



## CASE REPORT

### Holstein ırkı neonatal bir buzağda *Mycobacterium bovis* tüberküloz olgusu

Mehmet Burak Ateş<sup>1\*a</sup>, Mustafa Kemal Çiftçi<sup>1,b</sup>, Ertan Oruç<sup>1,c</sup>, Ayşe Çelebi<sup>1,d</sup>, Gökhan Akçakavak<sup>1,e</sup>

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 42130, Konya, Türkiye

Geliş:28.05.2019, Kabul: 19.07.2019

\*mehmetburakates@selcuk.edu.tr

<sup>a</sup>ORCID: 0000-0003-1297-426X, <sup>b</sup>ORCID: 0000-0003-4476-2114, <sup>c</sup>ORCID: 0000-0003-4234-8219,

<sup>d</sup>ORCID: 0000-0002-3003-5023, <sup>e</sup>ORCID: 0000-0001-5949-4752

### *Mycobacterium bovis* tuberculosis in a neonatal Holstein calf

**Eurasian J Vet Sci, 2019, 35, 1, 175-179**

DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2019.242

#### Öz

Bu çalışmada, neonatal dönemde, öksürük ve solunum problemi sebebiyle antibiyotik tedavisi görmüş, ancak tedaviye cevap veremeyerek ölmüş 2 aylık Holstein ırkı dişi bir buzağda, *M. bovis* enfeksiyonuna bağlı eksudatif tip tüberküloz olgusu tanımlanmıştır. Sistemik nekropside, akciğerin kaudal loblarının dorsal kısımları hariç olmak üzere tüm akciğere dağılmış, kazeifiye nodüller ile dorsokaudal bölgelerde belirgin interlobüller ödem görüldü. Histopatolojik olarak, akciğer parankiminde fibröz kapsülle çevrelenmemiş geniş kazeifikasyon nekrozu ve kalsifikasyon ile yoğun yangısal hücreler ve Langhans tipi dev hücrelerinin oluşturduğu eksudatif tipte lezyonlar görüldü. Daha küçük ve az sayıda olmak üzere benzer granülomlara karaciğer ve beyinde de rastlandı. Yapılan Ziehl-Neelsen boyamada görülen aside dirençli bakterilerin immunohistokimyasal boyamada *Mycobacterium bovis* olduğu belirlendi. Bu olgu ile sığır tüberkülozunun, neonatal dönemde buzağları da etkileyen önemli hastalıklardan biri olarak değerlendirilmesi gerektiği ve önlem alınmadığı takdirde ciddi ekonomik kayıplara neden olabileceğine dikkat çekilmek amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Eksudatif tüberküloz, neonatal buzağı, immunohistokimya, *M. bovis*, pnömoni

#### Abstract

In this study, a case of exudative type tuberculosis due to *M. bovis* infection was identified in a 2 month-old Holstein female calf that was treated with antibiotic treatment due to cough and respiratory problems in the neonatal period. Systemic necropsy revealed caseific nodules scattered across the entire lung, except the dorsal parts of the caudal lobes of the lung, and prominent interlobular edema was observed in the dorsal caudal regions. Histopathologically, exudative lesions that extensive caseification necrosis and calcification with diffuse inflammatory cells and Langhans type giant cells without fibrous capsule were seen in the lung parenchyma. Smaller and lesser number of similar granulomas was found in the liver and brain. Acid resistant bacteria in Ziehl-Neelsen staining were determined to be *Mycobacterium bovis* in immunohistochemical staining. It is aimed to draw attention to the fact that bovine tuberculosis should be considered as one of the important diseases affecting the calves in the neonatal period and may cause serious economic losses if no measures are taken.

**Keywords:** Exudative tuberculosis, neonatal calf, immunohistochemistry, *M. bovis*, pneumonia

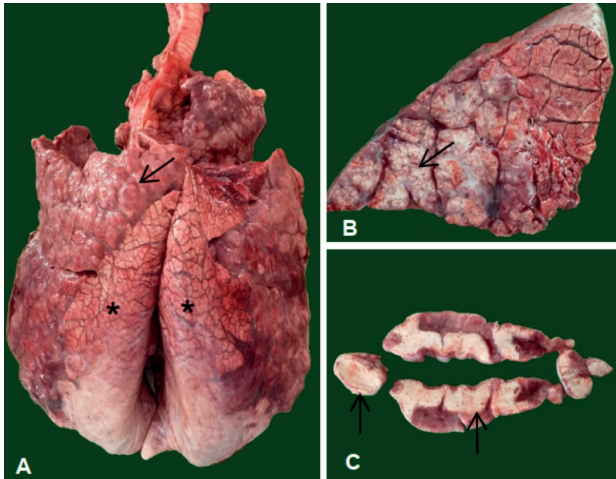


İnsan ve hayvan sağlığı açısından son derece önemli bir hastalık olan tüberküloz, genellikle solunum problemleri ile başlayan, kronik, bulaşıcı ve zoonoz karakterde bir hastalıktır (Arda ve ark 1997). Sığırlarda yaygın olarak görülmeye devam eden hastalığın etkeni *Mycobacterium bovis*'tir (M. bovis) (Caminiti ve ark 2016). Hastalık alimenter, aerojen, deri, genital ve konjenital yol ile bulaşır. Her ne kadar genital ve konjenital transmisyon yaygın olmasa da, tüberküloz prevalansının yüksek olduğu bölgelerde konjenital bulaşma hala önemini korumaktadır (Phillips ve ark 2003). Konjenital bulaşma, etkenin umbilikal vena yoluyla hematogen olarak fütüse geçmesi ile oluşur (Caswell ve Williams 2016). Ayrıca doğum sırasında enfekte amniyotik sıvının aspire edilmesi sonucu da hastalık oluşabilmektedir (Ozyigit ve ark 2007). Hastalığın tanısı için klinik, postmortem, histopatolojik, immünojenik, bakteriyolojik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Hastalık, tüberkül olarak bilinen nodüler tarzda granülomların oluşumuyla karakterizedir (Caswell ve Williams 2016, Ciftci ve ark 2018).

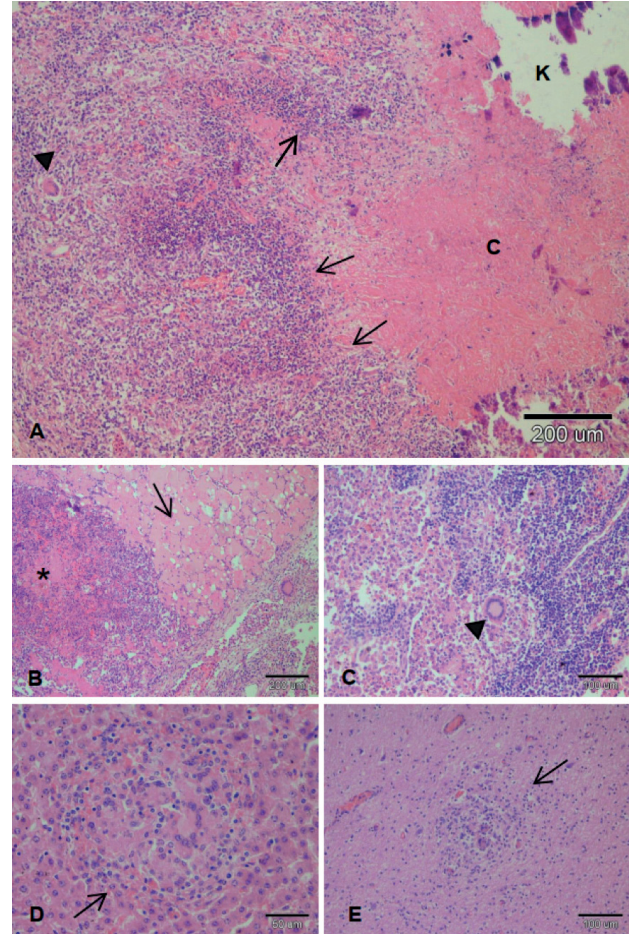
Ülkemizde önemli ekonomik kayıplara neden olan sığır tüberkülozu ile ilgili 2018 yılında 1629 adet yeni salgın bildirilmiş olup sadece Konya'daki 49 mihrakta 488 sığırın öldüğü veya kesildiği bildirilmiştir (OIE 2018).

Türkiye'de farklı sebeplere bağlı neonatal dönem buzağı ölümlerinin, devlet işletmelerinde %10, ticari işletmelerde ise %50'leri bulduğu ve neonatal dönemdeki buzağı kayıplarının, işletmelerde önemli ekonomik kayıplara yol açtığı belirtilmektedir (Akyüz ve ark 2017). Yapılan literatür taramalarında erken dönem buzağılarda tüberküloz raporları bildirilmektedir (Ozyigit ve ark 2007, Özdemir ve ark 2008, Demelash ve ark 2009, Ortatatl ve ark 2012, Rahman 2013, Çiftçi ve ark 2015, Del Moral ve ark 2018).

Bu olgu, *M. bovis* enfeksiyonuna bağlı tüberküloz olgularının neonatal dönem buzağı kayıplarında dikkate alınması gere-



Şekil 1. A. Akciğer, diffuz kazeifiye lobüler lezyonlar (ok), ve ödemli alanlar (yıldız) B Akciğer, kesit yüzünde kazeifiye alanlar(ok), C. Peribronşiyal ve mediastinal lenf düğümlerinde kazeifiye alanlar (oklar)

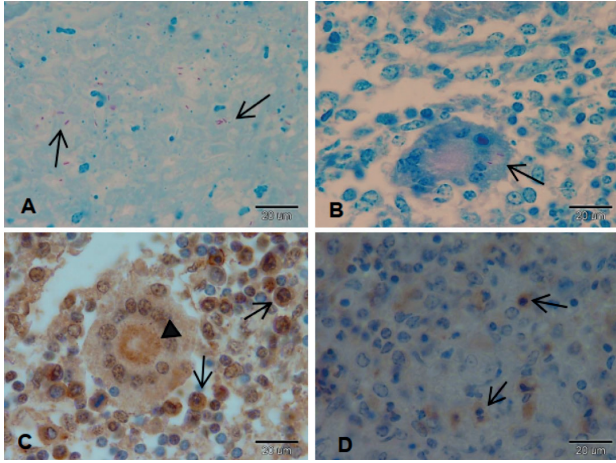


Şekil 2. A. Akciğer, kazeifikasyon (C) ve kalsifikasyon (K) etrafında epitelioid histiyosit, nötrofil granulosit ve mononükleer hücreler (oklar) ve Langhans tipi dev hücresi (ok başı), H&E, B. Akciğer, granulomatöz lezyonların (yıldız) etrafında ödem ve fibrin eksudasyonu (ok), H&E, C. Bronşiyal Lenf yumrusu, yer yer kazeifiye alanlar ile yangı hücreleri ve Langhans tipi dev hücresi (ok başı), H&E, D. Karaciğer, nekroz alanının çevresinde epitelioid histiyosit, Langhans tipi dev hücresinin yer aldığı granülom (ok), H&E, E. Beyin, granülomatöz inflamasyon odağı (ok), H&E.

ken bir sürü sağlıklı problemi olabileceğine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Olgu materyalini, Konya'nın Karapınar ilçesinden Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na nekropsi için getirilen 2 aylık Holstein ırkı, dişi bir buzağı oluşturmuştur. Hayvan sahibinden alınan anamnez bilgilerine göre; buzağının doğumundan 2 hafta sonra başlayan ateş, iştahsızlık, öksürük ve solunum güçlüğü bulguları nedeniyle, makrolid grubu antibiyotik ve non-steroid antiinflatuar ilaç tedavisi uygulandığı, ancak tedaviye yanıt vermeyerek öldüğü bildirildi. Yine aynı işletmede son 3 ay içerisinde, benzer belirtiler gözlenen 4 adet buzağının daha öldüğü öğrenildi.

Yapılan sistemik nekropside; akciğerlerin sağ ve sol kraniyal lobları ile mediyal lobunun tamamen, kaudal lobların da ventral kısmından itibaren dorsale doğru büyük bir bölümünde kesit yüzlerinde yaygın kazeifikasyon bulunan sert



Şekil 3. A. Akciğer, kazeifikasyon alanlarında aside dirençli bakteriler (oklar), ZN, B. Akciğer, Langhans tipi dev hücresi sitoplazmasında aside dirençli bakteriler (ok), ZN, C. Akciğer, makrofaj, epitelioid histiyosit (oklar) ve Langhans tipi dev hücresinde (kalın ok) *M. bovis* pozitif immun boyanma, İHK, D. Karaciğer, makrofajlarda *M. bovis* pozitif immun boyanma (ok), İHK.

kıvamlı nodüler yapılar görüldü. Kaudal lobların dorsal kısımlarında daha şiddetli olmak üzere, akciğerin tamamında belirgin interlobüler ödem de bulunmaktaydı (Şekil 1A-B). Ayrıca bronşiyal lenf düğümlerinin tamamen, mediastinal lenf düğümlerinin de çoğu kısmının kazeifiye olduğu dikkati çekti (Şekil 1C). Karaciğer ve beyinde hiperemi, böbreklerde ise solgunluk belirlendi.

Histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeler için akciğer, karaciğer, beyin, kalp, dalak, böbrek ve bağırsaklar ile lenf düğümlerinden alınan örneklerin, %10'luk tamponlu formaldehitte fikzasyonu sağlandı. Rutin doku takibi (Leica TP 1020) sonrası parafinle bloklanarak dokulardan 5µm kalınlığında alınan kesitler (Leica RM-2125 RT) Hematoksilin-Eosin (HE) ve Ziehl-Neelsen (ZN) boyama yöntemi ile boyandı (Luna 1968).

Seçilen doku kesitlerinden polilizimli lamlara alınan doku örneklerine *M. bovis*'e özgü primer antikor (Bioss, poliklonal, 1:400) kullanılarak immunohistokimyasal (İHK) boyama yapıldı. Bu boyama için kesitler, tam otomatik immunohistokimya boyama cihazına (Bond max) yerleştirildi ve ticari kit (Leica Refine Detection Kit (DS-9800) prosedürü uygulandı. Hazırlanan tüm preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus BX51, Tokyo, Japan) incelendi. Ayrıca nekropsi sırasında mikrobiyolojik incelemeler için alınan doku örneklerinden, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji anabilim dalında yumurta bazlı Lowenstein Jensen besi yerine bakteriyel ekimler yapıldı.

Histopatolojik incelemelerde; akciğer parankiminde düzensiz ve geniş kazeifikasyon nekrozları ve ortalarında kalsifikasyon alanları ile ödem ve fibrin eksudasyonunun yaygın olduğu gözlemlendi. Kazeifiye alanların çevresinde dejenere veya nekrotik nötrofil lökositler, epitelioid histiyositler ve mononükleer hücre infiltrasyonunun yanı sıra Langhans tipi dev

hücrelerine rastlandı. Ancak lezyonların etrafında belirgin bir fibröz kapsül oluşumu gözlenmedi (Şekil 2A-B). Benzer lezyonlar mediastinal ve bronşiyal lenf düğümlerinde de gözlemlendi (Şekil 2C). Karaciğerde daha küçük fokal odaklar halinde kazeifiye alanlara ve çevresinde epitelioid histiyosit ile Langhans tipi dev hücre oluşumlarına rastlandı (Şekil 2D). Ayrıca, hepatositlerde yağ vakuelleri ve portal alanlarda yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Beyinde de benzer granülatöz odaklar ile nöronlarda nekroz, gliosis, perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu belirlendi (Şekil 2E). Böbreklerde tubulus epitelinde hidropik dejenerasyon dikkati çekerken, diğer organlarda mikroskopik bir bulguya rastlanmadı.

Akciğer, karaciğer ve beyin kesitlerinin ZN boyamalarında, kazeifiye alanlarda daha yaygın olmak üzere, dev hücreleri ile epitelioid hücrelerin sitoplazmalarında aside dirençli bakteriler tespit edildi (Şekil 3A-B).

İmmünohistokimyasal boyamalarda özellikle kazeifiye alanlarda, makrofaj ve çok çekirdekli dev hücrelerinin sitoplazmalarında *M. bovis* antijen pozitif immun boyanma görüldü (Şekil 3C-D). Mikrobiyoloji laboratuvarında gerçekleştirilen bakteriyel ekimlerde ise herhangi bir etken üretilmedi.

Sığır tüberkülozu genellikle orta yaş ve üzeri hayvanların kronik bir enfeksiyonu olarak düşünülmeye rağmen, konjenital enfeksiyon sonucu genç hayvanlarda da görülebildiği ve bunların da genellikle hayatlarının ilk aylarında generalize tüberküloz sonucu öldükleri bildirilmiştir (Vural ve Tunc 2001, Ozyigit ve ark 2007, Del Moral ve ark 2018). Deneysel olarak enfekte edilen sığırlarda, enfeksiyondan sonra 7. günde, intra-alveoler makrofaj kümeleri, nekrotik nötrofiller, nötrofil kalıntıları içeren dev hücreler ve aside dirençli bakterilerden oluşan erken lezyonların geliştiği, 14 gün sonra, lenfosit ile epitelioid histiyosit proliferasyonunun başladığı, 21-42. günlerde kazeifikasyon nekrozunun ve 35-60.günlerde ise ilk mineralize lezyonların geliştiği bildirilmiştir (Caswell ve Williams 2016). Bu bilgiler ışığında, sunulan olgudaki henüz 2 aylık bu buzağının, enfeksiyonu doğum esnasında amniyotik sıvının aspirasyonu veya doğumdan hemen sonra kontamine barınaktan aerojen yol ile almış olabileceği düşünülmüştür.

Buzağılardaki konjenital bulaşmalarda lezyonların öncelikle karaciğer, portal lenf düğümleri ve dalakta, alimenter bulaşmalarda ise bağırsak ve mezenteriyal lenf düğümlerinde görüldüğü belirtilmektedir (Caswell ve Williams 2016, Özdemir ve Erer 2018). Sunulan vakada primer olarak şiddetli lezyonların akciğerde görüldüğü, dalak ve bağırsak ile mezenteriyal lenf düğümlerinde herhangi bir lezyon belirlenmediği dikkate alındığında, söz konusu enfeksiyonun konjenital veya alimenter yolla olmadığı düşünülmüştür. Karaciğer ve beyinde gözlenen tüberküloz lezyonlarının ise



sekonder hematojen yayılmayla ilgili olabileceği dikkate alınmıştır. Son yıllarda erken dönem buzağlarda tüberküloz bildirimlerinin sayısında bir artış dikkati çekmektedir (Ozyigit ve ark 2007, Özdemir ve ark 2008, Demelash ve ark 2009, Ortatatl ve ark 2012, Çiftçi ve ark 2015, Del Moral ve ark 2018). Sunulan olgumuzda mikroskopik bulgular değerlendirildiğinde, özellikle lezyonların etrafında fibröz kapsülün belirgin olarak gelişmemesi ve nötrofil, ödem ile fibrin eksudasyonunun görülmesi hastalığın seyirinin eksudatif bir karakter kazandığının ifadesidir. Eksudatif tip lezyonların gelişmesinde, alınan etkenlerin miktarı ve virülensinin yüksek olması önemli bir faktördür (Ortatatl ve ark 1998, Ciftci ve ark 2018). Ayrıca lezyonların eksudatif gelişim göstermesi, buzağının neonatal dönemde immun sisteminin henüz tam olarak gelişmemesi nedeniyle hücresel bağışıklığın devreye girmemesi ve prodüktif bir reaksiyonun oluşamaması şeklinde yorumlanmıştır. Araştırma sonuçlarımız literatür bilgilerle birlikte değerlendirildiğinde, enfeksiyonu taşıyan sürülerde, yeni doğan ve özellikle immun direnci düşük buzağlarda tüberküloz enfeksiyonlarının neonatal bir problem olabileceği ve neonatal dönem pnömoniler içerisinde değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmaktadır.

Canlı sığırlarda hastalığın tanısı için, referans olarak kullanılan intradermal tüberkülin testinin yanı sıra gamma interferon testi (IFN- $\gamma$ ), çeşitli numunelerden hazırlanan frotilerin ZN boyaması ve mikrobiyolojik kültür kullanılmaktadır (Gutierrez ve Garcia 1993, Mazurek ve ark 2001). Ancak, tüberkülin ve IFN- $\gamma$  testi etkene karşı aktif bir immunitenin olması durumunda kullanılabilmesine karşın, enfeksiyonun akut dönemlerinde veya immun sistemin baskılandığı durumlarda yanlış negatiflik, hatta çapraz reaksiyonlar neticesinde bazı patojen olmayan bakterilere karşı yanlış pozitiflik verebilmektedir (Ayele ve ark 2004, Mustafa ve ark 2006, Schiller ve ark 2010). Postmortal olarak hastalığın tanısı için ise doku örneklerinden hazırlanan smearların ve doku kesitlerinin ZN boyaması, bakteriyel kültür ve moleküler testler kullanılmaktadır (Caswell ve Williams 2016). Ancak ZN boyamasında farklı mikobakteri türlerinin ayırımının yapılamamasının yanı sıra, örnekte yeteri kadar bakteri bulunmadığı durumlarda boyama yanlış sonuç verebilmektedir (Mukherjee ve ark 2002). Bakteriyel kültürün ise 4-8 hafta kadar zaman alması, kültüre edilemeyen bakteri varlığı, kontaminasyon, antibiyotik kullanımı sonucu veya dekontaminasyon esnasında etkenlerin yıkımlanması gibi dezavantajları bulunmaktadır (Grandjean ve ark 2008, Nyendak ve ark 2009). Nitekim olgu materyalinden yaptırılan mikrobiyolojik kültürlerde de etken izolasyonu sağlanamamıştır. Akdesir ve ark (2019)'nın tüberkülin deri testi pozitif sığırlar üzerinde, makroskopik, mikroskopik (HE, ZN, İHK) ve moleküler (PCR) yöntemleri kullanarak yaptıkları çalışmada; ZN boyamanın tanı için tek başına yeterli olmadığı, mutlaka diğer yöntemler ile desteklenmesi gerektiği ve İHK'nın sensitivitesinin diğer metotlara kıyasla daha yüksek olduğu, bu nedenle de tüberküloz tanısında tercih edilebileceğini vurgulamışlardır. Benzer şekilde, Cassidy ve ark (1999) tüberküloz olgularının

teşhisinde immunohistokimyasal yöntemin oldukça güvenilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan bu olguda da, bakteriyel kültürde etkenin üretilmemesine rağmen, ZN, HE, ve İHK bulguları eşliğinde doğrudan etiyolojik tanıya da İHK boyama ile ulaşılmıştır. Ayrıca bu çalışmada, İHK boyamada kullanılan primer antikor sulandırılmaları 1:100-1:800 arasında test edilmiş, kullanılan poliklonal antikorla en iyi sonucun 1:400'lük sulandırma ile sağlandığı belirlenmiştir. Sonuç olarak, sığır popülasyonu arasında prevalansı oldukça yüksek olan ve birçok yol ile bulaşabilen sığır tüberkülozu, henüz immun sistemi yeterince gelişmemiş neonatal buzağlar için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. Tüberkülozun, hem yetişkin sığırlarda hem de buzağlarda subklinik olarak seyretmesi, hastalığın klinik bulgularının hastalığa özgü olmaması ve özellikle neonatal dönemde gözden kaçırılarak, gereksiz tedavi sürecine girilmesi sürü sağlığı bakımından da bir risk olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle doğumdan itibaren tüberküloz takibinin hassasiyetle yapılması önem arz etmektedir. Çalışmada laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde, sadece kültür veya ZN boyama gibi testlerin tek başına etkenin belirlenmesi için yeterli olmadığı, hastalığın teşhisinde İHK gibi spesifik yöntemlerin hem güvenilir hem de zaman kaybını önlediği sonucuna varılmıştır.

#### Kaynaklar

- Akdesir E, Ozyigit MO, Kahraman MM, 2019. Demonstration of *Mycobacterium bovis* in cattle via molecular and cytohistopathological diagnostic techniques and comparison of the results. *Ank Univ Vet Fak Derg*, 66, 1, 27-35.
- Akyüz E, Naseri A, Erkiliç EE, Makav M, et al., 2017. Neonatal buzağı ishalleri ve sepsis. *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10, 2, 181-91.
- Arda M, Minbay A, Leloğlu N, Aydın N, et al., 1997. Özel Mikrobiyoloji. *Epidemiyoloji, Bakteriyel ve Mikotik İnfeksiyonlar*. 4. Baskı. Medisan Yayın Serisi No: 26.
- Ayele WY, Neill SD, Zinsstag J, Weiss MG, et al., 2004. Bovine tuberculosis: an old disease but a new threat to Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 8, 8, 924-37.
- Caminiti A, Pelone F, La Torre G, De Giusti M, et al., 2016. Control and eradication of tuberculosis in cattle: a systematic review of economic evidence. *Vet Rec*, 179, 70-5.
- Cassidy JP, Bryson DG, Pollock JM, Evans RT, et al., 1999. Lesions in cattle exposed to *Mycobacterium bovis*-inoculated calves. *J Comp Pathol*, 121, 4, 321-37.
- Caswell JL, Williams KJ, 2016. Respiratory System. In: *Jubb, Kennedy and Palmer's pathology of domestic animals volume 2, Sixth Edition* Eds: Maxie M, 6, p. 547-51.
- Ciftci MK, Ortatatl M, Erer H, Hatipoğlu F, et al., 2018. Solunum Sistemi. In: *Veteriner Sistemik Patoloji I* Eds. Konya: Güler Ofset, p. 193-206.
- Çiftçi M, Özdemir Ö, Terzi F, Hatipoğlu F, et al., 2015. The Case of generalized tuberculosis in an aborted calf. II. *International VETistanbul Group Congress*. Petersburg, Russia:



- p.564.
- Del Moral MDCE, Del Rio JC, Medrano A, Santillan MA, et al., 2018. Congenital tuberculosis in a 25-day-old female calf. *Turk J Vet Anim Sci*, 42, 2, 135-8.
- Demelash B, Inangolet F, Oloya J, Asseged B, et al., 2009. Prevalence of bovine tuberculosis in Ethiopian slaughter cattle based on post-mortem examination. *Trop Anim Health Prod.*, 41, 5, 755-65.
- Grandjean L, Martin L, Gilman RH, Valencia T, et al., 2008. Tuberculosis diagnosis and multidrug resistance testing by direct sputum culture in selective broth without decontamination or centrifugation. *J Clin Microbiol*, 46, 7, 2339-44.
- Gutierrez CMM, Garcia MJF, 1993. Comparison of Ziehl-Neelsen staining and immunohistochemistry for the detection of *Mycobacterium bovis* in bovine and caprine tuberculous lesions. *J Comp Pathol*, 109, 4, 361-70.
- Luna LG, 1968. Routine Staining Procedures. In: *Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. Eds, 3.ed. United States of America: McGraw-Hill Book Company, p. 32-44.
- Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, Bernardo J, et al., 2001. Comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *JAMA*, 286, 14, 1740-7.
- Mukherjee A, Kalra N, Beena K, 2002. Immunohistochemical detection of mycobacterial antigen in tuberculous lymphadenitis. *Ind J Tub*, 49, 4, 213-6.
- Mustafa T, Wiker HG, Mfinanga SG, Morkve O, et al., 2006. Immunohistochemistry using a *Mycobacterium tuberculosis* complex specific antibody for improved diagnosis of tuberculous lymphadenitis. *Mod Pathol.*, 19, 12, 1606-14.
- Nyendak MR, Lewinsohn DA, Lewinsohn DM, 2009. New diagnostic methods for tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis*, 22, 2, 174-82.
- OIE, Detailed countries disease incidence, 2018. Erişim tarihi 15.05.2019. Erişim adresi, [https://www.oie.int/wahis\\_2/public/wahid.php/Diseaseinformation/status-detail](https://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Diseaseinformation/status-detail).
- Ortatatlı M, Ciftci M, Tuzcu M, 1998. Sığırlarda tüberküloz ve diğer granümatöz pnömoniler üzerinde patolojik incelemeler. *Eurasian J Vet Sci*, 14, 139-50.
- Ortatatlı M, Özdemir Ö, Çiftçi M, Hatipoğlu F, 2012. Altı aylık bir danada serebral tutulumlu generalize tüberküloz ile subklinik paratüberküloz olgusu. VI.Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi (Uluslar Arası Katılımlı). AYDIN: p.465.
- Ozyigit MO, Senturk S, Akkoc A, 2007. Suspected congenital generalised tuberculosis in a newborn calf. *Vet Rec*, 160, 9, 307-8.
- Özdemir Ö, Erer H, 2018. Dışı Genital Sistem Patolojisi. In: *Veteriner Sistemik Patoloji II*. Eds: Erer H, Çiftçi M: Güler Ofset, p. 199-242.
- Özdemir Ö, Hatipoğlu F, Ortatatlı M, Kanat Ö, 2008. Üç aylık bir buzağıda konjenital generalize tüberküloz olgusu. IV. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi. Kemer,Antalya: p.45.
- Phillips CJ, Foster CR, Morris PA, Teverson R, 2003. The transmission of *Mycobacterium bovis* infection to cattle. *Res Vet Sci*, 74, 1, 1-15.
- Rahman A, 2013. Retrospective study of calf mortality on Central Cattle Breeding and Dairy Farm (CCBDF) in Bangladesh. *Eurasian J Vet Sci*, 29, 121-5.
- Schiller I, Oesch B, Vordermeier HM, Palmer MV, et al., 2010. Bovine tuberculosis: a review of current and emerging diagnostic techniques in view of their relevance for disease control and eradication. *Transbound Emerg Dis*, 57, 4, 205-20.
- Vural SA, Tunca R, 2001. Generalized tuberculosis in a 45 day-old calf. *Dtsch Tierärztl Wochenschr*, 108, 11, 468-70.