

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İNEKLERDE MEME VE MEME BAŞINDA
RASTLANILAN PAPİLLOMLARIN
TEDAVİSİ ÜZERİNDE ÇALIŞMA**

(DOKTORA TEZİ)

Araştırma Görevlisi : İbrahim TAŞAL
Doğum ve Reprodüksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Danışman : Doç. Dr. Dursun Ali Dinç

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

KONYA - 1995

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR BİLGİ.....	2
2. 1. Papilloma Virusların Etiyolojisi	4
2. 2. Epidemiyoloji	5
2. 3. Patogenezis	7
2. 4. Klinik ve Laboratuvar Tanı	8
2. 5. Ayırıcı Tanı.....	9
2. 6. Tedavi	12
3. MATERYAL VE METOT	21
3. 1. Materyal.....	21
3. 2. Metot	21
3. 2. 1. Histopatolojik Muayene	21
3. 2. 2. Uygulanan Tedavi Metodları	21
3. 2. 2. 1. Otojen Aşı Uygulaması.....	21
3. 2. 2. 2. Koterizasyon Tedavisi	22
3. 2. 2. 3. Lokal Anestezik Uygulaması	22
3. 2. 2. 4. Antihistaminik ve Levamisol Uygulamaları.....	22
3. 2. 2. 5. Baypamun Uygulaması.....	22
3. 2. 3. Tedavi Gruplarının Takip Edilmesi ve Değerlendirilmesi	23
4. BULGULAR.....	24
4. 1. Histopatolojik Muayene Sonuçları	25
4. 2. Uygulanan Tedavi Yöntemlerinin Sonuçları.....	26

4. 2. 1. Otojen Aşı Uygulama Sonuçları	26
4. 2. 2. Koterizasyon Uygulama Sonuçları.....	26
4. 2. 3. Lokal Anestezik Uygulama Sonuçları	26
4. 2. 4. Antihistaminik ve Levamisol Uygulama Sonuçları.....	27
4. 2. 5. Baypamun Grubunda Elde Edilen Sonuçlar	27
4. 3. Resimler	28
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	33
6. TÜRKÇE ÖZET	40
7. SUMMARY.....	42
8. LİTERATÜR LİSTESİ.....	44
9. TEŞEKKÜR	52
10. ÖZGEÇMİŞ	53

1. GİRİŞ

Ülkemizde ve tüm dünyada süt inekçiliğinde, verimlilik ya da kazanç yılda bir yavru almanın yanısıra, hayvanın laktasyon süresince maksimum süt verimini sürdürebilmesiyle sağlanabilmektedir. Bu da memelerin sağlıklı olmasına bağlıdır. Ancak, süt ineklerinde normal süt verimini aksatan çeşitli meme ve meme başı hastalıkları bulunmakta ve bunların arasında da papillomatozis olgusu önemli bir yer tutmaktadır.

Papillomatozis zoonoz bir hastalıktır. Hayvanlardan insanlara geçebildiği gibi, insanlardan hayvanlara da bulaşabilmektedir. Bu nedenle işletmelerde ahırdaki tüm hayvanlara yayılabilmesi söz konusu olabilmektedir.

Papillomatozis lezyonları, meme ve özellikle meme başlarında değişik derecelerde yapısal bozukluklara yol açarak, el ya da makinalı sağımı güçleştirmekte, bazende tamamen engelleyebilmektedir. Bu durum ayrıca mastitise predispozisyon oluşturabilmektedir. Papillomların travmatize olması sonucu enfeksiyonların rastlantıları artabilmektedir.

Bu soruna karşı bugüne kadar başarılı bir tedavi yönteminin henüz tam olarak tanımlanmamış olması ve önerilen tedavi yöntemlerinin sonuçlarının farklılık göstermesi nedeniyle konunun tedavi yönünün araştırılmasına ve yeni seçeneklerin ortaya konulmasına gerek duyulmaktadır.

2. LİTERATÜR BİLGİ

Sığırlarda görülen deri neoplazmalarının (tümörlerinin) etiyojisi, patogenezi, epidemiyolojisi hakkında yeterli bilgi ve çok çeşitli araştırma ve yayın bulunmasına rağmen, sağıtımı konusunda bilgiler yetersiz kalmaktadır (7, 38, 68).

Gerek sığırlarda ve gerekse insanlarda bir çok papillomavirus tipi bulunmaktadır. Bu tipler moleküler genetik kurallara göre sınıflandırılmıştır. Bu virusların hücre kültürlerinin yapılması ve elde edilmeleri kolay değildir. Yapılan çalışmalarda, bağışıklığın oluşturulmasında virusların tipe spesifik olduğu ortaya konmuştur (6, 34, 35, 38, 42, 44).

Bagdonas (3) infeksiyöz bir hastalık olan papillomatozisi, epitelial hücrelerdeki uyarıcı ajanların neden olduğu, iyi huylu olmayan, proliferatif değişikliklerle karakterize neoplastik oluşumlar olarak, Cheville (9) ise virusların neden olduğu, neoplastik olmayan, epitelyumun hiperplastik lezyonları olarak tanımlamışlardır.

Papillomatozisin oluşumuna Bovine Papilloma Virus' un (BPV) sebep olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra, kalıtım, beslenme tarzı, bünye bozukluğu, irkilti (mekanik fizik ve kimyasal), hormonal bozukluk, mutasyon, elektrik yükü ve vitamin eksikliği gibi nedenlerinde rol oynadığı ifade edilmektedir (10, 11, 63, 64, 71).

BPV lar biyolojik özelliklerine (gen ve antijen karakterleri) göre A ve B olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. Bunlardan A grubundaki viruslar epitel hücreler ve fibroblastların her ikisine de dönüşebilir ve böyle tümörler fibropapillom olarak adlandırılır. B alt grubundaki viruslar ise sadece epitel hücrelere dönüşerek squamöz papillomlara neden olurlar (7,16, 30, 31, 32, 37, 54).

Çeşitli hayvan türlerinde papillom oluşturan virusların tipleri farklıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sığır papillom virusunun 6 tipinin olduğu ve bu sayının muhtemelen gelecekte daha da artabileceği bildirilmektedir (30, 31, 42). Kutanöz papillomlarda BPV tipleri genellikle

tip 1 ve tip 2 yi içerir. Tip 3'e nadir olarak rastlanır. Sindirim kanalında etkili olan tip 4' e meme başında da rastlanmakta ve neden olarakta bu zağuların annelerini emmeleri sırasında ağız, burun vb. yolla memeye bu laştırdıkları bildirilmektedir (9, 20, 30, 31, 54) . Tip 5' e ise daha ziyade meme başında rastlanılır.

Bunlardan tip 1 ve 2' nin sığırlarda fibropapillomlara, katır ve atta deri, buzağularda ise baş bölgelerinde fibromlara sebep olduğu, tip 4' ün sindirim kanalında adenokarsinomlara yol açtığı, tip 3, 5, 6' nın ise meme ve meme başı derisi ile direkt ya da indirek şekilde ilişkili olduğu ve bu bölgelerde tipik deri papillomları oluşturduğu bildirilmektedir (16, 29, 31, 37, 38, 42, 56, 57).

Papillomlar genellikle baş ve boyunda olmak üzere, meme ve meme başlarında, omuzda, sırtta, karın altında ve ekstremitelerde bulunurlar. Bunlar yerleştikleri bölgelere göre beslenme, görme, işitme, yürüme ve süt sağmada güçlük gibi bozukluklara neden olurlar (8, 10, 15, 16, 28, 44, 71).

BPV tarafından oluşturulan doğal enfeksiyonun çok yaygın olarak görüldüğü ve büyük çoğunluğunun deri üzerinde bulunduğu, oysa tip 4' ün epiteliumun squamöz tabakasında ve sindirim kanalında bulunduğu bildirilmiştir (20, 31).

Fenner (16), sütçü sığırlarda meme ve meme başında görülen papillomlara dünyanın her yerinde yaygın olarak rastlandığını, tek tük olarak görülen papillomların genellikle dikkat çekmediğini, ancak geniş ve yaygın olanların sağımı engellediğini bildirmiştir. Gibbs (21) ise meme ve meme başında görülen papillomların, çoğunlukla sağım gücüne, sağım zamanının uzamasına ve bakteriyel mastitise predispozisyon oluşturduğunu bildirmektedir.

Meme ve meme başında görülen saplı papillomlara tip 6' nın, düz pirinç tanesi şeklinde görülenlere ise tip 5' in sebep olduğu kaydedilmiştir (16, 21, 31, 33, 42).

2. 1. Papilloma Virusların Etiyolojisi

Hayvan türlerinin çoğunda papillomatozis gelişir. Bu duruma, 1962 yılında Melnick tarafından isimlendirilmiş olan papovavirus ailesinden papilloma virus grubunun neden olduğu bildirilmektedir (54). Papilloma virusların doğal olarak yerleştikleri hayvan türlerine göre, bireysel olarak sınıflandırılmıştır. Etkiledikleri türlerle sıkı şekilde ilişkilidir (56). Deneysel olarak türler arasında birbirlerine geçiş meydana getirilebilmektedir (30, 56).

Sığırlarda papillomların (siğillerin) vücudun her hangi bir bölgesinde meydana gelebileceği ve bir virus tipine karşı oluşturulan bağışıklığın diğer virus tipine karşı etkili olamayacağı bildirilmiştir (35, 43).

Bugüne kadar yapılan araştırmalarda BPV nin 6 tipinin olduğu bulunmuştur (57, 68). Bu virus tipleri A ve B olmak üzere iki alt gruba ayrılmışlardır. Bunlardan A grubundaki tip 1- 2- 5 in fibropapillomlara, B grubundaki tip 3- 4- 6 nın ise gerçek deri papillomlarına neden olduğu bulunmuştur (6,7, 30, 31)

Bu BPV tiplerinin oluşturdukları lezyonların ise şu şekillerde olduğu bildirilmiştir (6,7, 16, 30, 31, 32, 56, 68);

Tip 1: Meme başında frond tipte papillomlara,

Tip 2: Alın, boyun ve bacakta tipik fibropapillomlara, genital bölge ve karın altında ise karnıbahar benzeri fibropapillomlara,

Tip 3: Diğer deri papillomlarına,

Tip 4: Özefagus ve sindirim sisteminde (ön midede), ince barsaklarda kötü huylu tümörlere ve squamöz papillomlara,

Tip 5: Meme ve meme başı derisi üzerinde düz pirinç benzeri papillomlara,

Tip 6: Sığır memesinde frond tipte deri papillomlarına neden olmaktadır.

Yukarıda sözedilen BPV tiplerinden 1, 5 ve 6 'nın meme ve meme başı derisini etkilediği izlenmektedir.

2. 2. Epidemiyoloji

Papillomlar genellikle genç sığırlarda ve çoğunlukla da 2 yaşın altındakilerde görülürler (4, 6, 7, 8, 9, 13, 29, 37, 53, 54). Ahırda beslenen hayvanlarda merada beslenenlere göre daha fazla olduğu kaydedilmiştir (7, 38, 68).

Enfeksiyonun yayılması, bağışıklıkta azalma ve uzun bir inkübasyon süresinin olmasından dolayı hızlı bir şekilde olur. Sığırlar çoğunlukla enfeksiyonun kaynağı olarak tanınırlar. Virusun hayvanlar arasında yayılması direk veya indirek temas yoluyla olmaktadır. Ortamda, yaralanmaya sebep olan her türlü aletler, dikenli tel, cerrahi yara, yular, burun halkası, yemlikler vb. sebebler kontaminasyonun meydana gelmesinde etkili olur (7, 38).

Kahrs (38), bu yüzden, papillomlar görüldüğü zaman, çevreye yayılımı en aza indirmek için, yaralamaya müsait her türlü alet, malzeme vb şeylerin çevreden uzaklaştırılmasını ve ortak kullanılan malzemelerin kullanılmaktan sakınılması gerektiğini belirtmiştir.

Papillomatozis, sığırlarda diğer hayvanlara göre yaygın olarak görülmektedir. Tüm yaşlardaki sığırları etkilemesine rağmen, genç hayvanlarda daha sık görülür (16, 51). Papillom lezyonlarının küçük nodül veya karnıbahar şeklinde, renkleri gri bozdan siyaha kadar değişebilen, yüzeylerine elle dokunulduğunda pürüzlü ve bükülebilen yapılar olduğu bildirilmektedir (16, 51, 52).

Sığırlarda deri papillomlarının gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir. 1957 - 1960 yılları arasında deri papillomları yönünden yapılan bir araştırmada, muayene edilen Hereford, Aberden Angus ve Short-horn ırkı, 1000 sığırın % 23'ünde papillomlara rastlandığı, kulaklara numara yerleştirmek için kullanılan aletin papillomatozisin oluşumunu artırdığı, aletin % 2 lik formaldehit solusyonuna batırılmasının bu oranı azalttığı, ancak önüne geçemediği bildirilmiştir (55).

Scott ve Anderson yaptıkları bir çalışmada (68), muayene ettikleri 434 inekten 62 sinde (% 14.3) deri neoplazmalarını tespit etmişler, yaşın

ilerlemesiyle deri neoplazmalarının arttığını, ayrıca ortalama 8. yılda tümör seviyesinin pik noktaya ulaştığını ve deride oluşan neoplazmaların dişi hayvanlarda erkek hayvanlardan 2 kat daha fazla olduğunu kaydetmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada (44), meme ve meme başında görülen papillomların oranı % 37.3 bulunurken, bunun % 86.2' sinde birden fazla etkenin rol oynadığı, etken tayini sonucunda ise % 28.4' ünde tip 1, % 85.5' inde tip 5' in ve % 92.3' ünde tip 6' nın varlığının saptandığı bildirilmiştir. Yapılan bir mezbaha çalışmasında, kesilen 667 sığırın % 25' inde meme ve meme başlarında papillomların bulunduğu bildirilmiştir (63).

Jarret (31)' de, yaptığı bir çalışmada mezbahada kesilen 1000 sığırdan % 37' sinde meme ve meme başlarında papillomların bulunduğunu, bu lezyonların % 28' ine BPV tip 1' in, % 23' ünde ise birden fazla tipin etkili olduğunu bildirmektedir.

Bagdonas ve ark. (3), papillomatozis görülen Hereford ırkı 110 inekten 82 sinde (% 74.5) bacak, karın altı, sırt ve meme başlarında papillomlara rastladıklarını belirtmektedirler.

Mesichke (48), ise yaptığı bir mezbaha çalışmasında 721 inekten 260' unda (% 37) meme ve meme başlarında papillomlara rastladığını ve ortalama her bir hayvanda 5 adet lezyon bulunduğunu bildirmiştir.

Misk ve ark. (49), da muayene ettikleri 170 koyundan 4' ünde (% 2.4), 230 sığırdan 7' sinde (% 3) deri tümörlerine rastladıklarını bildirmektedirler.

Ford (18), önceki çalışmalarda ineklerde meme ve meme başında görülen papillomların insidansının % 25 - 36 olarak bildirildiğini kaydetmiştir.

Olson ve ark. (63) yaptıkları mezbaha çalışmasında, kesilen 544 Holstein ırkı ineğin % 25 inde, 18 Guernsey ırkı ineğin % 33 ünde meme başında papillomlara rastlarken, Brown Swiss, Jersey, Hereford ve Black Angus ırkı toplam 29 inekte papillomlara rastlamadıklarını bildirmişlerdir.

2. 3. Patogenezis

Papillomatozis; papova grubu bir virus tarafından meydana getirilir (9, 13, 16, 21, 28, 29, 30, 31, 38, 42, 58, 59, 63, 64). Derinin her tarafında görülebilir. Daha çok genç hayvanlarda meydana gelir. Papillomların çiçek virusuna da bağılı olarak meydana geldiği bildirilmiştir (8).

Hastalığın inkübasyon süresi doğal şartlar altında 1 ile 6 ay arasında (1, 28, 53), deneysel çalışmalarda ise bu sürenin 3 ile 8 hafta arasında değiştiği bildirilmektedir (3, 38, 53).

Papilloma virus grubu içinde yer alan BPV' lar, diğer virus tiplerinden farklı antijenik özellik göstermeleri nedeniyle BPV olarak isimlendirilmiştir (32). BPV nin tipleri jel difüzyon testi ile çalışıldığında çoğu tip birbirine benzer antijenik özellikte bulunmuştur. Papilloma viruslar ısıya dayanıklıdırlar ve geniş bir pH aralığına sahiptirler. Henüz başarılı bir şekilde in vitro olarak hücre kültür sistemleri geliştirilememiştir (38).

Hastalık, temas suretiyle geçer. Ortalama 3.5 - 4 aylık bir inkübasyon süresinden sonra, epidermis tabakasındaki bütün epitel hücrelerde aşırı bir üreme görülür. Bunu takiben deri üzerinde önce küçük yuvarlak kabartılar, bazende dallı budaklı çıkıntılar şeklindeki üremeler papillomları oluşturur. Makroskobik olarak meme başlarında uçları girintili çıkıntılı, boynuzumsu üremeler görülür. Bunlar ya ince uzun bir sapla veya genişçe bir boyun ile meme başı derisine bağılı bulunur (1, 6, 8,15, 28).

Bireysel olarak, deride uzun süre kalan papillomatozis vakalarının hayvanın immun sistemindeki yetersizlikten kaynaklandığı, bu durumun sürüde görülmesinin büyük bir soruna ve ekonomik kayıplara neden olduğu kaydedilmiştir (38, 57).

2. 4. Klinik ve Laboratuvar Tanı

Rossenberger (64), sığır papillomatozisinde 4 klinik form ayırt edilebildiğini bildirmektedir. Bunlar;

1. Fungiform (mantarimsı) deri papillomatozu; Çoğunlukla genç hayvanlarda derinin farklı bölgelerinde, meme ve meme başında mantar tarzında papillomlarla karakterizedir. En sık rastlanılan formdur. Kapalı ortamlarda yetiştirilen hayvanlarda daha çok ortaya çıkar.

2. Filiform (ipliksi) papillomatoz; Deride oluşan değişiklikler iplik şeklinde olup, meme ve meme başında lokalize olmuştur. Genç süt ineklerinin memelerinde çok sık rastlanır ve bazen sağımı zorlaştırır.

3. Mukoza papillomatozu; Genellikle sporadik olarak görülür. Daha sık boğalarda prepusyum ve peniste, nadiren ineklerde vagina ve vulvada genital papillom olarak ortaya çıkar. Aşım veya çiftleşmede güçlük oluşturur.

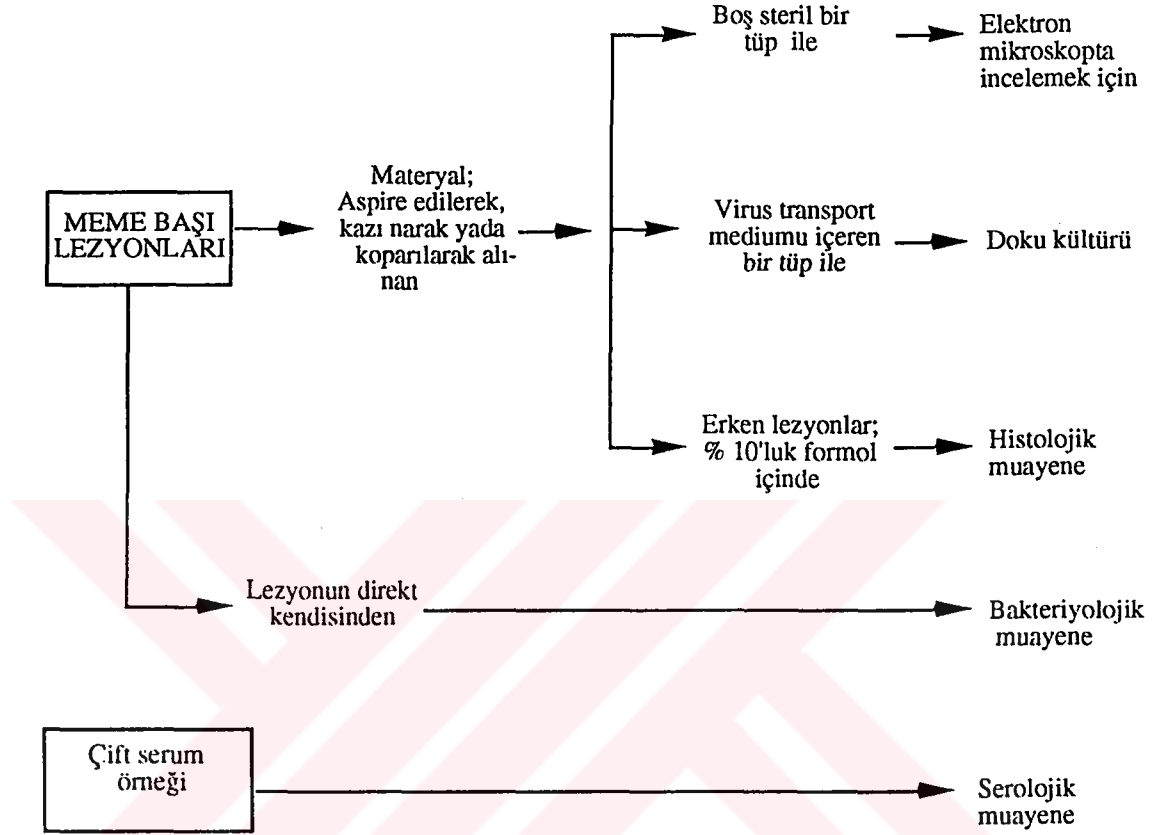
4. Viserai papillomatoz; Başta idrar kesesi olmak üzere midede, yutakta rastlanan papillomlardır.

Olson ve ark. (63) yaptıkları mezbaha çalışmasında kesilerek ayrılmış olan papillomları, morfolojik kitle özelliklerine göre, atipik filiform veya frond tip (eğrelti otu yaprağı şeklinde, ipliksi ve siğil benzeri papillomlar), atipik flat (düz, yassı ve yuvarlak şeklindeki papillomlar) ve tipik fibropapillom tarzında (fibropapillom özelliği arzederler) olmak üzere 3 grupta sınıflandırdırılmışlardır.

Virus partiküllerinin ayrılabilmesi ya da saptanmaları elektron mikroskop ile yapılabilmektedir (7, 16, 25, 63). Meme başlarında görülen viral hastalıklardan özellikle papillomların doku kültürlerinde izolasyonları güç iken, elektron mikroskop tekniğinin kolay, pratik ve daha az zamanda doğru sonuç verdiği, ayrıca virusların canlı veya cansız olmasının farketmediği için diğer tekniklerden üstün olduğu kaydedilmiştir (23, 25, 35).

Kahrs (38), papillomlardan histopatolojik muayene için alınan numunelerin, mümkünse çevre bağ dokuları içermesini ve Baunsin çözeltisi veya % 10' luk Formalin içerisinde laboratuvara gönderilmesini, ayrıca beraberinde kan ya da serum örneklerinin de bulunması gerektiğini bildirmektedir.

Meme başından alınan bir lezyona laboratuvarında uygulanacak işlemlerin şu şekilde olması gerektiği bildirilmiştir (tablo. 2.1) (25).



2. 5. Ayırıcı Tanı

Veteriner Hekimliği tarihinde, sığırların meme ve meme başının viral enfeksiyonları ayrı bir yere sahiptir. Sığırların meme ve meme başı derisini etkileyen bir kısım viral lezyonlar henüz yeni tanımlanmaktadır. Bunlardan önemli olanları Gibbs (21), Gibbs ve ark. (22, 23, 24, 25, 26, 27)' nın literatürlerinden aşağıdaki tabloda (tablo 2. 2' de) özetlenmiştir.

Scott ve Anderson (68) 13 yıllık bir süreyle izledikleri sığırların deri tümörlerini klinik-patoloji yönünden incelemişler ve bu oluşumların klinik ayırmalarının yapılması için bazı kriterlerin göz önünde bulundurulmasının önemli olduğunu belirtmişler ve bunlardan, etkilenen hayvanın yaş, ırk ve cinsiyetinin, neoplazmanın meydana geldiği bölgenin klinik olarak görünüşünün, hasta hayvanın takibinin iyi yapılmasının ve genel sığır popülasyonu içerisindeki benzer durumdaki hayvanların bir araya getirilerek karşılaştırılmalarının yararlı olacağını, mümkünse her vakanın ayrı ayrı incelenmesinin gerektiğini bildirmişlerdir.

TABLO 2. 2 : Sığırların Meme ve Meme Başı Viral Enfeksiyonlarının Ayırıcı Tanısı

Hastalık	Virusun Sınıflandırılması (Familyası)	Virusun coğrafik yayılımı	Klinik Bulguları	Epidemiyoloji
Meme ve meme başında lokalize enfeksiyonlar	Pox (orthopox)	Avrupa	Genellikle meme başlarında ya da annesini emen buzağuların ağzında sınırlı kabarcıklı lezyonlar şeklinde görülür.	Hastalık yaygın değildir. Epidemiyolojisi bilinmiyor. Ancak sığırlar virus için atipik bir konaktır. Doğal konaklığı kemirici hayvanlar yapar. Cowpox insanlarda da lokalize bir enfeksiyon değildir.
Cowpox				
Bovine Vaccinia Mammillitis	Pox (orthopox)	Tüm dünyada	Cowpox' la aynı	Hastalık yaygın değildir. Günümüzde smalpox' a karşı aşılama yapan kişiler hayvanlar arasında enfeksiyonun sonradan artmasına neden olur
Pseudocowpox	Pox (parapox)	Tüm dünyada	Hafif seyreden bir hastalıktır. Genellikle meme başlarında ya da annesini emen buzağuların ağzında sınırlı şekilde görülür.	Çok yaygın bir hastalıktır. Sığırlar enfeksiyonlarına karşı duyarlıdır. Sağılan sürülerde virus kalıcıdır. Virus insanlarda da lokalize enfeksiyonlara neden olur ve sağınmaların ellerinde nodül tarzında lezyon oluşturur.
Sığıllar (Papillomatosis)	Papova (Papilloma)	Tüm dünyada	Meme derisinin zarar gördüğü bölgelerde oluşan genellikle de yavaş gelişen, üreyen ve çoğalan yapılardır. Tek ya da çok sayıda olabilir.	Yaygın şekilde görülen bir hastalıktır. Enfeksiyon altlıklar ve ortamdaki diğer araçlarla yayılmakla birlikte, enfekte olmuş hayvanlarla yakın temasta da yayılır.

TABLO 2. 2 : Sığırların Meme ve Meme Başı Viral Enfeksiyonlarının Ayrıcı Tanısı (devamı)

Hastalık	Virusun Sınıflandırılması (Familyası)	Virusun coğrafik yayılımı	Klinik Bulguları	Epidemiyoloji
Bovine Herpes Mammilitis	Herpes	Tüm dünyada	Lezyonlar meme başında sınırlıdır. Meme başı derisinin büyük bölümünde vezikül ve ülseratif oluşumlar vardır. Bunlar deride sıyrılmalara neden olurlar. Pseudolumpy skin hastalığında bu lezyonların ortası çukurdur.	Hastalık mevsimsel olup muhtemelen ısırcı sineklerle yayılır. Salgınlar meydana gelir. Morbidite yüksek olabilir ancak mortalite düşüktür. Süt üretimi yüksek olan ülkelerde Mammilitis ve Pseudolumpy skin hastalığından daha yaygın görülmektedir. Diğer herpes enfeksiyonlarında olduğu gibi enfekte olmuş sığırlarla da enfeksiyon taşınabilir.
Generalize enfeksiyonların sonucu olarak				
Foot and Mouth Disease (Şap)	Picarno (Aphtho)	Kuzey Amerika dışında dünyanın her yerinde	Ayak üzerinde interdigital bölgede, coroner bantta, meme başı üzerinde, ağız, dudak ve burun üzerinde veziküller lezyonlar oluşur. Kondisyon kaybı ve depresyon şekillenir. Nekroz ve nekrotik uzamaktadır.	İnfeksiyon genellikle hava yoluyla taşınmakla birlikte, altlıklar ve ortamdaki diğer maddelerle de taşınır. Yedi ayrı antijenik tipi vardır.
Veziküler Stomatitis	Rhabdo (Vezikulo)	Amerika kıtasında	Şaptaki lezyonların aynısı	Epidemiyolojisi tam olarak bilinmiyor. Arthropodlarla taşındığı gibi direkt temasla da bulaşabilir. İki antijenik tipi vardır.

2. 6. Tedavi

Papillomatoziste, sistemik olarak enfeksiyona karşı oluşan immünolojik hücre reaksiyonu sebebiyle aynı anda tüm papillomlu bölgelerde bir gerileme başlar ve kısa bir süre sonra iyileşme görülebilir. Gerileme olayının durdurulması ise immün sistemin baskılanmasıyla olmaktadır (9, 68).

Enfeksiyonu geçirmiş hayvanlarda bağışıklığın en az 2 yıl devam ettiği ancak BPV lerin farklı tiplerinin olması nedeniyle bir tipe karşı oluşan bağışıklığın diğer tipe karşı oluşmayabildiği bildirilmektedir (7, 8, 19, 28, 35).

Ssengonya ve ark. (70), sığırlarda papillomların tedavisinde bir çok yöntemlerin bulunduğunu, bunlardan total eksizyon ve kriyoşürurji, kısmi eksizyon, elle bükme, otojen aşı kullanılması ya da kısmi eksizyonla birlikte otojen aşı uygulamasının kullanılabilceğini bildirmişlerdir.

Ford ve ark. (18) yaptıkları bir çalışmada, 1 yaşlı iki holstein düvede memenin cranial tabanında görülen, 3-8 cm büyüklükte, yuvarlak ve liken şeklinde, fibroma ve fibrosarkom belirlemişlerdir. Bu kitleleri lokal infiltrasyon anestezisi altında tamamen ekstirpe ettiklerini ve operasyon bölgesindeki subkutan ve subkutikular dokuları 2-0 polydioxone, deriyi ise 2-0 monofilament naylon dikiş materyali dikmişler, operasyon sonrasında yaraların komplikasyonsuz bir şekilde iyileştiğini bildirmişlerdir.

Deveci ve ark. (10), 2.5 yaşlı 5 aylık gebe bir düvede, özellikle baş ve boyunda olmak üzere vücudun tüm bölgelerinde değişik tip ve büyüklükte görülen papillomlardan küçük çaplı olanları elektrokoterle, büyük çaplı olanları ise cerrahi yöntemle ekstirpe ederek tedavi etmişler ve operasyon bölgelerini dikişle kapatmışlardır. Operasyon sonrası 45. günde komplikasyonsuz bir iyileşmenin görüldüğünü, 6 ay sonra ise her hangi bir metastazın olmadığını bildirmektedirler.

Sammy ve Kadri (67), 16 aylık Friesian ırkı bir düvede, meme başında fibropapillom olarak teşhis ettikleri tümörü, hayvanın Rompun ile genel sedasyon yapıldıktan sonra, meme kaidesine % 2 'lik 8 ml Tutakain solusyonu enjekte ederek cerrahi yolla uzaklaştırmışlardır. Operasyon son-

rası meme içine üç gün süreyle antibiyotik vermişler, meme başı kanalının kapanmaması için de bir hafta süreyle sonda uyguladıklarını bildirmişlerdir. Operasyondan sonraki 6 aylık gözlem döneminde her hangi bir metastazla karşılaşmadıklarını ifade etmişlerdir.

Otojen aşılar meme üzerindeki papillomların hızla gerilemesi için kullanılmaktadır. Yaşlı papillomlardan hazırlanan otojen aşılardan genç papillomlardan hazırlananlardan daha etkili olduğu bildirilmektedir (7, 8, 19, 28, 35).

Rossenberger (64), hafif papillomatozis vakalarında aşılamanın kullanılabilceğini, bunun hastalık süresini 1-2 hafta kısalttığını, bununla beraber büyük çaplı olanlarda cerrahi yolla, küçük çaplı olanların ise elektrokoaterle alınmasının daha uygun olacağını kaydetmiştir. Aynı araştırmacı, hayvan laktasyonda iken operasyon uygulandığında sağımın iyileştirmeyi geciktireceğinden dolayı operasyonun kuru dönemde yapılmasını önermiş ve operasyon esnasında virüslere da etkili olabilen bir dezenfektan kullanılmasının önemli olduğunu vurgulamaktadır.

Otojen aşı hazırlama tekniğinde kısmi değişiklikler olmakla birlikte ekseriyetle şu şekilde hazırlanarak kullanıldığı bildirilmiştir (28, 34, 35, 46, 64, 70). Ortalama 2-10 g aktif papillom dokusu alınarak, eşit miktarda steril bir kumla havanda ezilir ve 60 ml gliserin tuz karışımı (% 50' lik) ya da 10-20 misli % 0.9' luk serum fizyolojik ile iyice karıştırılır. Karışım, kumun çökmesi için 15-20 dakika dinlenmeye bırakıldıktan sonra yukarıda kalan parçacıkların bulunduğu kısım ayrı bir kaba aktarılır ve içerisine virüsün bozulmasını önlemek için % 0.1-0.3' lük formalinden 0.5-1 ml ilave edilir. Solusyon 2-3 gün oda sıcaklığında ya da +4 derecede buzdolabında bekletildikten sonra süzgeç kağıdı kullanılarak süzülür. Elde edilen aşının içerisine enfeksiyon riskine karşı 200.000 - 1.000.000 I.U. kristal penisilin ilave edilerek hayvanın büyüklüğüne göre değişen miktarlarda (5- 20 ml), 8-14 gün aralıklarla deri altı olarak bir yada birkaç kez enjeksiyon yapılabilir.

Dietz (12) tümörlerin, tümör şirujisine uygun olarak uzaklaştırılmasının önemli olduğunu, ufak yapılı olan tiplerde kanamanın fazla olabileceğinin göz

önünde bulundurulması gerektiğini bildirmiştir.

Misk ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (49), sığır ve koyunlarda, vücudun değişik bölgelerinde ve memede rastladıkları papillomları cerrahi yolla ekstirpe ederek operasyonu takiben bir hafta içinde yaraların komplikasyonsuz iyileştiğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar generalize olmuş papillomatozis vakalarında, cerrahi yoldan uzaklaştırmanın pratik olmadığını bununla beraber bir ya da birden fazla sapsız olan papillomların tedavisinde bu yöntemlerin başarılı olduğunu bildirmişlerdir. En iyi tedavi döneminin ise komplikasyonsuz bir iyileşmenin görüldüğü erken dönem olduğunu kaydetmişlerdir.

Scott ve Anderson (68), BPV1 ve BPV2 viruslarını içeren otojen aşilar veya ticari papillom aşilarının papillomatozisten korunmada etkili olduğunu, ancak BPV1 ve BPV2 nin sebep olduğu papillomatozis ile BPV3 ve BPV5 in neden olduğu interdigital papillomatozis vakalarında tedavide her hangi bir etkilerinin olmadığını bildirmişlerdir.

Maharana (46), siğilli buzağuların üzerinde yaptığı bir çalışmada, hazırladığı otojen aşidan her buzağıya 10 ml dozunda deri altı olarak, birer hafta arayla 4 hafta üst üste enjeksiyon uygulamaları yapmış ve birinci enjeksiyondan sonra papillomlarda belirgin bir derecede gerileme (regresyon) nin olduğunu, 2. ve 3. enjeksiyondan sonra papillomlarda yarılma ve çatlakların oluştuğunu ve 4. enjeksiyondan sonra ise tamamen düştüklerini kaydetmiştir. Ayrıca otojen aşı enjeksiyonlarının buzağularda herhangi bir yan etkisinin olmadığını bildirmiştir.

Aynı araştırmacı, çok fazla ilerlememiş ya da henüz yeni oluşmuş papillomatozis olgularında tedavide başarılı sonuçların alındığını, otojen aşının saha şartlarında kullanılabilirliğinin kolay ve ucuz olduğunu, aşı uygulamasından önce ve sonra sorun teşkil etmediğini ve 3 aylık izleme döneminde tekrar üreme olmadığı için bu tedavi şeklini tavsiye etmiştir (46).

Fenner ve arkadaşları (16), ise otojen aşuların yaygın olarak kullanılmasına rağmen etkisinin az olduğunu, sağılan sığırlarda meme başı üzerindeki fibropapillomların operatif olarak uzaklaştırılabileceğini, bunun ya-

nısıra geniş tabanlı ve düz papillomların operatif yolla uzaklaştırılmalarının pratik bir yöntem olmadığını, buna karşılık saplı papillomların bükülerek veya operatif yöntemlerle tedavi edilebileceğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, ticari papillom aşılarının ya da otojen aşılardan verilmesinin koruyucu etkisinin olduğunu, ancak muhtemelen tedavi edici etkilerinin olmadığını kaydetmişlerdir.

Rossenberger (64) deneysel olarak papillom oluşturulan buzağılarda, otojen aşılardan ilk 4 aylık dönemde etkilerinin olmadığını bildirmiştir.

Olson (60), deneysel olarak papillom oluşturulmuş buzağılarda yaptığı bir çalışmada, gelişmenin erken döneminde otojen aşı verilmesinin papillomatozis olayını stimüle ettiğini ve papillomun deride kalma süresini uzattığını ifade etmiştir. Aynı araştırmacı operatif yolla papillomların tedavi edilebileceğini, ancak uzaklaştırılan papillomların yerinde büyük bir olasılıkla tekrar üremelerin olabileceğini belirtmektedir.

Ssengonya ve ark. (70) çalışmalarında, derisinde papillom bulunan 10 Holstein ırkı buzağıdan 5'ine, parsiyal eksizyon yaptıktan sonra 20 ml otojen aşı enjekte etmişler, diğer 5'ine ise sadece parsiyal eksizyon uygulamışlar, sonuçta küçük saplı papillomatozis olgularında kombine tedavinin etkisinin daha fazla olduğunu, ancak geniş ve yaygın papillomatozis olgularında ise tedavi sonrası aralarında herhangi bir farkın bulunmadığını bildirmişlerdir.

Ssengonya'nın bildirdiğine göre Pearson ve arkadaşları (70), deneysel olarak papillomatozis oluşturulan 26 buzağıya otojen aşı uygulamışlar, bunlardan 23'ünde oluşturulan papillom lezyonlarının büyük oranda ya da tamamen iyileştiğini, ancak kontrol grubundaki hayvanların biri hariç 19'unda papillom lezyonlarında herhangi bir iyileşmenin olmadığını gözlemişlerdir.

Ssengonya ve ark. (70), küçük ve orta büyüklükteki papillomların elle bükülmelerinin tedavide olumlu sonuç verdiğini, bundaki başarının ise elle bükülme sırasında bazı virusların kana karışarak, hayvanda kendiliğinden immunité oluşturduğunu, bu şekilde tedavi edilen 10 hayvandan 6'sında iyileşmenin görüldüğünü bildirmişlerdir.

Olson ve Skidmore (62), deneysel olarak papillom oluşturulan bazı hayvanlarda, hastalığın erken döneminde papillomların ekstirpe edilmesiyle birlikte otojen aşı uygulamalarının, papillomların deri üzerinde kalma sürelerini uzattığını bildirmişlerdir.

Otojen aşuların papillomatozisin tedavisinde etkili olduğu, aşı enjeksiyonun deri içine yapılmasının deri altı yapılmasından daha iyi sonuç verdiği bildirilmektedir (6, 7, 15, 28).

Yine otojen aşı uygulaması ile sığırların penis ve vucut yüzeylerinde görülen papillomatozis vakalarında, 3-6 hafta içinde % 80-85 oranında iyileşme görülürken, meme ve meme başında oluşmuş papillomların iyileşme oranlarının % 33 lerde kaldığı kaydedilmektedir (6, 7, 15, 19, 28).

İmmunmodölatörlerin etki şekilleri üzerine birçok teoriler öne sürülmüş ise de vücutta her safhadaki etkileri izah edilememiştir. Ancak immünmodölatör ilaçların immünolojik olarak aktif hücrelerde doğrudan veya dolaylı olarak, hücre içi siklik nükleotid seviyelerinde değişikliklere sebep olabileceği ileri sürülmektedir (14, 50, 65).

1960'lı yıllardan beri antihelmintik olarak kullanılan Levamisol' un 1971 yılında Fenoux tarafından immünmodölatör etkisinin olduğu tespit edilmiştir (2, 14, 41, 65, 69). Levamisol, lenfositlerdeki siklik GMP (Guanizin Mono Phosphate)' nin sentezini uyarmakta, böylece lenfosit proliferasyonu, lenfokin üretimi, makrofajların fagositoz yetenekleri ve nötrofillerin kemotaktik cevapları artmaktadır (2, 14).

Anderson (2), Levamisol' un immün sistemi uyaran dozunun 2- 3 mg/kg, antihelmintik dozunun 7.5 mg/kg olduğunu bildirmiş ve Levamisol'un immün sistemi uyaran dozdan daha yüksek dozlarda ve aralıksız olarak verilmesinin, bağışıklık mekanizmasını baskılayacağını ifade etmiştir.

Yapılan bir çalışmada (73), tek başına Levamisol enjekte edilmiş gebe ineklerde, doğum sonrası endometritis oluşması ile buzağılardaki mortalite ve morbidite oranlarında düşmeler olduğu bulunmuştur. Ancak aynı araştırmacılar, Nitrogranulagen (Chlormethine)' in Levamisol'den çok daha iyi sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir.

Sağlam ve ark. (66), 15 köpekte ağız boşluğu ve çevresindeki papillom olgularının tedavisi üzerinde yaptıkları bir çalışmada, Levamisol'un oral olarak 5 mg / kg dozunda birer hafta arayla 3 kez uyguladıklarını, uygulamaların kolay olduğunu ve yüksek oranda başarılı sonuçlar elde ettiklerini bildirmektedirler.

Flesh ve ark. (17)'inca yapılan bir çalışmada, gebe ineklere doğumlarına 2 hafta kalıncaya kadar 6 hafta süreyle, haftada bir, 2.5 mg / kg dozunda parenteral verilen Levamisole' ün mastitis oranını % 9.3' ten, % 3.7' ye, buzağılarda fetal ölüm oranını % 24.8' den % 4.8' e indirdiğini belirlemişler ayrıca buzağılarda görülen ishal ve bronkopnomoni insidensinde de önemli düşüşler tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Bazı bakterilerin yarı saf ekstraktları (BCG, Corynebacterium parvum vb.) tümör regresyonu oluşturmak için kullanılmıştır (14). Winters ve Harris (74), sağlıklı ve tümör bulunan köpeklerde meme dokusuna BCG inokulasyonunun, interferon oluşumunu indüklediğini ve tümör nekrozu oluşturduğunu kaydetmişlerdir.

Yapılan bir tez çalışmasında (40), atlarda görülen sarkoitlerin tedavisinde, lokal BCG immunterapi metodu kullanıldığı, sonuçta üç tedavi grubundan birisinde pozitif, birisinde negatif cevap oluşurken, diğer bir grupta tümörün regresyonundan sonra tekrar üremenin gözleendiği ve özellikle bu metodun kriyoterapi ile karşılaştırıldığında daha kolay olduğu bildirilmektedir.

Jhonstone ve ark. (36), yaptıkları bir çalışmada 2 etçi düveye yapılan tüberkülin testi (Avidin Biotin) takiben, enjeksiyon yerlerinde papillom meydana geldiğini bildirmişlerdir. Bu yüzden tüberkülin testi yapılırken, papillomlu bölgelere ya da papillom bulunan hayvanlara yapılmamasını tavsiye etmektedirler.

Dietz (12), sığır ve atlarda İntra Venöz (İ.V.) Novakain (Prokain Hydrochlorid) enjeksiyonlarının denenebileceğini, köpeklerde lokal çevresel veya infiltrasyon anestezisinin başarılı sonuçlar verdiğini bildirmiştir.

Yapılan bir çalışmada (28), dört gün arayla 30 - 150 ml % 1' lik No-

vakain solusyonunun damar içi 5 - 6 kez enjeksiyonundan sonra papillomların kaybolduğu, ayrıca papillomun altındaki ve çevresindeki deriye, solusyonun yoğun şekilde verilmesinin daha etkili olduğu bildirilmiştir.

Kahrs (38), generalize olmamış papillomatozis vakalarında kendiliğinden iyileşme olabileceğini, oysa generalize olmuş ve kalıcı papillomatozis olgularında tedaviye cevabın genellikle olumsuz olduğunu ifade etmektedir. Böyle kalıcı papillomatozis vakalarının genellikle immun sistemin baskılanması ya da yetersizliği ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (38, 57).

İnsanlarda kanser tedavisinde, organ transplantasyonlarında ve otoimmün hastalıkların tedavisinde yoğun kullanım alanı bulan immünomodülatör ilaçlar veya maddeler, Veteriner Hekimliğinde hayvanların immün sistemlerinin non-spesifik uyarılmaları amacıyla önem kazanmıştır. Fizyolojik, Sentetik ve Mikrobiyel İmmünomodülatörlerin humoral ve selüler bağışıklığı, non-spesifik olarak güçlendirmeleri, özellikle enfeksiyon hastalıklarının insidensinin azaltılması için önerilmektedir. Anti-Tümör etkili immünomodülatör ilaçlar ile immünosüpresif etkili immünomodülatör maddeler evcil hayvanların kanser ve otoimmün hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (5,14, 45, 50).

İmmünomodülasyon farmakolojik ajanlarla, immün sistemin etki altına alınması amacıyla kullanılmaktadır. İmmünomodülasyon, özgül bir antijene karşı (örneğin, aşılama veya desensitizasyon) immün sistemin cevabında değişiklik meydana getirilmesidir. İmmünomodülasyon konusuna ilgi son yıllarda özellikle insan hekimliğinde kanser tedavisinde, otoimmün hastalıkların tedavisinde ve transplantasyon teknolojisi sahalarında immünomodülatör ajanların kullanılmasıyla bir hayli artmıştır. Ancak immünomodülatör etkili ilaçların terapotik uygulamalarının ve etki mekanizmalarının tam olarak bilinmemesi, özellikle Veteriner Hekimliğinde yararlarının tam olarak ortaya konmamış olması gibi nedenler, bu sahada kullanımını sınırlı kılmıştır. Yine de Veteriner Hekimliğinde hayvanların immün sistemlerinin non-spesifik olarak güçlendirilmeleri ve immünomodülasyonun sağladığı her sahada kullanımında önemli yararlar olacağı kaydedilmiştir (5,14,45, 50).

Papillomatozis tedavisinde, vücudun patojene özgü olmayan savunma mekanizmasının harekete geçirilmesi ve güçlendirilmesi (paraimmunité) denebilir. Vücudun humoral savunma faktörleri doğal öldürücü hücreler (NK) lenfositlerin proliferasyonu, fagositozis, interferon ve diğér mediatörler gibi savunma sistemlerinin bir çok elemanlarını içine alan ve spesifik immuniteden daha hızlı oluşan paraimmunitenin uyarılması bu çeşit tedavide alternatif olabilir (45, 47, 65).

Patojene özgü olmayan immunité şekline paramunité denilmektedir. Paramunizasyon; enfeksiyöz hastalıklardan korunmada, aşılanmanın veya kemoterapinin başarısız olduğu tüm vakalarda etkilidir. Bir çok viral hastalık bu kemoterapiye cevap vermez ve sadece immunizasyon ve paramunizasyonla kontrol edilebilir. Aşıların başarılı olması için etkenin spesifik olarak teşhis edilmesi gerekirken paramunité aktivatörleri enfeksiyöz ajanı identifiye etmeden kullanılabilir (45, 65).

Bir paramunité aktivatörü olan (Baypamun) koyun parapox virusunun hücre kültüründe çoğaltılıp inaktive edilmesiyle üretildiği belirtilmektedir (47,72). NK hücreleri patojene özgü olmayan immun sistemin önemli elemanları olup, enfeksiyonlara karşı savaşmada olduğu kadar tümör hücrelerinin yok edilmesinde de büyük rol oynarlar ve etken ajanının tipine bakmadan yok ederler.

Lenfosit orjinli olmayan ancak hücresele bağışıklıkta önemli görevleri olan doğal öldürücü (Natural Killer-NK) hücreler vardır. Bu NK hücreleri neoplastik hücrelere karşı immun sistemin etkisini artırır (14, 45).

Baypamun ile yapılan çalışmalar bakteriyel hastalıklardadaha hızlı iyileşme sağlamak için birer dozluk (bir doz: 2 cc) 2 veya 3 uygulamanın yeterli olduğunu göstermiştir (47, 72).

Sığırlarda görülen papillomların tedavisi için lokal ya da sistemik tedavi yöntemleri önerilmiştir. Ayrıca triklorasetik asit veya % 20' lik salisilik asitle birlikte koter uygulamalarının da yapılabileceği bildirilmiştir (7).

Klasik antihistaminikler (H₁ Reseptör Blokörleri) genellikle in vitro preparatlarda uygulanabilen çok yüksek konsantrasyonlarda uyarılabilen

(ekstabl) hücreleri deprese ederler. Ayrıca lokal anestezi oluştururlar. Bu gruptan Etilendiamin türevi olan Tripelenamid hydrochlorid, güçlü bir antihistaminik olup belirgin bir derecede sedatif etki yapar (39).

Literatür bilgilerinde meme derisindeki papillomların tedavisinde antihistaminin tek enjeksiyondan olumlu sonuçların alındığı bildirilmektedir (10, 15, 28).

Gibbs (21), meme ve meme başı derisinin viral infeksiyonlarında tedavide tam güvenle kullanılacak spesifik bir ilacın olmadığını belirtmiştir. Bazı vakalarda topikal kortikosteroidlerin kullanılabileceğini, ancak meme başında oluşan lezyonlarda sekonder enfeksiyonlardan korunmanın güç olduğunu, yine buzağuların emmesi ya da sağında travmaların olması sebebiyle, tedaviye cevap sürelerinin genellikle yavaş olduğunu kaydetmiştir. Aynı araştırmacı tüm sürüye uygulanacak antibiotik pomadların ekonomik açıdan pahalı olacağını bunun yerine teat dipping uygulamasının basit, kolay ve daha etkili olacağını bildirmiştir.

Olson (53), son yıllarda Likit Nitrojenli krişirurji ile fazla ilerlememiş veya çok büyük olmayan papillomların tedavi edilebildiğini bildirmektedir.

Yukarıda belirtilen tedaviye yönelik girişimlerden başka fötüsün deri ve organlarından hazırlanan bir eksraktın (perlecor, dermacan : 15 - 20 ml, 2 - 4 gün ara ile 2 - 3 defa enjeksiyonu), sığır karaciğerinden hazırlanan preparatın, antihistaminin (10 ml tek eneksiyonu) ve anthiamolinin (antimon lithium thiomalate) enjeksiyonlarıyla olumlu sonuç alındığı, ancak bu tedavi metodlarının hiç birisinde tam olarak başarı elde edilemediği bildirilmektedir (11, 15, 28).

Papillomların tedavisinde yukarıda söz edilen yöntemlerin dışında öströjen ve gonadotropinlerin paranteral veya lokal enjeksiyonları, kostik pomad ve solusyonları (gümüş nitrat , trichlor acetic acid, salicylic acid ve thuja teintüre'i) kortikosteroid pomad uygulamaları gibi bir çok yöntemler denenmiş ancak tedavide hiç bir etkileri olmadığı bildirilmiştir (7,11, 15, 28).

3. MATERİYAL ve METOT

3.1. Materyal

Bu çalışmanın materyalini S.Ü. Veteriner Fakültesi Kliniklerine getirilen ve ayrıca Konya, Aydın, Muğla ve Aksaray illeri ve civarında meme ve meme başında papillom ya da papillomatozise rastlanılan, 1 ile 8 yaşları arasında, Holstein, İsviçre Esmeri ve Simmental ırkı 50 adet düve ve inek teşkil etti.

3.2. Metot

Çalışmada kullanılan hayvanlar 10' ar başlık 5 gruba ayrılarak, her gruba ayrı bir tedavi metodu uygulandı.

3.2.1. Histopatolojik Muayene

Tedavi grubuna alınan bütün hayvanların meme ve meme başındaki papillom ve benzeri sert kıvamlı, değişik tiplerde (ipliksi, karnıbahar ve nodül tarzında) lezyonlardan, steril bir pens ve makas yardımıyla alınan numuneler % 10 luk formol içeren kaplara ayrı ayrı yerleştirilerek, S. Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalına, histopatolojik muayene için gönderildi. Daha sonra %10' luk formalinle tespit edilen numunelerden parafin blokları hazırlandı ve parafin bloklarından 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak, hematoksilin eozin ile boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi.

3.2.2. Uygulanan Tedavi Metodları

3.2.2.1. Otojen Aşı Uygulaması

Aşının Hazırlanması : Aşı tedavisi grubunu oluşturan her hayvandan alınan tümör örneğinden, 2-5 g aktif papillom dokusu eşit miktarda steril bir kumla havanda ezildi ve 60-100 ml % 0.9' luk serum fizyolojik ile iyice karıştırıldı. Karışım, kumun çökmesi için 15 - 20 dakika dinlenmeye bırakıldıktan sonra yukarıda kalan parçacıkların bulunduğu kısım ayrı bir kaba aktarıldı ve içerisine bozulmayı önlemek için % 0.1' lik formalinden 0.5 ml ilave edildi. Solusyon 2-3 gün oda sıcaklığında ya da +4

derecede buzdolabında bekletildikten sonra süzgeç kağıdı kullanılarak süzldü. Elde edilen aşının içerisinde enfeksiyon riskine karşı 1.000.000 IU kristal penisilin ilave edilerek doku örneği alınan hayvana 20 ml scapulanın gerisinden deri altı enjekte edildi. İki hafta sonra kalan 20 ml si tekrar deri altı enjekte edildi. Bu iki haftalık bekleme süresinde kalan aşı +4 derecede buzdolabında saklandı.

3.2.2.2. Koterizasyon Tedavisi

Bu tedavi , öncelikle meme ve meme başında bir veya birkaç adet papillom bulunan ve koterle alınabilecek olan hayvanlara uygulandı. Yaygın papillomatozis olgularında ise kanamanın fazla olması ve koterizasyon bölgesinde oluşan yaranın büyüklüğünden dolayı bu uygulama tercih edilmedi. Koter uygulanan hayvanlarda papillomlar elektro koterle* operatif olarak uzaklaştırıldı. Koterizasyonla tedaviye başlamadan önce hayvanlar zaptı rapta alındı. Bir pensle papillomlar tutularak dip kısmından elektrokoterle kesilerek uzaklaştırıldı ve koterizasyon bölgesinde oluşan yaralara antibiyotikli pomad uygulamaları yapıldı.

3.2.2.3. Lokal Anestezik Uygulaması

Papillomların büyüklüğüne ve sayısına göre 2 - 20 ml % 1 lik Novakain (Prokain Hydrochlorid) solusyonu az sayıda papillom olanlarda papillomun dip kısmına, yaygın olanlarda ise papillomlu bölgenin üst kısmına çevresel olarak deri altı enjekte edildi.

3.2.2.4. Antihistaminik ve Levamisol Uygulamaları

Bu gruptaki hayvanlara antihistaminik ve Levamisol kombine olarak uygulandı. Antihistaminik olarak tripelenamid hydrochloride 0.4 - 0.8 mg / kg dozunda, i.m., 8' er saat arayla günde 3 kez antihistaminik enjeksiyonu ile birlikte Levamisol 3 mg / kg dozunda oral olarak, 3 gün süreyle uygulandı.

* Firma: Hauptner

3.2.2.5. Baypamun (Para immunité aktivatörü) Uygulaması

Meme ve meme başında papillomatozise rastlanılan hayvanlara paraimmunité aktivatörü olan Baypamun solusyonu, 1., 2. ve 8. günlerde olmak üzere 3 doz (bir doz 2 cc) deri altı olarak enjekte edildi.

3.2.3. Tedavi Gruplarının Takip Edilmesi ve Değerlendirilmesi

Ayrı tedavi uygulanan 5 grupta da tedaviyi takiben birer hafta arayla 3 aylık dönemde meme ve meme başındaki papillomların durumu takip edilerek kaydedildi. İyileşmeyen vakalar tedaviden 6 ay sonra tekrar kontrol edildi.

Tedavi yöntemlerinin uygulanmasından sonra, papillomatozis lezyonlarının değerlendirilmeleri şu şekilde yapıldı. Uygulamalardan sonraki 3 aylık dönemde makroskobik olarak meme ve meme başı derisindeki lezyonların tamamen kaybolması "iyileşen", lezyonlarda hiç bir değişikliğin görülmemesi "iyileşmeyen" olarak tanımlandı. Tedaviden önceki ilk lezyonlara göre makroskobik olarak değişik derecelerde regresyon izlenen hayvanlarda gerileme oranları şu şekillerde derecelendirildi.

(+1) derece : Lezyonlarda tek tük dökülme ve küçülme (gerileme)

(+2) derece : Lezyonlarda ortalama yarıya yakın oranda dökülme ve küçülme

(+3) derece : Lezyonlarda yarıdan daha fazla oranda dökülme ve küçülme

4. BULGULAR

Saha şartlarında değişik yerlerde meme ve meme başında papillom ya da papillomatozise rastlanılan 1-8 yaşları arasındaki Holstein, İsviçre Esmeri ve Simmental ırkı 50 adet düve ve inek üzerinde papillomların tedavisi için; otojen aşı uygulaması, koterisasyonla papillomların uzaklaştırılması, papillomlu meme başının veya meme lobunun üst kısımlarına deri altı ya da lezyonun dip kısımlarına lokal anestezi enjeksiyonunun yapılması, antihistaminik enjeksiyonu ile birlikte Levamisol' ün oral olarak verilmesi ve paramunite aktivatörü olan Baypamun' un enjekte edilmesi gibi 5 değişik tedavi metodu uygulanan bu çalışmada elde edilen bulgular ve sonuçları aşağıdaki tablolarda sunulmuştur.

Tablo 4. 1. Meme ve meme başında papillomatozise rastlanılan inek ve düvelerin ırk, sayı ve oranları

<u>İrk</u>	<u>sayı (n)</u>	<u>oran (%)</u>
Holstein	31	62
Esmer	16	32
Simmental	3	6
Toplam	50	100

Tablo 4. 2. Meme ve meme başında papillomatozise rastlanılan inek ve düvelerin yaş gruplarına göre sayı ve oranları.

<u>Yaş grubu</u>	<u>Sayı (n=50 adet)</u>	<u>Oran(%)</u>
0 - 1	5	10
1.5	9	18
2	9	18
3	12	24
4	9	18
5	4	8
6 yaş ve üzeri	2	4
Toplam	50	100

Tablo 4. 3. Meme ve meme başında karşılaşılan papillomların lokalize oldukları bölgelerin sayı ve oranları.

<u>Lokalize oldukları bölgeler</u>	<u>sayı (n)</u>	<u>oran (%)</u>
Tüm meme lobu	16	32
Ön meme başları	21	42
Arka meme başları	13	26
Toplam	50	100

Meme ve meme başında papillomatozise rastlanılan 50 hayvandan 31'inin (% 62) Holstein, 16'ının (% 32) İsviçre Esmeri, 3'ünün ise Simmental ırkı olduğu gözlenmiştir (tablo 4. 1). Tedavi grubundaki bu hayvanların yaş dağılımlarına göre 2 yaş ve altında meme ve meme başındaki papillomatozise rastlanan hayvan sayısı 23 (% 46), 3 yaş ve altındaki hayvan sayısı 35 (% 70) iken, 4 ve daha yaşlı hayvan sayısı ise 15 (% 30) olarak bulunmuştur (tablo 4. 2). Lezyonların meme ve meme başında yerleştikleri bölgeler ise sırasıyla, tüm meme lobunda % 32, ön meme başlarında % 42 ve arka meme başlarında % 26 olarak bulunmuştur (tablo 4.3).

4.1. Histopatolojik Muayene Sonuçları

Histopatolojik incelemeler sonucu olguların tümünde papillom lezyonları görülürken, bir olguda aynı zamanda fibrom teşhis edildi.

Papillom olgularında hiperkeratoz ve epidermal hücrelerde hiperplazi görüldü. Hiperpilaziye olan epidermis hücreleri dermise doğru parmak tarzında uzantılar veriyordu. Fibropapillomlarda ise epidermal hiperpilazi ile birlikte fibröz dokuda da fibroblast ve fibrositlerde yoğun üremeler vardı.

4.2. Uygulanan tedavi yöntemlerinin sonuçları

4.2.1. Otogen aşı uygulama sonuçları

Tedavi sonrası ilk bir aylık dönemde bu gruptaki 10 hayvandan 5' inde (% 50) tamamen iyileşme gözlendi. Altı aylık dönemde bu hayvanlarda tekrar bir üreme gözlenmedi. Üç hayvanda ise (% 30) papillomlarda gerileme belirlendi. Gerileme oranı bir hayvanda diğer ikisinden daha fazla idi. Altı aylık izleme dönemi sonrasında 2 hayvanda otojen aşı uygulamasından müspet bir sonuç alınamadı.

4.2.2. Koterizasyon uygulama sonuçları

Tedavi sonrası ilk 15 gün içerisinde gruptaki 10 hayvandan 6' sında (% 60) tamamen iyileşme gözlendi. Altı aylık dönemde bu hayvanlarda tekrar bir daha papillomatozis olgusuna rastlanmadı. Diğer 4 hayvandan birisinde (% 10) koterizasyon uygulamasından sonraki 15 günlük dönemde çok az bir üreme gözlenirken, diğer 3 (% 30) hayvanda üremenin tekrarlandığı görüldü. Tekrar üreme gözlenen diğer 3 hayvanda 6 aylık gözlem sonucunda meme ve meme başındaki papillomatozis olgularında herhangi bir değişiklik ya da iyileşme gözlenmedi.

4.2.3. Lokal anestezi uygulama sonuçları

Lokal anestezi uygulamasından (% 1' lik Novokain solusyonu) sonraki ilk bir haftalık dönemde papillomların takibi sonrasında gruptaki 10 hayvandan 2' sinde ilk 15 gün içerisinde tamamen iyileşme gözlenirken, 1' inde belirgin şekilde gerileme gözlendi. İyileşmenin tam olduğu 2 hayvanda 6 aylık gözlem döneminin sonunda tekrar üreme görülmezken, belirgin gerileme gözlenen hayvanda ise 6 ay sonra gerileyen papillomlar meme de hala mevcuttu. Diğer 7 hayvanda tedaviden sonraki 6 aylık izleme döneminde herhangi bir iyileşme belirlenmedi.

4.2.4. Antihistaminik ve Levamisol uygulama sonuçları

Üç günlük tedaviden sonra ilk hafta içinde gruptaki 10 hayvandan 3'ünde (% 30) gözle görülür bir gerileme gözlemlendi. Ancak papillomların tamamen iyileşmesi 20-25 günlük bir sürede gerçekleşti. (Bu hayvanların tümünde +3 derecede mastitis vardı.) Gruptaki diğer 7 hayvandan 2'inde (% 20) belirgin bir gerileme gözlenirken, diğer 5'inde (% 50) 6 aylık gözleme döneminde herhangi bir iyileşme görülmedi.

Tablo 4. 4. Meme ve meme başında papillomatozis görülen 50 inek ve düve üzerinde tedavi uygulamalarının sonuçları.*

Tedavi Grupları	(n)	Tedavi Sonrası		
		İyileşen (%)	Gerileyen (%)	İyileşmeyen (%)
Otojen Aşı	10	50	30++	20
Koterizasyon	10	60	10+	30
Lokal anestezi uygulaması	10	20	10+++	70
Levamisol+ antihistaminik uyg.	10	30	20+	50
Baypamun uyg.	10	20	50++	30

Gerileme Oranları : (+) Çok az (++) Orta derece (+++) Çok fazla

* Altı aylık gözlem döneminde görülen sonuçlar.

4.2.5. Baypamun Grubunda Elde edilen Sonuçlar

Enjeksiyonu takiben 15. günde 2 hayvanda (% 20) papillomlar tamamen gerileyerek kayboldular. Üç aylık gözlem sonucunda tekrar üreme görülmedi. Beş hayvanda (% 50) meme ve meme başındaki papillomlarda gözle görülür derecede bir gerileme kaydedildi. Ancak tamamen kaybolma görülmedi. Gerileyen papillomlar 6 ay sonra hala meme ve meme başında mevcuttular. Grupta geriye kalan 3 hayvanda (% 30) herhangi bir iyileşme veya gerileme gözlenmedi.

4. 3. Resimler

Sunulan bu çalışmada meme ve meme başlarında papillomatozis lezyonlarına rastlanan inek ve düvelerde sık görülen papillom tipleri.



Resim. 1: İnekte meme başlarında nodül tarzında fibropapillom olgusu



Resim. 2 : İnekte meme başlarında yaygın, pirinç tanesi şeklinde papillomatozis olgusu



Resim. 3: İnekte bir meme başında oluşmuş hafif derecede, papillom olgusu



Resim. 4: İnekte meme başlarında oluşan yaygın şekilde karnıbahar tarzında papillomatozis olgusu



Resim. 5: İnekte meme başlarında düz, yassı nodül şeklinde papillomatozis olgusu



Resim. 6: Sekiz aylık gebe bir düvede meme başlarında lokal anestezi enjeksiyonundan (% 1 ' lik Novakain) önceki yaygın papillomatozis durumu



Resim. 7: Aynı düvede doğumdan 1 ay sonraki lezyonların durumu



Resim. 8: Bir inekte meme başlarında yaygın şekilde karnıbahar tarzında papillomatozis olgusunun hiçbir tedavi uygulamadan önceki durumu



Resim : 9 Aynı ineğin değişik tedavi yöntemleri (otojen aşı, Baypamun ve antihistaminik + Levamisol uygulandıktan 6 ay sonraki durumu

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Sütçülük yapan modern işletmelerde ya da süt üretimi öncelikli olan bireysel işletmelerde bir çok meme ve meme başı sorunları ile karşılaşmaktadır. Bu sorunlardan meme derisinin viral hastalıklarının büyük öneme sahip olduğu bildirilmektedir (7, 28, 38). Sunulan çalışmada, bu viral hastalıklardan meme ve meme başı derisi papillomlarının değişik yöntemlerle tedavi şansları araştırıldı.

Araştırmanın süresince farklı tedavi uygulamaları sonucunda gözlenen iyileşme ve gerileme oranları (tablo 4. 4) sırasıyla, otojen aşı uygulanan grupta % 50, % 30 (+2 derece), koterizasyon grubunda % 60, % 10 (+1 derece), lokal anestezi grubunda % 20, % 10 (+3 derece), Levamizol ile antihistaminik grubunda % 30, % 20 (+1 derece) ve Baypamun grubunda ise % 20, % 50 (+2 derece) olarak bulunmuştur.

Papillomların hayvan vücudunun değişik bölgelerinde özellikle baş, boyun, omuz, göz, karın altı, ekstremiteler ve meme derisinde oluştukları bildirilmektedir (51, 53, 58, 63, 70). Bu bölgelerdeki bütün lezyonlar hayvanların et, süt ve döl verimini olumsuz yönde etkilemekte ve ekonomik değerini düşürmekle birlikte, hayvan sahiplerini de psikolojik olarak rahatsız ettiği bildirilmektedir (6,7, 29, 53, 70). Bu çalışmada da meme ve meme başlarında papillomatozis lezyonları bulunan hayvanların sahipleri de, sağında güçlük çektiklerini, dış görünüş olarak rahatsız olduklarını ve lezyonların hayvandan hayvana geçtiği gibi, kendilerine de bulaştıklarını ifade etmişlerdir.

Rossenberger (64), Kahrs (38), Scott ve Anderson (68) sığırlarda görülen papillomatozis vakalarının makroskobik olarak değişik klinik görünüşte olduklarını, bunlardan fungiform ve filiform tarzda olanların meme ve meme başlarında, mukozal tipte olanların ise genital organlarda daha fazla görüldüğünü bildirmektedirler. Sunulan bu çalışmada ise, meme başlarında daha çok karnıbahar, nodül, pirinç benzeri ve ipliksi tarzda papillomlara rastlanmıştır (resim 1, 2, 3, 4, 5).

Meme ve meme başında oluşan papillomların meme lobunun hangi bölgelerinde daha sık oluştuğu hakkında her hangi bir bilgi kaydedilmemiştir. Sunulan araştırmada ise papillomlara, tüm meme lobunda % 32, ön meme başlarında % 42 ve arka meme başlarında ise % 26 oranında rastlanmıştır.

Papillomatozis olgularının sığır ırklarının çoğunda görüldüğü bildirilmektedir (7,8, 13, 30). Lindholm (44), Hereford ve melezlerinde daha fazla rastlandığını bildirmiş, ancak bu oranın diğer ırklarla karşılaştırılmalarının uygun olmadığını belirtmiştir. Olson ve ark. (63) ise yaptıkları mezbaça çalışmasında kesilen 544 Holstein ırkı ineğin % 25 inde, 18 Guernsey ırkı ineğin % 33 ünde meme başında papillomlara rastlanırken , Brown Swiss, Jersey, Hereford ve Black Angus ırkı toplam 29 inekte ise papillomlara rastlamadıklarını bildirmişlerdir Bazı araştırmacılar (38, 68), genelde deri neoplazmalarına Hereford ve Angus ırklarının, viral papillomatozise ise Shorthorn ırkının daha duyarlı olduğu bildirmektedirler. Bu çalışmada ise, meme ve meme başında papillomatozise rastlanılan 50 hayvandan 31'inin (% 62) Holstein, 16'ının (% 32) İsviçre Esmeri, 3'ünün ise Simmental ırkı olduğu gözlenmiştir.

Olson ve ark. (57), papillomatozis tedavisine cevap vermeyen buzağılar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, buzağuların humoral sistemlerinin normal olduğunu, oysa immun sistemlerinde bir eksiklik bulduklarını bildirmektedirler. Bazı hayvanlarda görülen kalıcı ve yaygın papillomatozis vakalarının bu hayvanların immun sistemlerindeki yetersizlikler veya bozukluklardan kaynaklandığını sanıldığı bildirilmektedir (38, 57). Sunulan bu araştırmada da her çalışma grubunda bulunan kalıcı ve yaygın papillomatozis olgularının (resim 4) özellikle immun sistemi uyarıcı tedavi uygulamalarına (Otojen aşı, Levamisol+ Antihistaminik ve Baypamun) cevap vermediği gözlenmiştir. Olson ve ark. (57) ile Kahrs (38) 'in ileri sürdüğü gibi, bu hayvanların immun sistemlerindeki yetersizlikler veya bozukluklardan kaynaklandığı sanılmaktadır.

Bazı araştırmacılar (57, 63), meme başı papillomlarının ilk laktasyonda görülme eğiliminin fazla olduğunu, laktasyonun olmadığı dönemde ise regrese olduklarını ve sonraki laktasyonda tekrar nüksettiklerini bildirmektedirler. Bu

çalışmada da papillomatozis olgularının ilk laktasyonda görülme eğiliminin fazla olduğu (% 70 oranında 3 yaş ve altında) gözlenmesine karşılık, vakaların çoğunda laktasyon dışındaki dönemlerde de hem yaygın hem de yaygın olmayan lezyonlara rastlanmıştır. Yine yukarıda belirtilen görüşün aksine kuru dönem esnasında yaygın papillomatozis lezyonları görülürken, aynı lezyonların herhangi bir tedavi uygulaması yapılmaksızın doğumdan sonra kısmen regrese oldukları gözlenmiştir.

Papillomların tedavisinde otojen aşının dozajı değişik miktarlarda önerilmiştir (34, 62). Büyük cüsseli sığırlara 10 gün arayla 25 ml deri altı enjeksiyonla birlikte 2 ml deri içi ya da 25 ml deri altı tek dozla birlikte 2 ml kaudal kıvrıma deri içi verilebileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada da otojen aşı enjeksiyonları 2 hafta arayla 20 ml deri altı olarak uygulanmıştır. Ancak tedaviye cevap vermeyen yaygın papillomatozis olgularında enjeksiyon sayısı 3 ya da 4'e çıkarılmıştır. Buna rağmen herhangi bir gerileme ya da iyileşme görülmemiştir.

Papillomatozis enfeksiyonuna yakalanmış hayvanlarda, BPV'ye karşı oluşan immun cevap hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Genelde enfeksiyonun genç hayvanlarda edinsel olarak meydana geldiği ve tümör regrese olduktan sonra da değişik periodlarla hayvan üzerinde kaldığı bildirilmektedir (42). Ayrıca enfeksiyonu geçirmiş hayvanların aynı virusun reenfeksiyonlarına bağışık kaldığı bildirilmiştir (35, 38, 42).

Sığır papillomatozisinin ticari papillom aşıları ile tedavisi, değerlendirme açısından güçtür, zira hastalık kendiliğinden iyileşebilmekte ve bireysel olarak bu iyileşme süresi değişmektedir (42, 62). Enfeksiyon süresi gibi, değişikliklerin kontrol edilmesi için düzenlenen bir çalışmada (54), papillomların gerileme oranlarında aşılamanın etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Otolog tümör terkipleri ile aşılanan hayvanların önemli bir bölümü papillomlardan kurtulamamıştır. Çok nadir olarak gözlenen doğal edinsel papillomatoziste, tümörler yaygınlaşabilir. Bu lezyonlar kalıcıdır ve gerileme belirtileri göstermezler.

Formalinle hazırlanmış otojen aşıların tavuk yumurtası embriyosundan hazırlananlardan daha etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada

da aşular formalin ile hazırlanmıştır (60, 61).

Aşı uygulamasında generalize olmuş papillomların prognozunun iyi olmadığı bildirilmektedir (38). Böyle vakalarda bağışıklığın oluşmadığı, hayvanlar üzerinde aylarca hatta yıllarca kaldığı ve hiçbir tedaviye cevap vermediği bildirilmektedir (4). Sunulan çalışmada da rastlanılan generalize vakalarda yukarıdaki bulgularla paralellik gösterdiği gözlenmiştir.

Bir çok araştırmacı (6,11, 15, 28, 38), meme ve meme başında oluşan papillomların bakteriyel mastitise sekonder olarak zemin hazırladığını belirtmektedirler. Sunulan çalışmada da özellikle yaygın olarak görülen lezyonların laktasyondaki bazı ineklerde mastitise neden olduğu gözlenmiştir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda (12, 15, 28, 64) papillomatozisin tedavisinde meme ve vücudun diğer bölgelerinde oluşmuş papillom lezyonlarının sağtımında en radikal yöntemin cerrahi yollar olduğu bildirilmektedir. Yaygın ve büyük saplı olanların ekstirpasyonla, küçük çapta saplı olanların elektrokoterle alınmasının başarılı sonuçlar verdiği ve herhangi bir komplikasyon olmadığı belirtilmektedir. Bu çalışmada da cerrahi yöntem olan koterizasyon grubunda, tüm meme lobu ve meme başlarını içine almış papillomatozis vakaları dışında, % 60 oranında iyileşme ve % 10 oranında (+1) derecelik bir gerileme tespit edilmiştir.

Çoğu araştırmacı (1, 6, 8, 15, 28, 38) hayvanlar arasında papillomatozis enfeksiyonunun direk temas ya da indirek olarak yayıldığını bildirmektedirler. Bu çalışma esnasında da papillomatozis enfeksiyonunun hayvandan hayvana direk temas veya indirek (sağım makinası, sağımıcının eli vb.) olarak yayıldığı, hatta sağımı yapan kişilere de bulaştığı görülmüştür.

Fenner ve ark. (16), papillom vakalarının klinik görünüş olarak karakteristik olduklarını ve nadiren laboratuvar muayenelerine ihtiyaç duyulduğunu belirtmektedirler. Sunulan çalışmada da klinik görünüşlerine bakılarak numune alınan 50 hayvandan histopatolojik muayene sonucunda 49' unda papillom birisinde ise fibropapillom (resim 1) teşhis edilmiştir. Bu da papillomların klinik görünüşleriyle kolayca ayırt edilebildiğini ancak tip tayini için laboratuvar işlemlerinin şart olduğu görülmüştür.

Literatür çalışmalarda (7, 8, 9, 29, 54), papillomatozis vakalarının sığırlar arasında yaygın olduğu ve tüm yaşlardaki sığırları etkilemesine rağmen 2 yaşın altındakilerde daha sık oranda görüldüğü bildirilmektedir. Bu çalışmada da meme ve meme başında papillomatozis lezyonlarına rastlanan hayvanların daha çok genç olduğu, 3 yaş ve altındaki inek ve düvelerde % 70 oranında bulunduğu tespit edilmiştir.

Bazı araştırmacılar (38, 54, 68), meme ve meme başında oluşan papillom lezyonlarının kapalı ahırlarda beslenen hayvanlarda, merada otlatılanlara göre daha fazla görüldüğünü bildirmektedirler. Bu çalışmada da kapalı ortamda bulunan 3 değişik ahırda önce 1'er hayvanda görülen papillomatozis enfeksiyonunun, diğer toplam 14 hayvana kısa bir zamanda yayıldığı izlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda (6, 7, 11, 15, 28), otojen aşı uygulanarak tedavi edilen sığırlarda penis ve vücut yüzeylerinde görülen papillom olgularında, 3-6 hafta içinde % 80-85 oranında iyileşme görülürken, meme ve meme başında oluşmuş papillomların iyileşme oranı %' 33 lerde kaldığı bildirilmektedir. Oysa yapılan bu çalışmada meme ve meme başında bu oranın % 50 olduğu ayrıca % 30 oranında papillomlarda bir gerilemenin bulunduğu görülmüştür. Bu farkın hayvanların bağışıklık sistemlerindeki bireysel farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Maharana (46), çok fazla ilerlememiş ya da henüz yeni oluşmuş papillomatozis olgularında tedavide başarılı sonuçlar aldığını, otojen aşının saha şartlarında kullanılabilirliğinin kolay ve ucuz olduğunu, aşı uygulamasından önce ve sonra problem teşkil etmediğini ve 3 aylık izleme döneminde tekrar üreme olmadığı için bu tedavi şeklini tavsiye etmiştir. Rossenberger (64) ise, deneysel olarak papillom oluşturulan buzağılarda, otojen aşının ilk 4 aylık dönemde etkilerinin olmadığını, buna karşılık Olson (62) deneysel olarak papillom oluşturulmuş buzağılarda yaptığı bir çalışmada, gelişmenin erken döneminde otojen aşı verilmesinin papillomatozis olayını sitümüle ettiğini ve papillomun deride kalma süresini uzattığını ifade etmiştir. Sunulan bu çalışmada ise, aşı tedavisinde elde edilen bulgular ve izlenimler Maharana ile paralellik gösterirken, Rossenberger ve Olson' un bulgularıyla zıtlık göstermiştir.

Fenner ve ark. (16) , Rossenberger (64), otojen aşıların ya da ticari siğil aşılarının papillomatozisin tedavisinde etkisinin olmadığını, Scott ve Anderson (68), Gibbs (21) , enfeksiyondan korunmada etkili olduğunu, Ssengonya ve ark. (70), Olson ve Skidmore (62), Francis (19) ve Blood (7) ise tedavi edici etkisinin bulunduğunu kaydetmektedirler. Sunulan çalışmada da otojen aşı tedavisinin etkili olduğu (% 50 oranında iyileşme ve % 30 (+2 derece) oranında gerileme) gözlenmiştir.

1960' lı yıllardan beri antihelmintik olarak kullanılan Levamisol' un 1971 yılında Fenoux tarafından immumodülatör etkisi olduğunun tespit edildiği bildirilmektedir (2, 14, 41, 65, 69). Anderson, Levamisol' un immun sistemi uyaran dozunun 2- 3 mg/ kg, antihelmintik dozunun 7.5 mg/ kg olduğunu, immun terapotik dozdan daha yüksek dozlarda ve ilacın aralıksız verilmesinin, bağışıklık mekanizmasını baskılayacağını ifade etmektedir (2). Sağlam ve ark. (66) 15 köpekte ağız boşluğu ve çevresindeki papillom olgularının tedavisi üzerinde yaptıkları bir çalışmada, Levamisol' un oral olarak 5 mg / kg dozunda birer hafta arayla 3 kez uyguladıklarını, uygulamaların kolay olduğunu ve yüksek oranda başarılı sonuçlar elde ettiklerini bildirmektedirler. Yapılan bu çalışmada ise iki ilaç (antihelmintik +antihistaminik) kombine olarak denenmiş, antihistaminik olarak tripelenamid hydrochloride 0.4 - 0.8 mg / kg dozunda, i.m yoldan, 8' er saat arayla günde 3 kez 3 gün süreyle, Levamisol ise 3 mg / kg dozunda oral olarak 3 gün süreyle uygulanmış, ancak tedavi sonrasında başarılı sayılabilecek sonuçlar (% 30 iyileşme ve % 10 (+1) derece de gerileme) elde edilememiştir

Heidrich (28), Deveci ve ark (11) meme derisindeki papillomların tedavisinde antihistaminin tek enjeksiyondan olumlu sonuçların alındığını bildirmektedirler. Bu çalışmada ise Levamisol ile birlikte 3 gün süreyle günde 3 kez denenilen antihistaminik enjeksiyonlarından başarılı sayılabilecek sonuçlar (% 20 iyileşme, % 10 (+3) derece de gerileme) alınamamıştır.

Hayvanların immün sistemlerinin non - spesifik uyarılmaları amacıyla, Fizyolojik, Sentetik ve Mikrobiyel İmmünomodülatörler humoral ve selüler bağışıklığı, non-spesifik olarak güçlendirmeleri özellikle enfeksiyon hastalıklarının insidensinin azaltılması için önerilmektedir. Anti-Tümör etkili immünomodülatör ilaçlar ile immunosupresif etkili immünomodülatör mad-

deler evcil hayvanların kanserinde ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (5, 14, 50). Bu amaçla, koyun parapox virusunun hücre kültüründe çoğaltılıp inaktive edilmesiyle üretilmiş olan paramunite aktivatörü (Baypamun)' nun bakteriyel hastalıkların insidensinin azaltılmasında başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir (14, 47, 72). Ayrıca Baypamun' un viral hastalıkların önlenmesinde ya da insidensinin azaltılmasında da etkili olabileceği belirtilmektedir (47). Papillomatozis tedavisinde, spesifik immuniteden daha hızlı oluşan paraimmunitenin uyarılması bu çeşit tedavide bir alternatif olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada paraimmunitite aktivatörü olan Baypamun solusyonunun meme ve meme başlarında papillomatozis lezyonlarına rastlanan hayvanlara 1., 2. ve 8. günlerde olmak üzere toplam 3 doz (bir doz 2 cc) deri altı enjeksiyon yapılmış ve 3 aylık izleme döneminde % 20 oranında tam iyileşme, % 50 oranında lezyonlarda yarıya yakın oranda bir gerileme (dökülme ve küçülme) görülürken, % 30' luk bir kısımda herhangi bir iyileşme görülmemiştir. Papillomatozis enfeksiyonunun önlenmesi ve kontrolünde, Baypamun' un enjeksiyon sayısının artırılması ile daha başarılı sonuçların elde edilebileceği kanısına varılmıştır.

Sonuç olarak, sunulan çalışmada her ne kadar uygulanan bazı tedavi yöntemlerinin etkinliğini somut olarak değerlendirmek mümkün olmamış ise de, klinik olarak iyileşen, gerileyen olgu sayısına göre en iyi sonuçlar sırasıyla, koterizasyon, otojen aşı, levamizol + antihistaminik, Baypamun ve lokal anestezi uygulanan grupta alınmıştır Buna göre inek ve düvelerde meme ve meme başlarında görülen papillomatozisin tedavisinde, tek ve büyük olanların operasyonla, yaygın ve küçük olanların aşılama + operasyon ve diğer yöntemlerin (levamizol + antihistaminik, Baypamun ve lokal anestezi) birinin denenmesi tavsiye edilebilir.

6. ÖZET

Bu çalışmada, saha şartlarında meme ve meme başında papillom ya da papillomatozise rastlanılan düve ve ineklere değişik tedavi metotları uygulanarak bu uygulamaların başarı şansları araştırıldı.

Materyal olarak, S.Ü. Veteriner Fakültesi Kliniklerine getirilen ve ayrıca Konya, Aydın, Muğla ve Aksaray illeri ve civarında meme ve meme başında papillom ya da papillomatozise rastlanılan 1-8 yaşları arasındaki Holstein, İsviçre Esmeri ve Simmental ırklarından oluşan 50 adet düve ve inek kullanıldı.

Çalışmada kullanılan hayvanlar 10' ar adetlik 5 gruba ayrılarak, her gruba ayrı bir tedavi metodu uygulandı. Uygulamalardan önce histopatolojik muayene için, her hayvandan ayrı örnek alındı.

Tedavi yöntemleri olarak; otojen aşı uygulaması, koterizasyonla papillomların uzaklaştırılması, papillomlu meme başının veya meme lobunun üst kısımlarına deri altı ya da lezyonun dip kısımlarına lokal anestezi enjeksiyonunun yapılması, antihistaminik enjeksiyonu ile birlikte Levamisol' un oral olarak verilmesi ve paramunite aktivatörü olan Baypamun' un enjekte edilmesi gibi 5 değişik tedavi metodu denendi.

Tedavi yöntemlerinin uygulanmasını takiben 6 aylık izleme süresince, meme ve meme başındaki lezyonlardaki bulgular iyileşme, gerileme ve iyileşmeme olarak değerlendirildi. Histopatolojik incelemelerde olguların tümünde papillom lezyonları görülürken, bir olguda aynı zamanda fibrom teşhis edildi.

Çalışma süresince uygulanan farklı tedavi uygulamaları sonucunda gözlenen iyileşme ve gerileme oranları sırasıyla, otojen aşı uygulanan grupta % 50, % 30 (+2 derece), koterizasyon grubunda % 60, % 10 (+1 derece), lokal anestezi grubunda % 20, % 10 (+3 derece), Levamisol ile antihistaminik grubunda % 30, % 20 (+1 derece) ve Baypamun grubunda ise % 20, % 50 (+2 derece) olarak bulundu.

Buna göre inek ve düvelerde meme ve meme başında görülen papillomatozisin tedavisinde, tek ve büyük olanların operasyonla, yaygın ve küçük olanların aşılama + operasyon veya diğer yöntemlerden (levamizol + antihistaminik, Baypamun ve lokal anestezi) birinin uygulanması ile başarılı sonuçlar alınabileceği kanısına varıldı.



7. SUMMARY

Udder and teat papillomatosis encountered in cows and heifers were treated with different treatment methods in the field conditions and with regard to that the success rate of these applications were investigated.

Fifty Holstein, Simmental and Brown Swiss cows and heifers aging between 1 and 8 years old affected with udder and teat papillomatosis were used in this study. Some of these animals were brought to the Clinic of Reproduction and Gynecology of College of Veterinary Medicine, University of Selçuk in Konya. The rest of the animals were found and treated in Aydın, Muğla and Aksaray regions.

The animals were divided into five groups, each having ten animals and had different treatment methods. Histopathological examinations were done before the treatment.

Five different treatment methods were used as follows : a) application of autogene vaccine b) removal of papillomas by cautery c) subcutaneous injection of local anesthetic solution to the teat papillom or upper sites of the udder lobe or to the bottom of the lesions d) oral administration of Levamisole with the combination of antihistaminic injection and e) injection of paramunitic activator (Baypamun).

Each treatment groups were followed for 6 months. The findings in udder and teat were evaluated as recovery, regression and unrecovery. Papillomas were diagnosed in 49 animals while fibropapillom was diagnosed only in one case in histopathological examination.

The recovery and regression rates observed were found as follows : a) the autogene vaccine group 50% , 30% with +2 degree b) the cautery group 60% , 10% with +1 degree c) the local anesthetic group 20% , 10% with +3 degree d) the Levamisole + antihistaminic group 30% , 20% with +1 degree and e) the Baypamun group 20% , 50% +2 degree, respectively.

It was concluded that surgical removal of single-large, vaccination plus surgery of diffuse and small, or application of one of other therapies such as Levamisole + antihistaminic, Baypamun and local anesthetic would be successfully used in the treatment of udder and teat papillomatosis.



8. LİTERATÜR LİSTESİ

1. Alibaşoğlu, M. ve Yeşildere, T. (1988) Veteriner Sistemik Patoloji, Cilt I, s 341-342, Kardeşler Basımevi, İstanbul.
2. Anderson, J. J. (1984) Levamisole and bovine mastitis. Vet. Rec., 114, 138-140.
3. Bagdonas, V. and Olson, J. (1953) Observations on the epizootology of cutaneous papillomatosis, (warts) of cattle. JAVMA, 393-397.
4. Barthold, S. W., Koller, L. D., Olson, C., Studer, E. and Holtan, A. (1974) Atypical warts in cattle. JAVMA, 165, 3, 276-280.
5. Blecha, F. (1988) Immunomodulation : A means of disease prevention in stressed livestock. J. Anim. Sci., 66, 2084 - 2090.
6. Blood, D. C. , Rodostits, O. M. and Henderson, J. H. (1983) Veterinary Medicine, 6th ed., pp 947-949, Bailiere Tindall, London.
7. Blood, D. C. , Rodostits, O. M. and Henderson, J. H. (1988) Veterinary Medicine, 7th ed., pp 838-840, Bailiere Tindall, London.
8. Büyükpamukçu, M. (1980) Veteriner Patoloji " Meme Hastalıkları" . C. 3, Bölüm 5, A. Ü. Vet. Fak. Yay., s 45-47, No 359, Ankara.
9. Cheville, N. F. (1988) Introduction to Veterinary Pathology. pp 198-199, Iowa State University Press, Ames, Iowa.
10. Deveci, H., Bulut, S. ve Çiftçi, K. (1987) Bir düvede papillomatosis vakası. Elazığ Böl. Vet. Hek. Odası Derg., C 2, S 2-3, 5-8.
11. Deveci, H., Apaydın, A. M., Kalkan, C. ve Öcal, H. (1994) Evcil Hayvanlarda Meme Hastalıkları, F. Ü. Yayınları, No. 36, 1. Baskı, s 139-144, F. Ü. Basımevi, Elazığ.
12. Dietz, V. O. H. (1985) Lehrbuch der allgemeinen chirurgie für tiearzte. Ed. Wather Bolz, pp 453-454, Ferdinand Enke Verlag., Stuttgart.

13. Duker, T. W., Bundza, A. and Corner, A. H. (1982) Bovine neoplasm encountered in canadian slaughterhouses : A summary. *Can. Vet. J.*, 23, 28-30.
14. Erganiş, O. ve Kaya, O. (1990) İmmünomodulatörler ve kullanım alanları. *Etlik Vet. Mik. Derg.* 6, 6, 147-165.
15. Erk, H., Doğanelli, M. ve Akkayan, C. (1980) Veteriner Doğum Bilgisi (Obstetrik) ve Jinekoloji. 2. baskı, s 509-512, A. Ü. Vet. Fak. Yayınları, No: 363, A. Ü. Basımevi, Ankara.
16. Fenner, F., Bachmann, P. A., Gibbs, E. P. J., Murphy, F. A., Studert, M. J. and White, D. O. (1987) *Veterinary Virology*. Chapt. 17, pp 321-328, Academic Press, Inc, London.
17. Flesh, J., Hariel, W. and Nelken, D. (1982) Immunopotentiating of levamisole in the prevention of bovine mastitis foetal death and endometritis. *Vet. Res.*, 111, 3, 56 - 57.
18. Ford, S. T., Ross, M. V., Aclouind, H. M. and Madison, J. B. (1989) Primary teat neoplasia in two yearling heifers. *JAVMA*, 195, 2, 238-239.
19. Francis, P. G. (1984) Teat skin lesions and mastitis. *Br. Vet. J.*, 140, 5, 430-436.
20. Gaugroger, J., Bradley, A., O'neil, B., Smith, K., Campo, S. and Jarrett, W. F. H. (1989) Induction of virus-producing tumours in athymic nude mice by bovine papilloma virus type 4. *Vet. Rec.*, 125, 391-392.
21. Gibbs, E. P. J. (1984) Viral diseases of the skin of the bovine teat and udder, *Veterinary Clinics of North America : Large Animal Practice*. 6, 1, 187-202.
22. Gibbs, E. P. J. and Collings, D. F. (1972) Observations on bovine herpes mammilitis (BHM) virus infections of heavily pregnant heifers and young calves. *Vet. Rec.*, 90, 66-68

23. Gibbs, E. P. J. and Johnson, R. H. (1970) Differential diagnosis of virus infections of the bovine teat skin by electron microscopy. *J. Comp. Path.*, 80, 455-463.
24. Gibbs, E. P. J., Johnson, R. H. and Collings, D. F. (1973) Cowpox in a dairy herd in the United Kingdom. *Vet. Rec.*, 92, 56-64.
25. Gibbs, E. P. J., Johnson, R. H. and Osborne, A. D. (1970) The differential diagnosis of viral skin infections of the bovine teat. *Vet. Rec.*, 87, 602-609.
26. Gibbs, E. P. J., Johnson, R. H. and Osborne, A. D. (1972) Field observations on the epidemiology of bovine herpes mammillitis. *Vet. Rec.*, 91, 395 - 401.
27. Gibbs, E. P. J., Johnson, R. H. and Osborne, A. D. (1973) Experimental studies of the epidemiology of bovine herpes mammillitis. *Res. Vet. Sci.*, 14, 139-144.
28. Heidrich, H. J. and Renk, W. (1967) *Diseases of The Mammary Glands of Domestic Animals.* " Translated by L. W. Van Den Heever ", pp 77-80, W B Saunders Co., Philadelphia.
29. Hunt, E. (1986) Bovine neoplastic skin diseases, In : J. L. Howard, (Ed.), *Current Veterinary Therapy, Food Animal Practice*, pp 45, W B Saunders Co., Philadelphia.
30. Jarrett, W. F. H. (1985a) Bovine papillomaviruses. *Clinics in Dermatology*, 3, 4.
31. Jarrett, W. F. H. (1985 b) The natural history of bovine papillomavirus infections. *Advances in Viral Oncology*, 5, 83 - 100.
32. Jarrett, W. F. H. (1985c) Biological characteristics of bovine papillomaviruses. *Papillomaviruses: Molecular and clinical aspect*, 299 - 303.

33. Jarrett, W. F. H., Campo, M. S., O'neil, B. W., Laird, H. M. and Coggins, L. W. (1984) A novel bovine papillomavirus (BPV-6) causing true epithelial papillomas of the mammary gland skin : A member of a proposed new BPV subgroup. *Virology*, 136, 255-264.
34. Jarrett, W. F. H. , O'neil, B. W., Gaukroger, J. M., Laird, H. M., Smith, K. T. and Campo, M. S. (1990) Studies on vaccination against papillomaviruses : A comparison of purified virus, tumour extract and transformed cells in profilactic vaccination. *Vet. Rec.*, 126, 449 - 452.
35. Jarrett, W. F. H., O'neil, B. W., Gaukroger, J. M., Smith, K. T., Laird, H. M. and Campo, M. S. (1990) Studies on vaccination against papillomaviruses : The immunity after infection and vaccination with bovine papillomaviruses of different types. *Vet. Rec.*, 26, 473 - 475.
36. Johnstone, A. C., Hughes, P. L. and Haines, D. M. (1993) Papilloma - induced dermatofibroma in cattle following tuberculin testin. *New Zealand Vet. J.*, 2, 1, 44.
37. Jubb, K. V. F. , Kennedy, P. C. and Palmer, N. (1985) *Pathology of Domestic Animals*. 3rd ed., 1, pp. 506 - 508, Academic Press, Inc., London.
38. Kahrs, R. F. (1986) "Fibropapillomatosis" in *Viral Diseases of Cattle*, 3rd ed., pp 121-126, The Iowa State University Press, Ames, Iowa.
39. Kayaalp, S. O. (1990) *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. C. 3, 5. baskı, Feryal Matbacılık San. Ltd. Şt., Ankara
40. Klein, W. R. (1986) BCG immunotherapy in bovine ocular squamous cell carcinoma and equine sarcoid. Doctorate Thesis, Utrecht, The Netherlands.
41. Kumari, K. N., Choudhuri, P. C. and Krishnaswamy, S. (1987) Effect of levamisole on the immuno response of buffalo calves to rinderpest tissue culture vaccine. *Indian Vet. J.*, 64, 984 - 985.

42. Lancaster, W. D. and Olson, C. (1982) Animal papillomaviruses. *Mikrobiological Reviews*, 46, 2, 191 - 200.
43. Lee, K. P. and Olson, C. (1968) Response of calves to intravenous and repeated intradermal inoculation of bovine papilloma virus. *Am. J. Vet. Res.*, 29, 11, 2103 - 2112.
44. Lindholm, I., Murhphy, J., O'neil, B. W., Compo, M. S. and Jarrett, W. F. H. (1984) Papillomas of the teats and udder of cattle and their causal viruses. *Vet. Rec.*, 115, 574 -577.
45. MacEwen, E. G. and Helfan, S. C. (1993) Recent advances in the biologic therapy of cance. *Comp. Cont. Educ. Prac. Vet.*, 15, 7, 909 - 922.
46. Maharana, K. C. (1988) Treatment of warts in calves with autogenous vaccine. *Livestock Adviser.*, 13, 11.
47. Mayr, A. (1982) Paramunitat und Paramunisierung : Review - Artikel. *Zbl. Vet. Med. B.*, 29, 5-23.
48. Meischke, H. R. C. (1979) A survey of bovine teat papillamatosi. *Vet. Rec.*, 104, 28-31.
49. Misk, N. A., Nigam, J. C. and Rifat, J. F. (1984) Surgical management of squamous cell carcinoma and papillomatosis in cattle and sheep. *Vet. Med. Rev.*, 2, 144 - 152.
50. Mulcahy, G. and Quinn, P. J. (1986) A review of immunomodulators and their application in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 9, 119 - 139.
51. Nooruddin, M and Das J. G. (1984) Bovine cutaneous papillomatosis. *Agri - Practice*, 5, 10, 33.
52. Olson, C. (1963) Cutaneous papillomatosis in cattle and other animals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 108, 3, 1042-1052.

53. Olson, C. (1986) Papillomatosis in cattle, In : J. L. Howard, (ed.), Current Veterinary Therapy, Food Animal Practice, pp 624-625, W B Saunders Co., Philadelphia.
54. Olson, C., Gordon, D. E., Robl, M. L. and Lee, K. P. (1969) Oncogenicity of bovine papilloma virus. Arch Environ Health., 19, 827-837. 61.
55. Olson, C., Leudke, A. J. and Brobst, D. F. (1962) Incidence of bovine cutaneous papillomatosis in beef cattle. JAVMA, 140, 1, 50 - 52.
56. Olson, C. and Olson, R. O. (1985) Transmissible animal papillomas. Papillomaviruses molecular and clinical aspects, 279-297.
57. Olson, C., Olson, R. O. and Van Stelle, S. H. (1992) Variations of response of cattle to experimentally induced viral papillomatosis. JAVMA, 201, 1.
58. Olson, C., Robl, M. G. and Larson, L. L. (1968) Cutaneous and penile bovine fibropapillomatosis and its control. JAVMA., 153, 9, 1189-1194.63.
59. Olson, C., Segre, D. and Skidmore, L. V. (1954) Cutaneous papillomatosis (warts) of cattle. United States Livestock Sanitary Association Fifty-Eight Annual Meeting, pp. 219- 226, America.
60. Olson, C., Segre, D and Skidmore, L. V. (1959) Immunity to bovine cutaneous papillomatosis produced by vaccine homologous to the challenge agent. JAVMA, 135, 10, 499-502.
61. Olson, C., Segre, D. and Skidmore, L. V. (1960) Further observations on immunity to bovine cutaneous papillomatosis. Am. J. Vet. Res., 21, 81, 233 - 242.
62. Olson, C. and Skidmore, L. V. (1959) Therapy of experimentally produced bovine cutaneous papillomatosis with vaccines and excision. JAVMA, 135, 6, 339 - 343.

63. Olson, R. O., Olson, C. and Easterday, B. C. (1982) Papillomatosis of the bovine teat (mammary papilla). *Am. J. Vet. Res.*, 43, 12.
64. Rossenberger, G. (1978) Infektionkrankheiten in "Krankheiten des rindes" pp 691-694, Verlag Paul Parey, Stuttgart.
65. Saemen, W. E. (1987) Immunomodulation In : D. P. Stites at all, (eds.), *Basic and Clinical Immunology*, 6th. ed.,pp 228-237, Appleteen and lange, California.
66. Sağlam, M., Alkan, Z., Bilgili, H., Kaya, A., Baran, V. ve Kutsal, O. (1994) Evcil Karnivorların ağız boşluğu ve çevresindeki papillomatozis olgularının levamisol uygulamaları ile sağaltımı üzerinde klinik gözlemler. IV. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi, 16 - 18 haziran, Ürgüp, Nevşehir.
67. Samy, M. T. and Kadri, M. (1986) Teat fibropapillomaosis in a 16-month-old Friesian Heifer : Clinical Report. *Vet. Med. Rev.* 1, 93-96.
68. Scott, D. W. and Anderson, W. I. (1992) Bovine cutaneous neoplasms : Literature review and retrospective analysis of 62 cases (1978 to 1990). *Com. Cont. Educ. Prac. Vet.*, 14, 10, 1405-1419.
69. Siwicki, A. K. (1989) Immunostimulating influence of levamisole on nonspecific immunity in carp (*Cyprinus carpio*). *Developmental and Comparative Immunology*, 13, 87 - 91.
70. Ssenyonga, G. S. Z., Onapito, J. S., Situma, J. N. and Opyene, A. L. O. (1990) Therapeutic value of partial excision of lesions combined with administration of an autogenous vaccine during an episode of cutaneous papillomatosis in cattle of Uganda. *JAVMA*, 197, 6.
71. Stannard, A. A. and Pulley, L. T. (1978) Tumours of the skin and soft tissues. In : "Tumours in Domestic Animals." J. E. Moulton (ed.), 2nd ed., pp 38-42, University of California Press, London.

72. Strube, W., Kretzdorn, D., Grunmach, J., Bergle, R. D. und Thein, P. (1989) Wirksamkeit des paramunitaetsinducers Baypamun (PIND-ORF) zur prophylaxe und metephylaxe einer experimentellen infektion mit virus der infektiösen bovinen rhinotracheitis beim rind. Tierarztl. Prax., 17, 267-272.
73. Switala, M., Hebel, T., Wernieki, A., Dzimura, R. and Stradal, P. (1988) Profilactic effect of nitrogranulogen (chlormethine) given to pregnant cows before parturition; comparasion with levamisole. Medycyna. Weterynaryjna, 44, 239 - 241.
74. Winters, W. D. and Harris, S. C. (1982) Interferon induction in healty and tumour bearing dogs by well wallsof M. bovis, stral nBCG. Am. J. Vet. Res., 43, 1232-1235.

9. TEŞEKKÜR

Doktora programım süresince, yardımlarını gördüğüm, değerli hocam sayın Doç. Dr. Dursun Ali Dinç başta olmak üzere, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Reprodüksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalındaki sayın hocalarım Prof. Dr. Tefik Tekeli ve Yard. Doç. Dr. Mehmet Güler' e, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesinden ayrılmadan önce hem fakülte hem de doktora eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen değerli hocam, sayın Prof. Dr. Erol Alaçam' a, ayrıca birlikte ahenkli çalışma fırsatı veren Yard. Doç. Dr. Ahmet Semacan ve Araştırma Görevlisi Hüseyin Erdem' e, bilgilerinden yararlandığım sayın Doç. Dr. Osman Erganiş ve sayın Doç. Dr. Sibel Yavru' ya, örneklerin histopatolojik incelenmesinde yardımcı olan Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalına, materyal temininde ve çalışmalarım esnasında her türlü kolaylığı sağlayan Ortaca' da Serbest Veteriner Hekim olarak çalışan Kerim Kılıç' a, Aksaray' da Serbest Veteriner Hekim olarak çalışan Ali Sözer' e ve Kuyucak' ta Serbest Veteriner Hekim olarak çalışan Süleyman Özay' a içtenlikle teşekkür ederim.

10. ÖZGEÇMİŞ

1968 yılında Konya' nın Derbent ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Aydın' ın Kuyucak ilçesinde tamamladım. 1985 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesine girdim. 1990 yılında mezun olduktan sonra, aynı yıl Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Reprodüksiyon Hastalıkları Bilim Dalının açmış olduğu doktora sınavını kazandım. 1991 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Reprodüksiyon Hastalıkları Bilim Dalına Araştırma Görevlisi olarak girdim. Ekim 1990 dan beri S. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünde doktora eğitimimi sürdürmekteyim. Evliyim.