

**Possible connection  
between paratuberculosis  
in cattle and Crohn's  
disease**

Literature review

B. Bognár<sup>1\*</sup>  
K. Farkas<sup>2</sup>  
K. Fornyos<sup>3</sup>  
R. Zrufkó<sup>3</sup>  
W. Baumgartner<sup>4</sup>  
J. L. Khol<sup>4</sup>  
V. Jurkovich<sup>1</sup>

# A szarvasmarhák paratuberculosisa és az ember Crohn-betegsége közötti lehetséges kapcsolat Irodalmi összefoglaló

**Bognár Barbara<sup>1\*</sup>, Farkas Klaudia<sup>2</sup>, Fornyos Kinga<sup>3</sup>, Zrufkó Réka<sup>3</sup>, Walter Baumgartner<sup>4</sup>, Johannes Lorenz Khol<sup>4</sup>, Jurkovich Viktor<sup>1</sup>**

1. Állatorvostudományi Egyetem,  
Állathigiéniai, Állomány-  
egészségtani Tanszék  
és Mobilklinika, Budapest

\*e-mail: [bognar.barbara@univet.hu](mailto:bognar.barbara@univet.hu)

2. Szegedi Tudományegyetem,  
Általános Orvostudományi Kar,  
I. sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

3. M.A.H. Food-Controll Kft.,  
Budapest

4. Állatorvostudományi Egyetem,  
Kérődzőklinika, Bécs, Ausztria

SZARVASMARHA

## ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők bemutatják a kérődzők paratuberculosisa és az ember Crohn-betegsége (CD) közötti lehetséges kapcsolatot. A vonatkozó szakirodalom alapján nehéz eldönteni, hogy a Crohn-betegek mintáiból gyakran kimutatható, a paratuberculosisot okozó *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* (MAP) közvetlen kiváltó oka-e a CD-nek, segíti a kialakulását, vagy egyáltalán játszik-e bármilyen szerepet a kórfejlődésében. A különböző állati eredetű élelmiszer alapanyagokban a MAP gyakran megtalálható, a környezeti hatásoknak (pl. hőmérséklet, fertőtlenítők) ellenálló, így az élelmiszerlánc-biztonság szempontjából fontos a kérdés.

## SUMMARY

Paratuberculosis (Johne's disease) is a chronic bacterial disease in cattle associated with inflammation of the bowel and diarrhoea caused by *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP). Paratuberculosis is a major issue within the ruminant sector both from animal health and economic aspects, since it causes major losses in production even in its subclinical form, while the clinical form is invariably fatal. Although research has been going on for almost 30 years to determine the public health implications of MAP, no general consensus concerning a possible involvement in Crohn's disease (CD) in humans has been reached yet. From the articles published recently, some do not even mention MAP as a possible cause of CD, some are indecisive, some assume that MAP plays a causative role, and one even names MAP as the main cause of the disease and another defines MAP as a zoonotic agent. In the present review the authors show the possible evidence and the counter-arguments in the connection between paratuberculosis and CD and highlight the possible routes of transmission and the potential risks in the food chain. Based on the currently available literature, CD is understood as a typical multifactorial disease and MAP is only one of the potential causes, however, veterinarians have to act prudently when attending MAP affected herds because of a potential zoonotic risk. Herd level control programs should be developed and implemented to minimise MAP infection within the herd and keep the potential zoonotic risk as low as possible.

A paratuberculosis (PTBC, Johne-betegség) kérődzőkben a vékonybél, leginkább az ileum gyulladásával járó, hasmenést okozó idült betegség, amit a *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP) okoz (23). A baktériumnak 2 fenotípusosan eltérő törzsét lehet elkülöníteni, ezek a juh (S) és a szarvasmarha (C) törzsek (24). A betegség előfordul háziasított és vadon élő kérődzőkben is, és képes nem kérődző fajokat is megbetegíteni (10). A paratuberculosis a kérődző-ágazat egyik fontos problémája, mind állategészségügyi, mind pedig gazdasági szempontokból (120), hiszen tejelő tehénekben már szubklinikai formában is jelentős termeléses csökkenést okoz (55), a klinikai forma pedig gyógyíthatatlan.

**Leginkább fertőzött tej révén a MAP-nak ételmszer-biztonsági jelentősége is van**

**A PTBC és a humán Crohn-betegség kapcsolatában sok a tisztázatlan kérdés**

A MAP közvetlenül tejbe történő baktériumürítéssel, vagy a fejés alatt a tőgyről történő bélsárszennyeződéssel is bekerülhet a tejbe (43). A MAP-ot több országban kimutatták kiskereskedelmi és piaci forgalomban kapható nyers és pasztőrözött juh, kecske és tehéntejből, ill. sajt készítményekből is, vagyis a fogyasztók ki vannak téve a MAP-fertőződés veszélyének az ételmszerláncon keresztül (4, 42).

Bár már közel 30 éve folynak kutatások a MAP közegészségügyi vonatkozásainak tisztázására, ezidáig nem sikerült egységes álláspontot kialakítani. Számos tanulmányban kimutatták, hogy a MAP nagyobb számban izolálható Crohn-betegségben (CD) szenvedő emberekből, mint az egészséges kontrollcsoportból, bár a baktérium egyértelmű szerepét ezen betegekben sem nem sikerült tisztázni (99, 114). A szarvasmarhák paratuberculosisa és a humán Crohn-betegség lehetséges kapcsolatában rengeteg a tisztázatlan kérdés. Nem tudjuk, hogy a baktérium közvetlen kiváltó oka-e a betegségnek, segíti a kialakulását, vagy egyáltalán játszik-e bármilyen szerepet a CD kórfejlődésében. Az utóbbi években megjelent összefoglaló közlemények között van olyan, amely meg sem említi a MAP-ot, mint a CD lehetséges okát (34, 39, 117), van, amely határozatlan a kérdésben, (5, 88), van, amelyik feltételezi a MAP szerepét (3, 71, 99), van, amely egyenesen a baktériumot teszi meg a betegség fő okaként (9), és van, amely kimondja, hogy a MAP egy zoonotikus kórokozó (67). Egy kutatásban MAP-pal foglalkozó szakembereket (összesen 319 fő, több szakterületről, több országból) kérdeztek meg arról, hogy véleményük szerint jelenthet-e a kórokozó közegészségügyi kockázatot. A válaszadók 33,8%-a válaszolta, hogy igen, 44,8%-a válaszolta, hogy lehet, de egyelőre nincs bizonyítva, 14,9% válaszolta, hogy a kockázat kicsi, 3,9% írta, hogy nincs kockázat, 2,6% pedig nem tudja. A felmérésben kisebb arányban (a válaszadók 17%-a) szerepeltek humánegészségüggyel foglalkozó szakemberek (119).

Jelen összefoglaló abból a célból készült, hogy a hazai állatorvos kollégák is jobban megismerjék a lehetséges emberi fertőződés kockázati tényezőit, és ezek minimálisra csökkentésének lehetőségeit.

## A CROHN-BETEGSÉG ÉS A PARATUBERCULOSIS LEHETSÉGES ÖSSZEFÜGGÉSEI – BIZONYÍTÉKOK ÉS ELLENÉRVEK

### A PARATUBERCULOSIS JELLEGZETESSÉGEI SZARVASMARHÁBAN

Az állatok fiatal korban a legérzékenyebbek a fertőzésre, amely általában szájon át történik (123). A fertőződés során a MAP a vékonybél nyálkahártyájához kapcsolódik (1. ábra), majd a szervezetbe jutva a monocyták vagy a macrophagok citoplazmájában kezd el osztódni (61). A fertőződés során a gyulladással kapcsolatos citokinek (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-12) kifejeződése csökken, így a fertőzésre adott immunválasz is jóval gyengébb lesz (57).

A betegség átlagos lappangási ideje 3–10 év is lehet, így bár a fertőződés főként borjúkorban történik, a klinikai tünetek általában csupán 3–5 éves korban jelentkeznek (123). A fertőződés a legtöbb esetben főcstejjel, tejjel, bélsárral és a bak-

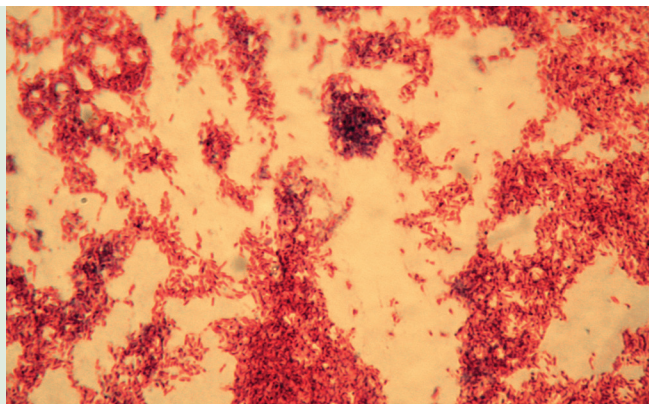
**A paratuberculosis a kérődzők idült vékonybélgyulladásával járó betegsége, amit a *M. avium* ssp. paratuberculosis okoz**

**MAP-fertőzés leginkább fiatal korban, szájon át történik**

**A betegség átlagos lappangási ideje 3–10 év is lehet**

**Jellemző klinikai tünet  
a lesóványodás, profúz,  
bűzös hasmenés és az  
áll alatti ödéma**

tériummal szennyezett takarmánnyal lehetséges (111). Klinikai tüneteket mutató állatok esetében van lehetőség méhen belüli fertőződésre is, azonban ennek esélye kicsi, szubklinikai esetben pedig elenyésző (64). A fertőzött állatok már a betegség lappangási szakaszában is üríthetik a baktériumot bélsárral és tejjel, és ezáltal fertőzik a környezetet, valamint elősegítik a betegség terjedését (115). A betegség jellegzetes klinikai tünetei a kóros lesóványodás (2. ábra), a fehérjevesztés következtében kialakuló vizenyők, elsősorban az áll alatt, ill. a bűzös, profúz hasmenés (3. ábra). Kórbonctanilag a bél nyálkahártyája megvastagszik és agygyrus-szerű ráncokat vet, a ráncok nem elsimíthatóak (4. ábra). A bélfodri nyirokcsomók is rendszerint megnagyobbodtak, gyulladásosan beszűrődöttek, lágyabb tapintatúak. Az elváltozások néhány esetben kiterjedhetnek a vastagbélre is (50).



**1. ÁBRA.** *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis* kenete Ziehl–Neelsen–festéssel  
1000× nagyítás, Bécsi Állatorvostudományi Egyetem,  
Kérődzőklinika

**FIGURE 1.** Ziehl–Neeslen stained *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis*  
1000× magnification, Vetmeduni Vienna, University Clinic  
for Ruminants



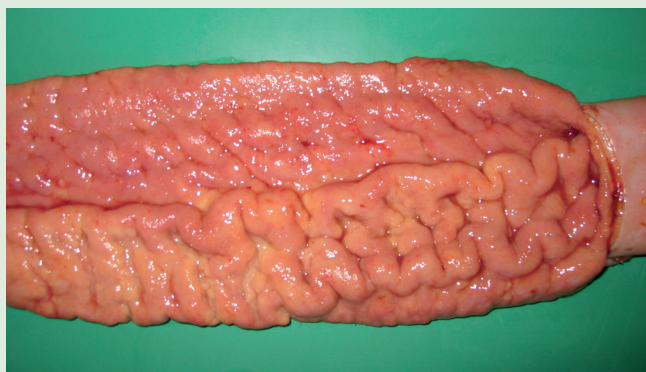
**2. ÁBRA.** *Paratuberculosis* miatt kórosan lesóványodott tehén  
Bécsi Állatorvostudományi Egyetem, Kérődzőklinika

**FIGURE 2.** An emaciated cow due to *paratuberculosis*  
Vetmeduni Vienna, University Clinic for Ruminants



**3. ÁBRA.** Profúz hasmenés  
Bécsi Állatorvostudományi Egyetem, Kérődzőklinika

**FIGURE 3.** Profuse diarrhoea  
Vetmeduni Vienna, University Clinic for Ruminants

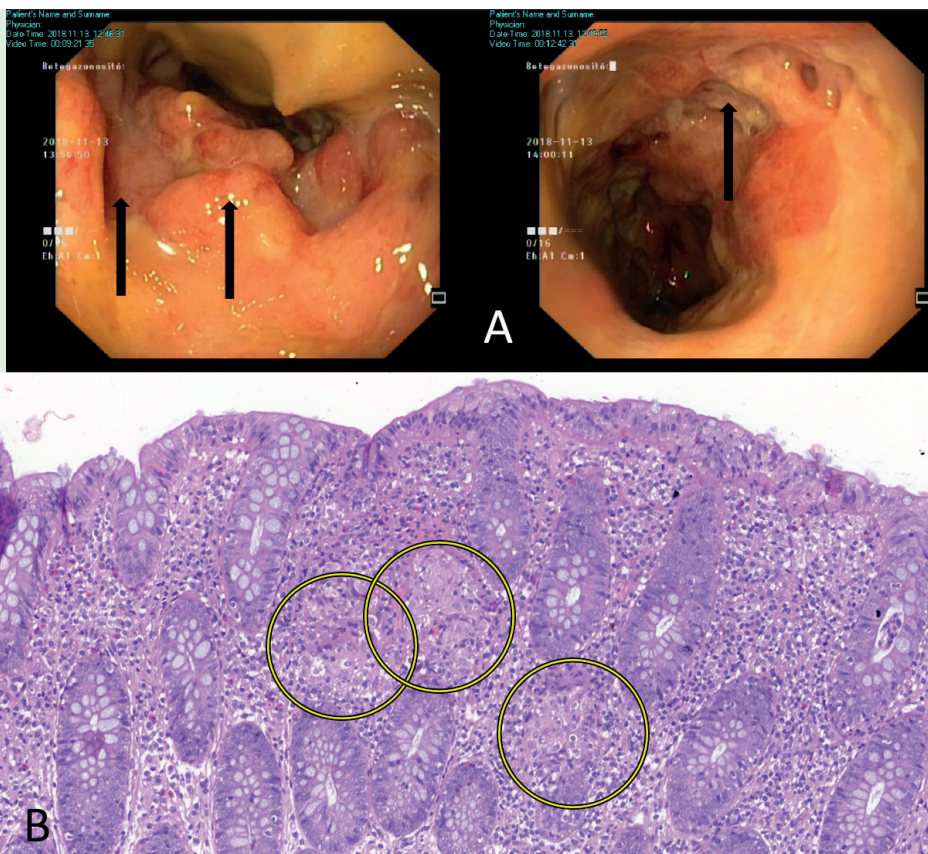


**4. ÁBRA.** A bélfal jellegzetes, agygyrus-szerű megvastagodása  
Bécsi Állatorvostudományi Egyetem, Kérődzőklinika

**FIGURE 4.** The very characteristic pathological picture of  
the gut wall  
Vetmeduni Vienna, University Clinic for Ruminants

**5. ÁBRA.** A: Az endoszkópos felvételeken emberi Crohn-betegség jellegzetes képe látható mély fekélyekkel (nyilak); B: A kórszövettani felvételen a gyulladós vastagbél-mintában a kórképre jellegzetes, rosszul formált Crohn-granulomák láthatók (körök) DR. KŐVÁRI BENCE (SZTE, ÁOK Patológiai Intézet) felvétele

**FIGURE 5.** A: The endoscopic pictures show typical lesions observed in human Crohn's disease with the presence of deep ulcers (arrows); B: The histopathological picture shows typical Crohn granulomas in the inflamed colon (circles) Courtesy of BENCE KŐVÁRI, MD (SZTE, ÁOK Institute of Pathology)



**Emberben a gyulladós bélbetegségek két típusa a Crohn-betegség és a fekélyes vastagbélgyulladás**

**A Crohn-betegség a legtöbb esetben 30 éves kor alatt kezdődik**

**Az elváltozások az emésztőrendszer bármely szakaszán kialakulhatnak, de leggyakrabban terminális ileumban**

### A CROHN-BETEGSÉG JELLEGZETESSÉGEI

A gyulladós bélbetegségek (inflammatory bowel disease, IBD) két típusa a Crohn-betegség és a fekélyes vastagbélgyulladás (colitis ulcerosa). Mindkét betegség az emésztőrendszer ismeretlen eredetű idült lefolyású, gyulladós betegsége. A CD a colitis ulcerosával szemben a tápcsatorna bármely szakaszán megjelenhet és a bélfal minden rétegét érinti. A betegséget 1932-ben azonosították, nevét a betegség egyik leírójáról, BURRILL BERNARD CROHN belgyógyásztól kapta (27). A betegség pontos kiváltó oka mindeztáig ismeretlen. Korábban a betegséget inkább autoimmun háttérűnek tartották, mára bizonyosodott, hogy immun-mediált kórképről van szó, amelynek kialakulásában genetikai hajlamosító tényezők, környezeti hatások és bél lumenét érintő antigén hatásokra adott kóros immunválasz játszik szerepet (71). A betegség a legtöbb esetben 30 éves kor alatt kezdődik, leggyakoribb életkori megjelenésére 20–30 éves kor között számíthatunk, de nem ritka az 50–60 éves korosztályban induló formája sem (34). A betegség előfordulási gyakorisága az USA-ban 214, Kanadában 319, Európában 322 (117), hazánkban 200 beteg/100000 fő (63). Az elváltozások az emésztőrendszer bármely szakaszán kialakulhatnak, leggyakrabban (50%) a terminális ileumban, a colonban (20%), kisebb részben a vékonybelek egyéb szakaszain (30%) vagy, esetenként akár a száj, ill. a gyomor-duodenum környékén (5–15%) (5. ábra). Gyakoriak a perianalis szövődmények – tályog, sipoly – (25%), és a beteg bélszakaszok jellemzően egészséges szakaszokat is közrefoghatnak (34, 39). A klinikai tünetek általában a fogyás, hasi fájdalom, hasmenés, csökkent étvágy és fáradékonyság, amelyeket gyakran bőr és ízületi tünetek is kísérik (34, 117). Tekintettel arra, hogy a betegség pontos kóroktana nem ismert, oki kezelés egyelőre nem létezik, az alkalmazott gyulladáscsökkentő, immunmoduláns vagy biológiai

### A betegség pontos oka nem ismert

terápiával azonban teljes tünetmentesség és nyálkahártya-gyógyulás érhető el a betegek 60–70%-ában. A folyamatos gyógyszeres és nemritkán sebészi kezelés jelentősen befolyásolja a betegek életminőségét (34, 39, 117). Jelen dolgozat nem kíván részletes leírást adni a Crohn-betegség diagnosztikájáról, klinikumáról és kezeléséről, ez számos kiváló közleményben olvasható (8, 34, 39, 117), kizárólag a PTBC-vel való lehetséges kapcsolatát vizsgáljuk, elsősorban ételmiszer-biztonsági szempontól.

### LEHETSÉGES ÖSSZEFÜGGÉSEK A PARATUBERCULOSIS ÉS A CROHN-BETEGSÉG KÖZÖTT

A MAP a kérődzők paratuberculosisának kórokozója, kísérletes fertőzéssel a betegség előidézhető (12), azonban az emberi megbetegedések vonatkozásában, különösen a CD tekintetében szerepe ellentmondásos és a szakirodalomban folyamatos vita tárgyát képezi. Több mint száz évvel ezelőtt vetődött fel először a gyanú, hogy a MAP kórokozója lehet az ember idült bélgyulladásának, vagyis a később Crohn-betegségként leírt tünetegyüttesnek. Az összefüggést akkoriban elsősorban a hasonló klinikai és kórbonctani elváltozásokra, mint a szakaszos hasmenés, fogyás, az elsődleges elváltozások helye az ileocaecalis terület, ill. fekélyek és granulomatousus gyulladás kialakulására alapozták (29). A MAP az állatok széles körét képes megfertőzni, beleértve több majomfajt is (90, 120), így nem tartható kizártnak, hogy emberi fertőzések forrása is lehet. A különféle PCR-módszerekkel ma már könnyen megtalálhatjuk a MAP-ot a legkülönbözőbb mintákban, de az első próbálkozások a MAP Crohn-betegségben szenvedő páciensek mintáiból történő tenyésztésére sikertelenek voltak (71). Fénymikroszkópos vizsgálattal gyakorlatilag nem lehet kimutatni a MAP-ot humán szövetmintákból, mert az emberi szervezetben a MAP elveszti a sejtfalát, emiatt nem festődik, a tenyésztésekor pedig a probléma pedig az, hogy sokkal lassabban nő, mint a szarvasmarhából izolált MAP, előfordul, hogy egy éves inkubálás szükséges (71). Először az 1980-as években sikerült *Mycobacterium*-törzseket izolálni a betegek szöveteiből, azonban a MAP-ot itt még nem sikerült egyértelműen azonosítani (18). 1998-ban a MAP-ot kitenyésztették egy 6 éves gyerek megnagyobbodott jobb oldali nyaki nyirokcsomóiból, aki 5 év múlva a Crohn-betegség jellegzetes tüneteit mutatta (48). A 2000-s években egyértelműnek látszó bizonyítékok születtek a két betegség kapcsolatára: Naser és mtsai Crohn-betegek macrophagjaiból és két Crohn-betegségben szenvedő nő anyatejéből tenyésztették ki a baktériumot (75). Ezt az eredményt 2014-ben megerősítette egy másik kutatócsoport, akik szintén kimutatták a MAP-ot anyatejből, a CD már előrehaladott szakaszában lévő anyánál (7). Ezek az eredmények összhangban vannak azzal, hogy szarvasmarhatejből is a betegség előrehaladottabb szakaszában lehet nagyobb arányban kimutatni a baktériumot (58). Ezen kívül CD-ben szenvedő betegek véréből (76) és szöveteiből (15, 93, 98, 101) is kimutatták már a baktériumot. Bár a CD-ben szenvedők mintáiból a MAP izolálás sikeressége nagyon változó, megállapítható, hogy a MAP a Crohn-betegek 50–100%-ából átlagosan hétszer gyakrabban tenyészthető ki a perifériás mononuclearis sejtekből, mint az egészséges személyeknél (18, 33, 71, 72). Egy nyomonkövetéses vizsgálatban 0–5 éves gyerekeknél frissen diagnosztizált CD esetén kimutattak MAP-t a gyerekek bélnyálkahártyájából és immunsejtjeiből is. A vizsgálat következő 5 évében is kimutatható volt a baktérium. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a MAP az immunsejtekben rejtőzik el, hogy a szervezet ne tudjon ellene megfelelő ellenanyag választ adni (121). A MAP (a baktérium vagy a DNS) jelenléte a betegek szervezetében nem jelent automatikusan ok-okozati összefüggést a baktérium és a CD között, így további kutatásokra van szükség ebben a témakörben.

Az emberi szervezetben a MAP elveszti a sejtfalát, emiatt nem festődik, kórszövettani mintákban nem lehet kimutatni

MAP gyakrabban mutatható ki Crohn-betegekből

**ELLENÉRVEK ÉS BIZONYTALANSÁGOK A MAP CROHN-BETEGSÉGBEN  
JÁTSZOTT SZEREPÉVEL KAPCSOLATBAN**

Amellett, hogy a MAP kimutatható Crohn-betegségben szenvedő emberek mintáiból, sok esetben az izolálás sikertelen (6, 13, 89).

A fejlődő diagnosztikai módszerek, PCR-technikák segítségével egyre több egészséges ember mintáiból sikerül MAP jelenlétét kimutatni. Kérdéses, hogy ez az egyre nagyobb kitettséggel magyarázható, vagy csupán egy újabb bizonyíték arra, hogy a MAP önmagában nem okozója a CD-nek (17). Ez akár lehet egy tipikus eredmény az bakteriális fertőző betegségek esetében, ahol csak a fertőzött személyek alcsoportjaiban alakulnak ki klinikai tünetek. Pl. a világ népességének mintegy egyharmada *Mycobacterium tuberculosis*-sal fertőzött, de a klinikai betegség a fertőzöttek 5–10%-ában alakul ki (113).

A járványtani adatok szerint a Crohn-betegség gyakoribb a fejlett országokban, és ezen belül is a fejlettebb, városias régiókban (34, 39, 78, 117). Érdekes, hogy Ázsiában a fejlődéssel, gyors városiasodással együtt megfigyelhető a Crohn-betegség növekvő előfordulási aránya, Afrikában (~15 beteg/100000 fő) és Dél-Amerikában (~40 beteg/100000 fő) továbbra is ritkább a betegség (39, 78, 117). Megfigyelhető tendencia, hogy a fejletlenebb országokból a fejlettebb régiókba bevándorlókban nő a CD előfordulása (117). Elképzelhető, hogy az intenzívebb mezőgazdaság, a fejlett tejelő ágazat és a nagy PTBC-prevalencia összefüggésben lehet a járványtani adatokkal, hiszen úgy tűnik, hogy ezekben az országokban (Észak-Amerika és Európa) a MAP endémiás, 7–70% közötti telepi szintű látszólagos prevalenciával (37). Ennek ellentmond azonban, hogy nagy a Crohn-betegség prevalenciája olyan országokban, mint pl. Svédország, ahol a szarvasmarha-PTBC előfordulási aránya meglehetősen kicsi (54). Az európai és az észak-amerikai adatokhoz képest kicsi a CD előfordulási gyakorisága pl. Indiában (45 beteg/100000 fő; 85), pedig a MAP-fertőzöttség aránya a vizsgált állatokban (szarvasmarha, kiskérődzők és bivaly) és az emberekben is nagyon nagy, 30–40% (20). Egy kérdőíves vizsgálatban CD előfordulását vizsgálták farmerek között az Egyesült Királyságban (54). A válaszadók között nem volt nagyobb a CD előfordulása az átlagosnál, és nem volt kimutatható összefüggés a betegség és a farmon előforduló PTBC, vagy a farmon töltött idő, esetleg a tejfogyasztás között. Meg kell jegyezni, hogy a mintaszám elég kicsi volt, hiszen az 5439 válaszadó közül mindössze 7 Crohn-beteg volt. (54).

A szakirodalom a Crohn-betegséggel kapcsolatban számos okozati tényezőt felsorol, amely valószínűsíti, hogy nem, vagy nem kizárólag a MAP a betegség oka.

**A CROHN-BETEGSÉG TOVÁBBI LEHETSÉGES OKAI**

Lehet, hogy MAP nem közvetlen okozója a Crohn-betegségnek, azonban a baktérium könnyen megtelepszik a már előzetesen gyulladt bélszakaszban és képes ott elszaporodni (38). A betegség kialakulását befolyásoló tényezők sokrétűek. Jelenlegi tudásunk alapján a CD egy összetett oktanú betegség, amelynek kialakulásában jelentős a genetikai hajlamosító tényezők szerepe, a szervezet immunválaszkészsége, a bélbeli mikrobiom összetétele, és egyéb hajlamosító tényezők (34, 39, 117).

Korábbi vizsgálatok 200 allélt azonosítottak a gyulladós bélbetegségekre való fogékonysággal kapcsolatban, azonban ezek egyike sem bizonyult önmagában elégségesnek a betegség diagnosztikájában (117). Az azonosított gének a döntően a baktériumok felismeréséért és az immunválasz (többek között Th17 sejtfunkciók) kialakításáért felelősek. Az első, Crohn-betegséggel kapcsolatban azonosított és a mai napig legfontosabbnak tartott gén a NOD2/CARD15, amely esetében a homozigóta változások 20–40-szeresére növelik a CD előfordulását (34, 69). A gén a macrophagok aktivitását szabályozza a bakteriális kórokozók ellen. A NOD2 a sejtek citoszoljában található, és sejten belül a baktériumok

**A Crohn-betegség gyakoribb a fejlett országokban, és ezen belül is a fejlettebb, városias régiókban**

**A Crohn-betegség egy összetett oktanú kórkép**

**Háttérben számos genetikai hajlamosító tényezőt azonosítottak**

**A Crohn-betegek  
10–25%-a esetében volt  
a családban hasonló  
megbetegedés**

peptidoglikánjainak felismeréséért felelős. Egyes elméletek szerint a NOD2/CARD15 génben bekövetkező bizonyos ritka mutációk hatására Blau-szindróma alakul ki, más, gyakoribb mutációk hatására CD (99). Egy másik gén, amelynek változását a Crohn-betegséggel összefüggésben leírták, a SLC11A1. Ez a gén a sejtbeli környezetet befolyásolja, vagyis a sejt képes lesz a fagoszómákkal a betolakodó kórokozót elpusztítani. A gén mutációja során a fagoszómák működése sérül, vagyis az sejten belüli baktériumok (mint a MAP) nem pusztulnak el. Érdekes, hogy szarvasmarha és kiskérődzők paratuberculosisában a SLC11A1 gén hasonló mutációt szenved, mint CD esetében (98). Az autoimmun betegségekben (pl. 1-es típusú diabetes mellitus) a szervezet saját alkotói ellen immunválasz alakul ki. Egyes baktériumok bizonyos sejtelemei (pl. MAP esetében a MAP3865c fehérje) hasonlóak lehetnek, mint az autoimmun folyamatok által célba vett saját sejtek alkotói (pl. 1-es típusú diabetes mellitus esetében a Langerhans-szigetekben a Znt8 fehérje). Ezt a jelenséget molekuláris mimikrinek hívjuk és humán MAP-fertőzések esetén is szerepet játszhat (99), amennyiben a szervezet választ indukálja a baktérium fehérjei, majd a szervezet saját fehérjei ellen. A genetikai hajlamosító tényezők jelentős szerepére utalhat, hogy a Crohn-betegek 10–25%-a esetében volt a családban hasonló megbetegedés, vagyis megfigyelhető a CD családon belüli halmozódása (34). Egypetűjű ikreknél az esetek 20–50%-ában, míg kétpetűjű ikreknél csak 10%-ban figyelhető meg CD mindkét fél esetében (34).

A CD-t egyes bélszakaszok gyulladása jellemzi, a betegek bélnyálkahártyája mononuclearis gyulladással, macrophagokkal és lymphocytákkal beszűrt. A túlzott gyulladással válasz növelheti a bélfal áteresztő képességét (leaky gut). A bélnyálkahártya-barrier áteresztő képességének növekedése a környezetben megtalálható közönséges antigének, valamint gyulladást elősegítő egyéb faktorok fokozott átjutását is lehetővé teszi (97, 108). A bél megnövekedett áteresztő képességének valószínűleg nincs genetikai alapja, hanem mikrobiális fertőzés vagy toxinhatás eredményeként jön létre (77). A CD-ben a gyulladásgátló cytokinek termelése hiányos vagy nem elegendő ahhoz, hogy elnyomja a gyulladással válaszreakciót (25), így kifejlődhet a betegség jellegzetes kórszövettani képe.

Az említettek mellett egyéb, általános hajlamosító tényezőket is azonosítottak a Crohn-betegséggel kapcsolatban, mint a dohányzás, a nem megfelelő mennyiségű rostbevitel, a finomított szénhidrátok (főleg cukor) nagyobb mennyiségben való fogyasztása, a stressz, a kevés alvás, a mozgásszegény életmód, a nem megfelelő D-vitaminbevitel (39), amelyek feltehetően a szervezet általános védekezőképességének csökkenésében játszanak szerepet. Egyértelmű kóroki szerepe ezek közül a dohányzásnak van a CD kialakulásában és szövődésében.

**Az utóbbi években  
egyértelművé vált a  
tápcsatornai mikrobiom  
szerepe a Crohn-  
betegségben**

Az utóbbi években egyértelművé vált a tápcsatornai mikrobiom CD manifesztációjában játszott szerepe. Újra igazolt, gyermekkori CD-ben is kimutatható a bélflóra változása, a bakteriális diverzitás csökkenése, a proinflammatorikus baktériumok arányának növekedése és a gyulladást csökkentő fajok arányának csökkenése. Egyelőre kérdés, hogy ez a változás ok vagy következmény-e, valószínűleg mindkettő (56). Annyi viszont bizonyos, hogy a dysbiosis a hámsejtnövekedéshez és -differenciálódáshoz szükséges energiaszint csökkentésén, a regulátoros T-sejtek hibás differenciálódásán, a nyálkaréteg károsodásán és ezáltal a fokozott bakteriális invázió, hámsejtkárosodás és gyulladással keresztül fontos szerepet játszik a betegség kialakulásában (79).

A betegség kórfejlődésében sok a tisztázatlan kérdés, azonban az biztosnak látszik, hogy egy agresszív, T-lymphocyták által közvetített, sejtes immunválasz alakul ki a bélmikrobiom elemei ellen a genetikailag hajlamos szervezetben, ami kiváltja a jellegzetes gyulladással tüneteket (56, 95). A mikrobiom

eltolódása tovább gyengíti a bélbeli immunitást, csökken az hámsejtek egészséges működéséhez szükséges rövid szénláncú zsírsavak (vajsav, propionsav) termelése többek között a *Bifidobacterium*-, a *Clostridium*- és a *Faecalibacterium*-fajok mennyiségének csökkenése miatt, ill. az AIEC- (adherent-invasive *E. coli*) törzsek nagyobb számban tudnak elszaporodni a károsodott bélben (39, 56).

**A MAP-fertőzést egyéb humán megbetegedésekkel is összefüggésbe hozták**

### A MAP LEHETSÉGES KAPCSOLATA TOVÁBBI HUMÁN BETEGSÉGEKKEL

A szakirodalomban több közlemény is olvasható, amelyben a MAP-fertőzést (pontosabban a MAP jelenlétét) egyéb humán megbetegedésekkel is összefüggésbe hozzák, így pl. a másik fontos IBD-típussal a colitis ulcerosával (83), colorectalis daganatokkal (84), a Blau-szindrómával (31), az 1. típusú cukorbetegséggel (91, 100), a sclerosis multiplex-szel (28, 67), a Hashimoto-thyreoiditis-szel (104). Az említett betegségek és ahogy láttuk, a CD kórfejlődésében is jelentős szerepe van a genetikai hajlamosító tényezőknek, elsősorban a NOD2/CARD15 vagy a SLC11A1 gén hibás működésének, ill. autoimmun betegségek esetében a molekuláris mimikri jelenségének (99).

Eddig több mint 150 további, nem tuberkulózis típusú *Mycobacterium*- (non-tuberculous Mycobacteria; NTM) fajt írtak már le, amelyek általában a környezetünkben vagy az állatokban megtalálhatók (53, 80). Ezek közül humán egészségügyi szempontból a legjelentősebb a *Mycobacterium avium* komplex (MAC), amelybe a *M. avium* négy alfaja tartozik: *M. avium* subsp. *hominissuis* (MAH), *M. avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP), *M. avium* subsp. *avium* (MAA), and *M. avium* subsp. *silvaticum* (MAS). E négy alfaj közül a MAH a legjelentősebb, amely idült légzőszervi problémákat okoz emberben. A MAA és MAS humán jelentősége elhanyagolható (53, 80). Az atipikus Mycobactériumok közül MAC-en kívül az alábbiakat hozták összefüggésbe humán idült tüdőbetegségekkel: *M. intracellulare*, *arosiense*, *chimaera*, *colombiense*, *marseillense*, *timonense*, *boucheduronense*, *ituriense* és *kasassii* (53). A MAP szerepét a humán idült légzőszervi megbetegedésekben eddig nem írták le.

### AZ EMBER MAP-FERTŐZŐDÉSÉNEK LEHETSÉGES MÓDJAI

Mivel egyelőre nem zárhatjuk ki a MAP jelentős szerepét a Crohn-betegség kialakulásában, a fertőződés lehetőségét érdemes a minimálisra szorítani. Nagyon fontos annak ismerete, hogy a kórokozó az élelmiszerlánc mely pontjain jelenthet kockázatot. Paratuberculosis kiskérődzőkben (127) és bivalyokban (30) is előfordul, és bár az általuk termelt élelmiszer-alapanyagok mennyisége kisebb, mint a szarvasmarha eredetűeké, a kecske-, juh- és bivaly-termékek esetében is ugyanazok a megállapítások érvényesek, mint a szarvasmarha esetében.

### A MAP A TEJBE

A MAP-fertőzöttség a tejelő állományokat sújtja a legnagyobb mértékben, így a tej és a tejtermékek jelenthetik a legnagyobb kockázatot az élelmiszerláncban (118).

A tejen található MAP származhat közvetlenül tejjel történő ürítésből, ill. a fejés során a higiéniai problémákból adódó bélsárszennyeződésből (22). A szubklinikailag vagy klinikailag fertőzött állatok tejjel történő baktériumürítéséről, ill. ennek mértékéről egyelőre keveset tudunk. STABEL és mtsai 2–8 CFU/50 ml közötti ürítést mutattak ki klinikailag és szubklinikailag fertőzött állatokból (110). Dániában tenyésztéssel <100 CFU/ml baktériumot mutattak ki klinikailag fertőzött állatokból (41). A tejen a MAP elsősorban sejteken belül található meg, vagyis nem homogéne oszlik el, ezért a kimutatása sem egyszerű, és nem mindig ad konzisztens eredményeket (40). Amennyiben a tej valamilyen módon

**MAP tekintetében a tej és a tejtermékek jelenthetik a legnagyobb kockázatot az élelmiszerláncban**

**MAP ürülhet is a tejjel, de belekerülhet bélsárszennyezés nyomán is**



bélsárral szennyeződik, a kimutatható baktériummennyiség jóval nagyobb lehet, hiszen a fertőzött és ürítő állatok bélsárában akár  $10^8$  CFU/g MAP található (19).

A telepi tanktej MAP-szennyezettségét számos vizsgálatban elemezték, ebből az 1. táblázat az európai eredményekből mutat be néhányat. Látható, hogy a kimutatható szennyezettség mértéke erősen függ az alkalmazott módszertől, de mindenképpen említésre méltó szám. A tenyésztés során lehetett a legkevesebb pozitív mintát találni (0–1,6%), míg az érzékeny PMS-phage-assay módszerrel (amely képes az élő MAP-baktériumokat kimutatni) a vizsgált minták közel 60%-ában volt MAP.

### 1. TÁBLÁZAT. A *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis (MAP)* jelenléte tanktejben

TABLE 1. Surveys of raw cow's milk for the presence of *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis (MAP)* in bulk tank milk

Ország	Mintaszám	Vizsgálat	Pozitív minták		Kimutathatósági határ	Telepek MAP státusza	Hivatkozás
			darabszám	%			
Nagy-Britannia	244	Tenyésztés (HEYM)	4	1,6	N.A.	nem vizsgált	44
		IMS-PCR	19	7,8	1 CFU/50ml		
Nagy-Britannia	22	PMS-phage-assay	13	59,1	1 PFU/50ml	MAP pozitív	35
Írország	389	Tenyésztés (HEYM)	1	0,3	N.A.	nem vizsgált	81
		IMS-PCR	50	12,9	1 CFU/50ml		
Svájc	100	PCR (F57)	3	3	100 sejt/ml	nem vizsgált	14
Svájc	1384	PCR (IS900)	273	19,7	N.A.	nem vizsgált	26
Csehország	251	Tenyésztés (HEYM)	5	1,2	NA.	nem vizsgált	105
		PCR (IS900)	85	33,8	NA.		
Dánia	143	PCR (IS900)	19	13,3	5 CFU/ml	nem vizsgált	49
Magyarország	29	PCR (IS900)	1	3,4	23 CFU/ml	MAP pozitív	55
Olaszország	569	PCR (IS900)	78	13,7	23 CFU/ml	nem vizsgált	102
Olaszország	2934	PCR (IS900)	90	3,1	1,5 sejt/ml	nem vizsgált	88
		PCR (F57)	3	0,1	200 sejt/ml		
Ciprus	220	PCR (F57)	14	6,3	83 sejt/ml	nem vizsgált	107

A rövidítések magyarázata

N.A. = a publikációban nem volt megjelölve a kimutathatósági határ; CFU = colony forming unit (telepképző egység); PFU = plack forming unit (plakk képző egység); HEYM = Herrold egg yolk medium (folyékony Herrold tojás táptalaj); PCR = polimeráz láncreakció; IS900 = a MAP IS900 génszekvencián alapuló PCR; F57 = a MAP F57 génszekvencián alapuló PCR; IMS-PCR = immunomagnetic separation PCR

Figyelembe véve, hogy a nyers tej átlagos bélsárszennyezettsége akár 10 mg bélsár is lehet egy liter tejben (22), és hogy 1 g fertőzött bélsár  $10^6$ – $10^8$  CFU MAP-ot tartalmazhat, a tej bélsárral való szennyezettsége kulcskérdés lehet a MAP élelmiszerláncba kerülésének szempontjából (92). A tudományos eredmények mindennapi helyzetekre történő alkalmazása mindenképpen körültekintést igényel, tekintettel arra, hogy (i) egy fertőzött telepen nem minden tehén üríti a MAP-ot, (ii) amennyiben van az állományban MAP-ürítő állat, a tanktej hígító hatását mindenképpen figyelembe kell venni (a MAP koncentráció igen kicsi lesz), (iii) az igen kicsi MAP-koncentrációjú tanktej a tejüzembe kerülve tovább hígul, (iv) a tej hőkezelése tovább csökkenti az életképes MAP mennyiségét.

Csekély állomány szintű fertőzöttség (2–5% prevalencia) esetén a tanktejmin-tákból nem is mutatható ki MAP, jóllehet az egyedi tejmintákban, ill. a bélsárban a baktérium megtalálható (11, 58). A saját vizsgálatunkban 29 ismert fertőzött

**A nem pasztörözött tej-  
termékek fogyasztása  
elméletben növelheti a  
humán MAP-fertőzések  
kockázatát**

**A pasztörözéssel  
szemben a MAP  
sokkal ellenállóbb,  
mint más zoonotikus  
tejpatogének**

**A MAP képes túlélni a  
kereskedelmi pasztörö-  
zési módszereket**

**A sajtermékek is  
fertőzési forrást  
jelenthetnek**

telepből csak 1 esetben tudunk tanktejből MAP-ot kimutatni PCR-vizsgálattal (55), ebben az esetben az állományon belüli fertőzöttség mértéke 30% fölött volt. Az adatok alapján a nem pasztörözött tejtermékek fogyasztása elméletben növelheti a humán MAP-fertőzések kockázatát, de járványtani vizsgálatok nem támasztják alá ezt az elméletet, mivel a CD előfordulási aránya kisebb azokon a területeken (vidék és fejlődő országok), ahol a fogyasztók nagyobb arányban fogyasztanak pasztörizetlen tejtermékeket (54). Az 1. táblázatban felsorolt vizsgálatok esetében az átlagos kimutatható sejtszám (ahol vizsgálták) nagyon kicsi volt. Nincs arra nézve szakirodalmi adat, hogy amennyiben a MAP okozhat humán fertőzést, úgy mennyi sejt szükséges a fertőzés megeredéséhez.

A tejtermékekkel kapcsolatban a pasztörizálás hatása a MAP életképességére meglehetősen vitatott, különösen, ha a kísérletek kivitelezését is figyelembe vesszük. Laboratóriumi vizsgálatokban, amikor a MAP hőtürikképességét próbálták meghatározni, azt találták, hogy sokkal ellenállóbb, mint más zoonotikus tejpatogének (pl. *Coxiella burnetti*, *Mycobacterium bovis*), amelyekhez a pasztörözés hőmérsékletét (62–65 °C, 30 perc) standardizálták, vagyis a MAP, vastag lipid sejtfalának köszönhetően képes túlélni a normál pasztörözés hőmérsékletét (43). Ellentmondásos bizonyítékok vannak arra vonatkozóan, hogy a MAP képes-e túlélni tejben a HTST (high temperature, short time– magas hőmérséklet, rövid idő; 75°C legalább 15 mp-ig) pasztörözés hőmérsékletét. LUND és mtsai különböző pasztörözési hőmérsékletek és időintervallumok kombinációit alkalmazták, nem tudták egyik esetben sem elérni a tej teljes sterilitását (66). Mások a teje mesterségesen oltották be a baktériumot és a tejet 72,5°C-on 27 másodpercig hőkezelték, de a hőkezelés után nem sikerült élő baktériumot kitenyészteni (67, 82). Más vizsgálatokban eredményesen tudták csökkenteni (5–6 log<sub>10</sub> mértékben [a minták telepképző egységeinek (CFU) számát log<sub>10</sub>-ban fejeztük ki a minták 1 grammjára vonatkoztatva]) az életképes baktériumok számát a pasztörözés hatására (110). A 2. táblázat néhány, a kereskedelemben kapható termék vizsgálatával kapcsolatos eredményt mutat be. Látható, hogy számos esetben kimutatható a mintákból a MAP-DNS (lásd még 106), de tenyészteni ritkábban sikerült. Érdekesség, hogy MILLAR és mtsai vizsgálatában a PCR-pozitív minták fele bizonyult tenyésztéssel is pozitívnak, azonban a PCR-negatív minták 16%-a is pozitív volt tenyésztéssel (73).

A fenti eredmények arra engednek következtetni, hogy a MAP kis mértékben ugyan, de képes túlélni a kereskedelmi pasztörözési módszereket, azonban nincs minden tartósítási módszerről (pl. UHT vagy ESL) tudományos adat.

### MAP A SAJTOKBAN

A sajtok előállításához nyers és pasztörözött tejet is felhasználnak. Mivel a MAP jelen lehet a tejben és viszonylag ellenálló a sóval szemben, a sajtermékek ugyanúgy fertőzési forrást jelenthetnek, mint a nyers, ill. pasztörözött tej. A MAP sajtokban való kimutathatóságáról szóló vizsgálatokat 2 nagy csoportra lehet osztani. A legtöbb vizsgálatban előzetesen fertőzték a felhasználandó nyers tejet a baktériummal, míg mások kereskedelmi forgalomban jelen lévő sajtokat használtak. SUNG és COLLINS a pH, hő és só hatását tanulmányozta 60 napos érlelésű sajtok és lágy spanyol sajt készítése során (114). Azt találták, hogy a savasabb pH a baktérium gyorsabb pusztulását eredményezi. A pH egy egységgel való csökkentése nagyjából megduplázza a D-értéket (decimal reduction time, az az idő ami a baktériumkoncentráció 1 log<sub>10</sub>-al való csökkentéséhez szükséges) napokban kifejezve (pH4: 10 ± 2,5; pH6: 33,3 ± 4,4 nap). A különböző sókoncentrációk használatával (2–6%) nem találtak szignifikáns különbséget a D-értékekben, a sókoncentráció változtatása nem befolyásolta a MAP túlélő képességét. Ezt HANFINAN és mtsainak a munkája is alátámasztja, amikor is ultraszűrt fehér sajtokban vizsgálták a MAP túlélő képességét (47). A HTST-módszerrel hőkezelt tejből készült sajtokban 60

**A magas pH-jú,  
nyers tejből  
készített friss  
sajtok tartalmaznak  
a legnagyobb  
valószínűséggel  
MAP-ot**

napos érleléssel (pH = 6, NaCl 2%) 3 log<sub>10</sub> sejt/ml baktériumot lehetett inaktiválni, így gyakorlatilag a sajt nem tartalmazott élő MAP-ot. Hasonló eredményre jutott CAMMI és mtsai hosszú érlelésű kemény olasz sajtok (parmezán és Grana Padano) vizsgálatkor (16). Az előzetesen MAP-pal fertőzött tejből készült olasz sajtokban az érlelés után már nem lehetett élő MAP-ot kimutatni. A kereskedelmi forgalomban levő termékek vizsgálata ellentmondó eredményeket adott (2. táblázat). A nagy nedvességtartamú, magas pH-jú, nyers tejből készített friss sajtok tartalmaznak a legnagyobb valószínűséggel MAP-ot, ugyanúgy, mint egyéb tejben megtalálható kórokozókat, pl. *Listeria*-t (114). Más vizsgálatban a MAP kimutatható volt kis nedvességtartalmú, alacsony pH-jú, idősebb sajtokban, mint pl. a svájci sajtok, függetlenül attól, hogy pasztörözött tejből készült-e (109).

## 2. TÁBLÁZAT. *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* (MAP) előfordulása kiskereskedelmi tejtermékekben

TABLE 2. Occurrence of *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* (MAP) in retail dairy products

Ország	Minta jellege	Mintaszám	Vizsgálat	Pozitív minták		Hivatkozás
				db	%	
USA	pasztörözött tej (N.A.)	702	Tenyésztés (HEYA)	20	2,8	32
Írország	pasztörözött tej (HTST)	357	Tenyésztés (HEYM)	0	0	81
			PCR (IMS-PCR)	35	9,8	
Kanada	pasztörözött tej (N.A.)	710	Tenyésztés (Middlebrook 7H10)	0	0	36
			PCR (IS900)	110	15,5	
Nagy-Britannia	pasztörözött tej (HTST)	567	Tenyésztés (HEYM)	10	1,8	44
			IMS-PCR	67	11,8	
Csehország	pasztörözött tej (HTST)	244	Tenyésztés (HEYM)	4	1,6	4
Nagy-Britannia	pasztörözött tej (HTST)	312	Tenyésztés (Dubos tápleves)	15	4,8	73
			PCR (IS900)	22	7,1	
Nagy-Britannia	pasztörözött tej (HTST)	368	PMS-phage-assay	37	10,3	40
Görögország	feta	42	Tenyésztés (HEYM)	2	4,7	52
			PCR (IS900)	21	50	
Csehország	kemény sajt	23	Tenyésztés (HEYM)	1	4,3	52
			PCR (IS900)	4	17,4	
Csehország	félkemény sajt	5	Tenyésztés (HEYM)	0	0	52
			PCR (IS900)	1	20	
Csehország	lágy sajt	14	Tenyésztés (HEYM)	0	0	52
			PCR (IS900)	0	0	
Svájc	lágy-, kemény-, félkemény sajt	142	Tenyésztés (HEYM)	0	0	112
			PCR (F57)	6	4,2	
USA	túró	98	Tenyésztés (HEYM)	0	0	21
			PCR (IS900)	5	5,1	
Spanyolország	különböző bolti tejtermékek (pasztörözött tej, sajtok, etc)	138	Tenyésztés (Middlebrook 7H10)	0	0	103
			PCR (IS900)	6	4,3	

A rövidítések magyarázata

N.A. = nincs adat a pasztörözés módjáról; HTST = high temperature, short term (legalább 75°C, legalább 15 másodpercig tartó pasztörözés); HEYM = Herrold egg yolk medium (folyékony Herrold tojás táptalaj); HEYA = Herrold agar; PCR = polimeráz láncreakció; IS900 = a MAP IS900 génszekvencián alapuló PCR; F57 = a MAP F57 génszekvencián alapuló PCR; IMS-PCR = immunomagnetic separation PCR

**A legnagyobb veszélyforrást feltehetően a házi készítésű, kézműves termékek jelentik**

A sajtok esetében a legnagyobb veszélyforrást feltehetően a házi készítésű, kézműves termékek jelentik, mivel itt a pasztörözés hőmérséklete, a megfelelő pH-n történő érlelés és a sókoncentráció kérdéses lehet, ill. talán a háztáji állományok (kiskérődzők is) MAP fertőzöttségének mértéke a nagyüzemihez képest még kevésbé ismert. Jelentős összefüggést mutattak ki Szardínia szigetén a házi készítésű pasztörözetlen tejből készült sajt fogyasztása és a CD előfordulási gyakorisága között (98). Amennyiben az állományban jelen van a paratuberculosis a kis létszám miatt a fertőzött tej nem fog olyan nagy mértékben felhígulni, mint nagyüzemek esetében. Alacsony kockázatot csak a rendszeresen vizsgált és minősített paratuberculosis státuszú állományok jelentenek.

### MAP A HÚSBAN

A MAP bár elsősorban a bélrendszert érinti, megtalálható a fertőzött állatok tejében, tőgyében, nyirokcsomóiban, a nyirokerekben, a nemi szervekben, az ondóban, ill. esetenként a vérben is (37). A klinikai tüneteket mutató fertőzött állatok lesoványodottak és hasmenésük van, a vágóhídi vizsgálat során a vékonybélben egyértelmű elváltozások látszanak. Az elmúlt években többen bizonyították, hogy nincs összefüggés az állatok általános tápláltsági állapota és a fertőzöttség vagy a baktériumürítés mértéke között (2, 70). A paratuberculosisal érintett állatok – főleg tejelő állományokban – általában még a klinikai tünetek megjelenése előtt selejtezésre kerülnek főként szaporodásbiológia okok, tőgygyulladás és csökkent tejtermelés miatt (37), azonban a baktériumot már ezen stádiumban is üríthetik. Számos tanulmányban nagyobb valószínűséggel mutatták ki a MAP jelenlétét a húspan, amennyiben az állat fertőzött (ELISA-val, tenyésztéssel vagy PCR-rel pozitív), bár a baktériumkoncentráció a húspan kicsi volt (10 CFU/g) (85, 87).

A jelenlegi gyakorlat szerint nemcsak a szubklinikailag fertőzött állatok kerülhetnek vágóhídra (nem feltétlenül PTBC, hanem egyéb okok miatt), hanem a klinikai tüneteket mutató állatokat is számos országban rutinszerűen vágóhídra küldik, így feldolgozott termékeik elvileg bekerülhetnek az élelmiszerláncba (45). A perifériás nyirokcsomók gyakran bekerülnek a darált húspanba (2). MUTHIARIA és mtsai úgy találták, hogy amennyiben klinikailag beteg állat bélfodri nyirokcsomóját is tartalmazta a hamburgerhús, a vizsgált minták 80%-ából kimutatható volt MAP (74). A beleket főként kisüzemekben használják fel házi kolbászok készítéséhez, ugyanakkor a vágóhídi minták közül a belekből lehet a legnagyobb arányban kitenyészteni a baktériumot látható kórbonctani elváltozások nélkül is, tehát feltehetően ezen termékek jelentik a legnagyobb veszélyforrást az élelmiszerlánc tekintetében. A másik fő vágóhídi veszélyforrás az érintett testfél bélsárszennyezettsége.

A főzés és fagyasztás MAP-kimutathatóságára gyakorolt hatását eddig kevés kísérletben vizsgálták. Egy vizsgálatban a  $-18$  és  $-196$  °C közötti fagyasztás nem pusztította el a MAP baktériumot (74). A  $70$  °C-on 2,5 percig történő főzés, valamint a  $71,1$  °C-on 1,5 percig való hőkezelés 12 D-s baktériumkoncentráció-csökkenést eredményezett (97), vagyis a well done (a hús belső hőmérséklete legalább  $65-71$  °C), jól átsült húspan valószínűsíthetően alig, vagy nagyon kis mértékben tartalmazhatnak MAP-ot. További kísérletekben is a nem well done húspan esetében sikerült az elkészítés után kitenyészteni a baktériumot (74, 125). A nyersen fogyasztott húspan szintén jelenthetnek élelmiszerbiztonsági kockázatot, vagyis jó lenne, ha ezek a készítmények MAP-negatív állatokból származnának, ill. célszerű lenne az esetlegesen MAP-pozitív állatok húspant magasabb hőmérsékleten hőkezelt hústermékekben fogyasztani (85).

Ausztriában klinikai paratuberculosis tüneteit mutató állat nem kerülhet vágóhídra, ill. a tejt is meg kell semmisíteni. A bizonyítottan beteg állat azonnal leölésre kerül, amelyért az állam kártérítést fizet a tulajdonosnak (60).

**Húspan, húskészítmények is fertőzöttek lehetnek**

**A legfőbb veszélyforrások a nyirokcsomók, a belek, ill. a bélsárszennyeződés**

**Jól átsült húspan alig, vagy nagyon kis mértékben tartalmazhatnak MAP-ot**

A vágóhídi húsvizsgálati szabályok, ill. a helyes konyhatechnika betartásával a húsok továbbra is sokkal kisebb kockázati tényezőt jelentenek a tejnél.

### MAP A VÍZBEN

A környezetre a legnagyobb terhelést a fertőzött és baktériumot ürítő állatok jelentik. MAP legnagyobb mennyiségben a nagyüzemi tejtermelő tehenészetek által kibocsátott hígtrágyában van jelen, azonban nem szabad elfeledkezni a vadon élő állatokról sem, mint MAP-ot üríteni képest veszélyforrásokról (45). A bélsárral ürült MAP felhalmozódhat a legelőkön vagy a földek híg trágyával való gondozása során a baktérium bemosódhat a talajvizekbe (94). A MAP túlélési ideje a természetes vizekben 16–20 hét, az üledékben 28–90 hét, így tehát a vízi környezet jelentős forrása lehet mind humán, mind pedig állati fertőződéseknek (126). Egy átfogó metaanalízis szerint az ivóvizek 23%-ából mutattak ki MAP-ot különböző PCR-módszerekkel (95% CI 6,1–57,0), bár ezekből csak egy bizonyult szilárd táptalajon való tenyésztéssel is pozitívnak (1). A MAP legalább 2 nagyságrenddel ellenállóbb a klóros tisztással szemben, mint az *Escherichia coli*, képes túlélni a városi vizek tisztítására alkalmazott klórkoncentrációt (65). Egy laboratóriumban végzett vizsgálat azt mutatatta, hogy a MAP-t a 2,0 µg/ml koncentrációjú klórral és 30 másodperces behatási idővel sem sikerült elpusztítani (122), megjegyezték azonban, hogy a hozzáadott MAP koncentrációja sokkal nagyobb volt (106 CFU/ml), mint ami természetes körülmények között várható, annak érdekében, hogy a klórozás után a túlélő baktériumok száma meghaladja a vizsgálati módszer érzékenységet. TAYLOR és mtsai környezeti mintákból és fertőzött állatokból származó a MAP-törzsek vizsgálatával azt találta, hogy a baktérium ellenáll a klórnak, monoklorinnak, dioxinnak és az ózonnak (116). A hatékonyság eltérő volt a lassan vagy a gyorsan növekvő törzsek esetében. A lassan növekvő törzsek sokkal ellenállóbbak a klóros kezeléssel szemben. Egy 2001-s brit felmérésben sem kezelt, sem pedig kezeletlen vizekben sem sikerült MAP-ot kimutatni azonban egyéb *Mycobacterium*-fajokat igen a minták 11%-ában (19/170) (51).

### KÖVETKEZTETÉSEK, AZ ÁLLATORVOSOK SZEREPE

Az eddigi eredmények alapján úgy tűnik, hogy a kutatóknak még időre van szüksége paratuberculosis és a CD közötti kapcsolat tisztázásához, bár a 2017-ben megtartott MAP-konferencia résztvevői úgy nyilatkoztak, hogy egyre több jel mutat arra, hogy a MAP szerepe jelentős lehet egyes emberi megbetegedések, többek között a CD kialakulásában (62). A rendelkezésre álló szakirodalom alapján a CD egy összetett oktanú betegség, aminek kialakulásában a MAP csak egy lehet az okok között, a lehetséges zoonotikus kockázat miatt azonban az állatorvosoknak körültekintőnek kell lenni, ha MAP-pal érintett állományban dolgoznak. Állomány szintű védekezési programok kidolgozásával és végrehajtásával az állományon belüli MAP-fertőzöttség mértékét, így a zoonotikus kockázatot a lehetőségekhez képest minimálisra kell szorítani (120).

Sok országban támogatott a paratuberculosis elleni védekezés, azonban csak önkéntes alapon. Svédországban és Ausztriában a betegség bejelentési kötelezettség alá tartozik, a klinikai tüneteket mutató állatok leölése kötelező (59, 124).

Az állatorvosok fontos feladata a telepi dolgozók tájékoztatása a MAP-pal (és egyéb kórokozókkal) való fertőzés esetleges kockázatairól, a személyi higiénia fontosságáról. A telepi mentesítési programok szigorú betartatása, az elletői higiénikus környezet és a borjak bélsáron, tejen keresztüli fertőzésének megakadályozása a paratuberculosis telepen belüli terjedését segít megakadályozni. A helyes fejési technológia ellenőrzése és szigorú betartatása, ill. a vágóhídra kerülő állatok körültekintő vizsgálata szintén nagyon fontos lépések a kockázat csökkentése érdekében (124).

**MAP legnagyobb mennyiségben tehenészetek által kibocsátott hígtrágyában van jelen**

**A MAP képes túlélni a városi vizek tisztítására alkalmazott klórkoncentrációt**

**A CD egy összetett oktanú betegség, aminek kialakulásában a MAP csak egy lehet az okok között**

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap (ESZA) társfinanszírozásával valósult meg (a támogatási szerződés száma: AZ EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00005, címe: Tudományos utánpótlás erősítése a hallgatók tudományos műhelyeinek és programjainak támogatásával, a mentorálás folyamatának kidolgozásával).

## IRODALOM

1. ABOAGYE, G. – ROWE, M. T.: Occurrence of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* in raw water and water treatment operations for the production of potable water. *Water Res.*, 2011. 45. 3271–3278.
2. ANTOGNOLI, M. C. – GARRY, F. B. et al.: Characterization of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* disseminated infection in dairy cattle and its association with antemortem test results. *Vet. Microbiol.*, 2008. 127. 300–308.
3. ATREYA, R. – BÜLTE, M. et al.: Facts, myths and hypotheses on the zoonotic nature of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*. *Int. J. Medical Microbiol.*, 2014. 304. 858–867.
4. AYALE, W. Y. – SVAŠTOVA, P. et al.: *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* cultured from locally and commercially pasteurized cow's milk in the Czech republic. *Appl. Environ Microbiol.*, 2005. 71. 1210–1214.
5. BACH, H.: What Role Does *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* play in Crohn's Disease? *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2015. 17. 463.
6. BAKSH, F. K. – FINKELSTEIN, S. D. et al.: Absence of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in the microdissected granulomas of Crohn's disease. *Mod. Pathol.*, 2004. 17. 1289–1294.
7. BANNANTINE, J. P. – LI, L. et al.: Complete genome sequence of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, isolated from human breast milk. *Genome Announc.*, 2014. 2. e01252–13.
8. BAUMGART, D. C. – SANDBORN, W. J.: Crohn's disease. *Lancet*, 2012. 380. 1590–1605.
9. BARUKČIĆ, I.: *Mycobacterium avium* Subspecies *Paratuberculosis* – The Cause of Crohn's Disease. *Modern Health Sci.*, 2018. 1. 19–34.
10. BEARD, P. M. – DANIELS, M. J. – HANDERSON, D.: *Paratuberculosis* infection of nonruminant wildlife in Scotland. *J. Clin. Microbiol.*, 2001. 39. 1517–1521.
11. BEAVER, A. – CAZER, C. L. et al.: Implications of PCR and ELISA results on the routes of bulk-tank contamination with *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*. *J. Dairy Sci.*, 2016. 99. 1391–1405.
12. BEGG, D. J. – DE SILVA, K. et al.: Experimental infection model for Johne's disease using a lyophilised, pure culture, seedstock of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*. *Vet. Microbiol.*, 2010. 141. 301–311.
13. BERNSTEIN, C. N. – BLANCHARD, J. F. et al.: Population-based case control study of seroprevalence of *Mycobacterium paratuberculosis* in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J. Clin. Microbiol.*, 2004. 42. 1129–1135.
14. BOSSHARD, C. – STEPHAN, R. – TASARA, T.: Application of an F57 sequence-based real-time PCR assay for *Mycobacterium paratuberculosis* detection in bulk tank raw milk and slaughtered healthy dairy cows. *J. Food. Protect.*, 2006. 69. 1662–1667.
15. BULL, T. J. – McMINN, E. J. et al.: Detection and verification of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in fresh ileocolonic mucosal biopsy specimens from individuals with and without Crohn's disease. *J. Clin. Microbiol.*, 2003. 47. 2915–2923.
16. CAMMI, G. – RICCHI, M. et al.: Evaluation of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* survival during the manufacturing process of Italian raw milk hard cheeses (Parmigiano Reggiano and Grana Padano). *Int. J. Food Microbiol.*, 2019. 305. 108247.
17. CAROL, N. – MERRY, B.: *Mycobacterium avium paratuberculosis*: Infrequent human pathogen or public health threat? A report from the American Academy of Microbiology, 2008. 1–37.
18. CHIODINI, R. J. – CHAMBERLIN, W. M. et al.: Crohn's disease and the mycobacterioses: a quarter century later. Causation or simple association? *Crit. Rev. Microbiol.*, 2012. 38. 52–93.
19. CHIODINI, R. J. – HERMON-TAYLOR, J.: The thermal resistance of *Mycobacterium paratuberculosis* in raw milk under conditions simulating pasteurization. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1993. 5. 629–663.
20. CHAUBEY, K. K. – SINGH, S. V. et al.: *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* – an important food borne pathogen of high public health significance with special reference to India: an update. *Vet. Q.*, 2017. 37. 282–299.
21. CLARK, D. L. – ANDERSON, J. L. et al.: Detection of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* genetic components in retail cheese curds purchased in Wisconsin and Minnesota by PCR. *Mol. Cell. Probes.*, 2006. 20. 197–202.
22. CLARKE, C. J.: *Paratuberculosis* and molecular biology. *Vet. J.*, 1997. 153. 245–247.
23. COLLINS, M. T.: *Mycobacterium paratuberculosis*: a potential food-borne pathogen? *J. Dairy Sci.*, 1997. 80. 3445–3448.
24. COLLINS, D. M. – GABRIC, D. M. – DE LISLE, G. W.: Identification of two groups of *Mycobacterium paratuberculosis* strains by restriction endonuclease analysis and DNA hybridization. *J. Clin. Microbiol.*, 1990. 28. 1591–1596.
25. CONG, Y. – BRANDWEIN, S. L. et al.: CD4+T cells reactive to enteritic bacterial antigens in spontaneously colitic C3H/HeJ mice: Increased T helper cell type 1 response and ability to transfer disease. *J. Exp. Med.*, 1998. 187. 855–864.
26. CORTI, S. – STEPHAN, R.: Detection of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* specific IS900 insertion sequences in bulk-tank milk samples obtained from different regions throughout Switzerland. *BMC Microbiol.*, 2002. 2. 15.
27. CROHN, B. B. – GINZBURG, L. – OPPENHEIMER, G. D.: Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *JAMA*, 1932. 99. 1323–1329.

28. COSSU, D. – MASALA, S. et al.: Association of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* and SLC11A1 polymorphisms in Sardinian multiple sclerosis patients. *J. Infect. Dev. Ctries.*, 2013. 7. 203–207.
29. DALZIEL, T. K.: Chronic interstitial enteritis. *Br. Med. J.*, 1913. 2. 1068–1070.
30. DE FARIAS BRITO, M. – DOS SANTOS BELO-REIS, A. et al.: Paratuberculosis in buffaloes in Northeast Brazil. *Trop. Anim. Health. Prod.*, 2016. 48. 1497–1501.
31. DOW, C. T. – ELLINGSON, J. L.: Detection of *Mycobacterium avium* ss. Paratuberculosis in Blau syndrome tissues. *Autoimmune Dis.*, 2010. 20. 127692.
32. ELLINGSON, J. L. – ANDERSON, J. L. et al.: Detection of viable *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in retail pasteurized whole milk by two culture methods and PCR. *J. Food Protect.*, 2005. 68. 966–972.
33. FELLER, M. – HUWILER, K. et al.: *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2007. 7. 607–613.
34. FEUERSTEIN, J. D. – CHEIFETZ, A. S.: Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin. Proc.*, 2017. 92. 1088–1103.
35. FODDAI, A. C. – GRANT, I. R.: Sensitive and specific detection of viable *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in raw milk by the peptide-mediated magnetic separation-phage assay. *J. Appl. Microbiol.*, 2017. 122. 1357–1367.
36. GAO, A. – MUTHARIA, L. et al.: Effect of pasteurization on survival of *Mycobacterium paratuberculosis* in milk. *J. Dairy Sci.*, 2002. 85. 3198–3205.
37. GARCIA, A. B. – SHALLOO, L.: The economic impact and control of paratuberculosis in cattle. *J. Dairy Sci.*, 2015. 98. 5019–5039.
38. GARVEY, M.: *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*: A possible causative agent in human morbidity and risk to public health safety. *Open Vet. J.*, 2018. 8. 172–181.
39. GAJENDRAN, M. – LOGANATHAN, P. et al.: A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*, 2018. 64. 20–57.
40. GERRARD, Z. E. – SWIFT, B. M. C. et al.: Survival of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in retail pasteurized milk. *Food Microbiol.*, 2018. 74. 57–63.
41. GIESE, S. B. – AHRENS, P.: Detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in milk from clinically affected cows by PCR and culture. *Vet. Microbiol.*, 2000. 77. 291–297.
42. GRANT, I. R.: *Mycobacterium paratuberculosis* and milk. *Acta Vet. Scand.*, 2003. 44. 261–266.
43. GRANT, I. R. – HITCHINGS, E. I. et al.: Effect of commercial-scale high-temperature, short-time pasteurization on the viability of *Mycobacterium paratuberculosis* in naturally infected cows' milk. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2002. 68. 602–607.
44. GRANT, I. R. – BALL, H. J. – ROWE, M. T.: Incidence of *Mycobacterium paratuberculosis* in bulk raw and commercially pasteurized cows' milk from approved dairy processing establishments in the United Kingdom. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2002. 68. 2428–2435.
45. GRANT, I. R.: Zoonotic potential of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*: the current position. *J. Appl. Microbiol.*, 2005. 98. 1282–1293.
46. GREIG, A. – STEVENSON, K. et al.: Epidemiological study of paratuberculosis in wild rabbits in Scotland. *J. Clin. Microbiol.*, 1999. 37. 1746–1751.
47. HANFINAN, S.: Survival of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in ultra-filtered white cheese. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2014. 58. 466–471.
48. HERMON, T. J. – BARNES, N. et al.: *Mycobacterium paratuberculosis* cervical lymphadenitis, followed five years later by terminal ileitis similar to Crohn's disease. *BMJ*, 1998. 316. 449–453.
49. HERTHNEK, D. – NIELSEN, S. S. et al.: A robust method for bacterial lysis and DNA purification to be used with real-time PCR for detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in milk. *J. Microbiol. Methods.*, 2008. 75. 335–340.
50. HINES, S. A. – BUERGELT, C. D. – WILSON, J. H.: Disseminated *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in a cow. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1987. 190. 681–683.
51. HUNTER, P. – LEE, J. et al.: Fate of *Mycobacterium avium* Complex in drinking water treatment and distribution systems. Marlow, Buckinghamshire. *Foundation for Water Research*; 2001. Report No: DWIO815
52. IKONOMOPOULOS, J. – PAVLIK, I. et al.: Detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in retail cheeses from Greece and the Czech Republic. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2005. 71. 8934–8936.
53. JOHNSON, M. M. – ODELL, J. A.: Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J. Thorac. Dis.*, 2014. 6. 210–220.
54. JONES, P. H. – FARVER, T. B.: Crohn's disease in people exposed to clinical cases of bovine paratuberculosis. *Epidemiol. Infect.*, 2006. 134. 49–56.
55. JURKOVICH, V. – BOGNÁR, B. – BALOGH, K. – KOVÁCS-WEBER, M. – FORNYOS, K. – SZABÓ, R. T. – KÖNYVES, L. – MÉZES, M.: Effects of subclinical *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* infection on some physiological parameters, health status and production in dairy cows. *Acta Vet. Hung.*, 2016. 64. 301–312.
56. KHANNA, S. – RAFFALS, L. E.: The Microbiome in Crohn's Disease. Role in pathogenesis and role of microbiome. Replacement therapies. *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 2017. 46. 481–492.
57. KHARE, S. – LAWHON, S. D. et al.: Systems biology analysis of gene expression during in vivo *Mycobacterium avium paratuberculosis* enteric colonization reveals role for immune tolerance. *PLoS One*, 2012. 7. e42127
58. KHOL, J. L. – WASSERTHEURER, M. et al.: Long-term detection of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in individual and bulk tank milk from a dairy herd with a low prevalence of Johne's disease. *J. Dairy Sci.*, 2013. 96. 3517–3524.
59. KHOL, J. L. – BAUMGARTNER, W.: Examples and suggestions for the control of paratuberculosis in European cattle. *Jpn. J. Vet. Res.*, 2012. 60. Suppl. S1–S7.
60. KHOL, J. L. – DAMOSER, J. et al.: Paratuberculosis is a notifiable disease in Austria – current status, compulsory measures and first experiences. *Prev. Vet. Med.*, 2007. 82. 302–307.
61. KOETS, A. P. – EDA, S. – SREEVATSAN, S.: The within host dynamics of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* infection in cattle: where time and place matter. *Vet. Res.*, 2015. 46. 61.
62. KUENSTNER, J. T. – NASER, S. et al.: The consensus from the *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* (MAP) conference 2017. *Front. Publ. Health*, 2017. 5. 208.
63. KÜRTI, Z. – VÉGH, Z. – GOLOVICS, P. A. – FADGYAS-FREYLER, P. – GECSE, K. B. – GÖNCZI, L. – GIMESI-ORSZÁGH, J. – LOVÁSZ, B. D. – LAKATOS, P. L.: Nationwide prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Hungary: A population-based study based on the National Health Insurance Fund database. *Dig. Liver Dis.*, 2016. 48. 1302–1307.

64. LAMBETH, C. – REDDAKLIF, L. A. et al.: Intrauterine and trans-mammary transmission of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* in sheep. *Aus. Vet. J.*, 2004. 82. 504–508
65. LE DANTEC, C. – DUGUET, J. P. et al.: Chlorinedisinfection of atypical mycobacteria isolated from awater distribution system. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2002. 68. 1025–1032.
66. LUND, B. M. – GOULD, G. W. – RAMPLING, A. M.: Pasteurization of milk and the heat resistance of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*: a critical review of the data. *Int. J. Food Microbiol.*, 2002. 77. 135–145
67. LYNCH, D. – JORDAN, K. N. et al.: Heat sensitivity of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* in milk under pilot plant pasteurization conditions. *Int. J. Dairy Technol.* 2007. 60. 98–104.
68. MAMELI, G. – COSSU, D. et al.: Epstein-Barr virus and *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* peptides are cross recognized by anti-myelin basic protein antibodies in multiple sclerosis patients. *J. Neuroimmunol.*, 2014. 270. 51–55.
69. MCGOVERN, D. – VAN HELL, D. A. et al.: NOD2 (CARD15), the first susceptibility gene for Crohn's disease. *Gut.*, 2001. 49. 752–754.
70. MCKENNA, S. L. B. – KEEFE, G. P. et al.: Cow-level prevalence of paratuberculosis in culled dairy cows in Atlantic Canada and Maine. *J. Dairy Sci.*, 2004. 87. 3770–3777.
71. MCNEES, D. M. – MARKESISCH, D. et al.: *Mycobacterium paratuberculosis* as a cause of Crohn's disease. *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015. 9. 1523–1534.
72. MENDOZA, J. L. – SAN-PEDRO, A. et al.: High prevalence of viable *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in Crohn's disease. *World. J. Gastroenterol.*, 2010. 16. 4558–4563.
73. MILLAR, D. – FORD, J. et al.: IS900 PCR to detect *Mycobacterium paratuberculosis* in retail supplies of whole pasteurized cows' milk in England and Wales. *Appl Environ. Microbiol.*, 1996. 62. 3446–3452.
74. MUTHARIA, L. M. – KLASSEN, M. D. et al.: *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in muscle, lymphatic and organ tissues from cows with advanced Johne's disease. *Int. J. Food Microbiol.*, 2010. 136. 340–444.
75. NASER, S. A. – SCHWARTZ, D. – SHAFRAN, I.: Isolation of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* from breast milk of Crohn's disease patients. *Am. J. Gastroenterol.*, 2000. 95. 1094–1095.
76. NASER, S. A. – GHOBRIAR, G. et al.: Culture of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from the blood of patients with Crohn's disease. *Lancet*, 2004. 364. 1039–1044.
77. NAZLI, A. – YANG, P. C. et al.: Epithelia under metabolic stress perceive commensal bacteria as a threat. *Am. J. Pathol.*, 2004. 164. 947–957.
78. NG, S. C. – SHI, H. Y. et al.: Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 2017. 390. 2769–2778.
79. NISHIDA, A. – INOUE, R. et al.: Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin. J. Gastroenterol.*, 2018. 11. 1–10.
80. NISHIUCHI, Y. – IWAMOTO, T. – MARUYAMA, F.: Infection sources of a common non-tuberculous Mycobacterial pathogen, *Mycobacterium avium* complex. *Front. Med.*, 2017. 4. 27.
81. O'REILLY, C. E. – O'CONNOR, L. et al.: Surveillance of bulk raw and commercially pasteurized cows' milk from approved Irish liquid-milk pasteurization plants to determine the incidence of *Mycobacterium paratuberculosis*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2004. 70. 5138–5144.
82. PEARCE, L. E. – YATES, G. F. et al.: Effect of turbulent-flow pasteurisation on survival of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* added to raw milk. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2001. 67. 3964–3969.
83. PIERCE, E. S.: Ulcerative colitis and Crohn's disease: is *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* the common villain? *Gut Pathog.*, 2010. 2. 21.
84. PIERCE, E. S.: Could *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* cause Crohn's disease, ulcerative colitis...and colorectal cancer? *Infect. Agents Cancer*, 2018. 13. 1.
85. PRIBYLOVA, R. – SLANA, I. et al.: Correlation of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* counts in gastrointestinal tract: muscles of the diaphragm and the masseter of dairy cattle and potential risk for consumers. *Int. J. Food Microbiol.*, 2011. 151. 314–318.
86. RAY, G.: Inflammatory bowel disease in India – Past, present and future. *World J. Gastroenterol.*, 2016. 22. 8123–8136.
87. REDDAKLIF, L. A. – MARSH, I. B. et al.: Isolation of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* from muscle and peripheral lymph nodes using acid-pepsin digest prior to BACTEC culture. *Vet. Microbiol.*, 2010. 145.122–128.
88. RICCHI, M. – SAVI, R. et al.: Estimation of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* load in raw bulk tank milk in Emilia-Romagna Region (Italy) by qPCR. *Microbiol. Open.*, 2016. 5. 551–559.
89. ROBERTSON, R. E. – CERF, O. et al.: Review of the controversy over whether or not *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* poses a food safety risk with pasteurised dairy products. *Int. Dairy. J.*, 2017. 73. 10–18.
90. RÓNAI Zs. – CSIVINCSEK Á. – SZŐGYÉNYI Zs. – BACSADI Á. – DÁN Á. – JÁNOSI Sz.: Adatok a paratuberculosis hazai előfordulásáról – diagnosztikai fejlesztések és vizsgálati eredmények, 2006–2012. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2015. 137. 211–218.
91. ROSU, V. – AHMED, N. et al.: Specific immunoassays confirm association of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* with type-1 but not type-2 diabetes mellitus. *PLoS One*, 2009. 4. e4386.
92. RUBERY, E.: A Review of the Evidence for a Link Between Exposure to *Mycobacterium paratuberculosis* and Crohn's Disease (CD) in Humans. 2002. *A Report for the Food Standards Agency*.
93. RYAN, P. – BENNET, M. W. et al.: PCR detection of *Mycobacterium paratuberculosis* in Crohn's disease granulomas isolated by laser capture microdissection. *Gut*, 2002. 51. 665–670.
94. SALGADO, M. – ALFARO, M. et al.: Effect of soil slope on the appearance of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in water running of grassland soil after application of contaminated slurry. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2013. 79. 3544–3552.
95. SARTOR, R. B.: Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006. 3. 390–407.
96. SARTOR, R. B.: Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases. *Am. J. Gastroenterol.*, 1997. 92. Suppl. 5S–11S.
97. SAUCIER, L. – PLAMONDON, E.: Heat inactivation of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* in aseptically prepared ground beef. *Int. J. Food Eng.*, 2011. 7. 3.
98. SCANU, A. M. – BULL, T. J. et al.: *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection in cases of irritable bowel syndrome and comparison with Crohn's disease and Johne's disease. Common neural and immune pathogenicities. *J. Clin. Microbiol.*, 2007. 45. 3883–3890.



99. SECHI, L. A. – DOW, C. T.: *Mycobacterium avium* ss. *paratuberculosis* Zoonosis – The Hundred Year War – Beyond Crohn's Disease. *Front. Immunol.*, 2015. 6. 96.
100. SECHI, L. A. – ROSU, V. et al.: Humoral immune responses of type 1 diabetes patients to *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* lend support to the infectious trigger hypothesis. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2008. 15. 320–326.
101. SECHI, L. A. – SCANU, A. M. et al.: Detection and isolation of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* from intestinal mucosal biopsies of patients with and without Crohn's Disease in Sardinia. *Am. J. Gastroenterol.*, 2005. 100. 1529–1536.
102. SERRAINO, A. – BONILAURI, P. et al.: Quantitative risk assessment of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* survival in pasteurized milk in three dairy plants in Italy. *Food Control.*, 2014. 45. 120–126.
103. SEVILLA, I. A. – MOLINA, E. et al.: Detection of *Mycobacteria* by culture and DNA-based methods in animal-derived food products purchased at Spanish supermarkets. *Front. Microbiol.*, 2017. 8. 1030.
104. SISTO, M. – CUCCI, L.: Proposing a relationship between *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection and Hashimoto's thyroiditis. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2010. 42. 787–790.
105. SLANA, I. – BARTOS, M. et al.: *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* and *M. a. avium* detected by culture, IS900 and IS901 from highly sensitive PCR in bulk tank milk from dairy herds in the Czech Republic between 2002 and 2004. *Czech J. Food Sci.*, 2009. 27. 372–378.
106. SLANA, I. – PAOLICCHI, F. et al.: Detection methods for *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in milk and milk products: a review. *Vet. Med. Czech.*, 2008. 53. 283–306.
107. SLANA, I. – LIAPI, M. et al.: *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in cow bulk tank milk in Cyprus detected by culture and quantitative IS900 and F57 real-time PCR. *Prev. Vet. Med.*, 2009. 89. 223–226.
108. SÖDERHOLM, J. D. – PETERSON, K. H. et al.: Epithelial permeability to proteins in the noninflamed ileum of Crohn's disease? *Gastroenterology*, 1999. 117. 65–72.
109. SPAHR, U. – SCHAFROTH, K. : Fate of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in Swiss hard and semihard cheese manufactured from raw milk. *Appl. Env. Microbiol.*, 2001. 67. 4199–4205.
110. STABEL, J. – PEARCE, L. et al.: Destruction by heat of *Mycobacterium paratuberculosis* in milk and milk products. In *Mycobacterium paratuberculosis*. *Bull. Int. Dairy Fed.*, 2001. 362. 53–61.
111. STABEL, J. R.: Symposium: biosecurity and disease, Johnes disease: a hidden threat. *J Dairy Sci.*, 1998. 81. 283–288.
112. STEPHAN, R. – SCHUMACHER, S. et al.: Prevalence of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in Swiss raw milk cheeses collected at the retail level. *J. Dairy Sci.*, 2007. 90. 3590–3595.
113. STEWART, G. R. – ROBERTSON, B.D. et al.: Tuberculosis: a problem with persistence. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2003. 1. 97–105.
114. SUNG, N. – COLLINS, M. T.: Effect of three factors in cheese production (pH, salt, and heat) on *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* viability. *Appl. Env. Microbiol.*, 2000. 66. 1334–1339.
115. SWEENEY, R. W. – WHITLOCK, R. H. – ROSENBERGER, A. E.: *Mycobacterium paratuberculosis* cultured from milk and supramammary lymph nodes of infected asymptomatic cows. *J. Clin. Microbiol.*, 1992. 30. 166–171.
116. TAYLOR, R. H. – FALKINHAM, J. O. et al.: Chlorine, chloramine, chlorine dioxide, and ozone susceptibility of *Mycobacterium avium*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2000. 66. 1702–1705.
117. TORRES, J. – MEHANDRU, S. et al.: Crohn's disease. *Lancet*, 2017. 389. 1741–1755.
118. WADDELL, L. – RAJIC, A. et al.: The zoonotic potential of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*: systematic review and meta-analyses of the evidence. *Epidemiol. Infect.*, 2015. 143. 3135–3157.
119. WADDELL, L. – RAJIC, A. et al.: The potential public health impact of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*: global opinion survey of topic specialists. *Zoon. Public Health*, 2016. 63. 212–222.
120. WADDELL, L. – RAJIC, A. et al.: *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* detection in animals, food, water and other sources or vehicles of human exposure: A scoping review of the existing evidence. *Prev. Vet. Med.*, 2016. 132. 32–48.
121. WAGNER, J. – SIM, W. et al.: *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in Children with Early-onset Crohn's Disease: A Longitudinal Follow-up Study. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2011. 17. 1825–1826.
122. WHAN, L. B. – GRANT, I. R. et al.: Bactericidal effect of chlorine on *Mycobacterium paratuberculosis* in drinking water. *Appl. Microbiol.*, 2001. 33. 227–231.
123. WHITLOCK, R. H. – BUERGELT, C.: Precinical and clinical manifestation of paratuberculosis (including pathology). *Vet. Clin. Am. Food. Anim. Pract.*, 1996. 12. 345–356.
124. WHITTINGTON, R. J. – DONAT, K. et al.: Control of paratuberculosis: who, why and how. A review of 48 countries. *BMC Vet. Res.*, 2019. 15. 198.
125. WHITTINGTON, R. J. – WALDRON, A. – WARNE D.: Thermal inactivation profiles of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in lamb skeletal muscle homogenate fluid. *Int. J. Food. Microbiol.*, 2009.
126. WHITTINGTON, R. J. – MARSH, I. B. – REDDAKLIF, L. A.: Survival of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* in dam water and sediment. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2005. 71. 5304–5308.
127. WINDSOR, P. A.: Paratuberculosis in sheep and goats. *Vet. Microbiol.*, 2015. 181. 161–169.

Közlésre érke.: 2019. márc. 27.