

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLAR (VETERİNER)
ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN JERSEY IRKI BUZAĞILARDA, E VİTAMİNİ
VE LEVAMİZOL'ÜN BAĞIŞIKLIK ÜZERİNDEKİ
İMMUNMODÜLATÖR ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Vet.Hek.Didem PEKMEZCİ

**Samsun
Şubat-2008**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLAR (VETERİNER)
ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN JERSEY IRKI BUZAĞILARDA, E VİTAMİNİ
VE LEVAMİZOL'ÜN BAĞIŞIKLIK ÜZERİNDEKİ
İMMUNMODÜLATÖR ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Vet.Hek.Didem PEKMEZCİ

Danışman: Yrd.Doç.Dr. Duygu ÇAKIROĞLU

**Samsun
Şubat-2008**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLAR (Veteriner) Programında
DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye : Prof.Dr. Yakup AKGÜL (Yüzüncü Yıl Üniversitesi)

Üye : Prof.Dr. Ö. Hakan MUĞLALI (Ondokuz Mayıs Üniversitesi).....

Üye : Prof.Dr. Nurcan ÇETİNKAYA (Ondokuz Mayıs Üniversitesi).....

Üye : Yrd.Doç.Dr. Yücel MERAL (Ondokuz Mayıs Üniversitesi).....

Üye : Yrd.Doç.Dr. Duygu ÇAKIROĞLU (Danışman) (Ondokuz Mayıs Üniversitesi)....

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurul'unca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından
uygun görülmüştür.

Prof.Dr.Süleyman ÇELİK
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Çok sevdiğim bu meslekte, daha öğrencilik yıllarımda engin bilgileri ve bizlere şevk verip daima yol gösteren tutumlarıyla, İç Hastalıklarına olan ilgimin kaynağı olan Sayın Hocam Prof.Dr. Nilüfer AYTUĞ ve değerli abim, Sayın Hocam Doç.Dr. Sezgin ŞENTÜRK'e, yetişmemde büyük emeği olan ilk danışmanım Sayın Hocam Prof.Dr. Mehmet ŞAHAL ile örnek aldığım değerli Hocam Sayın Prof.Dr. Arif KURTDEDE'ye, tez çalışmamın planlaması ve yürütülmesi süresince bana yol gösteren danışmanım, tez yöneticim, bana ailem kadar yakın olan Sayın Hocam Yrd.Doç.Dr. Duygu ÇAKIROĞLU'na, bana bilgileri ile yol gösteren, sadece doktoram ile sınırlı kalmayıp her zaman yardım ve desteklerini hissettiğim ve huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan Anabilim dalı başkanımız Sayın Hocam Yrd.Doç.Dr. Yücel MERAL'e, bilimsel katkılarından dolayı kurucu dekanımız Sayın Hocam Prof.Dr. Ömer Hakan MUĞLALI'ya, doktora tezimin istatistikî analizlerini yapan, bilimsel destek ve yardımlarının yanısıra her konuda desteğini hissettiğim değerli ablam Sayın Yrd.Doç.Dr. Filiz AKDAĞ'a, doktora tezimin analizlerinden, ELISA çalışmalarını Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Su Ürünleri ve Hastalıkları Anabilim dalı Laboratuvarlarında yapan Sayın Yrd.Doç.Dr. Ertan Emek ONUK'a, doktora ve tez çalışmalarım süresince desteğini esirgemeyen çok sevgili bölüm arkadaşım Sayın Araş. Gör. Güvenç GÖKALP'e, tez çalışmamı TİGEM KARAKÖY İŞLETMELERİ'nde gerçekleştirmeme imkan tanıyan TİGEM Genel Müdürlüğü'ne ve çalışmam boyunca desteklerini esirgemeyen TİGEM Sultansuyu İşletmesi Müdürü Sayın Dr. Ahmet ÇIRA'ya, çalışma örneklerinin toplanmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Vet.Hek. Adem USTA ve güler yüzleri ile yardımseverliklerini esirgemeyen tüm TİGEM KARAKÖY İŞLETMELERİ personeline,

Maddi ve özellikle manevi desteklerini sürekli yanımda hissettiğim *Canım Ailem* ve sadece tez çalışmam boyunca değil beni her zaman destekleyen, arkamda olan çok değerli hayat arkadaşım, *Canım Eşim Gökmen Zafer PEKMEZCİ'ye*,

En derin duygularıyla teşekkür ederim.

ÖZET**YENİDOĞAN JERSEY IRKI BUZAĞILARDA, E VİTAMİNİ VE
LEVAMİZOL'ÜN BAĞIŞIKLIK ÜZERİNDEKİ İMMUNMODÜLATÖR
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI****Vet.Hek. Didem PEKMEZCİ, Doktora Tezi****Ondokuz Mayıs Üniversitesi Samsun, Şubat-2008**

Bu çalışmanın amacı, E vitamini ve Levamizol kullanımının, buzağılarda immun sistem üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır.

Çalışmanın materyalini her iki cinsiyetten, 30 adet klinik olarak sağlıklı kabul edilen Jersey buzağı oluşturdu. Yavrular onarlı üç eşit gruba bölünerek, birinci grup kontrol grubu, ikinci grup levamizol, üçüncü grup ise E vitamini uygulanacak grup olarak belirlendi.

Kontrol grubundaki buzağılara doğumu takiben ve doğumdan sonraki 7. ve 14. günlerde, plasebo amacıyla 13,3 ml izotonik sodyum klorür solüsyonu (% 0,9 NaCl), her iki arka bacağa eşit miktarda i.m. (kas içi) yolla uygulandı. İkinci gruptaki buzağılara doğumu takiben ve doğumdan sonraki 7. ve 14. günlerde 3 mg/kg levamizol HCl i.m. yolla verildi. Üçüncü gruptaki buzağılara ise, yine doğumu takiben ve doğumdan sonraki 7. ve 14. günlerde 2000 IU dl- α tokoferol aynı bölgeden i.m. yoldan uygulandı.

Tüm buzağılardan doğumu takiben, kolostrum alımının hemen öncesinde ve sonraki 1., 8., 15. ve 22. günlerde kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı, serum total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, kortizol seviyeleri ile serum ve anneden alınan kolostrum örneklerinde immunglobulin düzeyleri belirlendi.

Ortalama serum IgM seviyeleri açısından, 22. günde levamizol grubunda kontrol grubuna oranla istatistikî olarak belirgin bir yükseklik ($p<0.05$) gözlemlendi. Levamizol grubunun ortalama serum IgG düzeylerinde 1., 8., 15. ve 22. günlerde, kontrol grubuna oranla belirgin bir yükseliş ($p<0.05$) tespit edildi. Kan sayımı sonuçları kontrol grubuyla kıyaslandığında levamizol grubunun 15. gün MONO değerinin kontrol grubuna göre ($p<0.05$) yüksek, 1. gün MCV değerinin düşük ($p<0.05$) olduğu, E vitamini grubuna kıyasla ise 22. gün PDWc değerinin ($p<0.05$) yüksek olduğu tespit

edildi. Levamizol grubunun 22. günde, serum LDL seviyesinin kontrol grubuna göre ($p<0.05$) düşük, serum kortizol seviyesinin ise ($p<0.05$) yüksek olduğu tespit edildi.

E vitamini uygulanan grubun 22. gündeki ortalama serum IgM seviyesinde, kontrol grubuna göre istatistikî açıdan önemli bir yükseliş ($p<0.05$) belirlendi. E vitamini grubu ortalama serum IgG seviyelerinin, 1., 8., 15. ve 22. günlerde kontrol grubuna göre yüksek ($p<0.05$), ayrıca 22. gün MONO%'sinin, kontrol grubuna göre yüksek ($p<0.05$) olup, MCH, PDWc değerlerinin 1. günde kontrol grubuna göre ve 22. günde levamizol grubuna göre düşük olduğu ($p<0.05$) belirlendi. Total kolesterol seviyesi 1. günde kontrol grubuna göre istatistikî açıdan belirgin derecede bir yükseliş ($p<0.05$) gösterdi.

Sonuç olarak levamizol ve E vitamini uygulamalarının buzağılarda immunglobulin seviyeleri üzerinde stimulan etki gösterdiği, bu nedenle Türkiye'de çok sık görülen ve önemli ekonomik kayıplara neden olan neonatal dönem enfeksiyonlarına karşı buzağuların pasif immun yanıtlarında artış oluşturabileceği kanısına varıldı.

ABSTRACT**INVESTIGATION OF IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF LEVAMISOLE
AND VITAMIN E ON IMMUNITY IN NEWBORN JERSEY CALVES****Vet.Hek.Didem PEKMEZCİ, Ph.D. Thesis****University of Ondokuz Mayıs Samsun, February-2008**

The aim of this study was to investigate the effects of vitamin E and levamisole on the immune system of calves.

The animal material of the study was composed of 30 clinically healthy Jersey cows from both sexes. Calves were divided equally to three groups, forming a control, levamisole and vitamin E supplemented group.

The control group was administered 13,3 ml isotonic saline solution (0,9% NaCl) equally to both legs via i.m. route, following the delivery and on days 7 and 14, with placebo purposes. The second group was received 3 mg/kg levamisole HCl intramuscularly, following the delivery and on days 7 and 14. The third group was given 2000 IU dl- α tocopherole intramuscularly, again following the delivery and on days 7 and 14.

Blood samples were collected from all the calves, just before and after colostrum intake and on days 1, 8, 15 and 22. Whole blood counts, serum total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride, cortisol values and immunoglobulin levels of the colostrum and serum, were determined.

Average serum IgM levels of the levamisole group were statistically higher ($p<0.05$) than that of the control group on day 22. Average serum IgG levels of the levamisole group revealed a significant elevation ($p<0.05$), compared to the control group on days 1, 8, 15 and 22. When compared with the control group, 15th day MONO value of the levamisole group was higher ($p<0.05$), and first day MCV value was lower ($p<0.05$), where compared with the vitamin E group, 22nd day PDWc value was determined to be higher ($p<0.05$). On day 22, serum LDL level of the levamisole group was lower ($p<0.05$) and serum cortisol level was higher ($p<0.05$) than the control group.

Average serum IgM levels of the vitamin E group on day 22 were statistically higher ($p<0.05$) than that of the control group. Average serum IgG levels of the vitamin E group revealed a significant elevation ($p<0.05$) compared to the control group on days 1, 8, 15 and 22. Also 22nd day MONO% was higher ($p<0.05$) than the control group, where MCH, PDWc values on day 1 was lower ($p<0.05$) than that of the control group and that of the levamisole group on day 22. Total cholesterol level displayed a significant increase ($p<0.05$) compared to the control group on day 1.

In conclusion, the observed stimulant effects of levamisole and vitamin E applications on the immunoglobulin levels of calves in this study, supports the administration of these agents in improving the passive immune responses of calves against the neonatal period infections, which in Turkey, are encountered frequently and results with major economical losses.

SİMGELER VE KISALTMALAR

±	Artı eksi
<	Küçük
α	Alfa
Ig	İmmunglobülin
IgG	İmmunglobülin G
IgM	İmmunglobülin M
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
PG	Prostoglandin
IL-1	İnterleukin
%	Yüzde
i.m	İntra muskular
TİGEM	Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğü
BCR	B hücre antijen reseptörü
BLV	Bovine leukemia virus

IBR	Infectious Bovine Rhinotracheitis
VD-MD	Viral Diarrhoea and Mucosal Disease
nm	Nanometre
IU	International Unit
kg	Kilogram
g	Gram
mg	Miligram
ug	Mikrogram
dl	Desilitre
ml	Mililitre
WBC	Lökosit
LYM	Lenfosit
MONO	Monosit
GRA	Granülosit
LY%	Lenfosit yüzdesi
MONO%	Monosit yüzdesi

GR%	Granülosit yüzdesi
RBC	Eritrosit
HGB	Hemoglobin
HCT	Hematokrit
MCV	Ortalama korpüsküler hacim
MCH	Ortalama korpüsküler hemoglobin miktarı
MCHC	Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu
RDWc	Eritrosit dağılım genişliği
PLT	Trombosit
PCT	Trombokrit
MPV	Ortalama Trombosit Hacim
PDWc	Trombosit Dağılım Genişliği
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
İÇİNDEKİLER	xi
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Buzağılarda İmmun Sistem	3
2.2 Sığırlarda Selüler İmmun Yanıt	6
2.3 Sığırlarda Humoral İmmun Yanıt	6
2.4 Sığır İmmunglobulinleri	7
2.4.1 İmmunglobulin G (IgG)	8
2.4.2 İmmunglobulin M (IgM)	9
2.4.3 İmmunglobulin A (IgA)	10
2.4.4 İmmunglobulin E (IgE)	10
2.5 İmmunmodülasyon	10
2.5.1 Levamizol	12
2.5.2 Vitamin E	15
3 MATERYAL METOD	22
3.1 Hayvan Materyali	22
3.2 Grupların Oluşturulması ve İlaç Uygulamalarının Yapılması	22
3.3 Çalışma Materyalinin Toplanması ve Değerlendirilmesi	23
3.3.1 Kolostrum ve Kan Örneklerinin Analizi	23
3.3.2 İstatistik Değerlendirmeler	25
4 BULGULAR	26
5 TARTIŞMA	42
6 SONUÇ	55
KAYNAKLAR	57
ÖZGEÇMİŞ	

1 GİRİŞ

Ülkemizde büyük baş hayvan yetiştiriciliğinde, başlıca ekonomik kayıp nedenlerinden biri neonatal buzağı ölümleridir. Buzağuların neonatal dönemde enfeksiyonlara karşı direnci pek çok hayvan türüne göre oldukça azdır (Roy, 1980; Bryson ve ark., 1987). Ruminantlarda plasentanın kalın yapısı immunglobulinlerin (Ig) anneden yavruya geçişini engeller (Arguello ve ark., 2005). Bunun sonucu olarak buzağular hipogammaglobulinemik doğarlar (Logan, 1996). Neonatal ruminantlarda bağışıklığın yetersiz olması, enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırarak, hastalık ve ölümlere neden olmaktadır (Kohn ve ark., 1989; Arda, 1994).

Buzağular kendi immunglobulinlerini yaklaşık 10 günlük yaşta üretmeye başlar ve 8. hafta sonunda normal serum immunglobulin seviyelerine ulaşırlar (Rick, 2005). Yavru bağışıklığı oluşturan ilk immunglobulinleri anneden alınan kolostrumla kazanır. Bu durumda, kolostrumun kaliteli olması, yavruya pasif transfer yetmezlik olmaması ve yavrunun barsaklarının bu immunglobulinleri en iyi şekilde absorbe etmesi hayati önem taşımaktadır (Courtney ve ark., 2000). Yeterince güçlü bir bağışıklık sistemine sahip olmayan bir canlıda, hastalık oluşumunun kolay olacağı ve oluşan hastalığın tahribatının da şiddetli olacağı aşikârdır. Güçlü bir bağışıklık sistemine sahip buzağıda, temiz ve uygun çevre şartları ile iyi beslenmenin de yardımıyla, hastalık insidensi çok düşecek, ölüm oranı ise daha da düşük seyredecektir. Buzağı ölümlerinin, kandaki antikor miktarı ile yakın ilişkisi olması ve gebe ineklerin kanındaki antikor seviyelerinin kolostruma geçen antikor miktarını belirlemesinden dolayı, annenin bağışıklık durumu yavru açısından büyük önem taşımaktadır (Eisenhauer ve ark., 1984; LeBlanc ve ark., 1992; Tizard, 1992; Arda, 1994; Arthington ve ark., 2000).

Buzağı ölümlerinin nedenleri arasında, öncelikle ishaller ve solunum sistemi hastalıkları gelmektedir. Neonatal buzağuların en çok etkilendikleri patojenler arasında bakteriyel (*E.coli*, *Salmonella spp.*, *Clostridium perfringens* tip A, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni*), viral (Rotavirus, Coronavirus, IBR, VD-MD, Parvovirus, Adenovirus, Reovirus) ve protozoal (*Cryptosporidia spp.*) etkenler yer almaktadır (Coles, 1986; Blood ve Radostits, 1989).

Buzağlarda optimum bağışıklık seviyesine ulaşmak koruyucu hekimlik açısından öncelikli hedeflerden biridir. Bunun ilk şartı buzağının kaliteli kolostrum ile gerekli düzeyde beslenmesidir. Bundan sonra uygun barınak koşullarının sağlanması ve stres faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Daha sonraki aşamalarda, immun sistemi uyaran bazı supplementlerin kullanılması koruyucu hekimlik açısından endike olabilmektedir (Blecha, 1988).

Bu tez çalışmasının amacı, buzağı ölümlerinin azaltılması ve immun sistemin daha güçlü hale getirilmesi için yeni doğan buzağlarda E vitamini ve levamizol kullanılması ve bunların immun sistem üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Buzağılarda İmmun Sistem

Plasentanın tipi ve yapısı hayvan türlerine göre büyük farklılıklar göstermektedir. Prenatal dönemde plasentadan yavruya antikor geçebilmesi, plasentanın tipi ve yapısı ile doğrudan ilişkilidir. Sindesmokorial plaseenta tipine sahip ruminantlarda prenatal dönemde fötusa antikor aktarılmadığından buzağılar agamaglobulinemik veya hipogamaglobulinemik olarak doğmakta, gerekli antikorları kolostrum ve daha az olarak da sütle doğumdan sonra almaktadırlar (Arda, 1994). Bir başka deyişle, buzağılarda pasif immunité oluşması için kolostral immunglobulinlerin absorpsiyonu gereklidir (Zarrili ve ark., 2003).

Kolostrum, buzağılara neonatal dönemde spesifik patojenlere karşı bağışıklık kazanmaları için maternal immunglobulinleri sağlamanın yanı sıra (Wallace ve ark., 2006), besinleri, vitaminleri, mineralleri, enerji ve proteinleri de içeren önemli bir kaynaktır.

Anneden yeni doğan buzağıya immunglobulinlerin aktarımı “Pasif transfer” olarak tanımlanır ve yeni doğanların enfeksiyöz hastalıklardan korunmaları açısından oldukça önemlidir (Weaver ve ark., 2000). Pasif transferi etkileyen en önemli faktörler arasında kolostral immunglobulinler, ilk beslenme yaşı ve alınan immunglobulinlerin miktarı yer almaktadır (Abel ve Quigley, 1993).

Bağışıklık sistemi, vücudu dışarıdan gelen biyolojik etkilere karşı koruyan, özelleşmiş hücreler ve organlardan oluşmuş bir sistemdir. Normal şartlar altında, bağışıklık sistemi vücudu bakterilere ve viral enfeksiyonlara karşı korur, kanser hücreleri ve yabancı maddeleri yok eder. Eğer bağışıklık sistemi zayıflarsa, vücudun korunma yeteneği de zayıflar ve patojenler vücutta rahatça gelişebilirler. Sistem aynı zamanda tümör hücrelerini de gözetim altında tutar ve bağışıklığın baskılanması hastalık riskini yükseltir. İmmun yanıt, “immun sistem hücrelerinin, antijen ile özel etkileşimi sonucu ortaya çıkardığı tüm olağanüstü yapı” olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımla, immun yanıtın en önemli özellikleri üzerinde durulmaktadır. Yani yabancı bir antijenin mevcudiyetine verilmiş özel bir yanıt ve son yıllarda daha iyi anlaşılmaya

başlanılan “özel organların verdiği yanıt” bu özellikler arasında sayılmaktadır (Wilkie, 1974).

Lenfositler, kanda veya bağışıklık sisteminin doku ve organlarında (lenf bezi, dalak, timus gibi) bulunan, yangısal olayların olduğu bölgelere göç etme kabiliyetindeki immun sistemin temel bileşeni sayılan hücrelerdir. Bunlar iki alt gruba ayrılırlar; T lenfositler “selüler immun yanıtta” sorumlu iken, B lenfositler “humoral immun yanıtta” sorumludurlar. Antijen ya da antijenlerle yakın ilişkili olan gruplar için, ayrılmış ya da klonlanmış lenfosit popülasyonları bulunmaktadır (Burnet ve Ferner, 1949). İmmun sistem ile organlarının tümünde lenfosit vardır. Bu organlar primer ve sekonder olmak üzere iki düzen içerisinde bulunmaktadır. Kuşlarda “Timüs ve Bursa fabrisiyus”, memelilerde ise yine “Timüs ve kemik iliğini” içeren primer organların, immun sistemi kontrol ve düzenleyici fonksiyonları bulunmaktadır (Abdou ve Abdou, 1972). Sekonder lenfoid organlar ise lenf nodülleri, dalak, kemik iliği, hemolenf nodülleri, sindirim kanalındaki epitel örtüsü altında bulunan lenfoid dokuları kapsar. Bunların en önemli görevleri immun yanıtın oluşumu için ortam hazırlamak, vücuda giren antijenleri yakalamak ve bunlara karşı immun yanıt oluşturmaktır (Diker, 1998).

Primer ve sekonder organlar arasındaki ilişki sayesinde, primer organlardan bağımsız lenfositlerin sekonder organlara immünolojik açıdan “fonksiyon hücreleri” olarak geçişleri düzenlenmektedir. Yani lenfositler primer lenfoid dokularda farklılaştıktan sonra çoğalmak üzere sekonder lenfoid dokulara göç ederler ve özel (spesifik) bağışıklık cevaplarını sekonder lenfoid dokulardan verirler. Primitif ilik stem hücreleri, timüs veya bursa fabrisiyusta dolaşan lenfositlerin blast haline ya da bölünerek yeni yavru hücrelerine dönüşümleri ile primer organları terk ederek sekonder organlara lokalize olup, olgun immun bileşen lenfositleri olarak immun yanıtta görev alabilmeleri için, lenfositlere olanak sağlar (Wilkie, 1974).

T ve B lenfositler, lenf dokusunda karakteristik bir dağılım gösterirler. Lenf bezlerinin lenf foliküllerini içeren dış kortekslerinde ve lenf bezlerinin medulla kordlarında antikör sentezi ile görevli olan B-lenfositler yer almaktadır. İstmus bağımlı parakortikal alan ve derin kortikal bölgelerde ise aktif hücresel yanıtta yer alan lenfositler yer almaktadır. Benzer ilişkiler dalaktaki lenf folikülleri ile kırmızı pulp

arasında da mevcut olup, bu bölgede B-lenfositler yer almakta iken, diğer foliküllerden farklı olarak beyaz pulp ise timüs bağımlı olmaktadır. Genel olarak, timik kökenli veya T-lenfositler hücresele immun yanıtta görev alırlarken, bursa ya da kemik iliği kökenli lenfositler (B-lenfositler) ise humoral immun yanıtta sorumludurlar (Wilkie, 1974).

T-lenfositler, antikor sentezlemezler ancak, antijen ile karşı karşıya kaldıklarında “lenfokinler” olarak bilinen faktörleri serbest bırakırlar. T hücre aktiviteleri sonucunda, tümör hücreleri, intraselüler bakteri, mantar ve virüsleri içeren intraselüler parazitler, doku graft veya hücreleri gibi hedef hücreler yıkımlanır (Burton ve Kehrlı, 1996).

Memelilerde kemik iliğinde farklılaşmamış çok yönlü potansiyele sahip kök ana hücrelerinin varlığı kabul edilmektedir (Edelman, 1973). Kemik iliğinden köken alan B lenfositlerin farklılaşmasıyla plazma hücreleri oluşur. Antikorlar plazma hücreleri tarafından sentezlenirler (Chone ve Milstein, 1967; Kerhli ve ark., 1991; Akan, 1992) ve bakteriyel aglütinasyon, komplement fiksasyon, virüs nötralizasyon, presipitasyon ve opsonizasyonu içeren birçok serolojik reaksiyon ile tespit edilebilirler. Ayrıca, indirekt fluoresans antikor testleri, direkt antikora bağı antijenleri sayılan diğer teknikleri gerektirmeden, kolaylıkla, hızlı ve minimal masrafla tespit etmektedir (Wilkie, 1974). Bunun dışında, radyoizotopik teknikler halen araştırılmakla birlikte, ileride şüphesiz büyük başarı ile kullanıma gireceklerdir (Hutchinson ve Ziegler, 1972).

Hücresele immun yanıt ise henüz test edilememektedir. İn vivo, tüberkülin enjeksiyonlarını takiben gecikmiş deri reaksiyonları hücresele immun yanıtı ölçmede kullanılmaktadır ancak, bunlar tek başlarına, hastalığın ya da bağışıklığın gidişatı için gerekli olan tespiti tam olarak yapamazlar. Makrofaj göç inhibisyon ve lenfosit dönüşüm testleri, günümüzde hücresele bağışıklığın in vitro olarak değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Kashiwazaki ve ark., 1985; Bourry ve Poutrel, 1997).

2.2 Sığırlarda Selüler İmmun Yanıt

Lokal immün yanıtta antikorlar, en iyi lokal immünite ya da enfeksiyon ile stimüle edilirler. Her ne kadar duyarlı lenfositlerin birçok viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda ve aynı zamanda solunum sistemi kanalında var olmalarından dolayı gine domuzu ve köpek serumlarında koruyucu etkileri ortaya konulmuş olsa da, bütün türlerde selüler ya da hücrel immün yanıt üzerine yapılan çalışmalar humoral sisteme kıyasla oldukça geride kalmıştır (Henney ve Waldman, 1970; Waldman ve ark., 1970; 1972; Kaltreider ve Salmon, 1973; Nash ve Holle, 1973).

2.3 Sığırlarda Humoral İmmun Yanıt

Sığırlarda humoral immün yanıt ya da antikor sentezi, uygun miktarlarda antijenik materyalin parenteral olarak uygulanması sonucunda uyarılarak, yaklaşık beş gün sonrasında oluşmaktadır. Bu süre sonunda serumda antikor tespit edilebilir ve giderek artarak, dört ile beş hafta arasında pik seviyeye ulaşır. Antijenik uyarmı azaldığı takdirde, antikor miktarı giderek düşer ya da tespit edilemeyecek düzeylere kadar iner. Antijene karşı alınan ilk yanıt, primer immün yanıtıdır. İkinci bir antijen enjeksiyonu, daha kısa süren antikor sentezi ile sonuçlanır. Bu sekonder yanıtta, primer yanıtta elde edilen maksimum titreye kıyasla daha yüksek bir maksimum titreye ulaşılır. Primer yanıtta antikor üretim miktarına kıyasla daha fazla üretim olmasından dolayı, titre sekonder yanıtta daha uzun süre ve yüksek miktarlarda bulunur. Sekonder immün yanıt, immunolojik hafızanın ortaya konulmasıdır. Antijenle ilk etkileşime giren küçük lenfosit popülasyonunda artış olmasıyla sonuçlanır. İmmunolojik hafıza yıllarca devam edebilir ancak, aktif immün yanıt sadece antijen mevcudiyetinde devam eder. Kazanılan özel bağışıklığın hayati önemi, evrimin sürdüğü beş yüz milyon yıldan beri devam etmektedir ve hem enfeksiyöz hem de neoplastik hastalıklar genetik olarak aktarıldığı gibi, bunlar immün yanıtta yetersizlik ile de ilişkilidir (Kerhli ve ark., 1991).

Yukarıda tanımlanan immün yanıt, ideal olan immün yanıtıdır. Antijen dozunu etkileyerek, primer yanıtta antikor sentezi ve hafızayı şekillendirmeksizin immunolojik hafızayı uyarmak mümkündür (Sterzl, 1969).

2.4 Sığır İmmunglobulinleri

Antikor fonksiyon özelliği olan proteinler, immunglobulinler olarak bilinmektedir. Bu heterojenik grup, fizyokimyasal, antijenik ve biyolojik özellikleri değişen birçok farklı sınıf ve alt sınıfı kapsayan molekülerden oluşmaktadır. Bilinen beş çeşit sığır immunglobulini bulunmaktadır; IG₁, IgG₂, IgM, IgA ve IgE (Hammer ve ark., 1971; Duncan ve ark., 1972).

İmmunglobulinler, humoral immüniteden sorumlu glikoprotein yapısındaki moleküllerdir (Gülmezoğlu ve Ergüven, 1983) ve %3–12 oranında karbonhidrat içerirler. Antikorların yapısında bulunan karbonhidrat moleküllerinin, genellikle B hücrelerinden antikor salınmasını kolaylaştırarak, antikorun çözünürlüğünü artırmak ve antikoru parçalanmaktan korumak gibi işlevleri vardır (Yücel, 2003).

Antikorlar B hücresinin yüzeyine bağlı olarak veya vücut sıvılarında serbest halde bulunabilirler. Çoğunlukla plazmada, daha az oranda da dokular ve hücreler arası sıvılarda bulunurlar. Kan ve plazma pıhtılaştığında ise serumda bulunurlar. Serumda bulunan proteinlerin %20-25'ini antikorlar oluştururlar (Gülmezoğlu ve Ergüven, 1983).

Sığır ırkları arasında immunglobulinler açısından farklılıklar bulunmaktadır. İsviçre esmerlerinin buzağlarında, belirli antijenlere karşı antikor sentez edebilme yeteneğinin oldukça gelişmiş olduğu rapor edilmiştir (Schultz ve ark., 1971). Danimarka kırmızılarında oluşan pirojenik enfeksiyonlara karşı, artan hassasiyet ile ilişkili olarak belirgin bir IgG₂ yetersizliği bulunmaktadır (Nansen, 1972). Jersey ırkı ineklerin kolostrumunda bulunan yüksek immunglobulin muhteviyatı nedeniyle bu ırkın buzağlarında, kolostrumun sindirimini takiben Holstein buzağılara kıyasla daha yüksek serum immunglobulin seviyesi bulunmaktadır (Tennant ve ark., 1969).

IgM, bakteriyel aglütinasyonda, komplement fiksasyonu ve opsonizasyonda etkili büyük molekülü bir immunglobulindir (Pike, 1967). Gram negatif bakterilere karşı üretilen antikor sınıfı olup, kolostrumda, serumda bulunan miktarın yaklaşık iki katı oranında bulunmaktadır (Butler ve ark., 1972; Duncan ve ark., 1972). IgM'in büyük

moleküler yapısından dolayı, IgG'ye göre intravasküler alan varlığı daha sınırlıdır (Waldman, 1969; Husband ve ark., 1972).

Yoğunlaştırılmış sığır IgM'lerin, buzağı septisemilerinde yoğunlaştırılmış IgG'lere göre daha etkili olduğu görülmekle birlikte, immunglobulinlerin yalnız başlarına yoğunlaştırılarak kullanılmaları, kombine olarak kullanımları kadar etkili olmamaktadır (Logan ve Penhale, 1971).

2.4.1 İmmunglobulin G (IgG)

IgG kanda en yüksek konsantrasyonda (%70-80) bulunan immunglobulin sınıfıdır. İki ağır ve iki hafif zincirden oluşmuş tipik monomer yapısındadır. Ağır zincir gama tipinde, hafif zincir kappa veya lambda tipindedir. IgG'nin alt sınıfları vardır ve kandaki IgG konsantrasyonu bu alt sınıfların toplamından oluşur. IgG alt sınıflarının sayısı, hayvan türlerine göre farklılık gösterir (Diker, 1998).

IgG₁ ve IgG₂ immunglobulinler sığır serumu için oldukça önemlidirler (Duncan ve ark., 1972). Bunlar hiperimmunize olmuş hayvanların serumlarında yüksek miktarlarda olup, kan vasküler alanı ile sınırlı kalmazlar ve intersitisyel sıvılara geçebilme özelliğine sahiptirler. Sığır kolosturumunda IgG₁, diğer immunglobulin sınıflarına kıyasla oldukça fazla miktarda bulunur (Mach ve Pahud, 1971). IgG, virus nötralizasyonu, toksin nötralizasyonu, bakteriyel aglütinasyon ve opsonizasyonu ile ilişkili bir immunglobulindir. Sadece IgG, komplementi fikse edebilir ve IgG₂'ye göre bakteriyel lizis ve opsonizasyonunda daha aktiftir (Beer ve ark., 1974).

IgG dalak, lenf nodülleri ve kemik iliğindeki plazma hücreleri tarafından üretilir ve salgılanır. En küçük immunglobulin sınıfı olduğundan, damarlardan diğer sınıflara göre daha kolay geçer. Bu nedenle doku sıvılarındaki ve bazı mukozal yüzeylerdeki bağışıklık olaylarına katılır. IgG'nin en önemli fonksiyonları, mikroorganizmaları etkisiz hale getirmesi ve toksinleri nötralize etmesidir. IgG spesifik antijenlerine iki antijen bağlama ucu ile (bivalent) kolayca bağlanır. Mikrobiyel yüzeylere bağlandığında, mikroorganizmaların kümelenip hareketsizleşmesine (aglütasyon), opsonizasyonuna (fagositozu kolaylaştırır), sitotoksik hücreler tarafından parçalanmasına ve komplement vasıtasıyla lizisine (komplement aktivasyonu) neden

olabilir (Diker, 1998). Sadece IgG₁ komplemanı fiske edebilir yani bakteriyel lizis ve nötralizasyonda IgG₂'den daha aktif bir role sahiptir (Beh, 1973).

Mikrobiyel toksinlere veya diğer eriyebilir antijenlere bağlanarak, bunları nötralize eder ve vücuttan hızla uzaklaştırılmalarını sağlar. Bu fonksiyonlarını, başta kan olmak üzere, diğer doku sıvılarında ve bazı mukozal yüzeylerde (ruminantlarda) gerçekleştirilebilir. Bir immün yanıt sırasında, tüm IgG alt sınıflarının oluşma potansiyeli olmasına rağmen, genellikle daha çok belli bir antijene karşı belli bir IgG alt sınıfı oluşur. IgG en yoğun olarak sekonder immün yanıt sırasında üretilir (Diker, 1998).

2.4.2 İmmunglobulin M (IgM)

IgM kanda ikinci yüksek konsantrasyonda (%5-15) bulunan immunglobulin sınıfıdır. İki ağır ve iki hafif zincirden oluşmuş monomer yapıdaki IgM, sadece B hücreleri üzerinde "B hücre antijen reseptörü" (BCR) olarak bulunur ve ortama salınmaz. Ağır zinciri mü tipinde, hafif zinciri kappa veya lambda tipindedir. IgM kanda, 5 IgM monomerin birleşmesinden oluşan pentamer şeklinde bulunur. Pentametik IgM, dalak, lenf nodülleri ve kemik iliğindeki plazma hücreleri tarafından üretilir ve salgılanır. En büyük immunglobulin sınıfı olduğu için damarlardan kolay geçemez. Bu nedenle doku sıvılarındaki ve mukozal yüzeylerdeki bağışıklık olaylarına çok az katılır, başlıca çalışma alanı kandır. IgM'in fonksiyonları IgG'ye benzer (Diker, 1998).

IgM büyük moleküler yapısından dolayı, bakteriyel aglütasyon, opsonizasyon, ve komplement aktivasyon ve nötralizasyonda daha az miktarda üretilmesine rağmen, IgG'ye göre daha etkilidir (Hurley ve ark., 1990; Diker, 1998). Gram negatif bakterilere karşı antikor oluşturma eğilimleri vardır. Bu sınıf immunglobulin kolostrumda serum seviyesinin yaklaşık iki katı kadar olmaktadır (Butler ve ark., 1972; Duncan ve ark., 1972). IgM primer immün yanıt sırasında ilk oluşturulan immunglobulin sınıfıdır. En yüksek konsantrasyonuna, primer immün yanıt sırasında ulaşır. Sekonder immün yanıtta IgM'in yerini IgG alır. Ancak proteinler dışındaki bazı antijenlere karşı sadece IgM sınıfı antikorlar üretilir (Diker, 1998).

2.4.3 İmmunglobulin A (IgA)

IgA birçok türde, solunum kanallarının viral enfeksiyonlarından korunmada oldukça önemi olan ve tüm sekresyonlarda olmasa bile baskın olan immunglobulin sınıfıdır. İntestinal kanaldaki bakteriyel koruyuculuğu ise insanlarda olduğu gibi, proteolitik enzimlere karşı dirençli olması sayesinde kendi konsantrasyonlarındaki azalmayı engelleyerek gerçekleştirmektedir. IgA opsonizasyonda ve komplement fikzasyonda rol almadığı halde (Ziparsky ve ark., 1973), *E. coli* ve tüm bakterilerin patojenitesinde önemi olan, epiteliyal yüzeylere bakteriyel hücrelerin yakın temasını engellemek suretiyle gerçekleştirmektedir (Williams ve Gibbons, 1972).

2.4.4 İmmunglobulin E (IgE)

IgE kanda en düşük konsantrasyonda bulunan immunglobulin sınıfıdır. IgE vücut yüzeylerinde bulunan lenfoid dokulardaki plazma hücreleri tarafından üretilir ve salgınır. Çok düşük konsantrasyonlarda bulunduğu için, diğer immunglobulin sınıflarının yürüttüğü antimikrobiyal görevleri etkili bir şekilde yürütemez. Zaten komplemanı aktive edip opsonizasyon yapamaz. Ancak, IgE parazitlere karşı oluşan reaksiyonlarda görev alan en önemli immunglobulin sınıfıdır (Diker, 1998).

İmmunglobulin E aynı zamanda sığır kolostrumunda bulunarak yeni doğana aktarılır. IgE'nin rolü diğer immunglobulinlere kıyasla tam olarak anlaşılmasa da derinin sensitizasyonunda aktiftir (Butler, 1983).

2.5 İmmunmodülasyon

İmmunmodülasyon, konakçının immunitesinin diğer direkt etkili antimikrobiyel aktiviteye bağımlı olarak desteklenmesinin yanı sıra yeni bir yaklaşım getirmektedir. İmmunmodulatörler; patojenlere spesifik olanlar (patojen-spesifik) ve patojenlere spesifik olmayanlar (non-spesifik) olmak üzere sınıflandırılabilirler. Buna rağmen, günümüzde etkinliklerinden ötürü sadece birkaç immunmodulatör, antimikrobiyel araç olarak değerlendirilmektedir (Pirofski ve Casadevall, 2006).

İmmunstimülasyon, bir canlının immün sistemini uyarmak olarak tanımlanmaktadır. İmmunstimülantlarla yapılan bu uyarım, çok belirgin spesifik bir immüner reaksiyonun artması şeklinde gerçekleşir (Babiuk ve Misra, 1982).

Enfeksiyöz hastalıkların alanı son elli yılda immünespresif bireylerde, ağırlıklı olarak neden oldukları hastalıklardan ötürü mikroorganizmaları içermesiyle değişmiştir. Bu fenomen, konakçının immün statüsünün mikrobiyel virülansa bağımlılığın önemini vurgulamaktadır (Pirofski ve Casadevall, 2006).

İmmün supresif bireylerdeki, bu sınırlı antimikrobiyel donanımın etkileri, bu ajanlara karşı oluşan direncin artması nedeniyle, enfeksiyöz hastalıklarda acil olarak yeni tedavi şekillerinin ihtiyacını doğurmaktadır (Pirofski ve Casadevall, 2006).

Büyükbaş hayvanlarda immünmodülasyonun amacı, hastalıklara karşı direnci arttırarak, kayıpları azaltmak ve üretimi daha ekonomik hale getirmektir. İmmünmodülatörler bu kontrolü sağlayabilen maddelerdir ve bu terim sitokinler, farmasötikler ile mikrobiyel ürünleri kapsar. İmmünmodülatör kullanımının öncelikli endikasyonları tedavi ve enfeksiyöz ajanlarla savaş olmakla birlikte, stres kaynaklı immünespresyon, yeni doğanın gelişmekte olan bağışıklık sisteminin kuvvetlendirilmesi ve bir immün tepki oluşturulması sırasında harcanan metabolik giderin azaltılması amacıyla da immünmodülatörler kullanılmaktadır (Blecha, 2001).

İmmün yanıt, büyük oranda patojen tarafından uyarılmakta olduğundan, immünstimülan tedavi, ani şekillenen enfeksiyonlu hastalarda etkili olamayabilmektedir. Primer immün yetmezliği olan atlarda, özellikle ciddi immün yetmezlik sendromu olan Arap tayları, immünstimülan tedaviye yanıt veremezler (Rush ve Lunn, 2004).

Atlarda, immünstimülan tedavi, kronik bakteriyel veya viral solunum sistemi enfeksiyonlarında, organizmaların şekillendirmiş oldukları immüntolerans veya immünespresyona karşı uygulanmaktadır (Rush ve Lunn, 2004). Sütten kesilme ve uzun süren transport gibi stres oluşturan koşullarda ortaya çıkan akut enfeksiyonlarda, profilaktik olarak kullanımları sonucunda ise morbidite ve mortalite oranlarında azalma görülmektedir (Rush ve Lunn, 2004). At pratiğinde, enfeksiyöz solunum sistemi ve

neoplastik hastalıklardan korunma ve tedavide, eksojen ve endojen immunmodölatör ilaç kullanımı artmaktadır (Rush ve Lunn, 2004). At klinisyenleri tarafından, spesifik durumların tespitinde, bireysel uygulamalar şeklinde uygulanan özel immünolojik fonksiyonlara sahip immunmodölatör preparatlar, büyük olasılıkla sekonder immunsupresyonun mekanizması açığa kavuştuğu zaman geliştirileceklerdir (Rush ve Lunn, 2004).

Veteriner immunstimölanların çoğu oldukça doğal olup, bakteriyel, viral ya da bitki içerikli eksojen immunstimölanlardan elde edilmektedirler. Bakteriyel DNA'nın, bakteriyel ekstraktın immunstimölan etkilerini ortaya çıkarmada etkili olduğu ortaya konmuştur (Klinman ve ark., 1996).

İnterferonlar, interleukinler ve büyüme faktörleri gibi endojen immunstimölanlar, memeli genomlarından elde edilmektedirler ve doğuştan gelen bağışıklığı arttırmak için tasarlanmışlardır. Yeni nesil rekombinant sitokinler, immun sistemin spesifik bileşenleri üzerinde seçici etkilere sahiptir (Rush ve Lunn, 2004).

Başlıca immunstimölan etkili ajanlar arasında levamizol, cimetidine, alfa interferon, isoprinosine sayılmaktadır (Mulcahy ve Quinn, 1986; Mulcahy ve ark., 1991; Yip ve ark., 2000).

Büyük hayvan yetiştiriciliğinde, stres faktörleri veya patojenlerle karşılaşma öncesi veya hemen sonrası ve neonatal dönem gibi kritik dönemlerde, immun fonksiyonun güçlendirilmesi, enfeksiyöz hastalıklardan ileri gelen ekonomik kayıpların büyük ölçüde önüne geçecektir. Buzağılarda immun sistemi stimüle eden supplementlerden iki tanesi E vitamini ve Levamizol'dür (Cipriano ve ark.,1982; Anderson, 1984; Reddy ve ark, 1986; Reddy ve ark, 1987b; Blecha, 1988).

2.5.1 Levamizol

Levamizol sentetik bir antelmentik olan DL-tetramizolün levo izomeridir (Barrgy, 1994). Levamizolün belirtilen antelmentik özelliğinin yanı sıra, immunmodülasyon ve immunstimülasyon etkisinin de olduğu bildirilmekte ve

günümüzde yaygın olarak etkili bir immunmodülatör olarak tanımlanmaktadır (Renoux, 1978; Desplenter, 1983; Anderson, 1984; Blecha, 1988).

Levamisol'ün immunstimülant etkisi ilk kez 1971 yılında, farelerde brucella aşısının koruyucu etkisini arttırdığının tespit edilmesi üzerine bildirilmiştir (Symoens ve Rosenthal, 1977; Brunner ve Muscoplat, 1980; Anderson, 1984; Massaro ve ark., 1990). En belirgin etkileri, immun sistemi yetersiz ve baskılanmış olan konakçılarda ortaya konulmuştur (Symones ve Rosenthal, 1977).

Veteriner hekimlikte, levamisol hem kanatlı hem de memeli türlerinde etkili bulunup, hindilerde özel aşılama cevabının stimüle edilmesi (Panigrahy ve ark., 1979) gibi farklı amaçlar için veya küçük hayvanlarda immunstimülant olarak (Lowe, 1980) başarılı bulunmuştur. Levamisolün clostridial aşılama cevaplarını (Hogarth-Scott, 1980) ve koyunlarda spesifik antiparazitik immun yanıtları stimüle ettiği ortaya konulmuştur (Mitchell ve Armour, 1981).

Levamisol, sığırlarda mastitis tedavisinde kullanılmasının yanı sıra gayalarda (Bosfrontalis gaurus) malignant catarrhal fever vakalarının erken dönemlerinde tedavide etkili olduğu bildirilmiştir (Wiesner, 1978). Sığır lenfositlerinin invitro blastojenik cevaplarını arttırdığı rapor edilmiş olup, attenuue infeksiyöz bovine rhinotracheitis aşısına karşı oluşturulan selüler ya da humoral cevabı arttırmada etkisiz olduğu bildirmiştir (Babiuk ve Misra, 1981).

Levamisol'ün savunma mekanizmasına ilişkin etkisi fagositozis (Anderson, 1984; Euzeby, 1986; Hennessy ve ark., 1987; Jeney ve Anderson, 1993), kemotaksis (Symoens ve Rosenthal, 1977), lenfositler (Anderson, 1984; Conner ve ark., 1986; Mulcahy ve Quinn, 1986; Block ve ark., 1987; Roberson, 1988; Ozan ve ark., 1993; Dinç, 1995) ve lenfokinez üretimi, hipersensitibilitenin gecikmesi (Euzeby, 1986), interferon oluşumu (Euzeby, 1986; Symoens ve Rosenthal, 1977), immunglobulin G seviyesi ve antikor oluşumu (Brunner ve Muscoplat, 1980; Euzeby, 1986; Şanlı, 1999), sitotoksisite (Symoens ve Rosenthal, 1977; Leitner ve ark., 2000), yangı ve yara iyileşme sürecinde etkili olması (Symoens ve Rosenthal, 1977) şeklinde sayılabilir. Her ne kadar etki mekanizması tam olarak anlaşılammış olsa da, immun-komponent

hücrelerin aktivitelerini, intraselüler nükleotid oranlarını değiştirmek suretiyle etkilediği düşünülmektedir (Guerrero, 1980; Mikulikova ve Navsky, 1980).

B-lenfositlerin bovine leukemia virus (BLV) enfeksiyonlarında primer olarak görev aldıkları ortaya konulmuştur (Kenyon ve Piper, 1977; Paul ve ark., 1977). Buna rağmen, invitro koşullarda, T-hücre mitojenli BLV ile enfekte hayvanların lenfositlerinin tedavisinin, virus çoğalması üzerine etkili olduğu bulunmuştur (Baliga ve Ferrer, 1977; Driscoll ve ark., 1977).

Bundan dolayı, levamizolün BLV enfeksiyonlarında lenfoid hücreleri üzerine, hem sınırlama hem de virüs replikasyonunda direk etki içeren, ayrıca, enfeksiyonda antikor üretimini uyaran, selüler immun yanıtın artmasını sağlayarak gösterdiği anormal immun yanıt sonucunda lökotik hayvanlarda hastalığın üstesinden gelmede çeşitli mekanizmalara sahip olduğu ortaya konulmuştur (Trainin ve ark., 1976). Buna rağmen, levamizolün, antelmentik ya da immunmodülatör olarak kullanılmasının, BLV ile enfekte hayvanların teşhis edilmesinde rutin serolojik ve virolojik testlerin sonuçlarını etkileyip etkilemeyeceğinin belirlenmesi gerekmektedir (Van Der Maaten ve ark., 1983).

Son yıllarda levamizolün immun sistemin düzenlenmesi ve stimülasyonu üzerindeki etkisini belirlemek için, pek çok beşeri ve veteriner araştırma yapılmıştır (Krakowka, 1981; Flesh ve ark., 1982; Anderson, 1984; Blecha, 1988; Neuhaus ve ark., 1994; Barbano ve ark., 1999).

Genelde, levamizolün polimorfonükleer lökositlerin ve makrofajların hipofonksiyonlarında, bu hücrelerin fagositozislerini arttırdığı kabul edilmektedir. Aynı zamanda lenfokinler, komplement, akut faz proteinleri ve lökosit interferon ürünleri de levamizol ile artabilmektedirler (Symoens ve Rosenthal, 1977). Levamizole karşı alınan cevap, hayvanın immun statüsü, antijenin konsantrasyonu, uygulanan levamizolün dozu ve savunmanın zamanlamasına göre değişmektedir (Symoens ve Rosenthal, 1977). Geçmiş yıllarda levamizol ve sitokin ailesi mediyatörleri hakkında birçok araştırma yapılmıştır. Farelerde peros olarak verilen levamizolün, peritoneal makrofajlardan üretilen interleukin-1 (IL-1) üretimini arttırdığı gözlenmiştir (Kimball ve ark., 1991).

2.5.2 Vitamin E

E vitamininin gerekli bir besin maddesi olduğu ilk defa 1922 yılında Evans ve Bishop tarafından ortaya konulmuştur. Dişi sıçanların gebeliklerini sürdürebilmeleri için E vitaminine ihtiyaç duydukları kanıtlanmıştır (Marcus ve Coulstan, 1996). Buğday tohumundan ekstrakte edildiği 1936 yılından sonra ise, yunanca çocuk ve doğurmak anlamına gelen tokoferol jenerik adını bu yöndeki etkinliğine dayandırılarak almıştır (Marcus ve Coulstan, 1996; Şanlı, 1999).

E vitamini, biyolojik etkinliğe sahip olan en az 8 çeşit doğal tokoferolü de kapsayan 6-kromanol türevlerinin ortak adıdır. Genellikle bitkisel orijinli E vitamini türevleri, tokoferoller ortak adıyla tanımlanmaktadır. Daha sonraki yıllarda vitamin E'nin kimyasal bileşimi, bulunma şekilleri, başlıca doğal kaynakları, fertiliteye ilişkin etkilerinin ötesinde başka fizyolojik etkileri, eksiklik belirtileri, hayvan yetiştiriciliğinde ve tedavide kullanılma seçenekleri büyük ölçüde açıklığa kavuşturulmuştur (Şanlı, 1999).

Hayvansal dokularda bulunan vitamin E'nin, %90'ı d- α -tokoferolden (5, 7, 8-trimetil tocol) oluşur. Tokoferoller d ve l izomerleri şeklinde bulunurlar; bütün doğal tokoferoller d izomerlerinden oluşur ve daha güçlü biyolojik etkinliğe sahiptirler. Tokoferol ve tokotrienol izomerleri farklı derecelerde biyolojik etkinliğe sahiptirler. Ratlar üzerinde gerçekleştirilen fetal rezorpsiyon testlerine göre; α -tokoferol %100 oranında etkin bulunmasına karşın, beta, gama, delta, eta, epsilon ve zeta izomerleri de α -tokoferollere göre, sırasıyla %56, %30, %5, ve %0.5 etkili bulunmuştur. Tokoferol türevlerinde biyolojik etkinliklerinin karşılaştırılması bakımından, sentez yoluyla hazırlanan dl- α -tokoferol'ün etkinliği esas alınır. Asetat halinde hazırlanmış aynı bileşiğin biyolojik etkinliği 1 IU (internasyonal ünite)/mg olarak ifade edilmektedir (Şanlı, 1999).

E vitamininin biyolojik etkinliği ünite ile değerlendirilir; 1 ünite E vitamini, 1 mg dl- α -tokoferol etkinliğine eşdeğerdir. Tokoferollerin d izomerleri biyolojik yönden daha etkin olduğundan, d- α -tokoferol asetatin 1,36 ünitesi, d- α - tokoferolün 1,49 ünitesi ve d- α -tokoferol süksinatın 1,21 ünitesi 1 mg ağırlığa eşittir (Şanlı, 1999).

Evcil hayvanların günlük E vitamini gereksinimleri tam olarak belirlenememiştir. Bu alanda, benzer evcil hayvan türlerinde bile, oldukça farklı değerler bildirilmiştir. Öte yandan birçok hayvan türünde günlük E vitamini gereksinmesi, rasyonda bulunan doymamış yağ asitlerinin derişimine, diğer yükseltgenme önleyici maddelerin, kükürtlü aminoasitlerin ve selenyum varlığına, hayvanların fizyolojik durumlarına ve verim düzeylerine göre önemli derecede değişebilir. Buzağı ve danaların beslenmesinde kullanılan yemlerde bulunması öngörülen E vitamini dl- α -tokoferol asetat halinde, mg/kg yem derişimleri 15-60 mg/kg olarak ayarlanabilir (Şanlı, 1999).

Evcil hayvanlarda sindirim kanalında E vitaminin emilmesi, yağların sindirim etkinliğiyle doğrudan ilişkilidir. Birçok hayvan türünde rasyonlarla birlikte ester veya serbest alkol şeklinde alınan E vitamini, sindirim aşamasında serbest alkollere hidrolize edilirler. Böylece, vitamin E içeriği yağlarda daha kolay çözünebilir hale dönüşür. Besinlerde bulunan tokeferol şeklindeki doğal E vitamini belli ölçülerde parçalanabildiği halde, kolayca asetat esteri şekline dönüştürülür. Dolayısıyla aynı vitaminin emilme hızı, sindirim kanalı içeriğindeki yağların varlığına; özellikle de zincir uzunluğu orta derecede olan trigliseritlerin derişimine ve E vitaminin böyle trigliseritlerle misel oluşturabilme durumuna göre değişebilmektedir (Şanlı, 1999).

E vitamini gastrointestinal kanaldan absorbe edilir. Esterleri ise, bağırsaklarda kolayca absorbe olduktan sonra, şilomikronlarla karaciğere taşınır. Emilebilmesi için yağ emiliminin ve safra asitlerinin normal olması gereklidir. Emilme, herhangi bir taşıyıcı protein olmadan, pasif difüzyonla gerçekleşir. Önce, şilomikron yapısına dahil olur. Şilomikronlar lipoprotein lipaz aracılığı ile hidroliz olurken E vitamininin bir bölümü dokulara taşınır. Kalan E vitamini ise, şilomikron kalıntıları ile birlikte karaciğer tarafından alınıp, karaciğer kökenli VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein)'ler aracılığı ile tekrar dolaşıma salınır veya HDL (yüksek dansiteli lipoprotein)'ye taşınır. E vitamini sıklıkla LDL (düşük dansiteli lipoprotein)'nin dış tabakasında ve kromonal halkası sulu faza yönelmiş şekilde yerleşiktir. Ortalama bir LDL partikülünde 6 tane α -tokoferol molekülü vardır. E vitamininin en önemli depolanma yeri yağ dokusudur (Jialal ve Fuller, 1993; Mayes, 1993).

Alfa-tokoferol, dokularda değişik konsantrasyonlarda bulunur. En yüksek E vitamini konsantrasyonları ise mitokondriyon ve mikrozomlar gibi membrandan zengin hücre fraksiyonlarında bulunmaktadır. Sitozol ve peroksizomda ise daha az bulunur (Packer ve Lanvik, 1990; Kazanç, 1997).

Her ne kadar buzağılarda normal E vitamini seviyesi hakkında kesin bir referans değer belirlenmemişse de, genel olarak E vitamini konsantrasyonunun plazma seviyelerinin 1,0-1,5 mg/L altına düştüğünde nutrisyonel müsküler distrofi oluşabileceği kabul edilmiştir (Arthur, 1982). Ayrıca, sığır ve koyunlarda 150 ila 200 µg/dl'nin altındaki plazma konsantrasyonlarında vitamin E eksikliğinin şekillendiği bildirilmiştir (Hoelscher, 1978).

Kullanılmayan vitamin E büyük oranda vücut yağ dokularında depolanır. Vücut gereksiniminden fazla emilen veya depolanan vitamin E, başlıca safra ve daha az oranda da idrarla atılmaktadır. Günlük rasyonla alınan E vitaminin yaklaşık %2'si et, süt ve yumurta gibi hayvansal besinlere geçer (Şanlı, 1999).

E vitamininin önemli bir kimyasal özelliği de antioksidan etkinliğinin olması, peroksitleri ve serbest oksijen radikallerini nötrale edebilmesidir. Hücrelerde membran fosfolipitlerinin poli-doymamış yağ asitleri (linoleik asit, araşidonik asit gibi), spontan olarak veya oksidan metabolitlerin etkisi sonucu kolayca oksitlenebilirler ve peroksit türevlerine dönüşebilirler. Bu olaya lipid peroksidasyonu veya otooksidasyonu olayı adı verilir (Mehmet, 2004). Serbest oksijen radikalleri oluşmasının eşlik ettiği bu olay zincirini, membranda önleyen ve oluştuğunda nötrale eden en güçlü antioksidan faktör E vitamindir. Vücudun diğer antioksidan sistemleri (C vitamini, glutatyon peroksidaz ve beta-karoten gibi) E vitamini kadar etkili değildirler. Hücre ve subselüler yapıların membran lipitleri üzerindeki bu etkisi nedeniyle E vitamini, membranları oksidatif zedelenmeye karşı korur. Böylece eritrosit membranının sabitliğini artırır ve aynı etkiyi diğer hücrelerde de gösterir (Kayaalp, 2000).

Sonuçta, oluşan tokoferoksil metaboliti nispeten sabittir ve lipid peroksidasyonunu başlatmak için yeterince reaktif değildir. Bu oksidasyon ürünü, glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yolu ile atılır. Tokoferolün antioksidan etkisi, yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. En yüksek oksijen kısmi basıncı

görülen eritrosit membranları ve solunum sistemi membranlarında ise daha fazla yoğunlaşarak etki gösterir (Mayes, 1993; Winrow ve ark., 1993).

Bu kapsamda vitamin E'nin vücutta bağışıklık sistemini güçlendirdiği, bakteriyel ve viral hastalıklara karşı direnci arttırdığı, A vitaminin emilmesini ve yararlılığını arttırdığı, kullanılmayan fazla A vitaminin karaciğerde depolanmasını kolaylaştırarak olumsuz etkilerini engellediği bilinmektedir (Eicher ve ark., 1994).

Hayvanlarda E vitamini birçok etkileşime bağlı olarak immun sistemi uyarabilmektedir. Bu bağlamda; aynı vitamin araşidonik asidin prostaglandinler (PG) ve tromboksana çevrilmesini azaltarak (Lawrence ve ark., 1985; Şanlı 1999), immun sistemi baskılayıcı kortikosteron kan derişimlerini farelerde düşürmek suretiyle (Lim ve ark., 1981; Mahan, 1986), hemen her çeşit immun yanıtın gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Hem kortizol hem de bazı PG'ler, mitojenlerin yanıt vermemesi ve lenfokin üretiminde güçlü azalmalara neden olurlar (Blecha ve Baker, 1986).

E vitamini, A vitaminine benzer şekilde, yükseltgenmeyi önleyici etkinliğiyle lökositler ve hücrel immunitede görevli diğer hücreleri serbest radikallerden kaynaklanan hasarlara karşı korur. Bundan dolayı böyle hücrelerin antijenler, komplementler ve benzeri humoral immuniteden sorumlu maddelerin hazırlanmalarını ve fagositik aktivitelerini arttırmaktadır. Yeterince E vitamini desteği sağlanan hayvanlarda vücut direncinin ve aşılamalarda koruyucu etkinliğin arttığı, antikor yanıtlarının iyileştiği mastitis ve benzeri enfeksiyöz hastalık sıklığını anlamlı boyutlarda azalttığı kanıtlanmıştır (Şanlı, 1999).

Farmakolojik dozlarda α -tokoferol, trombositlerin adezyon ve agregasyonunu azaltır ve K vitaminine bağımlı pıhtılaşma faktörlerini baskılama yeteneğine sahiptir (Kayaalp, 2000).

Yeni doğanlarda ve genç hayvanlarda vücut vitamin E yükü genellikle düşük düzeylerde şekillendiğinden, E vitamini eksikliklerine karşı ergin olanlardan daha duyarlıdırlar. Çünkü gebe hayvanlarda E vitamini plasental dolaşıma yeterince geçemediği gibi, bu durumdaki hayvanların başlıca besinini oluşturan sütler de E vitamini bakımından yetersiz kalmaktadır. Belirtilen nedenlerden dolayı, E vitamini

eksiklikleri daha çok yeni doğanlar ve genç hayvanlara özgü bir sorun olarak dikkati çeker. Nitekim sublinik nitelikli E vitamini eksiklikleriyle karşılaşılma sıklığı kuzularda %40, buzağı ve danalarda %30, boğalarda %41'lere kadar yükselebilmektedir (Şanlı, 1999).

Vitamin E yağda eriyebilen ve antioksidan özelliği ile ilişkisinden dolayı, oksidatif stres kökenli kronik hastalıklardan korunmada oldukça önemli bir vitamindir (Cipriano ve ark., 1982; Eicher-Pruett, 1992; Galyean ve ark., 1999).

E vitamini, zehirliliği en düşük olan besinsel öğelerden biridir. A vitamini ile karşılaştırıldığında, E vitamini tümüyle zehirsiz bir madde olarak değerlendirilebilir. Sıçanlar, civcivler ve diğer hayvan türleri üzerinde gerçekleştirilen zehirlilik testleri sonucunda bu vitamin için öngörülen en yüksek tolerans limiti 1000-2000 IU/kg düzeyleri arasında belirtilmiştir (Şanlı, 1999).

Buzağular E vitamininin plasentadan zayıf geçişine bağlı olarak, çok düşük E vitamini düzeyiyle doğarlar (Hidiroglou, 1989). Kuru dönemde E vitamini takviyesi yapılmamış ineklerin kolostrumu ise, doğumdan sonra yavruya yeterli düzeyde E vitamini sağlayamamaktadır (Quigley ve Drewry, 1998). Vitamin E genç buzağının bağışıklık sistemi açısından büyük önem taşımaktadır (Cipriano ve ark.,1982; Reddy ve ark, 1986; Reddy ve ark, 1987b).

Laboratuar hayvanlarında, vitamin E'nin immun sistemi stimüle ettiği bilinmektedir (Nockels, 1979; Sheffy ve Schnltz, 1979). Benzer etkiler sığırlarda da rapor edilmiştir (Cipriano ve ark.,1982; Reddy ve ark, 1986). Bunlarında ötesinde, sığırlarda vitamin E'nin günlük canlı ağırlık ve buzağularda yemden yararlanmada olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir (Hicks, 1985; Lee ve ark., 1985; Reddy ve ark, 1987a).

Vitamin E, yağda çözünebilen, oksidatif stresle seyreden kronik hastalıklardan korunmada görev alan güçlü bir antioksidandır (Cipriano ve ark., 1982; Eicher-Pruett ve ark., 1992; Galyean ve ark., 1999).

Vitamin E'nin buzağılarda immun sistem üzerinde olumlu etkilerinin bulunduğu gösterilmiş olup (Cipriano ve ark., 1982; Eicher-Pruett ve ark., 1992), morbiditede düşüş sağlayarak, sığırlarda performans artışına neden olmaktadır (Gill ve ark., 1986; Hays ve ark., 1987; Galyean ve ark., 1999).

Ruminantların diyetlerindeki optimal vitamin E gereksinimlerini belirlemek amacıyla birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte, kesin değer tam olarak belirlenememiştir. Sığırlarda plazma α -tokoferol seviyelerinde azalmalar, su ve yem kısıtlaması (Nockels ve ark., 1996) ve transit strese bağlanmıştır (Han ve ark., 1999).

Plazma E vitamini konsantrasyonlarındaki azalma, stres anlarında optimal immun sisteme ulaşmak için vitamin E takviyesinin önemli olabileceğini ortaya koymaktadır (Carter ve ark., 2005).

Vitamin E, buzağı ve sütçü ineklerin (Hogan ve ark., 1990; Weiss ve ark., 1990; Hogan ve ark., 1992; Politis ve ark., 1995), immun fonksiyonları ile ilişkilendirilmektedir (Cipriano ve ark., 1982; Reddy ve ark., 1986; 1987a). Sütçü (Hogan ve ark., 1992) ve etçi (Nockels, 1991) sığırlarda doğuma yakın dönemde belirgin bir plazma α -tokoferol seviyesi düşüşü görülürken, neonatal buzağular neredeyse plazma α -tokoferol konsantrasyonundan arı veya yetersiz doğmaktadırlar (Cipriano ve ark., 1982; Reddy ve ark., 1987a; Eicher-Pruett ve ark., 1992). Bundan dolayı, özellikle belirli dönemlerde birçok hayvanın dokularında plazma α -tokoferolün yükselmesi, hayvan sağlığı açısından faydalı olabilmektedir (Eicher ve ark., 1997).

Plasenta yoluyla kayda değer düzeyde α -tokoferol alamadığından dolayı, yeni doğan buzağular doğumdan sonra kolostral yolla alınacak olan E vitaminine bağımlıdırlar. Genellikle doğumdan önce annenin diyetine E vitamini takviyesi yapılmadığı takdirde kolostrumdaki E vitamini de düşük seviyelerde olmaktadır (Weiss ve ark., 1990).

Hidiroglou ve ark., (1993), domuzların diyetlerine kg başına 22, 44, ve 88 IU vitamin E ilavesi sonucunda, plazma ve sütte α -tokoferol seviyelerinde yükselme olduğunu, ancak bunun kolostrumdaki E vitamini seviyesini değiştirmedeğini rapor etmiştir.

Başka çalışmalarda, vitamin E ile desteklenen sığırların kolostrumlarındaki α -tokoferol konsantrasyonlarında artış olduğunu bildirilmiştir (Weiss ve ark., 1990; 1992; 1994).

Nemec ve ark., (1994), neonatal domuzlarda, vitamin E takviyesinin kolostral IgG'nin emiliminde etkili olmadığını ancak, selüler immunitenin geliştiğini bildirmişlerdir.

Kolostruma 0, 100, 1000 IU dozlarında E vitamini ilavesi sonucunda buzağuların serum α -tokoferol seviyelerinde artış görülmesi, kuru dönemde E vitamini takviyesi yapılmayan sığırların yeni doğan buzağularına α -tokoferol desteği uygulanması gerekliliğini desteklemiştir (Quigley ve Bernard, 1995).

Kuru dönemdeki sığırlara 1000 IU/gün olarak tavsiye edilen oranlarda yapılacak olan E vitamini takviyesi, kolostral α -tokoferol konsantrasyonlarını maksimuma çıkartarak, postpartum metabolik hastalıkların insidensini de minimuma indirmektedir (Weiss ve ark., 1990; 1992). Bu önerilen uygulamanın, yeni doğanların hastalıktan korunmalarını maksimuma çıkarmada etkili olacağı düşünülebilir (Quigley ve Drewry, 1998).

3 MATERYAL METOD

3.1 Hayvan Materyali

Bu çalışma Tarım İşletmeleri Genel Müdürlüğü'ne ait Samsun İli Karaköy Sığır İşletmesinde yapılmıştır. Bu işletmede her yıl yaklaşık 350 gebe sığır yetiştiriciliği yapılmaktadır. Burada yetiştirilen gebe sığırlara genel bir uygulama prensibi olarak, gebeliğin son iki ayı (gebeliğin son 50. ve 20. günlerinde) içerisinde enteropatojenlere karşı iki kez aşı (ScourGuard 3(K)) yapılmaktadır. Ayrıca bu işletmede doğan her yeni buzağıya 3 gün süreyle kolostrum verildikten sonra, buzağılara 10. güne kadar normal sütle beslenmeye devam edilmektedir. Hayvanlar 10 günlük yaşa geldikten sonra süttten kesilmekte ve bundan sonraki dönemde buzağılara sadece beslenmeleri için **“buzağı başlangıç yemi”** verilmektedir.

Bu çalışmada kolostrum örnekleri alınmak üzere 30 adet Jersey ırkı gebe inek ve bu ineklere ait, 16 adet erkek ve 14 adet dişi olmak üzere toplam sağlıklı 30 adet yenidoğan (0-22 gün) Jersey ırkı buzağı kullanıldı. Çalışmaya başlanmadan önce, hem gebe Jerseyler ve hem de daha sonra bunlardan doğan yavrular, genel sağlık muayenesinden geçirilmişlerdir. Sağlıklı olduğu tespit edilen anne ve yavru buzağular, bu çalışma çerçevesinde denemeye alınmışlardır. Araştırma ile ilgili çalışmalara Haziran 2007 tarihinin başında başlanmış olup, Temmuz 2007 ayının sonuna kadar devam edilmiştir.

3.2 Grupların Oluşturulması ve İlaç Uygulamalarının Yapılması

Denemeye alınan buzağular üç eşit gruba ayrıldı. Birinci grup buzağular kontrol grubu olarak ayrıldı. İkinci grup buzağular levamizol uygulanan grup olarak değerlendirilirken, üçüncü grupta yer alan buzağular ise E vitamini uygulanacak olan grup olarak saptandı.

Kontrol grubunda yer alan buzağılara doğumdan hemen sonra (1. saat) ve doğumdan sonraki 7. ve 14. günlerde, plasebo amacıyla 13,3 ml izotonik sodyum klorür solüsyonu (% 0,9 NaCl-Eczacıbaşı Baxter®) intra muskuler (i.m.) yolla uygulandı.

İkinci gruptaki buzağılara doğumdan hemen sonra (1. saat) ve doğumdan sonraki 7. ve 14. günlerde olmak üzere toplam 3 kez Levamizol hidroklorür solüsyonu (Actipar flakon-100 mg/ml, ALKE İlaç®), (3 mg/kg) kas içi yolla uygulandı.

Bu denemenin üçüncü grubunda yer alan buzağılara ise, doğumu takiben (1. saat) ve doğumdan sonraki 7. ve 14. günlerde olmak üzere toplam 3 kez dl- α -tokoferol (Evigen ampul- 300 mg/2 ml, Aksu Farma®), (2000 IU) kas içi yolla uygulandı.

3.3 Çalışma Materyalinin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Kolostrum IgG ve IgM seviyelerinin tespiti amacıyla, tüm buzağuların annelerinden, doğumdan hemen sonra 10 ml kolostrum numunesi alındı. Bu numunelerin, memeden biraz kolostrum sağıldıktan sonra gelen kısımdan toplanmasına dikkat edildi.

Denemeye alınan buzağılara, kolostrum verilmeden önce (0. saat) ve kolostrum verildikten sonraki 1., 8., 15. ve 22. günlerde, vena jugularisten antikoagulanlı ve antikoagulansız tüplere olmak üzere sırasıyla 2 ml, 5 ml kan alındı.

3.3.1 Kolostrum ve Kan Örneklerinin Analizi

Heparinli tüplere (Venoject®) alınan kan örnekleri, alımdan hemen sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı Laboratuvarında, Abacus Vet Junior cihazıyla çalışılarak kan sayımları yapıldı. Sonuçlar (lökosit (WBC), lenfosit (LYM), monosit (MONO), granülosit (GRA), lenfosit yüzdesi (LY%), monosit yüzdesi (MONO%), granülosit yüzdesi (GR%), eritrosit (RBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), ortalama korpüsküler hacim (MCV), ortalama korpüsküler hemoglobin miktarı (MCH), ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDWc), trombosit (PLT), trombosit (PCT), ortalama trombosit hacim (MPW), trombosit dağılım genişliği (PDWc)) kayıt edilip yazdırıldı.

Vakumlu antikoagulan içermeyen tüplere (Venoject®) alınan diğer örnekler, 10000 devirde 5 dakika santrifüj edilip, serumları ayrılarak iki ayrı Eppendorf tüpüne konuldu. Sonrasında örnekler işleninceye kadar -20 °C'de muhafaza edildi. Çalışmada

kullanılacak serumlar çözdürüldükten sonra, total kolesterol, düşük dansite lipoprotein (LDL), yüksek dansite lipoprotein (HDL) ve trigliserit seviyeleri Tokyo Boeki otoanalizörde, Spinreakt kitleleriyle belirlendi. Serum kortizol seviyeleri ise Immunolyte 2000 cihazında Immunoassay yöntemiyle tespit edildi.

Serum ve kolostrum immunglobulin seviyeleri, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi Su Ürünleri ve Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarında, Kuantitatif ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle çalışıldı. Total immunglobulin G seviyesini belirlemek amacıyla Bovine IgG ELISA Quantitation kit (Bethyl Laboratories Inc.®) ve total immunglobulin M seviyesini belirlemek amacıyla Bovine IgM ELISA Quantitation kit (Bethyl Laboratories Inc.®) kullanıldı. Her bir gruba ait toplam 150 adet serum ve buzağuların annelerine ait 30 adet kolostrum örneklerinin IgG ve IgM seviyeleri tespit edildi.

Çalışma test prosedürüne göre yürütülmüş olup, örnekler ELISA reader cihazında (Digital and Analog Systems S.R.L.), 450 nm'de ölçüldü. Tüm örneklerin immunglobulin seviyeleri mg/100 ml cinsinden hesaplandı.

3.3.2 İstatistik Değerlendirmeler

Bu araştırmada, kontrol ile deney gruplarının IgG ve IgM değerlerinin 0.,1.,8.,15. ve 22. günler açısından karşılaştırılmasında varyans analizi uygulanmıştır. Gruplar arasındaki farkın önem kontrolünde ise Duncan test kullanılmış olup, IgG ve IgM verilerinin gösterdiği dağılışın fazla olmasından dolayı analiz öncesi logaritmik transformasyon uygulanmıştır (John, 1971).

Kontrol ve deney gruplarının 0.,1.,8.,15. ve 22. günler arasındaki değişiminin her grup için ayrı ayrı karşılaştırılmasında, varyans analizi kullanılarak grupların kendi içindeki günlere göre farklılığın önem kontrolünde Duncan test kullanılmıştır (John, 1971).

Kontrol ile deney gruplarının 0.,1.,8.,15. ve 22. günlerde serum kortizol, total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit değerleri ile WBC, LYM, MONO, GRA, LY%, MONO%, GR%, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDWc, PLT, PCT, MPW, PDWc gibi tam kan değerlerinin her gün için ayrı ayrı karşılaştırılmasında varyans analizi uygulanmıştır. Her bir gün için grupların söz konusu özellikler açısından karşılaştırılmasında, gruplar arasındaki farkın önem kontrolünde Duncan test kullanılmıştır (John, 1971).

Grupların karşılaştırılmasında tam şansa bağlı deneme desenine uygun olarak zamanlara göre tekrarlanan varyans analizinden yararlanılmıştır. Grup ortalamaları arasındaki farkın önem kontrolü için Duncan testi, zamanlar arasındaki farkın belirlenmesinde ise orthogonal polinomlar uygulanmıştır (John, 1971).

4 BULGULAR

Kontrol ve deney gruplarında çalışma süresince yapılan uygulamaları takiben, enjeksiyon yapılan bölgelerde kızarıklık veya herhangi bir şişkinlik gözlenmemiş, ayrıca ilaç uygulamalarına bağlı olarak ilaçların herhangi bir yan etkisi ve toksikasyon belirtileri ortaya çıkmamıştır. Araştırma süresince ve bitiminde herhangi bir hastalık ve sebepten dolayı hayvan kaybı şekillenmemiştir.

Çalışmanın esas amacı olan ve yenidoğan Jersey ırkı buzağılarda uygulanan E vitamini ve levamizolün bağışıklık üzerindeki immunmodülatör etkilerini araştırdığımız bu çalışmada, çalışma süresince ve sonucunda elde edilen bulgular; kontrol, levamizol ve E vitamini gruplarının 0., 1., 8., 15. ve 22. günlerine ait serum IgM, IgG, kortizol, total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit değerleri ile yukarıda belirtilen gruplara ve günlere ait WBC, LYM, MONO, GRA, LY%, MONO%, GR%, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDWc, PLT, PCT, MPW, PDWc değerleri ve tüm buzağuların annelerine ait kolostrum IgM ve IgG seviyeleri istatistikî değerlendirmeler ışığı altında, tablolar ve şekiller halinde sırasıyla verilerek değerler açıklanmıştır.

Tablo 1: Kontrol ve deney gruplarının ortalama serum IgM seviyelerinin mg/100 ml olarak karşılaştırılması, *p<0.05

Günler	Gruplar			
	Kontrol	Levamizol	E vitamini	F
0	80,1±62,8	43,6±27,4	81,5±53,0	0,18
1	526,1±170,4	798,4±164,4	725,3±122,1	0,84
8	285,6±37,5	415,6±108,1	476,3±83,5	1,42
15	248,7±83,8	329,5±22,9	246,0±48,1	0,68
22	111,7±9,3	251,9±27,6	202,2±43,3	5,55*

Ortalama serum IgM değerleri bakımından kontrol ve deney gruplarının karşılaştırılmasında, sadece 22. günde gruplar arasındaki farklılık önemli olarak bulunmuştur. Bir başka ifadeyle 22. günde deney gruplarının IgM değeri ile kontrol grubunun IgM değeri arasındaki farklılık istatistikî açıdan önemli (p<0.05) olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

Levamisol grubundaki buzağuların serum ortalama IgM düzeyi 22. günde 251,9±27,6 mg/100 ml, E vitamini grubunda ise 202,2±43,3 mg/100 ml iken, kontrol grubunda 111,7±9,3 mg/dl olarak bulunmuştur (Tablo 1).

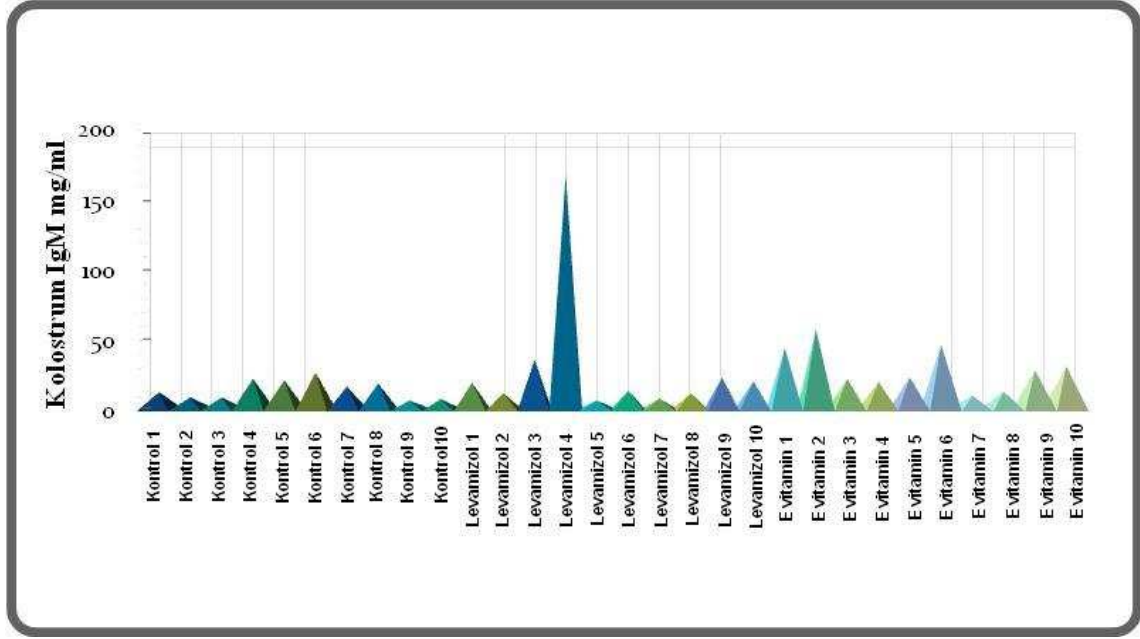
Tablo 2: Kontrol ve deney gruplarının ortalama serum IgG seviyelerinin mg/100 ml olarak karşılaştırılması, *p<0.05

Günler	Gruplar			
	Kontrol	Levamisol	E vitamini	F
0	1611,8±762,4	1342,6±404,3	1595,1±612,7	0,06
1	4206,7±640,9	45224,4±16378,8	17552,4±2523,2	4,77*
8	3580,56±225,2	12886,3±2312,5	16803,9±2421,7	12,29*
15	2416,6±168,4	7200,2±796,8	13987,6±2826,5	11,72*
22	1647,8±103,6	5043,6±825,3	14472,9±2371,5	20,97*

Ortalama serum IgG değerleri bakımından kontrol ve deney gruplarının karşılaştırılmasında sadece 0. günde gruplar arasındaki farklılık önemsiz olup, diğer günler için gruplar arasındaki farklılık önemlidir. Bir başka ifadeyle 1., 8., 15. ve 22. günlerde kontrol ve deney grupları için IgG değerleri arasındaki farklılığın (p<0.05) istatistikî açıdan önemli olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

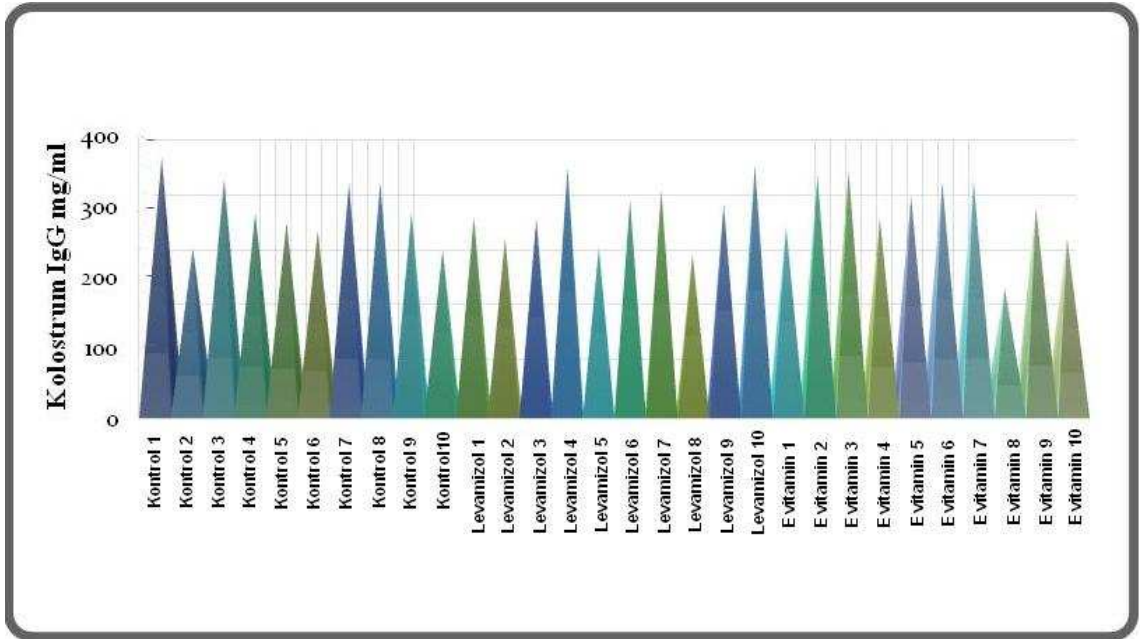
Levamisol grubundaki buzağuların kan serumlarında ortalama IgG düzeyi 1. günde 45224,4±16378,8 mg/100 ml, E vitamini grubunda ise 17552,4±2523,2 mg/100 ml iken, kontrol grubunda 4206,7±640,9 mg/100 ml olarak belirlendi. 8. günde E vitamini grubundaki buzağuların kan serumlarında ortalama IgG düzeyi 16803,9±2421,7 mg/100 ml, levamisol grubunda 12886,3±2312,5 mg/100 ml, kontrol grubunda ise 3580,56±225,2 mg/100 ml tespit edildi. 15. günde E vitamini grubundaki buzağuların kan serumlarında ortalama IgG düzeyi, 13987,6±2826,5 mg/100 ml, levamisol grubunda 7200,2±796,8 mg/100 ml, kontrol grubunda ise 2416,6±168,4 mg/100 ml bulundu (Tablo 2).

Son olarak, 22. günde E vitamini grubundaki buzağuların kan serumlarında ortalama IgG düzeyi 14472,9±2371,5 mg/100 ml, levamisol grubunda 5043,6±825,3 mg/100 ml, kontrol grubunda ise 1647,8±103,6 mg/100 ml olarak belirlendi (Tablo 2). Uygulama ve kontrol gruplarındaki buzağuların 1., 8., 15. ve 22. gündeki, serum IgG seviyeleri arasındaki fark (p<0.05) istatistikî açıdan önemli bulunmuştur (Tablo 2).



Şekil 1: Kontrol ve deney gruplarına ait kolostrum IgM mg/ml seviyeleri

Kontrol ve deney gruplarındaki yavruların annelerine ait kolostrum IgM değerlerinin dağılımı Şekil 1’de verilmiştir. Ortalama kolostrum IgM seviyeleri, kontrol grubunda 14,76 mg/ml olarak belirlenirken aynı değerin levamizol ve vitamin E gruplarında sırasıyla 31,77 ve 29,51 mg/ml olduğu gözlenmiştir.



Şekil 2: Kontrol ve deney gruplarına ait kolostrum IgG mg/ml seviyeleri

Kontrol ve deney gruplarındaki yavruların annelerine ait kolostrum IgG değerlerinin dağılımını Şekil 2’de verilmiştir. Ortalama kolostrum IgG seviyeleri kontrol grubunda 300,17 mg/ml olarak belirlenirken, aynı değeri levamizol grubunda 296,72 mg/ml ve vitamin E grubunda 299,74 mg/ml olarak tespit edilmiştir.

Tablo 3: Total kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL ve Kortizol değerlerinin 0., 1., 8., 15. ve 22. günlerdeki kontrol ve deney grupları için gruplar arası farklılıkları, *P<0.05, n.s. non-significant

Total Kolesterol (mg/dl)	Günler														
	0			1			8			15			22		
	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P
Gruplar															
Kontrol	25,8000	2,9242	ns	28,1000	3,3181	*	87,6000	7,9011	ns	81,1000	13,1888	ns	106,0000	15,0348	ns
Levamisol	26,6000	1,6479	ns	33,0000	2,4855	ns	89,9000	8,1520	ns	84,3000	8,7408	ns	106,0000	6,6148	ns
Vitamin E	27,6000	3,0919	ns	37,6000	2,1613	*	85,3000	4,3309	ns	86,0000	6,9809	ns	100,4000	8,6412	ns
Trigliserit (mg/dl)															
Günler															
0			1			8			15			22			
Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	
Gruplar															
Kontrol	21,8000	3,9237	*	41,4000	8,1965	ns	23,6000	4,4050	ns	18,2000	2,6323	ns	19,1000	3,3647	ns
Levamisol	31,3000	2,9061	*	31,8000	3,5302	ns	23,5000	3,1911	ns	23,3000	2,7449	ns	25,5000	2,7008	ns
Vitamin E	27,7000	2,2214	ns	44,9000	7,4899	ns	21,8000	3,3427	ns	19,3000	1,8682	ns	19,4000	2,4092	ns
LDL (mg/dl)															
Günler															
0			1			8			15			22			
Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	
Gruplar															
Kontrol	7,0000	1,0541	ns	6,2000	1,6316	ns	28,8000	5,0018	ns	28,5000	3,5567	ns	42,5000	7,1434	*
Levamisol	9,6000	1,6207	ns	8,6000	1,4079	ns	25,4000	3,5094	ns	20,1000	3,2023	ns	22,9000	1,8646	*
Vitamin E	8,1000	1,5524	ns	8,9000	1,1494	ns	26,0000	2,8324	ns	25,6000	2,8488	ns	32,5000	4,2953	ns
HDL (mg/dl)															
Günler															
0			1			8			15			22			
Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	
Gruplar															
Kontrol	14,5000	1,7078	ns	14,1000	1,7091	ns	54,2000	4,4116	ns	49,9000	9,7450	ns	59,6000	8,7702	ns
Levamisol	10,9000	1,1780	ns	19,0000	2,4083	ns	59,7000	5,7582	ns	61,0000	6,7099	ns	78,1000	7,0671	ns
Vitamin E	13,9000	2,1211	ns	19,8000	2,1797	ns	55,2000	4,0078	ns	57,5000	4,8172	ns	66,1000	5,7222	ns
Kortizol (ug/dl)															
Günler															
0			1			8			15			22			
Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	
Gruplar															
Kontrol	12,3400	1,8198	*	3,4500	0,4525	ns	1,6700	0,2565	ns	1,2300	0,1359	ns	1,0000	0,0000	ns
Levamisol	9,6300	1,0763	ns	3,1800	0,4165	ns	2,0100	0,2287	ns	1,3200	0,1925	ns	1,1700	0,0830	*
Vitamin E	7,6100	0,9780	*	3,0900	0,5755	ns	2,5700	0,4447	ns	1,9400	0,5978	ns	1,0000	0,0000	ns

Serum kolesterol değerleri açısından, kontrol ve E vitamini grubu arasında sadece 1. günde anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), diğer gün ve gruplar arasında ise bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 3).

Serum trigliserit değerlerinin, kontrol ve deney grupları arasındaki farklılıkları ele alındığında, sadece kontrol ve levamizol grubu arasında 0. gün serum trigliserit değerlerinde anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), diğer gün ve gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir (Tablo 3).

Serum LDL değerlerinin, kontrol ve deney grupları arasındaki farklılıkları incelendiğinde, kontrol ve levamizol grubu arasında sadece 22. gün serum LDL değerlerinde anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), diğer gün ve gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir (Tablo 3).

Kontrol ve deney grupları serum HDL değerleri kıyaslandığında, tüm gün ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 3).

Serum kortizol değerlerinin karşılaştırılmasında, kontrol ve E vitamini grubu arasında 0. günde ($p<0.05$), kontrol grubu ile levamizol grubunun ise 22. gün serum kortizol değerlerinde anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$) belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 4: WBC, LYM, MONO, GRA ($10^3/\mu\text{l}$) değerlerinin 0., 1., 8., 15. ve 22. günlerdeki kontrol ve deney grupları için gruplar arası farklılıkları,

*P<0.05, n.s. non-significant

WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	Günler														
	0			1			8			15			22		
	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P
Gruplar															
Kontrol	8,7370	0,5461	ns	9,0330	0,7858	ns	8,4490	0,8078	ns	7,9330	0,5664	ns	9,3130	0,8697	ns
Levamisol	9,5600	0,9792	ns	9,4680	0,7382	ns	9,2150	0,8356	ns	10,6970	1,3190	ns	9,0180	0,4953	ns
Vitamin E	8,4020	0,9148	ns	9,5480	1,1254	ns	8,1980	0,9530	ns	7,9490	0,7592	ns	7,6350	0,6698	ns
LYM ($10^3/\mu\text{l}$)	Günler														
	0			1			8			15			22		
	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P
Gruplar															
Kontrol	4,3780	0,6983	*	3,6320	0,2029	ns	5,3280	0,4560	ns	5,5030	0,6777	ns	6,7200	0,5903	ns
Levamisol	3,6290	0,4048	ns	4,3070	0,3611	ns	5,8180	0,5897	ns	6,3930	0,8176	ns	6,2320	0,6180	ns
Vitamin E	2,7290	0,3432	*	3,9100	0,3162	ns	4,9760	0,5245	ns	4,7650	0,3447	ns	5,6300	0,5759	ns
MONO ($10^3/\mu\text{l}$)	Günler														
	0			1			8			15			22		
	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P
Gruplar															
Kontrol	0,3780	0,1120	ns	0,3540	0,0677	ns	0,1768	0,1004	ns	0,1780	0,0738	*	0,2520	0,1037	ns
Levamisol	0,2270	0,0850	ns	0,2660	0,0402	ns	0,1280	0,0258	ns	0,4710	0,0981	*	0,4040	0,0867	ns
Vitamin E	0,3250	0,0939	ns	0,2940	0,0511	ns	0,1910	0,0454	ns	0,3450	0,0897	ns	0,4870	0,0626	ns
GRA ($10^3/\mu\text{l}$)	Günler														
	0			1			8			15			22		
	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P
Gruplar															
Kontrol	3,9800	0,4679	ns	4,7690	0,6530	ns	2,9400	0,5696	ns	2,2360	0,4247	ns	2,3450	0,3508	ns
Levamisol	5,6320	0,7279	ns	4,9820	0,5133	ns	3,0470	0,6186	ns	3,2600	0,7541	ns	2,0080	0,2905	ns
Vitamin E	5,1440	0,8030	ns	5,6410	0,8456	ns	3,0250	0,6003	ns	2,8170	0,7796	ns	1,5250	0,2274	ns

Tam kan sayımında WBC değerleri tüm gün ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Tablo 4).

Tam kan sayımında LYM değerleri kontrol ve E vitamini grupları arasında sadece 0. gün anlamlı bir farklılık ortaya koyarken ($p<0.05$), diğer gün ve gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık belirlenmemiştir (Tablo 4).

Tam kan sayımında MONO değerleri, kontrol ve levamizol grupları arasında 15. gün anlamlı bir farklılık oluştururken ($p<0.05$), diğer gün ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Tablo 4).

Tam kan sayımında GRA değerleri bakımından tüm gün ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (Tablo 4).

Tablo 5: LY%, MONO%, GR% değerlerinin 0., 1., 8., 15. ve 22. günlerdeki kontrol ve deney grupları için gruplar arası farklılıkları,

*P<0.05, n.s. non-significant

LY%	Günler														
	0			1			8			15			22		
	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P
Gruplar															
Kontrol	48,4500	5,5354	*	42,5300	2,9135	ns	65,5200	4,5668	ns	68,4000	5,7713	ns	72,4400	2,3934	ns
Levamisol	39,6400	2,7758	ns	45,2000	2,8314	ns	67,3000	3,9381	ns	67,0800	2,8361	ns	72,9400	2,6852	ns
Vitamin E	34,6200	3,1973	*	41,2300	2,6764	ns	62,3400	4,3830	ns	64,3100	5,4918	ns	73,1700	2,7845	ns
MONO%	Günler														
	0			1			8			15			22		
	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P
Gruplar															
Kontrol	4,0500	1,1325	ns	3,6200	0,7940	ns	1,8800	0,8782	ns	2,1000	0,7898	ns	2,3100	0,8323	*
Levamisol	2,5300	0,8943	ns	2,7500	0,3465	ns	1,2900	0,1991	ns	4,1300	0,9690	ns	4,7200	1,0422	ns
Vitamin E	3,7300	0,8189	ns	3,5000	0,8771	ns	2,4600	0,5640	ns	4,2400	0,9522	ns	6,3500	0,6843	*
GR%	Günler														
	0			1			8			15			22		
	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P
Gruplar															
Kontrol	47,4900	6,2753	*	53,5200	2,9538	ns	32,6800	4,0028	ns	29,4800	5,8629	ns	25,2700	2,5014	ns
Levamisol	57,7900	3,2407	ns	52,0400	2,7907	ns	31,4100	3,8953	ns	28,6000	3,0340	ns	22,3600	3,1058	ns
Vitamin E	61,6200	3,7544	*	55,2700	3,2388	ns	35,1900	4,3566	ns	31,1500	5,5812	ns	20,4800	2,9996	ns

Tam kan sayımında LY% değerleri, kontrol ve E vitamini grupları arasında sadece 0. gün anlamlı bir farklılık gösterirken ($p<0.05$), diğer gün ve gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 5).

Kontrol ve E vitamini grupları arasında tam kan sayımı MONO% değeri, sadece 22. gün anlamlı bir fark oluşturmuş ($p<0.05$), aynı değer için diğer gün ve gruplar arasında önemli bir farklılık olmadığı belirlenmiştir (Tablo 5).

Tam kan sayımında GR% değerlerinde, kontrol ve E vitamini grupları arasında sadece 0. günde anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), diğer gün ve gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 6: RBC, HGB, HCT, MCV değerlerinin 0., 1., 8., 15. ve 22. günlerdeki kontrol ve deney grupları için gruplar arası farklılıkları,

*P<0.05, n.s. non-significant

RBC (10 ⁶ /μl)	Günler														
	0			1			8			15			22		
	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P
Gruplar	Günler														
Kontrol	8,0320	0,3904	ns	6,9150	0,3248	ns	6,9490	0,3573	n.s.	7,4580	0,4231	ns	7,1140	0,2752	ns
Levamisol	8,3750	0,3211	ns	6,5460	0,4108	ns	7,0720	0,4598	n.s.	7,1180	0,3863	ns	7,2190	0,4070	ns
Vitamin E	7,8060	0,3570	ns	6,4760	0,3059	ns	7,1650	0,3976	n.s.	7,4830	0,3271	ns	7,7190	0,3135	ns
Gruplar	Günler														
Kontrol	9,0100	0,5685	ns	7,6260	0,4761	ns	7,3240	0,4520	ns	7,6620	0,5734	ns	7,0020	0,3899	ns
Levamisol	9,3700	0,5290	ns	6,8600	0,5334	ns	7,4100	0,6346	ns	6,9800	0,5513	ns	6,9100	0,5510	ns
Vitamin E	8,1700	0,5260	ns	6,5100	0,4026	ns	6,9700	0,4962	ns	7,2500	0,4193	ns	6,9000	0,3590	ns
Gruplar	Günler														
Kontrol	29,5460	1,7978	ns	24,9520	1,4285	ns	23,9420	1,4097	ns	23,8330	1,6181	ns	21,4870	1,1528	ns
Levamisol	28,9230	1,2442	ns	21,5070	1,5550	ns	22,7820	1,5755	ns	22,1150	1,5170	ns	22,2290	1,6134	ns
Vitamin E	26,5250	1,5459	ns	21,5670	1,2315	ns	22,9140	1,3555	ns	23,0470	1,2023	ns	22,9170	1,2193	ns
Gruplar	Günler														
Kontrol	36,5000	0,8596	*	36,1000	0,7950	*	33,9180	0,7418	ns	31,7270	0,5256	ns	30,1000	0,8750	ns
Levamisol	33,7300	0,9065	ns	32,1200	0,6506	*	32,0500	0,9203	ns	30,8900	0,9597	ns	30,7400	1,0671	ns
Vitamin E	33,7000	0,7157	*	33,3000	0,5972	ns	32,0000	0,5578	ns	31,0000	0,6325	ns	29,6000	0,4761	ns

Tam kan sayımında RBC, HGB, HCT değerleri tüm gün ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Tablo 6).

Tam kan sayımında MCV değerlerinde, kontrol ve E vitamini grupları arasında 0. gün, kontrol ve levamizol grupları arasında ise 1. günde anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), diğer gün ve gruplar arasında önemli bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 6).

Tablo 7: MCH, MCHC, RDWc, PLT değerlerinin 0., 1., 8., 15. ve 22. günlerdeki kontrol ve deney grupları için gruplar arası farklılıkları,

*P<0.05, n.s. non-significant

MCH (pg)	Günler														
	0			1			8			15			22		
	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P
Gruplar															
Kontrol	11,1000	0,2565	ns	10,9800	0,2485	*	10,4600	0,1956	ns	10,1000	0,2314	ns	9,6700	0,2773	ns
Levamisol	11,1200	0,3101	ns	10,4100	0,2307	ns	10,4100	0,3240	ns	9,7400	0,3290	ns	11,7300	2,0863	ns
Vitamin E	10,4200	0,2480	ns	10,0000	0,2654	*	9,6900	0,2452	ns	9,4800	0,2065	ns	8,9100	0,1538	ns
MCHC (g/dl)															
Günler															
0			1			8			15			22			
Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	
Gruplar															
Kontrol	29,3900	1,3288	*	30,5700	0,3827	ns	30,4500	0,4527	ns	31,7400	0,3939	ns	32,1300	0,3303	ns
Levamisol	32,2400	0,5995	*	31,7600	0,4118	ns	32,2900	0,5557	ns	31,5400	0,4110	ns	30,9700	0,3612	ns
Vitamin E	30,7100	0,4173	ns	30,1000	0,3543	ns	30,2800	0,5422	ns	30,7100	0,3146	ns	29,9300	0,3596	ns
RDWc (%)															
Günler															
0			1			8			15			22			
Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	
Gruplar															
Kontrol	23,9900	0,2335	ns	24,0400	0,2926	ns	25,2000	0,2704	ns	28,9000	0,9413	ns	29,0200	0,9645	ns
Levamisol	24,8600	0,8370	ns	25,1500	0,8437	ns	26,5200	0,8259	ns	27,6400	0,8621	ns	28,0400	0,5843	ns
Vitamin E	24,5400	0,6933	ns	24,6600	0,7400	ns	26,4300	0,6333	ns	27,6200	0,6150	ns	28,2800	0,5322	ns
PLT (10³/µl)															
Günler															
0			1			8			15			22			
Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	
Gruplar															
Kontrol	684,2000	123,8826	ns	389,9000	24,5273	ns	882,8000	94,7308	ns	853,7000	56,3501	ns	703,0000	51,9555	ns
Levamisol	562,3000	44,0790	ns	310,3000	21,6518	ns	877,8000	65,0821	ns	876,1000	59,0703	ns	877,4000	62,2966	ns
Vitamin E	560,6000	71,7223	ns	296,7000	43,6672	ns	792,9000	60,3399	ns	998,6000	122,5901	ns	791,2000	62,6434	ns

Tam kan sayımında MCH değerlerinin, kontrol ve deney grupları arasındaki farklılıkları ele alındığında, sadece 1. günde kontrol ve E vitamini grupları arasında anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), diğer gün ve gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir (Tablo 7).

Tam kan sayımında MCHC, RDWc ve PLT açısından, tüm gün ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 8: PCT, MPV, PDWc değerlerinin 0., 1., 8., 15. ve 22. günlerdeki kontrol ve deney grupları için gruplar arası farklılıkları,

*P<0.05, n.s. non-significant

PCT (%)	Günler														
	0			1			8			15			22		
	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P	Mean	S.E.	P
Gruplar	Günler														
Kontrol	0,3890	0,0750	ns	0,2120	0,0155	ns	0,4680	0,0519	ns	0,4110	0,0291	ns	0,3360	0,0227	ns
Levamisol	0,3120	0,0284	ns	0,1590	0,0107	ns	0,4620	0,0411	ns	0,4230	0,0366	ns	0,4460	0,0411	ns
Vitamin E	0,3070	0,0433	ns	0,1580	0,0213	ns	0,3980	0,0368	ns	0,4750	0,0697	ns	0,3710	0,0296	ns
MPV (fl)	Günler														
Kontrol	5,6300	0,1334	ns	5,4500	0,1204	ns	5,2900	0,0900	ns	4,8000	0,0471	ns	4,7400	0,0452	ns
Levamisol	5,5100	0,1260	ns	5,1400	0,0991	ns	5,2100	0,1242	ns	4,7900	0,0674	ns	5,0400	0,1550	ns
Vitamin E	5,2400	0,1077	ns	5,0900	0,0721	ns	4,9800	0,0916	ns	4,8100	0,0887	ns	4,7000	0,0258	ns
PDWc (%)	Günler														
Kontrol	33,7800	0,7261	ns	33,2300	0,6702	*	32,3000	0,4066	ns	30,4200	0,2928	ns	30,5400	0,3569	ns
Levamisol	33,9400	0,7652	ns	32,1200	0,5641	ns	32,1600	0,6384	ns	30,0000	0,4457	ns	31,6000	0,6576	*
Vitamin E	31,9100	0,5838	ns	31,1000	0,2449	*	31,0400	0,4397	ns	30,4300	0,3099	ns	30,0600	0,2509	*

Tam kan sayımında PCT ve MPV değerlerinin, kontrol ve deney grupları arasındaki farklılıkları ele alındığında, tüm gün ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir (Tablo 8).

Tam kan sayımında PDWc değerinin 1. günde kontrol ve E vitamini grupları arasında anlamlı bir farklılık gösterdiği ($p<0.05$), 22. günde ise levamizol ve E vitamini grupları arasında istatistikî bir fark olduğu ($p<0.05$), diğer gün ve gruplar arasında ise bir farklılık oluşmadığı ortaya konmuştur (Tablo 8).

5 TARTIŞMA

Buzağılarda bağışıklık statüsünü etkileyen pek çok faktör vardır. Gebelik süresince beslenmenin yetersiz olması vücut kondüsyonunu olumsuz etkileyerek, kolostrumun biyokimyasal yapısını değiştirir. Ayrıca immun supresyon ve stres gibi etkenler, kolostral antikor titresinin istenilen düzeyde olmasını engeller (Logan, 1996; Bendali ve ark., 1999). Bunların yanı sıra mevsim şartları, barınak koşulları gibi çevresel faktörler, hem yavruya hem de annedeki bağışıklık statüsünü değiştireceğinden, bu çalışma bir çiftlikte barındırılan aynı ırktan ineklerde yapılmış olup, mevsim şartlarının etkisini ortadan kaldırmak amacıyla hayvan sayısı ve doğum sayısı yüksek olan bir çiftlik seçilmiştir. Böylece çok kısa sürede belirlenen sayıda yavru üzerinde çalışma imkânı bulunmuştur.

Buzağuların barınma koşullarının elverişsizliğinden ileri gelen stresin, spesifik antijenlere karşı immun tepkilerin azalmasına neden olduğu Cummins ve Brunner, (1991) tarafından ortaya konulmuştur. Beslenme yetersizliği, stres, bakım koşulları, ortam ısısı ve temizliği, mevsim ve hastalıklar gibi etmenler de oluşan immunité düzeyi üzerinde etkilidir (Waltner-Toews ve ark., 1985; Valente ve ark., 1988; Aydın 1990; Ellis ve ark., 1996; Lacetera ve ark., 1996; Aurich ve ark., 1998; Crouch ve ark., 2001). Wittum ve Perino, (1995) yapmış oldukları bir çalışmada, neonatal dönemde hastalık geçiren buzağuların, süttten kesildiklerinde, sağlıklı olanlara oranla 16 kg daha hafif olduklarını belirlemişlerdir. Bu çalışmada kullanılan buzağular, çalışma süresince klinik muayeneleri ile tam kan sayımı takipleriyle sağlık kontrolünde tutulmuşlardır.

Buzağı ölümlerinin, kandaki antikor miktarı ile yakın ilişkisi olması ve gebe ineklerin kanındaki antikor seviyelerinin kolostruma geçen antikor miktarını belirlemesinden dolayı, annenin bağışıklık durumu yavru açısından büyük önem taşımaktadır (Eisenhauer ve ark., 1984; LeBlanc ve ark., 1992; Tizard, 1992; Arda, 1994; Arthington ve ark., 2000).

Kolostrumun sindirimini takiben Holstein buzağularına kıyasla, Jersey buzağularında daha yüksek serum immunglobulin seviyesi bulunduğu ortaya konulmuştur (Tennant ve ark., 1969). Bu araştırmada tespit edilen buzağı immunglobulin seviyelerindeki genel yükseklik, bu öneriyle uyum göstermektedir.

Muller ve Ellinger (1981), yapmış oldukları sütçü ineklerin kolostral immunglobulin konsantrasyonlarını karşılaştırdıkları çalışmada, doğumu takiben 19 Ayrshire, 17 Brown Swiss, 12 Guernsey, 19 Holstein ve 5 Jersey ineğinden kolostrum örneklerini (3 ila 4 kg) toplanmış olup, ortalama total immunglobulin oranları sırasıyla; % 8.1, 6.6, 6.3, 5.6 ve % 9.0 olarak bulunmuştur. Jersey ırkı ineklerin ise diğer ırklar arasında en yüksek IgG (%6.65), IgA (%1.86) ve IgM (%.53) oranlarına sahip olduğu rapor edilmiştir. Diğer inek ırklarına kıyasla Holstein ırkı ineklerin en düşük kolostral IgG (%4.12), Guernsey ırkı ineklerin ise yine en düşük kolostral IgA (%.90) ve IgM (%.39) seviyelerine sahip oldukları belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada Guernsey ırklarında sıklıkla bildirilen yüksek buzağı mortalite oranlarının ve hastalık problemlerinin düşük IgA ve IgM seviyelerinden ileri gelebileceği düşünülmüştür. Bu veriler, bu çalışmada kullanılan Jersey ırkı sütçü ineklerde izlenen yüksek kolostrum IgG ve IgM oranlarını desteklemektedir.

Kolostrum alınmasını takiben yüksek düzeyde serum immunglobulin seviyesine ulaşmak, doğumu takiben buzağının 12 saat içinde en az 100 g immunglobulin absorbe etmesine bağlıdır (Morin ve ark., 1997). Bu çalışmada kontrol grubundaki buzağuların serum immunglobulin seviyelerinin yüksek olması, ırk faktörünün de göz önünde bulundurularak, bu hayvanların ilk 12 saat içerisinde yeterli miktarda ve yüksek immunglobulin konsantrasyonu içeren kolostrumla beslenmelerine bağlanmaktadır.

Bu çalışmada, deney grubuna ait bir inekte kolostrum IgM seviyesinin çok yüksek olduğu tespit edilmiştir (Şekil 1). Levamizol grubundaki dördüncü buzağının annesindeki bu yüksek kolostral IgM seviyesi, IgM'in primer immun yanıt sırasında yüksek konsantrasyona ulaşması ve ilk oluşturulan immunglobulin sınıfı olmasına bağlanmaktadır (Diker, 1998).

Buna karşın bu ineğin buzağısının (Levamizol grubu buzağı no: 4) 1.gün serum IgM seviyesi, kolostral IgM seviyesi ile aynı oranda bir yükseliş göstermemiştir. Bu durum Güngör'ün (2003) işaret ettiği gibi, Ig absorpsiyonundaki bir bozukluktan kaynaklanmış olabilir. Aynı durumun IgG için geçerli olmaması, IgM'in büyük moleküler yapısından dolayı (Waldman, 1969; Husband ve ark., 1972), ve IgG ve

IgA'dan farklı olarak IgM'in kolostrum alımının artması sonucunda emiliminde azalmaya neden olması (Stott ve Menefee, 1978) ile açıklanabilir.

Kolostral IgG seviyeleri bakımından ise, buzağılardaki 1. gün serum IgG seviyeleri incelendiğinde yukarıdakine benzer bir durumla karşılaşılmamıştır (Şekil 2).

Çalışmada levamizolün i.m. yolla 3 mg/kg dozda, bir hafta aralıklarla toplam üç kez uygulanması ile elde edilen yüksek immunglobulin seviyeleri, immun modülasyon etkinliğinin en fazla 2,5 mg/kg dozda, belirli aralıklarla kullanımına işaret eden Irwin ve ark., (1976) ve Anderson'nun (1984) bulguları ile paralellik göstermektedir.

Levamizolün enjektabl uygulanması ile yüksek antikor seviyelerine ulaşılan bu çalışmada, *Pasteurella multocida* aşılmasını takiben buzağılara levamizolü değişik dozlarda; oral, subkutanöz ve transdermal yollardan uygulayan ve subkutanöz yani enjektabl uygulamanın diğer gruplara oranla daha yüksek antikor titresini gözlemleyen Sharma ve ark.,'nın (1990) bulguları ile de örtüşmektedir.

Levamizolün immun sistem üzerine olan etkilerinin mekanizması tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte, özellikle immunolojik açıdan zayıf olan canlılarda, T-lenfositleri ve makrofajları uyarıp, lenfokin üretimi ile lenfosit proliferasyonunu artırması ile indirekt olarak B-lenfositlerden antikor üretimini stimüle ettiği ve sonuç olarak hücre ilişkili immun yanıtı düzenlediği bildirilmektedir (Krakowka, 1981; Babiuk ve Misra, 1982; Ogunbiyi ve ark., 1988; Barry, 1994; Krakowski ve ark., 1999; Szetoc ve ark., 2000). Bu sebeple levamizolün immun stimülan etkisini lenfosit proliferasyonun değerlendirilmesi dışında, serum antikor seviyelerinde bir artışa sebep olarak, non-spesifik immun yanıtı uyarmada etkili olduğu söylenebilir (Mohri ve ark., 2005). Bu bulgu, levamizol uygulamasının serum antikor seviyelerinde artışa neden olduğu çalışmamızla uyum göstermektedir.

Levamizolün uygulanan doza, ilacın kullanım zamanına ve hayvanın kondüsyonuna bağlı olarak, stresli, immun yetmezlikli veya aşılana hayvanlarda daha etkin olduğu bildirilmekle birlikte (Irwin ve ark., 1976; Brunner ve Muscoplat, 1980; Babiuk ve Misra, 1981, 1982; Roth ve Kaeberle, 1984; Ivanov ve ark.,1987; Ogunbiyi ve ark., 1988; Sharma ve ark., 1990) immunkompatent hayvanlarda kullanımının sınırlı

ve tartışmalı olduğu öne sürülmüştür (Mohri ve ark., 2005). Fakat bu çalışmanın verileri, levamizolün yalnızca immun depresiv ve kötü kondüsyonlu hayvanlarda etkin olmadığını ve Mohri ve ark.,'nın (2005), belirttiği gibi non-spesifik immun yanıtları tetikleyebilecek düzeyde etkili olabileceğini göstermiştir. Şöyle ki; mevcut çalışmada klinik muayeneler sonucu sağlıklı olduğu anlaşılan buzağılarda, ortalama serum IgM seviyeleri sadece 22. günde levamizol grubu ($251,9 \pm 27,6$ mg/100 ml) buzağılarda, kontrol grubuna ($111,7 \pm 9,3$ mg/100 ml) oranla istatistikî olarak belirgin bir yükseklik ($p < 0,05$) gösterdi (Tablo 1). Ortalama serum IgG seviyeleri bakımından, levamizol grubunu 1., 8., 15. ve 22. günlerde kontrol grubuna göre aynı şekilde istatistiki açıdan belirgin bir yükseliş ($p < 0,05$) belirlendi (Tablo 2). Bahsi geçen araştırmalarda kullanılan en yüksek dozun 2,5 mg/kg olduğu ve etkinin doza bağlı olduğu göz önüne alındığında, bu durum levamizolün 3 mg/kg dozda kullanılması ile ilişkilendirilebilir.

Şentürk ve ark. (2003) yapmış oldukları çalışmada, kuru dönemdeki ineklere doğumdan 15 gün öncesine kadar haftada bir kez olmak üzere toplam 6 kez, 2,5 mg/kg dozda i.m. levamizol uygulamış ve deney grubundaki kolostral antikor titresinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Pek çok çalışmada, levamizolün sığırlardaki immunstimulan etkileri ortaya konmuştur (Brunner ve Muscoplat, 1980; Block ve ark., 1987). Bu önemli bir etki olmakla birlikte, yüksek Ig konsantrasyonlu kolostrum sağlanması durumunda dahi, buzağının yeterli miktarda bunu alması ve sindirmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Buzağılarda farklı düzeyde Ig seviyelerine erişilmesinin (Logan ve ark., 1972), kolostrumdaki Ig seviyeleri, kolostrum miktarı, beslenme yaşı ve absorpsiyon kapasitesince etkilenmesine bağlı olduğu bildirilmektedir (Bush ve Staley, 1980). Bu çalışmada levamizol uygulaması için ineğin değil de buzağının seçilmesinin nedeni, immunstimulatör etkilerin yukarıda sayılan faktörlerden bağımsız hale getirilmesinin amaçlanmasıdır. Nitekim bu çalışmada, levamizol uygulanan buzağılarda 22. güne kadarki dönemde serum Ig seviyelerindeki belirgin artışlar, uygulamanın buzağılara yapılmasının olumlu sonuçlar getirdiğini ortaya koymaktadır.

Levamizol uygulamasını takiben lökosit sayılarındaki değişimleri inceleyen çalışmaların sayısı kısıtlı olmakla birlikte, Asif ve ark., (1995) Sahiwal düvelerine, levamizolün oral verilmesi sonrasında lökosit, nötrofil, eozinofil ve bazofil sayımlarında

herhangi bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada Zia-ul-Rahman ve ark., (2003) buffalo düvelerinde, levamizol uygulamasının 1 gün sonrasında WBC sayılarında artış şekillendiğini, ilaç uygulamasını takiben 7. ve 14. günlerde nötrofil yüzdelerinde azalma şekillenirken, LY% ve MONO sayılarında ise artış şekillendiğini bildirmişlerdir. Paulik ve ark., (1992), farelere levamizol uygulamasından sonra nötrofil yüzdelerinde artış şekillendiğini göstermişlerdir. Nalini-Kumari ve Choudhuri (1986), buffalo buzağlarında sığır vebası aşılması ile levamizolün birlikte etkilerini araştırmışlar, levamizol uygulamasını takiben 1-3 haftalık dönemde WBC sayımında belirgin olmamakla birlikte bir artış ve nötrofil sayılarında azalmayla ilişkilendirilen LY% seviyesinde belirgin düzeyde bir artış olduğunu rapor etmişlerdir. Goranov ve Bonovska (1987), koyunlara uyguladıkları levamizol enjeksiyonundan sonra, nötrofillerin fagositik aktivitelerinde artış şekillenmesine rağmen, WBC sayılarında herhangi bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Mohri ve ark., (2005), PCV ve WBC değerlerinde bir değişim gözlemezken, nötrofil ve MONO seviyelerinde uygulama sonrası ikinci ve üçüncü haftada deney ve kontrol grupları arasında istatistiki açıdan önemli yükselişler tespit etmişlerdir.

Ziprin ve ark., (1980), nakil yaşamış bir grup sığıra, nakil sonrası IBR ve BVD aşuları yapmış, ayrıca mide tüpü kullanarak levamizol HCl (10 mg/kg) vermişlerdir. Sonuçta, levamizolün stres altındaki sığırlarda hematolojik değerlerde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuşlardır. Strohmaier ve ark., (1985) ise deneysel olarak Bovine Viral Diarrhea (BVD) enfeksiyonu oluşturulmuş buzağılara levamizol uygulamışlar ve deney ve kontrol gruplarının kan parametreleri arasında önemli bir farklılığın olmadığını bildirmişlerdir. Ancak, Saperstein ve ark., (1983), levamizol uygulanan deney grubundaki buzağuların lökosit sayılarında artış olduğunu, ayrıca kontrol grubunda saptanan lenfopeninin deney grubunda görülmediğini ileri sürmüşlerdir.

Kontrol, levamizol ve E vitamini grubu bulunan çalışmamızda, levamizol grubuna uygulanan enjeksiyonlar (0.,7.,14. günlerde) sonrasında, yani 1., 8., 15. ve 22. günlerde, WBC ve LY değerleri açısından, bu grup ile kontrol ve E vitamini grubuna ait aynı değerler arasında istatistiki açıdan bir farklılık bulunmamıştır. Bu sonuç Asif ve ark., (1995), ile Goranov ve Bonovska'nın (1987) bildirimleri ile örtüşmektedir ancak,

Zia-ul-Rahman ve ark., (2003) ve Saperstein ve ark.,'nın (1983) bulguları ile farklılık göstermektedir. Aynı durum GR, LY%, MONO%, GR% sayıları için de geçerli olup, bu değerlerin kontrol grubu ve E vitamini grubu ile karşılaştırılmalarında istatistikî açıdan bir farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir. LY% değeri açısından farklılık olmaması ise Nalini-Kumari ve Choudhuri'nin (1986) bildiriminden farklılık göstermektedir. Mevcut çalışmadaki MONO değeri ele alındığında, sadece 15. gündeki MONO değerinin kontrol grubuna göre istatistikî açıdan önemli ($p<0.05$) bir yükseliş sergilediği, ancak referans sınırlar içinde olduğu ve bu tablonun Mohri ve ark.,'nın (2005) elde ettikleri veriler ile paralellik gösterdiği tespit edilmiştir.

Kurz ve Willett, (1991), yeni doğan buzağlarda doğumu takiben 2. dakikadan başlayarak, 1., 3., 6., 8., 12., 18., 24. saatlerde ve sonrasında 12 saat aralıklarla 144. saate kadar kan numunesi toplamışlar ve bu numuneleri 25 kan parametresi (karbonhidrat, enzim ve hematolojik) açısından incelemişlerdir. Araştırmacılar, 1. saatte beslenmeye başlanan yeni doğan buzağlarda, 0. saatten itibaren 24. saate kadar RBC, HGB ve HCT değerlerinde azalma görüldüğünü, HGB ve HCT değerlerinin ise 144. saate kadar azalmaya devam ettiğini ve bunda ilk beslenme yaşının etkisinin olmadığını ortaya koymuşlardır.

Levamisol grubuna ait diğer hematolojik değerlerden, RBC, HGB, HCT, MCH, MCHC, RDWc, PLT, PCT ve MPV seviyeleri, kontrol ve E vitamini grubuna göre istatistikî açıdan farklılık göstermemekle birlikte, MCV'nin sadece 1. gün değerinde kontrol grubuna kıyasla istatistikî açıdan belirgin derecede düşük ($p<0.05$) ancak, referans değerler içindedir. PDWc değerinin ise sadece 22. günde E vitamini grubuna göre istatistikî açıdan belirgin derecede ($p<0.05$) yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan bu çalışmada ise 1., 8., 15. ve 22. günde levamisol uygulanan grup, RBC, HGB ve HCT değerleri bakımından vitamin E ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistikî açıdan önemli bir farklılık bulunmamıştır. Ayrıca bu değerlerin referans sınırlar dâhilinde olduğu gözlenmiştir (Kurz ve Willett, 1991).

Yenidoğan Jersey ırkı buzağlarda levamisol ve E vitamininin immun sisteme olan etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada, levamisol grubundan toplanan kan

örneklerinin analiz edilen serum total kolesterol, HDL ve trigliserit seviyeleri, kontrol ve E vitamini uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında istatistikî açıdan önemli bir farklılık göstermedi. Bununla birlikte, serum LDL seviyesinin 22. günde kontrol grubuna göre istatistikî açıdan önemli derecede ($p<0.05$) düşük, serum kortizol seviyesinin ise yine sadece 22. günde kontrol grubuna kıyasla istatistikî açıdan belirgin derecede ($p<0.05$) yüksek olduğu gözlenmiştir.

Stogaue ve King, (1995), ratlarda yapmış oldukları çalışmada, levamizol uygulanan deneklerde, kontrol grubuna kıyasla kortikosteron seviyelerinin daha düşük olduğunu ve bu düşüşün immun fonksiyonda bir artışa neden olabileceğini savunmuşlardır. Ancak bu çalışmada, levamizol uygulanan grubun, kontrol ve E vitamini uygulanan gruplarla karşılaştırılmasında, sadece 22. gün serum kortizol seviyesinde referans değerler dâhilinde (Kurtz ve Willet, 1991) yükselme gözlenmiştir.

Her ne kadar buzağılarda normal E vitamini seviyesi hakkında kesin bir referans değer belirlenmemişse de, genel olarak E vitamini konsantrasyonunun plazma seviyelerinin 1,0-1,5 mg/L altına düştüğünde nutrisyonel müsküler distrofi oluşabileceği kabul edilmiştir (Arthur, 1982). Ayrıca, sığır ve koyunlarda 150 ila 200 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin altındaki plazma konsantrasyonlarında vitamin E eksikliğinin şekillendiği bildirilmiştir (Hoelscher, 1978). Arthur,'un (1982) yapmış olduğu araştırmada kontrol grubundaki buzağılarda E vitamini konsantrasyonunun olması gerekenin oldukça altında olduğu bildirilmiştir. Sonuçlar, diyetle alınan vitamin E'nin, şaşırtıcı biçimde düşük bir biyolojik kullanılabilirliği olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, normal vitamin E seviyeleri açısından bir karşılaştırma yapılmış ve günlük canlı ağırlık artışı ve kesim ağırlığına erişme süresi açısından ortaya çıkan farklılıkların, diyetteki ek vitamin E takviyesinden ziyade, plazmadaki düşük vitamin E seviyesine bağlı olduğu sonucuna varılmıştır.

Diyetle alınan vitaminin E'nin emilme hızı ve miktarı sindirim kanalı içeriğindeki yağların varlığına; özellikle de zincir uzunluğu orta derecede olan trigliseritlerin derişimine ve E vitamininin bu tip trigliseritlerle misel oluşturabilme durumuna göre değişebilmektedir (Şanlı, 1999).

Pehrson ve ark., (1991), besi buzağularının diyetlerine, beş ay süreyle önerilenin üstünde miktarlarda E vitamini ilavesi yapılmasının, hastalık insidansı, immun kompetans ve canlı ağırlık artışları üzerindeki etkisini araştırmış ve sonuçta, lenfosit stimülasyon testlerine dayanarak, bu hayvanların immun statülerinde herhangi bir artış olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu durumu diyetle alınan E vitamini zayıf biyoyararlanımına bağlamış ve yüksek dozlarda parenteral E vitamini uygulamalarının, plazma E vitamin seviyelerini arttırarak immun stimulan etkinlik gösterilebilecekleri önerisinde bulunmuşlardır (Pehrson ve ark., 1991). Bu durum bizim çalışmamızda, parenteral E vitamini uygulamasının oluşturduğu immunstimulan etkiyi destekler niteliktedir.

Reddy ve ark., (1986), düvelerde parenteral E vitamini enjeksiyonuyla serum α -tokoferol seviyesinin $4.2 \mu\text{mol litre}^{-1}$ 'den, $8.2 \mu\text{mol litre}^{-1}$ 'ye çıkarılmasının, mitojene karşı in vitro lenfosit blastogenez tepkisini önemli derecede arttırdığını ortaya koymuşlardır.

Yukarıda çeşitli araştırmalar doğrultusunda, parenteral uygulamalara kıyasla oral E vitamini kullanımının, yüksek miktarlarda dahi, yeterli plazma oranlarına ulaşamamasından (Caravaggi ve ark., 1968) dolayı, immunstimulatör etkisinin ortaya çıkamayacağı bulgularından yola çıkılarak, bu çalışmada E vitamini enjektabl olarak kullanılmıştır.

Hidiroglou ve Atwal, (1989), sütçü ineklerde yaptıkları çalışmada, plazma α -tokoferol konsantrasyonu ile intraperitoneal olarak tek seferde ve yaklaşık 5000 IU'ye ulaşan vitamin E dozları arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Benzer sonuçlara Batra ve ark., da (1995) ulaşmış, dozdaki artışa bağlı olarak plazma α -tokoferol konsantrasyonunda da artış tespit etmiş ve en yüksek düzeyin enjeksiyonun hemen ertesi günü ölçüldüğünü belirtmişlerdir.

Batra ve ark., (1995) vitamin E'nin, canlı ağırlığı 9.5 kg olan bir aylık yaşta domuz, 40 kg ağırlığındaki üç aylık yaşta kuzu ve ortalama canlı ağırlıkları 52 kg olan iki aylık yaşta buzağularda, i.m. yolla boyundaki brachiocephalicus kası içine üç farklı dozda α -tokoferol (1, 2 ve 3 ml) uygulamalarına bağlı plazma α -tokoferol konsantrasyonlarını ve vücut ısısındaki değişimlerini araştırmışlardır. Tüm 1500 ve

2500 IU α -tokoferol uygulanan domuzlarda, enjeksiyonu takiben iki gün sonra ventral boynun servikal bölgesinde ciddi bir ödem tablosunun şekillendiğini, bu tablonun sonraki üç dört gün içerisinde yavaşça kaybolduğunu bildirmişlerdir. 4500 IU vitamin E uygulanan beş buzağıdan ikisinde ve 7500 IU vitamin E uygulanan yine beş buzağıdan üçünün enjeksiyon bölgelerinde, uygulamanın ertesi gününde çapı iki cm'ye ulaşan şişkinlikler görüldüğünü, her iki grupta da iki üç gün sonra bu şişkinliklerin ortadan kalktığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ise, buzağılarda yüksek miktarlarda vitamin E enjeksiyonlarının boyun bölgesinden kas içi yolla kullanımına bağlı oluşabilecek komplikasyonların önüne geçmek ve yeni doğan ve 14 günlük yaş döneminde uygulamaların yapılacağı göz önünde bulundurularak, buzağılara hemen doğum sonrası, 7. ve 14. günlerde toplamda üç kez, 2000 IU d- α -tokoferol, arka bacaklardan semi tendineosus ve semi membraneus kaslarına uygulanmıştır. Uygulama sonrasındaki günlerde enjeksiyon bölgelerinde Batra ve ark.,'nın (1995) belirttiği şişkinlik ve ödematöz oluşumlar gibi değişimler gözlenmemiştir.

Hidiroglou ve ark.,'nın (1995) vitamin E verilmesinin yenidoğan buzağılarda IgG₁ ve IgG₂ düzeylerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığını, fakat IgM düzeyinde önemli derecede artış sağladığını bildirdikleri çalışmada, plazmada IgG₁, IgG₂ ve IgM konsantrasyonlarının haftalara göre incelendiğinde, tüm gruplarda her üç parametrenin de ilk üç hafta boyunca hafifçe azaldığı fakat daha sonra yavaşça artmaya başladığı gözlenmiştir.

Aynı sonuca Reddy ve ark., (1986) da katılmışlardır. Benzer şekilde, sütçü ineklerde erken postpartum devrede E vitamini takviyesinin, kan nötrofil ve makrofaj fonksiyonunun baskılanmasını önlediği ortaya konulmuştur (Sheffy ve Schultz, 1979; Politis ve ark., 1995). İnsan ve ratlarda plazma vitamin E seviyelerinin ise, dolaşan lenfosit altpopülasyon oranlarını etkilediği belirlenmiştir (Haberal ve ark. 1988; Purkins ve ark., 1991).

Reddy ve ark., (1987b), 32 Holstein düveyi sekizerli gruplara ayırarak, 0, 125, 250 ve 500 IU e vitamini/gün olarak, doğumdan 24 haftalık oluncaya kadar beslemişler ve E vitaminin immun yanıtındaki rolünü değerlendirmişlerdir. Yeni doğan buzağılarda E

vitamini takviyesinin, buzağılardaki immun tepkileri arttırdığını ve kullanımının ekonomik açıdan da kazançlı olduğunu rapor etmişlerdir.

Hidiroglou ve ark.,'nın, (1992) yeni doğan buzağılarda, vitamin E'nin, enjektabl olarak değişik dozlarının (0, 900, 1800 ve 2700 IU) doğumu takiben üçer hafta aralıklarla toplam 12 haftalığa kadar uygulandıkları çalışmalarında, E vitamininin immun sistem üzerindeki etkilerini araştırılmıştır. Yüksek doz vitamin E uygulamalarını takiben, beklenen IgG₁ ve IgG₂ konsantrasyonların yüksek olabileceği kanısına karşılık, araştırmacılar deney grupları arasında bir farklılık olmadığını, bununla birlikte IgM seviyesinde, 2700 IU vitamin E uygulanan grupta kontrol grubuna göre belirgin bir fark olduğunu bildirmişlerdir.

Hidiroglou ve ark., (1995) vitamin E ve C'nin yeni doğanlarda immun sistem üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu amaçla yeni doğan 18 Holstein, dişi buzağıya peros yolla vitamin E ve C, doğumdan altı haftalığa kadar olan dönemde farklı dozlarda uygulamışlardır. Bu iki vitaminin tek başlarına ve kombine kullanımının immun sistem üzerindeki etkinliklerini, plazma IgG₁, IgG₂ ve IgM seviyelerindeki artışlar doğrultusunda değerlendirmişler ve IgG₁, IgG₂ ve IgM seviyeleri bakımından gruplar arasında önemli bir farkın olmadığı, ancak E vitamini deneme grubunda IgM seviyelerinde artış eğilimi olduğunu ortaya koymuşlardır.

Çalışmamızda, ortalama serum IgM seviyeleri ele alındığında, E vitamini uygulanan grubun sadece 22. gündeki ortalama serum IgM seviyesi (202,2±43,3 mg/100 ml), kontrol grubuna (111,7±9,3 mg/100 ml) göre istatistikî açıdan önemli bir yükseliş (p<0.05) göstermektedir (Tablo 1). Aynı çalışmada belirtilen günlerden sadece 22. günde ortalama değerde artış şekillendirdiğini, buna kıyasla ortalama serum IgG seviyeleri bakımından E vitamini grubu 1., 8., 15. ve 22. günlerde kontrol grubuna göre istatistikî açıdan belirgin bir yükseliş (p<0.05) göstermiştir (Tablo 2).

Bu durum, Hidiroglou ve ark.,'nın, (1992) IgM ile ilgili buldukları sonuçla örtüşmekte olup, aynı durum IgG₁ ve IgG₂ için geçerli değildir. Hidiroglou ve ark., (1992) sonuçlarından farklı olarak mevcut çalışmadaki serum IgG seviyesindeki artış kontrol grubuna kıyasla önemlidir. Bu noktada vitamin E'nin Hidiroglou ve ark.,'nca (1992) 2700 IU dozda ve parenteral kullanılmasına rağmen, kullanım aralıklarının (üç

hafta) uzun olması etkili olabilir. Oysa sunulan çalışmamızda bu aralık 1 hafta olup, IgG seviyelerindeki kontrol grubuna göre olan artışlar dikkat çekicidir.

Yine aynı şekilde, araştırmacıların bir başka çalışmalarında plazma IgG₁, IgG₂ ve IgM seviyeleri bakımından gruplar arasında önemli bir farkın olmadığı, ancak IgM seviyelerinde artış eğilimi olduğunu yinelemişlerdir (Hidiroglou ve ark., 1995). Bu çalışmalarında ise bu kez oral olarak verdikleri E vitamininin immun yanıtındaki etkisini mevcut çalışma ile örtüşmeyen bu sonuçlar, Hidiroglou ve ark.,'nın (1995) vitamin E'yi oral olarak kullanmaları, ve daha önce de bahsedilen biyoyararlılığı etkileyen bazı koşullar ile açıklanabilir.

Vitamin E uygulamalarının, buzağılarda immun sistem üzerinde olumlu etkiler gösterdiği ortaya konulmuş olup (Cipriano ve ark., 1982; Eicher-Pruiett ve ark., 1992), morbiditede azalma sağlayarak, sığırlarda performans artışına neden olabileceği düşünülmektedir (Gill ve ark., 1986; Hays ve ark., 1987; Galyean ve ark., 1999).

Pollock ve ark., (1994), dört grup buzağıya selenyum, α -tokoferol, selenyum ve α -tokoferol vermiş, bir gruba ise hiçbir madde vermeyerek kontrol grubu olarak değerlendirmiştir. Her grupta fötal buzağı serumu, otolog serum ile birlikte birikmiş serumda invitro lenfosit proliferatif tepkileri incelenmiştir. Sonuçta, en yüksek B hücreleri yüzdesinin, α -tokoferol ve selenyum verilen gruplarda görüldüğü belirlenmiştir. Çalışmadan elde edilen veriler, selenyum ve α -tokoferol'ün antijene karşı lenfosit tepkileri üzerinde interaktif etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur.

Pehrson ve ark., (1991), besi buzağılarında diyetle vitamin E takviyesinin, hastalık insidansı, immun durum ve ağırlık artışı üzerine etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar, deney grubundaki buzağılara, ilk 2 ay boyunca günlük 200 mg, sonraki 2 ay 400 mg ve son 2 ay günlük 600 mg dozunda E vitamini vermişlerdir. Kontrol grubuna ise sırasıyla 50, 100 ve 150 mg E vitamini takviyesi yapmışlardır. Başlangıçta 0,49 mg/L olan deney grubu ortalama plazma E vitamini seviyesinin, çalışma sonunda 2,03 mg/L'ye çıktığını, kontrol grubunda ise başlangıçta 0,53 mg/L olan plazma E vitamini seviyesinin, çalışma sonunda 0,36 mg/L'ye düştüğünü tespit etmişlerdir. Ayrıca gruplar arasında hastalık insidansı ve lenfosit stimülasyon oranı açısından bir farklılık bulunmadığını gözlemişlerdir. Diğer çalışmalar, E vitamininin

immunomodulator etkilerinin, yalnız belirli miktarlarda verildiğinde ortaya çıktığını ortaya koymuşlardır (Reddy ve ark., 1987a; Swecker ve ark., 1989).

Reddy ve ark (1987a), otuz iki Holstein buzağıyı eşit olarak 4 gruba ayırmış ve immun sistemleri üzerindeki etkisini incelemek amacıyla bunlara doğumdan sonraki 24 hafta boyunca oral olarak 0, 125, 250 ve 500 IU/gün E vitamini vermişlerdir. Sonuçta konvansiyel rasyonların 125 IU vitamin E/gün olarak desteklenmesinin, buzağılarda immun tepkileri azami seviyeye çıkardığını ortaya koymuşlardır. 500 IU/gün dozunda E vitamini uygulanan grupta, 4 ve 8 haftalık buzağılardaki MCH ve MCHC seviyelerinde, diğer 125 ve 250 IU vitamin E/gün uygulanan gruplara göre önemli derecede düşüş olduğunu, HGB, PVC, MCV değerlerinin kontrol grubuna göre düşme eğiliminde olduğunu, ancak bunun istatistikî olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Aynı zamanda WBC, RBC, HGB, PCV değerlerinde deney grupları arasında bir farklılık görülmediği bildirilmiştir. Araştırmacılar yüksek dozda vitamin E verilen bu gruptaki değişimleri herhangi bir nedene bağlayamamışlardır.

Bu çalışmada ise, vitamin E grubunda uygulamalar sonrasında, yani 1., 8., 15. ve 22. günlerde WBC, LYM, MONO, GRA, LY%, GR%, RBC, HGB, HCT, MCV, MCHC, RDWc, PLT, PCT, MPW değerlerinde, kontrol ve levamizol grubuna kıyasla istatistikî açıdan bir farklılık bulunmadığı tespit edilmiştir. Ancak MONO%'sinin, 22. gün değeri bakımından, vitamin E grubunun verilerinin kontrol grubuna göre istatistikî açıdan yüksek ($p<0.05$) olduğu, fakat bu yükselmenin referans sınırlar içinde olduğu görüldü. Bununla birlikte MCH, PDWc değerlerinin 1. günde kontrol grubuna göre, 22. günde ise levamizol grubuna göre istatistikî açıdan düşük olduğu ($p<0.05$) tespit edilmiştir.

Ayrıca vitamin E uygulanan grup, RBC, HGB ve HCT değerleri bakımından levamizol ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistikî açıdan aralarında bir farklılık bulunmamış ve bu değerlerin referans aralığında oldukları izlenmiştir (Kurz ve Willett (1991).

Carter ve ark., (2005), 715 besi buzağını 4 gruba ayırarak farklı diyetler ile beslemiş ve tüm gruplara 0, 7, 14, 28. günlerde 2000 IU/buzağı/gün olmak üzere oral E vitamini (DL- α -tokoferol asetat) vererek serum kolesterol seviyelerindeki değişimleri

gözlemişlerdir. Sonuçta serum kolesterol konsantrasyonlarının Vitamin E desteğinden etkilenmediğini ve 14., 28. ve 42. günlerdeki serum kolesterol seviyesinin 0. günden daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır. Şöyle ki; ortalamada buzağların kolesterol seviyeleri normal referans aralıklarda (Jenkins ve ark., 1988) seyrederken, 14. günde tüm diyet gruplarındaki buzağların serum kolesterol konsantrasyonları 60mg/100 ml'nin altına düşmüştür. Kolesterol konsantrasyonu 28. ve 42. günlerde numerik olarak yükselmiş olmakla birlikte, son analiz günü olan 42. günde, 0. güne göre seviyenin %59 altında olduğu belirtilmiştir. Bu verilere dayanarak, vitamin E'nin sağlık durumu üzerindeki etkilerinin zamana bağlı olabileceği sonucuna varmışlar ve buzağların diyetlerine vitamin E katılmasının yararlı olduğunu bildirmişlerdir.

Bu tez çalışmasında ise E vitamini uygulanan gruptaki kan örneklerine ait serum LDL, HDL, trigliserit, kortizol seviyeleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistikî açıdan bir farklılık bulunmamaktadır. Total kolesterol seviyesi 1. günde kontrol grubuna göre istatistikî açıdan belirgin derecede bir yükseliş ($p<0.05$) göstermekle birlikte bulunan bu değer referans değerler dâhilindedir (Kurtz ve Willet, 1991).

Vitamin E'nin antioksidan mekanizması her ne kadar immun tepkiyi arttıran en önemli mekanizma ise de, farelerde ayrıca bazı prostoglandinlerin sentezini azaltırken (Lawrence ve ark., 1985), serum kortikesteron seviyelerinde düşmelere (Watson ve Petro, 1982) neden olduğu rapor edilmiştir.

Reddy ve ark., (1987b) serumdaki ortalama kortizol seviyelerinin, farklı üç dozda (0, 125, 250, 500 IU) E vitamini desteği almış buzağlardan, yüksek doz uygulananların haftalara göre dağılımlarında serum kortizol seviyelerinin daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır. Mevcut çalışmamızda, 2000 IU vitamin E enjeksiyonu sonrasındaki 15. gün ortalama serum kortizol seviyeleri, Reddy ve ark., (1987b)'nın 2. haftada en yüksek kullandıkları doz olan 500 IU vitamin E enjeksiyonu sonrasındaki serum kortizol seviyesinden (2.9 ± 1.3) düşük bulunmuştur. Bu azalmanın kullanılan vitamin E dozu ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

6 SONUÇ

Yenidoğan Jersey ırkı buzağılarda, E vitamini ve levamizol'ün bağıışıklık üzerindeki immunmodölatör etkilerinin araştırıldığı bu çalışma sonucunda;

Jersey ırkı ineklerin kolostrum immunglobulin seviyelerinin yüksek olması ve ırk faktörünün de göz önünde bulundurularak buzağuların ilk 12 saat içerisinde yeterli ve yüksek konsantrasyonlu immunglobulin içeren kolostrumla beslenmelerinden dolayı, kontrol grubundaki buzağuların da ortalama serum immunglobulin seviyeleri yüksek bulundu.

Levamizolün immun sistem üzerine olan etkilerinin mekanizması daha önceki araştırmalarda tam olarak tanımlanmamıştır. Levamizolün serum antikör seviyelerinde artışa neden olduğu bu çalışmanın sonuçlarına dayanılarak, levamizolün buzağılarda immun stimölan etkisi olduğu belirlenmiştir.

Araştırma sonuçları, levamizolün sadece immun sistemi baskılanmış olan hayvanlarda değil, aynı zamanda immunkompetan durumdaki neonatal buzağılarda da immunglobulin seviyeleri bakımından belirgin yükselmelere neden olduğunu, bunun yanında non-spesifik immun yanıtları tetikleyebilecek düzeyde etkili olabileceğini göstermiştir. Bu yükselme, buzağuların kendi immunglobulinlerini yaklaşık 10 günlük yaşta üretmeye başlayarak, 8. hafta sonunda normal immunglobulin seviyelerine ulaşmasına kadar geçen sürenin hastalıklardan korunma açısından hayati önemi göz önüne alındığında, neonatal buzağılarda levamizol kullanımının faydalı olabileceğini işaret etmektedir.

Araştırmada, neonatal dönemdeki buzağılara kolostrum alımından önce, 0. ve sonrasında 7. ve 14. günlerde 3 mg/kg dozda uygulanan levamizolün ve i.m. yoldan 2000 IU uygulanan vitamin E'nin buzağı kan serumlarındaki IgG ve IgM seviyelerini belirgin olarak artırdığı sonucu ortaya çıkmıştır.

Vitamin E uygulamalarının, buzağılarda immun sistem üzerinde olumlu etkiler gösterdiği ortaya konulmuş olup, neonatal dönemdeki buzağı hastalıklarında azalma sağlayarak, performans artışına neden olabileceği gibi, aynı zamanda gebelik süresince

vitamin E'nin anneden fôtusa plesantal geçişin sınırlı olması nedeni ile oluşan zayıf buzağı sendromu gibi neonatal dönem problemlerinin de çözümlünde etkili olabileceği düşünölmektedir.

Neonatal dönemdeki buzağılara 0., 7. ve 14. günlerde 3 mg/kg dozda levamizol ve 2000 IU vitamin E uygulamaları sonrasında 1, 8, 15 ve 22. günler bazında ve bu kadar kapsamlı hematolojik (WBC, LYM, MONO, GRA, LY%, MONO%, GR%, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDWc, PLT, PCT, MPW, PDWc) veriler ile total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit ve serum kortizol gibi bazı kan parametrelerinin yapılan değerlendirilmeleri sonucunda önemli verilere ulaşılmıştır.

Neonatal dönemdeki buzağılara, levamizol ve E vitamini uygulanması esnasında ve sonrasında elde edilen kan parametreleri ile serum biyokimyasal değerlerde göz önünde bulundurularak herhangi bir komplikasyon ile karşılaşılmadığından, belirtilen dozların immun sistemi güçlendirmek amacı ile güvenli şekilde saha koşullarında buzağılara doğumdan hemen sonra ve birer hafta ara ile toplamda üç kez kullanılabilir.

Sonuç olarak bağışıklığı uyarıcı dozda levamizol ve E vitamini uygulamalarının, ölkemizde çok sık görölen ve önemli ekonomik kayıplara neden olan neonatal dönem enfeksiyonlarına karşı korunmada, buzağıların pasif immun yanıtlarında artış oluşturulması için bir sečenek olabileceği kanısına varılmıştır. Ayrıca buzağı ölümleri sonucunda karşılaşılan zarar göz önünde bulundurulacak olursa, fazla maliyet gerektirmeyen ve saha koşullarında da kolaylıkla uygulanabilecek bu immunstimölant uygulamalar sonucunda, immun fonksiyonun güçlenmesi ile neonatal dönem buzağı kayıpları minimum seviyelere indirilebileceğinden, ölkede ekonomisine de katkıda bulunulacağı düşünölmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdou, N.I., Abdou, N.L. (1972). Bone marrow: The bursa equivalent in man? *Science*, **175**, 446-447.
- Abel Francisco, S.F., Quigley, J.D. (1993). III. Serum immunoglobulin concentrations after feeding maternal colostrum or maternal colostrum plus colostrum supplement to dairy calves. *Am J Vet Res.*, **54(7)**, 1051-1054.
- Akan, E. (1992). *Genel Mikrobiyoloji ve İmmunoloji*. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları. 293-395.
- Anderson, J.C. (1984). Levamisole and bovine mastitis. *Vet Rec.*, **114(6)**, 138-140.
- Arda, M. (1994). Meme dokusunun ve sekresyonlarının immünolojik fonksiyonları; Neonatal Bağışıklık. In: *İmmunoloji*, Eds, Arda, M., Minbay, A., Aydın, N., Akay, Ö., İzgür, M., Diker, K.S., Ankara, 107-118.
- Arguello, A., Castro, N., Capote, J. (2005). Evaluation of a Color Method for Testing Immunoglobulin G Concentration in Goat Colostrum. *J. Dairy Sci.*, **88(5)**, 1752-1754.
- Arthington, J.D., Cattell, M.B., Quigley, III.J.D., McCoy, G.C., Hurley, W.L. (2000). Passive immunoglobulin transfer in newborn calves fed colostrum or spray-dried serum protein alone or as a supplement to colostrum of varying quality. *J. Dairy Sci.*, **83**, 2834–2838.
- Arthur, J.N. (1982). Nutritional interrelationship between selenium and vitamin E. *Annu. Rep.*, **38**, 124.
- Asif, M.M, Zia-ul-Rahman, Z., Naqvi, Z.H. (1995). Effect of levamisole administered orally on hematological and biochemical profiles of Sahiwal heifers. *Vet Arch.*, **65**, 185–192.
- Aurich, J.E., Hoppen, H-O., Aurich, C., Parvizi, N. (1998). Effects of stress on pregnancy and parturition. *Reprod. Dom. Anim.*, **33**, 97-99.
- Aydın, N. (1990). Veterinary vaccines and points requiring attention in their administration. *Etilik Vet. Microbiol. Derg.*, **7(1)**, 59-84.
- Babiuk, L.A, Misra, V. (1981). Levamisole and bovine immunity: in vitro and in vivo effects on immune responses to herpesvirus immunization. *Can J Microbiol.*, **27**, 1312-1319.
- Babiuk, L.A., Misra, V. (1982). Effect of levamisole in immune responses to bovine-herpesvirus 1. *Am. J. Vet. Res.*, **43(8)**, 1349-1354.

- Baliga, V., Ferrer, J.F. (1977). Expression of the bovine leukemia virus and its internal antigen in blood lymphocytes. *Proc Soc Exp Biol Med.*, **156**, 388-391.
- Barbano, G., Ginevri, F., Ghiggeri, G.M., Gusmano, R. (1999). Disseminated autoimmune diseases during levamisole treatment of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.*, **13(7)**, 602-3.
- Barrgy, T.B. (1994). *Drug Therapy*. Lea and Febiger, Philadelphia, 100-102.
- Batra, T.R., Hidioglou, M., Menarda, L. (1995). Effects of vitamin E on body temperature and plasma α -tocopherol concentrations in pigs, lambs and calves. *Vet Res.*, **26**, 68-72.
- Beer, A.E., Billingham, R.E., Head, J. (1974). The immunological significance of the mammary gland. *J. Invest. Dermatol.*, **63**, 65-74.
- Beh, K. J. (1973). Distribution of Brucella antibody among immunoglobulin classes and a low molecular weight antibody fraction in serum and whey of cattle. *Res. vet. Sci.*, **14**, 381-384.
- Bendali, F., Sana, M., Bichet, H., Schelcher, F. (1999). Risk factors associated with diarrhoea in newborn calves. *Vet. Res.*, **30**, 509-522.
- Blecha, F., Baker, P.E. (1986) Effect of cortisol in vitro and in vivo on production of bovine interleukin-2. *American Journal of Veterinary Research*, **47**, 841-845.
- Blecha, F., (1988). Immunomodulation: a means of disease prevention in stressed livestock. *J Anim Sci.*, **66(8)**, 2084-2090.
- Blecha, F. (2001). Immunomodulators for prevention and treatment of infectious diseases in food-producing animals. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, **17(3)**, 621-33.
- Block, E., Mcdonald, W.A., Jackson, B.A. (1987). Efficacy of levamisole on milk production of dairy cows: A Field Study. *J. Dairy Sci.*, **70**, 1080-1085.
- Blood, D.C., Radostits, O.M. (1989). Diseases of the newborn, *Veterinary Medicine*, **7th Ed.**, Bailliere Tindall, London, 95-121.
- Bourry, A., Poutrel, B. (1997). Bovine mastitis caused by *Listeria monocytogenes*: kinetics of antibody responses in serum and milk after experimental infection. *J. Dairy Sci.*, **79**, 2189-2195.
- Brunner, C.J., Muscoplat, C.C. (1980). Immunomodulatory effect of levamisole. *JAVMA.*, **10(2)**, 1159-1161.
- Bryson, D.G., Mcferran, J.B., Ball, H.J. (1987). Observation on outbreaks of respiratory disease in housed calves. I. Epidemiological findings. *Vet Rec.*, **103**:485-489.

- Burnet, F.M., Ferner, F. (1949). *The Production of Antibodies*. Melbourne and London: MacMillan and Co. Ltd.
- Burton, J. L., Kehrli, M.E. (1996). Effects of dexamethasone on bovine circulating T lymphocyte populations. *J. Leukocyte Biol.*, **59**, 90-99.
- Bush, L.J. ve Staley, T.E. (1980). Absorption of Colostral Immunoglobulins in Newborn Calves. *J Dairy Sci.*, **63**, 672-680.
- Butler, J.E., Kiddy, C.H., Pierce, C.S., Rock, C.A. (1972). Quantitative changes associated with calving in the levels of bovine immunoglobulins in selected body fluids. 1. Changes in the levels of IgA, IgG, and total protein. *Can. J. comp. Med.*, **36**, 234-242.
- Butler, J. E. (1983). Bovine immunoglobulins: An augmented review. *Vet. Immunol. & Immunopath.*, (*Adv. Vet. Immunol.*) **4**, 43-152
- Caravaggi, C., Gibbons, M.W., Wright, E. (1968). The appearance of tocopherol in the blood of sheep after intramuscular injection in the blood of sheep after intramuscular injection of α -tocopheryl acetate. *N J Agric Res.*, **11**, 313-318 .
- Carter, J.N., Gill, D.R., Krehbiel, C.R., Confer, A.W., Smith, R.A, Lalman, D.L., Claypool, P.L., McDowell, L.R. (2005). Vitamin E supplementation of newly arrived feedlot calves. *J. Anim. Sci.*, **83**, 1924–1932.
- Chone, S., Milstein, C. (1967). Structure and biological properties of immunoglobulins. In: *Advances in immunology*, Academic Press, New York, 7/1.
- Cipriano, J.E., Morrill, J.L., Anderson, N.V. (1982). Effect of dietary vitamin E on immune responses of dairy cows. *J Dairy Science*, **65**, 2357.
- Coles, E.H. (1986). *Clinical Pathology*, **4th, Ed.**, Saunders Comp., Philadelphia, 140-141.
- Conner, J.G., Eckersall, P.D., Doherty, M., Douglas, T.A. (1986). Acute phase response and mastitis in the cow. *Research in Veterinary Science*. **41**, 126-128.
- Courtney, A.K., Epperson, W.B., Wittig, T.A., Pruitt, R.J., Marshall, D.M. (2000). Defining Failure of Passive Transfer in South Dakota Beef Calves. AES 113th Annual Report.
- Crouch, C.F., Oliver, S., Francis, M.J. (2001). Serological, colostrum and milk responses of cows vaccinated with a single dose of a combined vaccine against *Rotavirus*, *Coronavirus* and *Escherichia coli* F5(K99). *Vet. Rec.*, **149**, 105-108.
- Cummins, K.A., Brunner, C.J. (1991). Effect of calf housing on plasma ascorbate and endocrine and immune function. *J. Dairy Science*, **74**:1582.

- Desplenter, L. (1983). Levamisole as an immunomodulator in the prevention of neonatal disease. In: *Veterinary Pharmacology and Toxicology* (eds Ruckebusch, Y., Toutain, P.L., and Koritz, G. D.) pp. 99-103. MTP Press, Boston, MA.
- Diker, S. (1998). İmmunoglobulin Sınıfları In: *İmmunoloji*. 1.Ed. Medisan Yayın Evi. Ankara. 47-48.
- Dinç, A. (1995). Evcil Hayvanlarda Memenin Deri Hastalıkları, Dolaşım Bozuklukları ve Operasyonları. Konya.
- Driscoll, D.M., Baumgartener, L.E., Olson, C. (1977). Concanavalin A and the production of bovine leukemia virus antigen in short-term lymphocyte cultures. *J Natl Cancer Inst.*, **58**, 1513-1514.
- Duncan, J.R., Wilie, B.N., Hiestand, F., Winter, A.J. (1972). The serum and secretory immunoglobulins of cattle: Characterization and quantitation. *J. Immun.*, **108**, 965-976.
- Edelman, G.M. (1973). Antibody structure and molecular immunology. *Science*, 180-830.
- Eicher-Prueett, S.D., Morrill, J.L., Blecha, F., Higgins, J.J., Anderson, N.V., Reddy, P.G. (1992). Neutrophil and lymphocyte response to supplementation with vitamins C and E in young calves. *J. Dairy Sci.*, **75**, 1635-1642.
- Eicher, S.D., Moppill, J.L., Blecha, F. (1994). Vitamin concentration and function of leukocytes from dairy calves supplemented with vitamin A, vitamin E, and 1-carotene in vitro. *J Dairy Sci.*, **77**, 560-565.
- Eicher, S.D., Morrill, J.L., Velazco, J. (1997). Bioavailability of a-Tocopherol Fed with Retinol and Relative Bioavailability of D-a-Tocopherol or DL-a-Tocopherol Acetate. *J Dairy Sci.*, **80**,393-399.
- Eisenhauer, P., Lambrecht, K., Petzoldh, K., Henkel, E. (1984). Comprasion of nephelometry and single radial immunodiffusion for the determination of IgG and IgM concentrations in newborn foal and their dams. *Zbl. Vet. Med.*, **31**, 481-486.
- Ellis, J.A., Hassard, L.E., Cortese, V.S., Morley, P.S. (1996). Effects of perinatal vaccination on humoral and cellular immune responses in cows and young calves. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **208(3)**, 393-400.
- Euzeby, J.P. (1986). Propriétés immunostimulantes du levamisole. *Revue. Med. Vet.*, **137(6)**, 417-426.
- Flesh, J., Harel, W., Nelken, D. (1982). Immunopotentiating effect of levamisole in the prevention of bovine mastitis, fetal death and endometritis. *Vet Rec.*, **111(3)**, 56-57.

- Galyean, M.L., Perino, L.J., Duff, G.C. (1999). Interaction of cattle health/immunity and nutrition. *J. Anim. Sci.*, **77**, 1120–1134.
- Gill, D.R., Smith, R.A., Hicks, R.B., Ball, L. (1986). The effect of vitamin E supplementation on health and performance of newly arrived stocker cattle. *Anim. Sci. Res. Rep.*, 240-243.
- Goranov, K., Bonovska, M. (1987). Effect of levamisole on the cytochemical function of leukocytes and on blood lysozyme in sheep. *Vet Med Nauki.*, **24**, 72–76.
- Guerrero, J. (1980). Parasite host interactions relative to levamisole. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **176**, 1163-1165.
- Gülmezoğlu E., Ergüven, S. (1983). *Bağışıklığın Temelleri*. Hacettepe Üniversitesi Yayınları: A/16, **3. Baskı**, Ankara, 41-74.
- Güngör, Ö. (2003). Gebe İneklerde Uygulanan Aşıların Kolostrum ve Buzağıda IgG Konsantrasyonu Üzerine Etkileri. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Haberal, M., Hamaloglou, S., Boro, G., Bilgin, N. (1988). The effects of vitamin E on immune regulation after thermal injury. *Burns*, **14**, 388-393.
- Hammer, D.K., Kickhofen, B., Schmid, T. (1971). Detection of homocytotropic antibody associated with a unique immunoglobulin class in the bovine species. *Eur. J.Immun.*, **1**, 249-257.
- Han, H., Stovall, T.C., Wagner, J.T., Gill, D.R. (1999). Impact of Agrado on tocopherol metabolism by transport-stressed heifers. *Anim. Sci. Res. Rep.*, 114-118.
- Hays, V.S., Gill, D.R., Smith, R.A., Ball, R.L. (1987). The effect of vitamin E supplementation on performance of newly received stocker cattle. *Okla. Agric. Exp. Sta. MP 119*. pp 198-201. Oklahoma State Univ., Stillwater.
- Hennessy, K.J., Blecha, F., Pollmann, D.S., Kluber, E.F. (1987). Isoprinosine and levamisole immunomodulation in artificially reared neonatal pigs. *Am.J.Vet.Res.*, **48(3)**, 477-479.
- Henney, C.S., Waldman, R.H. (1970). Cell mediated immunity shown by lymphocytes from the respiratory tract. *Science*, **169**, 696-697.
- Hicks, R.B. (1985). Effect of nutrition, medical treatments and management practices on health and performance of newly received stocker cattle. M S. Thesis, Oklahoma State Univ. Stillwater.
- Hidiroglou, M. (1989). Mammary transfer of vitamin E in dairy cows. *J of Dairy Science*, **72**, 1067.

- Hidiroglou, M. Atwal, A.S. (1989). Effect of intraperitoneally injected tocopherol on vitamin E status of dairy cows. *Int J Vit Nutr Res.*, **59**, 280-287.
- Hidiroglou, M., Batra, T.R., Laflamme, L.F., Markham, F. (1992). Possible roles of vitamin E in immune response of calves. *Int J Vitam Nutr Res.*, **62(4)**, 308-311.
- Hidiroglou, M., Farnworth, E., BUTLER, G. (1993). Effects of vitamin E and fat supplementation on concentration of vitamin E in plasma and milk of sows and in plasma of piglets. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* **63**, 180-187.
- Hidiroglou, M., Batra, T.R., Ivan, M. (1995). Effect of Supplemental Vitamins E and C on the Immune Responses of Calves. *J Dairy Science*, **78**, 1578-1583.
- Hoelscher, M. (1978). Vitamin E requirements for beef cattle. *Feedstuffs*, **50**, 30.
- Hogan, J.S., Smith, K.L., Weiss, W.P., Todhunter, D.A., Schockey, W.L. (1990). Relationships among vitamin E, selenium and bovine blood neutrophils. *J. Dairy Sci.*, **73**, 2372.
- Hogan, J. S., Weiss, W. P., Todhunter, D. A., Smith, K. L., Schoenberger, P.S. (1992). Bovine neutrophil responses to parenteral vitamin E. *J. Dairy Sci.*, **75**, 399.
- Hogarth-Scott, R.S, Liardet, D.M., Morris, P.J. (1980). Levamisole vaccine combinations. 1. Heightened antibody response. *Aust Vet J.*, **56**, 285-291.
- Hurley, D.J., Kensinger, M.H., Mastro, A.M., Wilson, R.A. (1990). An evaluation of the mononuclear cells derived from bovine mammary gland dry secretions using leukocyte antigen specific monoclonal antibodies, light scattering properties and non-specific esterase staining. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **25**, 177-193.
- Husband, A.J., Brandon, M.R., Lascelles, A.K. (1972). Absorption and endogenous production of immunoglobulins in calves. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, **50**, 491-498.
- Hutchinson, H.D., Ziegler, D.W. (1972). Simplified radioimmunoassay for diagnostic serology. *Appl. Microbiol.*, **24**, 742-749.
- Irwin, M.R., Holmberg, C.A., Knight, H.D. (1976). Effects of vaccination against infectious bovine rhinotracheitis and simultaneous administration of levamisole on primary humoral responses in calves. *Am J Vet Res.*, **37**, 223-226,
- Ivanov, I.E., Arsov, R., Simov, R., Dinov, I., Sizov, I. (1987). Effects of tuberculin and levamisole on the immun response after vaccinating calves against parainfluenza and salmonella infections. *Vet Med Nauki.*, **24(4)**, 43-49.
- Jeney, G., Anderson, D.P. (1993). Enhanced immune response and protection in rainbow trout to *Aeromonas salmonicida* bacterin following prior immersion immunostimulants. *Fish&Shellfish Immunology*, **3(1)**, 51-58.

- Jenkins, K.J., Griffith, G., Kramer, J.K.G. (1988). Plasma lipoproteins in neonatal, preruminant, and the weaned calf. *J. Dairy Sci.*, **71**, 3003-3012.
- Jialal, L., Fuller, C.J. (1993). Oxidized LDL and antioxidants. *Clin Cardiol.*, **16**, 1-9.
- John, P.W.M. (1971). *Statistical Design and Analysis of Experiments*. New York: Macmillan.
- Kaltreider, H.B., Salmon, S.E. (1973). Immunology of the lower respiratory tract. functional properties of bronchoalveolar lymphocytes obtained from the normal canine lung. *J. Clin. Invest.*, **52**, 2211-2217.
- Kashiwazaki, Y., Maede, Y., Namioka, S. (1985). Transformation of bovine peripheral blood lymphocytes in the perinatal period. *Jpn. J. Vet. Sci.*, **47**, 337-339.
- Kayaalp, O. (2000). Vitaminler. *Tıbbi Farmakoloji*. Cilt 2, **9**. **Baskı**, Hacettepe Taş Kitabevi, 1541-1545.
- Kazanç, M.B. (1997). Antioksidanlar. *Sendrom*. Temmuz, 14-23.
- Kehrli, M.E., Weigel, K.A., Freeman, A.E. Thurston, J.R., Kelley, D.H. (1991). Bovine sire effects on daughters' in vitro blood neutrophil functions, lymphocyte blastogenesis, serum complement and conglutinin levels. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **27**, 303-319.
- Kenyon, S.J., Piper, C.E. (1977). Properties of density gradient fractionated peripheral blood leukocytes from cattle infected with bovine leukemia virus. *Infect Immun.*, **16**, 898-903.
- Kimball, E.S., Clark, M.C., Schneider, C.R., Perisco, F.C. (1991): Enhancement of *in vitro* lipopolysaccharide-stimulated interleukin-1 production by levamisole. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **58**, 385-398.
- Klinman, D.M., Yi, A.K., Beaucag, S.L. (1996). CpG motifs present in bacterial DNA rapidly induce lymphocytes to secrete interleukin 6, interleukin 12, and interferon gamma. *Immunology*, **93**, 2879-2883.
- Kohn, C.W., Knight, D.C., Hueston, W., Jacobs, R., Reed, S.M. (1989). Colostral and serum IgG, IgA, and IgM concentrations in standardbred mares and their foals at parturition, *JAVMA*, **195(1)**, 64-68.
- Krakovka, S. (1981). Developments in immuno therapy. *Mod Vet Pract.*, **62(6)**, 447-51.
- Krakovski, L., Krzyzanowski, J., Wrona, Z., Siwickia., K. (1999). The effect of nonspecific immunostimulation of pregnant mares with 1.3/1.6 glucan and levamisole on the immunoglobulins levels in colostrum, selected indices of nonspecific cellular and humoral immunity in foals in neonatal and postnatal period. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **29**, **68(1)**, 1-11.

- Kurz, M.M. ve Willett, L.B. (1991). Carbohydrate, Enzyme, and Hematology Dynamics in Newborn Calves. *J Dairy Sci.*, **74**, 2109-2118.
- Lacetera, N., Bernabucci, U., Ronchi, B., Nardone, A. (1996). Effects of selenium and vitamin E administration during a late stage of pregnancy on colostrum and milk production in dairy cows, and on passive immunity and growth of their offspring. *Am. J. Vet. Res.*, **57(12)**, 1776-1779.
- Lawrence, L.M., Mathias, M.M., Nockles, C.F., Tengerdy, R.P. (1985). The effects of vitamin E on prostaglandin levels in the immune organs of chicks during the course of an *E. coli* infection. *Nutr. Res.*, **5**, 947.
- LeBlanc, M.M., Tran, T., Baldwin, J.L., Pritchard, E.L. (1992). Factors that influence passive transfer of immunoglobulins in foals. *JAVMA.*, **200(2)**, 179-183.
- Lee, R.W., Stuart, R.L., Pemyman, K.R., Ridenour, K.W. (1985). Effect of vitamin supplementation on the performance of stressed beef calves. *J. Anim. Sci.*, **61**, 425.
- Leitner, G., Yadlin, B., Glickman, A., Chaffer, M. (2000). Systemic and local immune response of cows to intramammary infection with *Staphylococcus aureus*. *Research in Veterinary Science*, **69(2)**, 181-184.
- Lim, T.S., Putt, N., Safranski, D., Chung, C., Watson, R.R. (1981). Effect of vitamin E on cell-mediated immune responses and serum corticosterone in young and maturing mice. *Immunology*, **44**, 289.
- Logan, E. F., Penhale, W. J. (1971) .Studies on the immunity of the calf to colibacillosis. I. Influence of colostrum whey and immunoglobulin fractions on experimental colisepticaemia, *Vet. Rec.*, **88**, 222-228.
- Logan, E. F., Penhale, W. J., Jones, R.A. (1972). Changes in the serum immunoglobulin levels of colostrum-fed calves during the first 12 weeks postpartum. *Res. Vet. Sci.*, **14**: 394-397.
- Logan, E.F. (1996). Neonatal immunity with particular reference to colostrum. *Cattle Practice*, **4**, 273-84.
- Lowe, R.J. (1980). Levamisole as an immunostimulant. *Vet Rec.*, **106**, 390.
- Mach, J.P., Pahud, J.J. (1971). Secretory IgA, a major immunoglobulin in most bovine external secretions. *J. Immun.*, **106**, 552-563.
- Mahan, D.C. (1986). Vitamin E and selenium nutrition. *Anim. Health Nutr.*, **41**, 44.
- Marcus, R., Coulstan, A.M. (1996). Vitamins In: Gilman AG (ed). Goodman and Gilman's. The pharmacological therapeutics. **9 th ed**. New York: McGrawhill Companies, 1585-1590.

- Massaro, A.R., Cioffi, R.P., Laudisio, A., Schiavino, D., Mariani, M. (1990). Four year double-blind controlled study of levamisole in multiple sclerosis. *Neural.Sci.*, **11**, 595-599.
- Mayes, P.A. (1993). Structure and Function of the Water Soluble Vitamins. In: Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A.-Rodwell VW. Harper's Biochemistry. **23. Ed.** Lange Medical Publication, London. 573-87.
- Mehmet, U. (2004). Siklosporin A'nın Sıçanlarda Oluşturduğu Nefrotoksisiteye Vitamin C İle Vitamin E'nin ve Verapamilin Etkilerinin Işık Mikroskopunda Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. 10-12.
- Mikulikova, V., Navsky, K. (1980). Effect of levamisole on lysosomal enzyme release from PMN leukocytes and intracellular levels of cAMP and cGMP after phagocytosis of monosodium urate crystals. *Agents Actions*, **70**, 374-377.
- Mitchell, G.B.B., Armour, J. (1981). Stimulation of resistance to *Fasciola hepatica* infection in sheep by a regime involving the use of the immunomodulatory compound L tetramisole (levamisole). *Res Vet Sci.*, **30**, 343-348.
- Mohri, M., Seifi, H.A., Zamani Sani, S.H. (2005). Effects of oral administration of levamisole on non-specific immunity, serum proteins and health in normal colostrum-fed neonatal dairy calves. *Comp Clin Path.*, **13**, 132-136.
- Morin, D.E., McCoy, G.C., Huerley, W.L. (1997). Effects of quality, quantity and timing of colostrum feeding and addition of a dried colostrum supplement on immunoglobulin G1 absorption holstein bull calves. *J. Dairy Sci.*, **80**, 747-753.
- Mulcahy, G., Quinn, P.J. (1986). A new of immunomodulators and their application in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol Therapy*, **9**, 119-139.
- Mulcahy, G., Quinn, P.J., Hannan, J. (1991). The effect of isoprinosine and levamisole on factors relevant to protection of calves against respiratory disease. *J. Vet. Pharmacol. Therapy*, **14**, 156-169.
- Muller, L.D., Ellinger D.K. (1981). Colostral immunoglobulin concentrations among breeds of dairy cattle. *J Dairy Sci.*, **64**, 1727-1730.
- Nalini-Kumari, K., Choudhuri, P.C. (1986). Effect of levamisole on the haematological response of buffalo calves to rinderpest tissue culture vaccine Kerala. *J Vet Sci.*, **17**, 90-95.
- Nansen, P. (1972). Selective immunoglobulin deficiency in cattle and susceptibility to infection. *Acta Path. Microbiol. Scand. Section B.*, **80**, 49-54.
- Nash, D.R., Holle, B. (1973). Local and systemic cellular immune responses in Guinea pigs given antigen parenterally or directly into the lower respiratory tract. *Clin. exp. Immun.*, **13**, 573-583.

- Nemec, M.G., Butler, M., Hidioglou, M., Farnworth, E. R., Nielsen, K. (1994). Effect of supplementing gilts' diets with different levels of vitamin E and different fats on the humoral and cellular immunity of gilts and their progeny. *J. Anim. Sci.*, **72**, 665-676.
- Neuhaus, T.J., Fay, J., Dillon, M.J., Trompeter, R.S., Barratt, T.M. (1994). Alternative treatment of corticosteroids in steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child.*, **71(6)**, 522-526.
- Nockels, C.F. (1979). Protective effects of supplemental vitamin E against infection. *Fed. Roc.*, **38**, 2134.
- Nockels, C. F. (1991). Vitamin E requirement of stressed cattle. *Vitamins in Animal Nutrition and Management*. Ed. Coelho, M.B., 193.
- Nockels, C.F., Odde, K.G. and Craig, A.M. (1996). Vitamin E supplementation and stress affect tissue α -tocopherol content of beef heifers. *Journal of Animal Science*, **74**, 672-677.
- Ogunbiyi, P.O., Conlon, P.D., Black, W.D., Eyre, P. (1988). Levamisole-induced attenuation of alveolar macrophage dysfunction in respiratory virus-infected calves. *Int J Immunopharmacol*, **10(4)**, 377-85.
- Ozan, K., Sener, S., Keles, O., Yıldırım, M., Gürel, A., Özcan, M. (1993). Tavuklarda hücrel immun yanıt üzerine Levamisol'ün etkisi. *Pendik Vet. Mik. Derg.*, **24(2)**, 175-183.
- Packer, L., Lanvik, S. (1990). Vitamin E in biological systems. *Therapy and Preventive Medicine*, **262**, 93-103.
- Panigrahy, B., Grumbles, L.C., Millar, D., Naqi, S.A., Hall, C.F. (1979). Antibiotic-induced immunosuppression and levamisole-induced immunopotential in turkeys. *Avian Dis.*, **23**, 401-408.
- Paul, P.S., Pomeroy, K.A., Johnson, D.W., Muscoplat, C.C., Handwerger, B.S., Soper, F.F., Sorensen, D.K. (1977). Evidence for the replication of bovine leukemia virus in the B lymphocytes. *Am J Vet Res.*, **38**, 873-876.
- Paulik, S., Svrcek, S., Huska, M., Mojzisoval, J., Durove, A., Benisek, Z. (1992). The effect of fungal and yeast glucan and levamisole on the level of the cellular immune response in vivo and leukocyte phagocytic activity in mice. *Vet Med Praha.*, **37**, 675-685.
- Pehrson, B., Hakkarainen, J., Tornquist, M., Edfors, K., Fossum, C. (1991). Effect of vitamin E supplementation on weight gain, immune competence, and disease incidence in barley fed cattle. *J. Dairy Sci.*, **74**, 1054-1059.

- Pike, R.M. (1967). Antibody heterogeneity and serological reactions. *Bact. Rev.*, **31**, 157-174.
- Pirofski, L., Casadevall, A. (2006). Immunomodulators as an antimicrobial tool. *Current Opinion in Microbiology*, **Volume 9**, Issue 5, October, 489-495.
- Politis, I., Hidioglou, M., Batra, T.R., Gilmore, J.A., Gorewit, R.C., Scherf, H. (1995). Effects of vitamin E on immune function of dairy cows. *Am J Vet Res.*, **56(2)**, 179-184.
- Pollock, J.M., Mcnair, J., Kennedy, S., Kennedy, D.G., Walsh, D.M., Goodall, E.A., Mackie, D.P., Crockard, A.D. (1994). Effects of dietary vitamin E and selenium on in vitro cellular immune responses in cattle. *Research in Veterinary Science*, **56**, 100-107.
- Purkins, L., Kelleher, J., Heatley, R.V. (1991). The effect of vitamin E deficiency on immune function in Wistar rats. *Proceedings of the Nutrition*, **50**, 67A.
- Quigley, J.D., Bernard, J.K. (1995). Effects of addition of vitamin E to colostrum on serum a-tocopherol and immunoglobulin concentrations in neonatal calves. *Food Agric. Immunol.*, **7**, 295-298.
- Quigley, J.D., Drewry, J.J. (1998). Nutrient and immunity transfer from cow to calf pre- and postcalving. *J Dairy Sci.*, **81(10)**, 2779-90.
- Reddy, P.G., Morrill, J.L., Minocha, H.C., Morrill, M.B., Dayton, A.D., Frey, R.A. (1986). Effect of supplemental Vitamin E on the immune system of calves. *J Dairy Science*, **69**, 164.
- Reddy, P.G., Monill, J.L., Frey, R.A. (1987a). Vitamin E requirements of dairy calves. *J. Dairy Sci.*, **70**, 123.
- Reddy, P.G., Morrill, J.L., Minocha, H.C., Stevenson, J.S. (1987b). Vitamin E is immunostimulatory in calves. *J Dairy Science*, **70**, 993.
- Renoux, G. (1978). Modulation of immunity by levamisole. *Pharmac. Ther. A.*, **2**, 397-423.
- Rick, M. (2005). Colostrum. The Key to Calf Survival, [Online] www.merricks.com, Erişim tarihi: 6.11.2006.
- Roberson, E.L. (1988). *Antinematodal Drugs*. In: Booth N.H., McDonald L.E., (Eds). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Iowa State University Press/ Amas. 897-902.
- Roth, J.A, Kaeberle, M.L. (1984). Effects of levamisole on lymphocyte blastogenesis and neutrophil function in dexamethasone-treated cattle. *Am J Vet Res.*, **45(9)**, 1781-1784.

- Roy, J.H.B. (1980). Factors affecting susceptibility of calves to disease. *J Dairy Sci.*, **63**:650-664.
- Rush, B.R., Lunn, D.P. (2004). Immunomodulation in Horses: Indications and Preparations. In 50th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners. <http://www.ivis.org/proceedings/AAEP/2004/Rush/chapter.asp?LA=1>
Erişim Tarihi: 24.07.2007
- Saperstein, G., Mohanty, S.B., Rockemann, D.D., Russek, E. (1983). Effect of levamisole on induced bovine viral diarrhea. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **183**(4), 425-427.
- Schultz, R.D., Dunne, H.W., Heist, C.E. (1971). Breed difference in the immune response of newborn calves. *Am. J. Vet. Res.*, **32**, 1337-1341.
- Sharma, L.K., Jagadish, S., Mulbagal, A.N. (1990). Effects of haemorrhagic septicaemia vaccination and levamisole administration on the humoral response in cross-bred calves. *J Vet Pharmacol Ther.*, **13**(1), 23-28.
- Sheffy, B.E., Schultz, R.D. (1979). Influence of vitamin E and selenium on immune response mechanisms. *Fed. Proc.*, **38**, 2139.
- Sterzl, J. (1969). Studies on differentiation of immunocompetent cells using immunological inhibition in the immune response and its suppression. In *Antibiotica et Chemotherapeutica Volume 15*. E. Sorkin Editor. Basel and New York: Karger.
- Stogause, A., King, M.G. (1995). Is oral levamisole immunostimulation in rats mediated by reduced levels of free plasma corticosterone?. *Int J Immunopharmacol.* **17**, 635-640.
- Stott, G.H., Menefee, B.E. (1978). Selective absorption of immunoglobulin IgM in the newborn calf. *J. Dairy Sci.*, **61**, 641.
- Strohmaier, J.E., Mohanty, S.B., Robl, M.G., Rockemann, D.D. (1985). Effect of a single therapeutic dose of levamisole on bovine viral diarrhea virus infection in calves. *Microbiologica*, **8**(4), 339-346.
- Swecker, W.S., Eversole, D.E., Tatcher, C.D., Blodgett, D.J., Schurig, G.G., Meldrum, J.B. (1989). Influence of supplemental selenium on humoral immune responses in weaned beef calves. *American Journal Veterinary Research*, **50**, 1760-1763.
- Symoens, J., Rosenthal, M. (1977). Levamisole in the modulation of the immune response: the current experimental and clinical state. *J Reticuloendothel Soc.*, **21**, 175-221.
- Szetoc, P., Gillespie, K.M., Mathieson, P.W. (2000). Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance. *Immunology*, **100**(2), 217-24.

- Şanlı, Y. (1999). Vitaminler. In: *Veteriner Klinik Farmakoloji*. **3.ed.** Özkan Matbaacılık, Ankara, 649-654.
- Şentürk, S., Polat, Ü., Kennerman, E. (2003). Kuru Dönemde Levamizol Uygulanan İneklerden Doğan Buzağuların İmmun Düzeylerinin Belirlenmesi. *Uludağ Univ. J. Fac. Vet. Med.*, **1-2-3**, 7-11.
- Tennant, B.D., Harrold, M., Reing-Guerra, R.C., Luben. (1969). Neonatal alterations in serum gamma globulin levels of Jersey and Holstein-Friesian calves. *Am. J. Vet. Res.*, **30**, 345.
- Tizard, I. Vet. (1992). In: *An Intraduction*. 4.ed. WB Saunders, Mexico.
- Trainin, Z., Ungar-Waron, H., Meiom, R., Barnea, A., Sela, M. (1976). IgG and IgM antibodies in normal and leukaemic cattle. *J Comp Pathol.*, **86**, 571-580.
- Valente, C., Fruganti, G., Tesei, B., Ciorba, A., Cardaras, P., Floris, A., Bordoni, E. (1988). Vaccination of pregnant cows with K99 antigen of enterotoxigenic *Escherichia coli* and protection by colostrum in newborn calves. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, **11(3-4)**, 189-198.
- Van Der Maaten, M.J., Schmerr, M.J.F., Miller, J.M., Sacks, J.M. (1983). Levamisole Does Not Affect the Virological and Serological Responses of Bovine Leukemia Virus-infected Cattle and Sheep. *Can J Comp Med.*, **47**, 474-479.
- Waldman, T.A. (1969). Disorders of immunoglobulin metabolism. *New Engl. J. Med.*, **281**, 1170-1177.
- Waldman, R.H., Wood, S.H., Tomes, E.J., Small, P.A. (1970). Influenza antibody response following aerosol administration of inactivated virus. *Am. J. Epidem.*, **91**, 575-584.
- Waldman, R.H., Spencer, C.S., Johnson, J.E. (1972). Respiratory and systemic cellular and humoral immune responses to influenza virus vaccine administered parenterally or by nose drops. *Cellular Immunology*, **3**, 294-300.
- Wallace, M.M., Jarvie, B.D., Perkins, N.R., Leslie, K.E. (2006). A comparasion of serum harvesting methods and type of refractometer for determining total solids to estimate failure of passive transfer in calves. *Can Vet J.*, **47**, 572-575.
- Waltner-Toews, D., Martini, S.W., Meek, A.H., McMillan, I., Crouch, C.F. (1985). A field trial to evaluate the efficacy of a combined *Rotavirus, Coronavirus/Escherichia coli* vaccine in dairy cattle. *Can. J. Comp. Med.*, **49**, 1-9.
- Watson, R.R., Petro, T.M. (1982). Cellular immune response, corticosteroid levels, and resistance to *Listeria monocytogenes* and murine leukomia in mice fed with high vitamin E diet. *Ann. New York Acad. Sci.*, 293-305.

- Weaver, D.M., Tyler, F.W., Vanmetre, D.C., Hostetler, D.E., Barrington, G.M. (2000). Passive Transfer of Colostral Immunoglobulins in Calves. *J Vet Intern Med.*, **14**, 569-577.
- Weiss, W.P., Todhunter, D.A., Hogen, J.S., Smith, K.L. (1990). Effect of duration of supplementation of selenium and vitamin E on periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.*, **73**, 3187-3194.
- Weiss, W.P., Hogan, J.S., Smith, K.L., Todhunter, D.A., Williams, S.N. (1992). Effect of supplementing periparturient cows with vitamin E on distribution of a-tocopherol in blood. *J. Dairy Sci.*, **75**, 3479–3485.
- Weiss, W.P., Hogan, J.S., Smith, K.L., Williams, S.N. (1994). Effect of dietary fat and vitamin E on a-tocopherol and b-carotene in blood of peripartum cows. *J. Dairy Sci.*, **77**, 1422–1429.
- Wiesner, H. (1978). Versuche einer prophylaktischen Therapie by bosartigem Katarrhalfieber beim Gaur (*Bos frontalis gaurus*) mit Levamisole. *Kleintier Praxis*, **23**, 391-394.
- Wilkie, B. N. (1974). Review of Bovine Immunology for the Veterinary Practitioner. *Can Vet Journal*, **15(9)**, 243-248.
- Williams, R.C., Gibbons, R.J. (1972). Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A: A mechanism of antigen disposal. *Science*, **177**, 697-699.
- Winrow, V.R., Winyard, P.G., Morris, C.J., Blake, D.R. (1993). Free radicals in inflammation: Second messengers and mediators of tissue destruction. *Br Med Bull.*, **49(3)**, 506-22.
- Wittum, T.E., Perino, L.J. (1995). Passive immun status at postpartum hour 24 and long-term health and performance of calves. *Am. J. Vet. Res.*, **56(9)**, 1149-1154.
- Yip, D., Strickland, A.H., Karapetis, C.S., Hakins, C.A., Harper, P.G. (2000). Immunomodulation therapy in colorectal carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*, **26(3)**, 169-190.
- Yücel, F. (2003). Bağışıklığın akıllı molekülleri: Antikorlar. *Bilim ve Teknik dergisi*. Mart, 9.
- Zarrili, A, Micera, E., Lacarpia, N., Lombardi, P., Pero, M.E., Pelagalli, A, d'Angelo D., Mattia M, Avallone L. (2003). Evaluation of ewe colostrum quality by estimation of enzyme activity levels. *Revue Med Vet.*, **154(8-9)**, 521-523.
- Zia-ul-Rahman, Z., Sandhu, M.A., Ahmad, T. (2003). Haematological and serum biochemical profiles of buffalo heifers as influenced by levamisole. *Comp Clin Pathol.*, **12**, 147–150.

Ziparsky, A., Brown, E.J., Bienenstock, J. (1973). Lack of opsonization potential of ill human secretory. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **142**, 181-184.

Ziprin, R.L., Steel, E.G., Petersen, H. DelVar., Elissalde, M.H. (1980). Hematologic study of effects of levamisole on stressed cattle. *Am J Vet Res*, **41**, (11), 1884-1885.

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Erzurum'da doğdum. İlk ve Orta Öğrenimimi İskenderun Özel İKEM Koleji'nde, Lise öğrenimimi ise Kırklareli Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 1998 yılında Uludağ Veteriner Fakültesi'ni kazanarak, 2003 yılında aynı fakülteden mezun oldum. Şubat 2004'te Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalı'nda doktora programıma başladım. Şubat 2006'da Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne Araştırma Görevlisi olarak atandım, halen aynı üniversitede görevime devam etmekteyim. Evliyim.