileceği veya önleyebileceği düşünülmektedir. Aşı uygulamasının zamanlaması bölgedeki

geçmiş yıllarda karşılaşılan *L. intracellularis* salgın dönemleri baz alınarak ayarlanmalıdır. Ayrıca klinik bulguların takibi, total protein/albümin ölçümü aşılamaaya ilaveten devam ettirilmesi gerekli olan uygulamalardır (8,24).

7. Sonuç

L. intracellularis ’e bağlı gelişen PE birçok ülkede ve bölgede enzootik olarak görülmektedir. Hastalığın semptomatik formu taylarda ülkemizin de olduğu kuzey yarım kürede genellikle eylül-aralık aylarında görülmektedir. Hastalık etkeni ayrıca birçok çiftlikte hastalıktan etkilenen taylarla beraber tutulan diğer at gruplarında asemptomatik olarak bulunmaktadır. Hastalığın yayılmasına ve ilgili çiftliklerde tekrarlayan şekilde görülmesine neden olan bu durumun at yetiştiriciliği sektöründe ülkemizde ve dünyada ekonomik kayıplara neden olabileceği açıkça görülmektedir. İleride yapılacak farklı çalışmalar ile hastalığın farklı bölgelerdeki at popülasyonlarında ve rezervuar evcil-vahşi hayvan türlerinde ortaya konması, etkenin çevresel döngüsünün belirlenmesi ile birlikte etkenin izolasyonu ve takiben filogenetik analizlerinin yapılarak kökeninin araştırılması hastalığın ülkemizdeki/bölgemizdeki epidemiyolojisini anlamada ve olası yayılmasının önlenmesinde önemli katkı sunacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Pusterla N, Gebhart CJ, Lavoie JP, Drolet R. Lawsonia intracellularis. Sellon DC, Long MT, eds. In: Equine Infectious Diseases. Second edition. St. Louis, Missouri; Elsevier: 2014; pp.316-320.
2. Frazer ML. Lawsonia intracellularis infection in horses: 2005-2007. Journal of Veterinary Internal Medicine 2008; 22: 1243–1248. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0160.x.
3. Metiner K, Mete A, Erol E. Molecular and serological investigation of Lawsonia intracellularis in weanling foals in Türkiye. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2023; 70(4): 395-400. doi: 10.33988/auvfd.1062532.
4. Van der Kolk JH, VEJB Kroeze. Infectious Diseases of the Horse Diagnosis, Pathology, Management, and Public Health. First Edition. Londra: Manson Publishing, 2013; p. 44.
5. Caleffo T, Dahm V, dos Santos JG, Cheng AC, Faccin M, et al. Occurrence of Lawsonia intracellularis in horses raised in three regions of the state of Parana, Brazil. Semina: Ciências Agrárias, Londrina 2021; 42(5): 2867-2876. doi:10.5433/1679-0359.2021v42n5p2867.
6. Niwa H, Higuchi T, Fujii S, Kinoshita Y, Uchida-Fujii E, et al. Prevalence of equine proliferative enteropathy in Hidaka district, Hokkaido, over five seasons. Journal of Equine Veterinary Science 2022; 33(4): 71-74. doi: 10.1294/jes.33.71.
7. Oh Y, Hossain MM, Cho HS. Seroprevalence and molecular detection of Lawsonia intracellularis from asymptomatic horses in Korea. Thailand Journal of Veterinary Medicine 2017; 47(4): 543-549. doi:10.56808/2985-1130.2868.
8. McGurrin MKJ, Vengust M, Arroyo LG, Baird JD. An outbreak of Lawsonia intracellularis infection in a standardbred herd in Ontario. The Canadian Veterinary Journal 2007; 48: 927-930. PMID: 17966333.

9. Merlo JL, Sheats MK, Elce Y, Hunter S, Breuhaus BA. Outbreak of *Lawsonia intracellularis* on a standardbred farm in North Carolina. *Equine Veterinary Education* 2009; 21: 179–182. doi:10.2746/095777309X400333
10. Loublier C, Cerri S, Gryspeerdt A, Amory H, Bauwens C, et al. High seroprevalence against *Lawsonia intracellularis* among adult horses in Belgium. *Journal of Equine Veterinary Science* 2020; 95: 95. doi: 10.1016/j.jevs.2020.103304.
11. Al-Ghamdi M. Characterization of proliferative enteropathy in horses, Doktora Tezi, University of Minnesota, Minnesota 2003.
12. Kinoshita Y, Niwa H, Fujii EU, Nukada T. Genotyping of equine *Lawsonia intracellularis* sampled in Japan by using multilocus variable-number tandem repeat analysis. *Journal of Equine Veterinary Science* 2021; 96: 103311. doi: 10.1016/j.jevs.2020.103311.
13. Pusterla N, Jackson R, Wilson R, Collier J, Mapes S, et al. Temporal detection of *Lawsonia intracellularis* using serology and real-time PCR in Thoroughbred horses residing on a farm endemic for equine proliferative enteropathy. *Veterinary Microbiology* 2009; 136: 173-176. doi: 10.1016/j.vetmic.2008.10.004.
14. Pusterla N, Collier J, Mapes SM, Wattanaphasak S, Gebhart C. Effects of administration of an avirulent live vaccine of *Lawsonia intracellularis* on mares and foals. *Veterinary Record* 2009; 164: 783-785. doi: 10.1136/vr.164.25.783.
15. Page AE, Slovis NM, Horohov DW. *Lawsonia intracellularis* and equine proliferative enteropathy. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2014; 30(3): 641-658. doi: 10.1016/j.cveq.2014.08.001.
16. Jordan DM, Knittel JP, Schwartz KJ. A *Lawsonia intracellularis* transmission study using a pure culture inoculated seeder-pig sentinel model. *Veterinary Microbiology* 2004; 104: 83-90. doi: 10.1016/j.vetmic.2004.09.004.
17. Bednar V. Detection of *Lawsonia intracellularis* in mice captured in pig farms with the occurrence of porcine proliferative enteropathy. *Proceedings of the 19th International Pig Veterinary Society Congress*. 2006; Copenhagen-Denmark.
18. Pusterla N, Mapes S, Rejmanek D, Gebhart C. Detection of *Lawsonia intracellularis* by real-time PCR in the feces of free living animals from equine farms with documented occurrence of equine proliferative enteropathy. *Journal of Wildlife Diseases* 2008; 44: 992-998. doi: 10.7589/0090-3558-44.4.992.
19. Pusterla N, Mapes S, Gebhart C. Further investigation of exposure to *Lawsonia intracellularis* in wild and feral animals captured on horse properties with equine proliferative enteropathy. *Veterinary Journal* 2012; 194: 253-255. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.04.012.
20. De Cecco, BS, Kemper RT, De Sousa SH, Leite-Filho RV, Sale sa Cruz RA, et al. Proliferative enteropathy caused by *Lawsonia intracellularis* in rabbits in Southern Brazil. *Emina: Ciências Agrárias, Londrina* 2020; 5(1): 2439-2436. doi: 10.5433/1679-0359.2020v41n5Supl1p2429.
21. Yeh JY. Prevalence and associated risk factors for *Lawsonia intracellularis* infection in farmed rabbits: a serological and molecular cross-sectional study in South Korea. *Frontiers in Veterinary Science* 2023; 10: 1058113. doi: 10.3389/fvets.2023.1058113.
22. Collins AM, Fell S, Pearson H, Toribio J-A. Colonisation and shedding of *Lawsonia intracellularis* in experimentally inoculated rodents and in wild rodents on pig farms. *Veterinary Microbiology* 2011; 150: 384-388. doi: 10.1016/j.vetmic.2011.01.020.
23. Pusterla N, Vanucci FA, Mapes MS, Nogradi N, Collier JR, et al. Evaluation of an avirulent live vaccine against *Lawsonia intracellularis* in the prevention of proliferative enteropathy in experimentally infected weanling foals. *American Journal of Veterinary Research* 2012; 73: 741-746. doi: 10.2460/ajvr.73.5.741.
24. Lavoie JP, Drolet R, Parsons D, Leguillette R, Sauvageau R, et al. Equine proliferative enteropathy: a cause of weight loss, colic, diarrhoea and hypoproteinemia in foals on three breeding farms in Canada. *Equine Veterinary Journal* 2000; 32: 418-425. doi: 10.2746/042516400777591110.
25. Collins A, Love RJ, Pozo J, Smith S. Studies on the ex vivo survival of *Lawsonia intracellularis*. *Journal of Swine Health and Production* 2000; 8: 211-215.
26. McOrist S, Jasni S, Mackie RA, Berschneider HM, Rowland AC, et al. Entry of the bacterium ileal symbiont *intracellularis* into cultured enterocytes and its subsequent release. *Research in Veterinary Science* 1995; 59: 255-260. doi: 10.1016/0034-5288(95)90013-6.
27. Alberdi MP, Watson E, McAllister GE, Harris JD, Paxton EA, et al. Expression by *Lawsonia intracellularis* of type III secretion system components during infection. *Veterinary Microbiology* 2009; 139: 298-303. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.06.022.
28. Smith DG, Mitchell SC, Nash T, Rhind S. Gamma interferon influences intestinal epithelial hyperplasia caused by *Lawsonia intracellularis* infection in mice. *Infection and Immunity* 2000; 68: 6737–6743. doi: 10.1128/IAI.68.12.6737-6743.2000.
29. Lawson GH, Gebhart CJ. Proliferative enteropathy. *Journal of Comparative Pathology* 2000; 122: 77–100. doi: 10.1053/jcpa.1999.0347.
30. Pusterla N, Wattanaphasak S, Mapes S, Collier J, Hill J, et al. Oral infection of weanling foals with an equine isolate of *Lawsonia intracellularis*, agent of equine proliferative enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010; 24: 622-627. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0482.x.