

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İNEKLERDE PREPARTIUM DÖNEMDE VERİLEN LEVAMİZOLÜN
BUZAĞILARDAKİ NEONATAL CERRAHİ HASTALIKLARIN
ÖNLENMESİNDEKİ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Araş. Gör. Adem ARANCI
Cerrahi Anabilim Dalı**

DOKTORA TEZİ

**Danışman
Yrd. Doç. Dr. Vedat BARAN**

2006-KARS

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İNEKLERDE PREPARTIUM DÖNEMDE VERİLEN LEVAMİZOLÜN
BUZAĞILARDAKİ NEONATAL CERRAHİ HASTALIKLARIN
ÖNLENMESİNDEKİ ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Araş. Gör. Adem ARANCI
Cerrahi Anabilim Dalı**

DOKTORA TEZİ

**Danışman
Yrd. Doç. Dr. Vedat BARAN**

Bu çalışma KAÜ Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Fonu tarafından desteklenmiştir. Proje No 2004-VF-03.

2006-KARS

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Cerrahi Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde **Arş. Gör. Adem ARANCI** tarafından hazırlanmış olan **İneklerde Prepartium Dönemde Verilen Levamizolün Buzağılardaki Neonatal Cerrahi Hastalıkların Önlenmesindeki Etkinliğinin Araştırılması** adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sonunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15. 12. 2006

Adı Soyadı

İmza

Başkan: Prof. Dr. Zeki ALKAN

Üye : Prof. Dr. İsa ÖZAYDIN

Üye : Prof. Dr. Burhan ÖZBA

Üye : Doç. Dr. Yavuz ÖZTÜRKLER

Üye : Yrd. Doç. Dr. Vedat BARAN

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../..... gün vesayılı kararıyla onaylanmıştır.

Doç. Dr. Hakan KOCAMIŞ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	II
TABLolar DİZİNİ	III
ÖNSÖZ	IV
1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER	1
1.1. NEONATAL DÖNEM ve HASTALIKLARI	1
1.2. İMMUN SİSTEM ve BAĞIŞIKLIK	5
1.2.1. Fötal Bağışıklık	7
1.2.2. Neonatal Pasif Bağışıklığın Sağlanması	8
1.2.3. Kolostral Bağışıklık (Pasif Bağışıklık)	9
1.2.3.1. Kolostrum ve Önemi	9
1.2.4. IgG'nin Yapısı ve Özellikleri	12
1.2.5. Meme Dokusu ve Sekresyonlarının İmmunolojik Fonksiyonları	13
1.2.6. Pasif Transfer Yetersizliği	14
1.2.6.1. Maternal Faktörler	16
1.2.6.2. Buzağı Faktörleri	17
1.3. İMMUNOSTİMULANLAR	19
1.4. LEVAMİZOL	20
1.4.1. Farmakolojik Özellikleri	20
1.4.2. Levamizolün Savunma Mekanizması Üzerine Etkisi	21
1.4.3. Fagositik Hücreler ve Fagositozis Üzerine Etkisi	22
1.4.4. Kemotaksis Üzerine Etkisi	22
1.4.5. Lenfositler Üzerine Etkisi	22
1.4.6. Lenfokinez Üretimi Üzerine Etkisi	23
1.4.7. İnterferon Oluşumu Üzerine Etkisi	23
1.4.8. İmmunoglobulin Seviyesi ve Antikor Oluşumu Üzerine Etkisi	23
1.4.9. Sitotoksinite Üzerine Etkisi	24

1.4.10. Yangı ve Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi	24
1.4.11. Levamizolün İmmunostimulant Olarak Uygulama Şekilleri	24
2. MATERYAL ve METOT	26
2.1. ÇALIŞMANIN KAPSAMI	26
2.2. HAYVAN MATERYALİ	26
2.3. KULLANILAN İLAÇ	27
2.4. KULLANILAN ARAÇ ve GEREÇLER	27
2.5. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ	27
2.5.1. Çalışmanın Aşamaları	28
2.5.2. Levamizol Uygulaması	29
2.5.3. Kan ve Kolostrum Örneklerinin Toplanması Nakli ve Saklanması	29
2.5.4. Laboratuvar Analizleri	30
2.5.5. Neonatal Hastalıkların Belirlenmesi ve Sağaltımı	30
2.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
3. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	44
6. ÖZET	52
7. SUMMARY	54
8. KAYNAKLAR	56
9. ÖZGEÇMİŞ	69

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

İmmunoglobulin	Ig
İmmunoglobulin G	IgG
İmmunoglobulin M	IgM
İmmunoglobulin A	IgA
Retiküloendotelyal Sistemi	RES
Polimorf Nükleer Lökosit	PNL
Single Radial Immunodiffusion	SRID
İntramusküler	IM
Siklik Adenozin Mono Fosfat	cAMP
Siklik Guanozin Mono Fosfat	cGMP
Makrofaj İnhibitör Faktör	MIF
Natural Killer	NK
Acquired Immunodeficiency Syndrome	AIDS
Enzyme Linked Immunosorbant Assay	ELISA
Glutaraldehit Koagülasyon Testi	GKT

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1.1. Bağışıklığın şematik olarak sınıflandırılması	6
Şekil 1.2. Fötal buzağıda immün sistem gelişimi	7
Şekil 1.3. Neonatal buzağıda kolostrum metabolizması	11
Şekil 1.4. Buzağı serumundaki kolostral antikorların koruyucu düzeyi ve zamanla ilişkisi	12
Şekil 1.5. Etçi düvelerde perinatal mortalitenin risk faktörleri kategorisi	18
Şekil 3.1. Deney grubu neonatal buzağılarda görülen hastalıklar	33
Şekil 3.2. Kontrol grubu neonatal buzağılarda görülen hastalıklar	36

TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1.1. Buzağuların serum glutaraldehit koagülasyon test süresi, serumun pıhtılaşma özelliği ve IgG konsantrasyonları	3
Tablo 1.2. Kolostrumda bulunan biyolojik faktörler	10
Tablo 1.3. İneklerin kolostrum, serum ve sütlerindeki immunoglobulin miktarları	10
Tablo 1.4. Buzağı antikör seviyesinin hastalık ve performans arasındaki ilişkisi	15
Tablo 3.1. Levamizol uygulanan ineklerden doğan buzağuların cinsiyeti, görülen hastalıkları, medikal ve operatif tedavisi ve fotal ölümlerin değerlendirilmesi	34
Tablo 3.2. Kontrol grubu ineklerden doğan buzağuların cinsiyeti, görülen hastalıkları, medikal ve operatif tedavisi ve fotal ölümlerin değerlendirilmesi	37
Tablo 3.3. Deney ve kontrol grubundaki ineklerde kolostrum IgG düzeyleri	39
Tablo 3.4. Deney ve kontrol grubu buzağı kan serum IgG düzeyleri	39
Tablo 3.5. Deney ve kontrol grubu buzağularda omfalitis görülme oranı	40
Tablo 3.6. Deney ve kontrol grubu buzağularda ishal görülme oranı	41
Tablo 3.7. Dişi ve erkek buzağularda ishal görülme oranı	41
Tablo 3.8. Deney ve kontrol grubu buzağularda artritis görülme oranı	41
Tablo 3.9. Omfalitisin artritis görülmesi üzerine etkisi	42
Tablo 3.10. İshalin artritis görülmesi üzerine etkisi	42
Tablo 3.11. Deney ve kontrol grubu buzağularda gözlenen hastalıklar ve oranları	43

ÖNSÖZ

Tarım ve hayvancılık sektörü insanlık tarihi ile başlamış, insan yaşamını sürdürülebilmesinde önemli olmuş ve bu önem artarak günümüze kadar gelmiştir. Gelişmiş ülkelerde tarım ve hayvancılık, sanayileşmeye paralel olarak büyük işletmeler halinde yapılmakta ve nüfusun yaklaşık %10-20'si bu sektörde istihdam edilmektedir. Nüfusunun yaklaşık %70'inden fazlası tarım ve hayvancılık sektöründe istihdam edilen Kars ili ve çevresi, Türkiye sığır varlığının yaklaşık %3'ünü barındırmaktadır. Bu sektör, yöre halkının en büyük ekonomik girdisini oluşturmaktadır. Bu kazancın zarar görmeden daha da artırılması, hem üreticinin refahına hem de ülke ekonomisine büyük katkı sağlayacaktır.

Hayvancılıkla uğraşanların temel amaçlarından biri ahırındaki ineklerden her yıl bir canlı yavru almaktır. Yetiştirici bir yıl boyunca beslediği inekten ekonomik olarak faydalanmayı amaçlar. Bu anlamda buzağının kaybedilmesi ile infertil kalması arasında ekonomik bakımdan hiçbir fark yoktur. Bu nedenle yetiştirme ve üretim sırasında meydana gelen kayıpların önlenmesi zorunludur.

Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Kliniğine, 1995 yılı başından 2003 yılı Ekim ayına kadar getirilen 975 buzağıdan 311'inde omfalitis, 145'inde göbek fıtığı, 101'inde artrit, 5'inde göbekte hemoraji ve 8'inde urakus fistülü tespit edilmiştir. Neonatal cerrahi hastalık gözlenen 570 buzağın cinsiyet dağılımı 402 (%71) erkek, 168 (%29) dişi iken ırklara göre dağılım Simental 288 (%50), Montofon 140 (%25), Zavot 73 (%13), DAK 37 (%6), Yerli Kara 22 (%4) ve Holstein 10 (%2) olarak bulundu. Bu amaçla yukarıdaki veriler göz önüne alınarak, yaklaşık olarak 15 yıl önce yöremize ithal edilen ve şu ana kadar hala adaptasyon sorunu yaşayan Simental ırkı inekler ve bunların buzağuları çalışma materyalini oluşturdu.

Bilindiği üzere yeni doğan buzağının immun sistemi yeterli gelişmediği için enfeksiyon etkenleri göbek kordonu yoluyla vücuda girebilmekte ve buzağının hayatını tehdit edici hastalıklar meydana getirebilmektedir. Yeni

doğanlarda görülen bu hastalıkların nedenlerinden biri pasif immunitiyi sağlayan annenin kolostrumundaki IgG konsantrasyonunun yetersiz oluşudur. Bunun nlenmesi için annedeki laktojenik immunitenin geliştirilip, buzağının immun sisteminin güçlendirilmesi ve hastalıklardan korunması gereklidir. Bunun için kolostrum ve sütteki antikor titresinin arttırılmasının yanında buzağının kolostrumu zamanında ve yeterli miktarda alması sağlanmalıdır. Bu kriterlere uygun olarak beslenen buzağının kanında antikor konsantrasyonu en üst düzeye ulaşmakta ve yüksek düzeyde korunma sağlamaktadır. Bu sayede, neonatal buzağılarda, enfeksiyon etkenlerinden meydana gelen kayıpların ya tamamen ortadan kaldırılması ya da en aza indirilebilmesi amaçlanmaktadır.

Doktora eğitimi süresince büyük yardımlarını gördüğüm, başta Prof.Dr. İsa ÖZAYDIN'a ve Cerrahi Anabilim Dalı ğretim üyelerine ayrıca doktora eğitimimin her aşamasında yardımcı olan danışman hocam Yrd.Doç.Dr. Vedat BARAN'a, araştırmada kullandığım ilaçlara ve literatürlere ulaşmamda yardımcı olan Doç.Dr. Kutlay GÜRBULAK'a, ineklerin gebelik muayenelerinde yardımcı olan Yrd.Doç.Dr. Cihan KAÇAR ve Yrd.Doç.Dr. Hasan ORAL'a, çalışmamdaki kan ve kolostrumun serumlarının çıkartılıp saklanması yardımcı olan Arş.Gör. Özgür ÇELEBİ ve Vet.Hek. Pervin SÜRMELİ'ye, laboratuvar çalışmalarında hiçbir zaman yardımını esirgemeyen Doç.Dr. H. Metin ERDOĞAN'a, sonuçların istatistiksel değerlendirmesini yapan Doç.Dr. Mustafa SAATÇİ, Doç.Dr. Mehmet ÇİTİL ve Yrd.Doç.Dr. ř. Metin PANCARCI'ya, çalışmama maddi destek sağlayan KA Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Yönetim Kurulu Başkanlığı'na ve Turgut URTANUR'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Benim ben olmamda ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem ve babama, tezin saha çalışmaları sırasında anlayış gösteren eşime ve kızıma teşekkürlerimi sunuyorum.

1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

1.1. NEONATAL DÖNEM ve HASTALIKLARI

Hayvancılık işletmelerinde önemli ekonomik kayıplara neden olan sorunların başında neonatal buzağılarda enfeksiyöz etkenlerden kaynaklanan göbek lezyonları, ishal, solunum sistemi hastalıkları ve non-enfeksiyöz etkenlerden kaynaklanan hastalıklar gelmektedir (37).

Neonatal dönem, doğumla başlayıp 28. güne kadar süren ve buzağı kayıplarının en fazla olduğu dönemdir. Fötüs sabit ve kontrollü (aseptik ve dış etkilere karşı korumalı) intrauterin hayattan dış ortama geçerken, dar doğum kanalını aşarak her türlü dış etkiye açık ekstrauterin hayata adapte olmak zorundadır (45).

Gebelik döneminde fötüsü plasentaya bağlayan göbek kordonu buzağılarda 2-2.5 cm çapında, 40-45 cm uzunluğunda olup umbilikal ven, 2 umbilikal arter, urakus kanalı, sakkus vitellinus kalıntısı ve Warthoon jelatininden oluşmaktadır (34,77,82,84). Arteria umbilikaliste oksijence fakir kirli, vena umbilikaliste ise oksijence zengin temiz kan dolaşır. Arteria umbilikalis fötüste arteria iliaca eksternaya, vena umbilikalis ise karaciğere bağlıdır (82).

Göbek kordonu doğum sırasında çoğunlukla kendiliğinden kopar veya hayvan sahibi ya da Veteriner Hekim tarafından kesilir. Sağlıklı bir ortamda göbek kordonu oluşumlarından umbilikal arter ve urakus, abdomen içine geri çekilir ve düz kasların kontraksiyonu ile umbilikal açıklık 5-10 gün içinde kapanır. Umbilikal ven ve amniyotik membranın kalıntıları vücudun dışında kalır, 3-4 günde kuruyarak incilir ve 5-10 gün içinde yerini yarı sikatrize olmuş bir yaraya bırakır (35,82,84,85).

Doğum sonrası göbek kordonunun hijyenik koşullarda ve uygun uzunlukta kesilmemesi, barınak hijyeninin uygun olmayışı, kolostrum ve pasif antikor geçişinin yetersizliği, kalıtsal predispozisyonlar, buzağının genel durumundaki bozukluk ve zayıflık gibi etkenlerin rol oynaması sonucu fizyolojik involusyanda gecikme meydana gelmektedir. Bu şartlar altında ortamda bulunan enfeksiyon etkenleri (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus pyogenes* ve *Bacillus necrophorus*), göbek kordonunun sikatrize olmasına kadar geçen süre içinde kordon kalıntısına girerek flegmonlu ve gangrenli bir yangı olan omfalitise yol açar (11,77,82,84,92,93,108,120). Yangı sadece umbilikal arterde şekillenmişse omfaloarteritis, umbilikal vende şekillenmişse omfaloflebitis olarak adlandırılır (1,11,33,75,79,81,82).

Umbilikal enfeksiyonlar buzağılarda diğer hayvan türlerine göre daha yaygın görülmekte ve hayvanın sağlık durumu ile kondisyonu üzerine negatif etki yapmaktadır (34,35,117).

Neonatal dönemde görülen diğer bir hastalık sepsisemia neonatorumdur. Önemli ekonomik kayıplara neden olan bu hastalıkta, bakım ve barındırma şartlarına göre değişmekle birlikte, morbidite %75 ve mortalite %10-50'lere ulaşabilmektedir. Etiyolojisinde bir çok etken rol oynamakla birlikte, buzağılarda spesifik savunma mekanizmalarının henüz gelişmemiş olması, yetersiz kolostrum alınması, kolostrumdaki immunoglobulin konsantrasyonunun yeterli olmaması hazırlayıcı nedenlerdir (58).

Patojen etkenlere ortam hazırlaması bakımından, gebelik süresince ineğin ve yavrunun yetersiz bakım ve beslenmesi nedeniyle yetersiz immunoglobulin alımına bağlı olarak ishal şekillenebilmektedir. Son dönemde gelişmiş ülkeler, ishalin klinik sağaltımından çok yetiştirme, barındırma, hayvan yönetiminin modernizasyonu ve aşılamayla bağışıklık sağlanması gibi koruma faktörlerine önem vermişlerdir (15,57,109).

Neonatal ishalleri buzağuların serum immunoglobulinlerinin Glutaraldehit Koagülasyon ve Single Radial Immunodiffüzyon Testi (SRID) ile değerlendirildiği bir çalışmada, neonatal dönem ishal olgularının yetersiz pasif kolostral transferle ilgili olduğu; negatif ve jelöz GA test sonucu veren buzağuların yetersiz pasif kolostral transfere; pozitif GA test sonucu veren buzağuların ise yeterli pasif kolostral transfere sahip olduğu belirtilmiştir (Tablo 1.1) (99).

Tablo 1.1. Buzağuların serum glutaraldehit koagülasyon test süresi, serumun pıhtılaşma özelliği ve IgG konsantrasyonları (99)

Gruplar	Hayvan Sayısı	GA Test süresi (dakika)	Serumun pıhtılaşma özelliği	IgG (mg/dl)
Deneme	14	30	Negatif	250-400
	16	12-28	Jelöz	580-800
Kontrol	20	1-7	Pozitif	1600-5800

Yenidoğan buzağularda karşılaşılan diğer bir neonatal hastalık da artritlerdir. Bunun nedenlerinden biri de göbek kordonu enfeksiyonuna yol açan etkenlerin umbilikal yolla sistemik dolaşıma geçmesi ve daha sonra eklemlere lokalize olmasıdır (8,23,28,52,85,113).

İnsan ve hayvan immun sistemi çevresel faktörlerden etkilenebilir. İmmun sistemin zayıflaması, hastalık yapıcı mikroorganizmaların vücutta enfeksiyon oluşturma hassasiyetinin artmasına neden olur (38).

Günümüzde hastalıkların tedavi giderlerinin yüksek olması ve bazı hastalık olgularında kalıcı problemlere yol açması, tedavi hekimliğinden çok koruyucu hekimliğe önem verilmesini zorunlu kılmaktadır. Antibiyoterapi üzerine yapılan çalışmalar sürekli gelişmesine rağmen, antibiyotiklerin antibiyorezistans ve dokularda kalıntı bırakması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Hatta antibiyotiklerin uzun süreli ve sıklıkla kullanılması immun sistemi baskılamaktadır. Bu tür olumsuzluklar karşısında hekimler

hastalıklara karşı direnç kazandıracak aşılama programları ve immun sistemi güçlendiren immunostimulant ilaçları daha çok tercih etmeye başlamışlardır (40,46).

İmmunolojik değerler ve spesifik antikorlar yönünden kolostrumu zenginleştirmek için BCG gibi çeşitli aşılar kullanılmaktadır. Ancak bu aşuların abort yaptırabileceği de bildirilmektedir (32,45,46).

Kolostrumun immunolojik değerini yükseltmek için, gebe hayvanlarda kullanılan aşı ve serumlara alternatif bir yöntem olan doğal ve sentetik nonspesifik immunostimulantlarla immunoglobulinlerin (Ig), özellikle IgG miktarını arttırma çalışmaları son yıllarda önem kazanmıştır. Bu immunostimulant ilaçlardan biri antelmintik olarak da kullanılan ancak, immun sistemi güçlendirici özelliğinin fark edilmesi ile insan ve hayvan sağlığında farklı kullanım alanı bulan levamizoldür (38,40,46,116).

Levamizol, immunostimulant etkisinden yararlanılarak akut ve kronik enfeksiyöz hastalıklarda, primer ve sekonder immun yetersizlik durumlarında, allerjik bozukluklarda, romatizmal hastalıklarda, stomatitlerde ve papillom olgularında, deneysel veya klinik olarak kullanılmaktadır (3,6,12,13,20, 26,29,50,65,102).

Levamizolün ana görevi organizmanın direncini yükseltmek için T-lenfositlerini, lenfokin ürünlerini, makrofajların fagositoz etkinliğini ve nötrofillerin kemotaksis yanıtını arttırmaktır. Levamizol, T-lenfositlerin farklılaşmasını, antijen ve mitojenlere yanıt verilmesini ve yardımcı lenfositlerin etkinliğini artırarak hücresel bağışıklığı teşvik eder. Bağışıklık yanıtının kontrolü veya arttırılmasında ilacın dozu, uygulama yeri ve sıklığı önem taşımaktadır (38).

1.2. İMMUN SİSTEM ve BAĞIŞIKLIK

İmmun sistem, lenfoid organlar ve immün yanıtın oluşmasında görevli olan hücreleri kapsamaktadır. Kemik iliği, dalak, karaciğer kapsülü ve kapsülsüz lenf düğümleri ile bu organlarda bulunan lenfositler, tek çekirdekli veya polimorf fagositer hücreler, bağ doku histiyositleri, seröz sıvı ve alveol makrofajları ile Langerhans ve Kupffer hücreleri Retiküloendotelyal Sistemi (RES) oluştururlar. Polimorfnükleer hücreler fagositoz yapan hücreler olup immün yanıt oluşmasına katkıları yoktur. Yabancı bir antijen herhangi bir yolla organizmaya girdiğinde immün sistemle karşılaşmakta ve immün sistemde yer alan polimorfnükleer hücreler ve nötrofiller tarafından fagosit edilmektedir. İmmün sistemde görevli lenfositler ise antijenlere karşı immün yanıt ürünleri oluşturmaktadır (7,17,32,38,46).

Bağışıklık, geçirilen bir enfeksiyonun konakçıya kazandırdığı direnci ifade etmek için kullanılabileceği gibi genel anlamda vücuda giren veya verilen kendi kalıtsal yapısına yabancı maddelere (mikroorganizma, toksin, toksoid, protein, polisakkarid, kompleks yapıdaki moleküler, vs.) karşı, vücudun bütün genel ve özel savunma mekanizmaları ile karşı koyması, direnç göstermesi, kendini koruması ve zararlı maddeyi elimine etmesi olarak tanımlanmıştır (17,38,46). Bağışıklık, doğal bağışıklık (natural direnç) ve kazanılmış bağışıklık (edinsel bağışıklık) olmak üzere ikiye ayrılır (Şekil 1.1) (45).

Doğal bağışıklık, canlının kalıtsal, anatomik, fizyolojik, fiziksel, kimyasal vs. karakterlerine bağlı olarak, organizmaya dışarıdan giren patojen etkenlere ya da diğer ajanlara karşı genel savunma mekanizması yardımı ile karşı koyarak kendini korumasıdır. Kazanılmış bağışıklık ise canlının, doğduktan sonra (bazen de intrauterin yaşamda iken) çeşitli mikroorganizmalar, bunların toksik ürünleri veya diğer ajanlarla karşı karşıya gelerek onlara karşı bünyesinde antikör oluşturmalarıdır (17,32,38).

Kazanılmış bağışıklık aktif ve pasif olmak üzere iki ana alt gruba ayrılır (Şekil 1.1) (12,17,38,46,104).

Aktif bağışıklık, vücudun kendine yabancı karakterdeki antijenler ile etkin temasından sonra bunlara karşı geliştirdiği savunmaya verilen addır. Enfeksiyon sonucu kazanılan aktif bağışıklığa doğal aktif bağışıklık, aşılama ile kazanılan aktif bağışıklığa ise yapay aktif bağışıklık denir (17,32, 45).

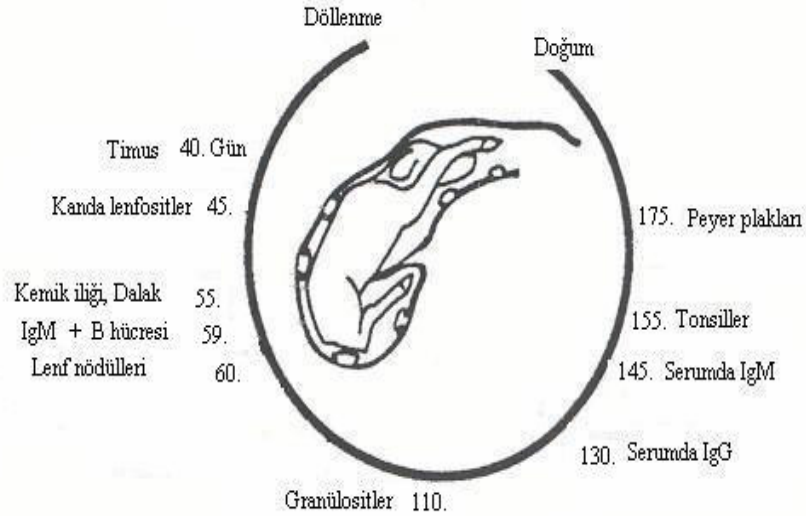


Şekil 1.1. Bağışıklığın şematik olarak sınıflandırılması (45).

Başka bir bireyden alınan bağışıklık maddeleri ile elde edilen bağışıklık şekline pasif bağışıklık denir. Doğal pasif bağışıklıkta antikorlar anneden yavruya plasenta, anne sütü veya yumurta sarısı ile geçer. Yapay pasif bağışıklık ise aktif kazanılmış bir bağışıklığı bulunan bireyden elde edilen kan, kan serumu ya da kemik iliği gibi dokuların aktarılması ile sağlanan durumdur (17,32,38).

1.2.1. Fötal Bağışıklık

Fötal bağışıklık, fötusun anne karnındayken kazandığı bağışıklıktır. Sığır fötüsünün lenfoid organları gebelik süresinin erken dönemlerinde gelişir. Timus, gebeliğin 40. gününde kemik iliği ve dalak ise 55. günde şekillenir. Lenf nodülleri 60. günde, peyer plakları ise 175. günde ortaya çıkar. Periferal kan lenfositleri 70, immunoglobulin (Ig) M taşıyan B hücreleri 90 ve IgG taşıyan B hücreleri 150, IgA taşıyan B hücreleri 180. günde saptanabilir (Şekil 1.2) (104). Eğer bir enfeksiyon söz konusu değilse immunoglobulin seviyesi fötal dönemde artma eğilimi göstermez (32,38,45,46,104).



Şekil 1.2. Fötal buzağıda immun sistem gelişimi (104).

İneklerde plasentanın syndesmochorial özellikteki yapısı, maternal sirkülasyondan fötal sirkülasyona immunoglobulinlerin geçişini önler. Bu nedenle yenidoğan buzağının immun durumu büyük ölçüde agammaglobulinemik veya hipogammaglobulinemik olarak kabul edilir (14,16,43, 54,67-70,73,99,105,118).

Föetal lökositler, fagosite etme yeteneğini gebeliğin son dönemlerinde tam olarak kazanırlar. Ancak, bu hücrelerin zayıf olan bakterisidal ve virusidal etkileri, doğuma yakın dönemde artan glukokortikoid düzeyinin immun sistem hücre aktivitesini baskılayarak fagositik hücrelerin aktivitesini azaltır, bu da immun sistemin savunma gücünü düşürmektedir (7,14,32,38,45,46, 67,104).

1.2.2. Neonatal Pasif Bağışıklığın Sağlanması

Buzağı, doğumla birlikte yaşamının ilk günlerinde, ahır ortamındaki patojen mikroorganizmalara karşı korumasızdır. Bu nedenle, enfeksiyonlara karşı savunmada, bağışıklık mekanizmasının önemi oldukça fazladır. Neonatal buzağılardaki bağışıklık yetersizliğinde, enfeksiyonlara karşı duyarlılık artmakta ve kısa bir sürede hastalık şekillenmektedir. Bu olgulara yoğun bir sağıltım uygulansa bile çoğunun kurtarılması mümkün olmamaktadır (7,14,59,67,104). Normal şartlarda, bir buzağının ilk kolostrumu alması ile kanda immunoglobulinlerin görülmesi arasında yaklaşık 3 saat geçtiği bildirilmektedir. İlk beslenme ile maksimum Ig seviyesinin yarısına ulaşması için yaklaşık 5 saat gerekmektedir (46,66).

Buzağılardaki pasif immunité, doğumdan sonraki 12-36. saate kadar bağırsaklardan kolostrum vasıtasıyla alınan yeterli maternal antikorlara bağlıdır. Bu dönem sonunda bu emilim yollarının kapanması nedeniyle Ig geçişi imkansızdır (94).

Kolostrumun spesifik ağırlığı, kolostrumdaki IgG konsantrasyonu, anne serumundaki IgG konsantrasyonu, çiftlik idaresi, hayvanın yaşı, gebelik süresi ve doğumun gerçekleştiği mevsim (günlük ortalama hava sıcaklığı, nem ortalaması, yağış miktarı, güneşteki total radyasyon miktarı) gibi birçok faktöre bağlıdır (21,45). Yukarıdaki faktörlere ek olarak, anneden yavruya immunoglobulin transferi iki moleküler transport işlemi gerektirir. Bunlardan birincisi kolostrumdaki maternal immunoglobulin konsantrasyon ve

sekresyonu, ikincisi yavrunun zamanında yeterli kolostrum alması ve bağırsak dokusundan kolostral immunoglobulinlerin transferidir (16,87,94).

İmmun sistemin uyarılması, özellikle humoral ve hücrel bağışıklık mekanizmasındaki değişimlerle kendini belli etmektedir. Antijenik uyarımlar sonucunda B-lenfositlerinde bir aktivasyon ve gelişme (blastogenezis) meydana gelir. Bu aktivasyon sonucunda B-hücreleri antikor sentezleyen plazma hücrelerine, makrofajlar ve sitokinler aracılığı ile aktive olan T-hücreleri ise hücrel bağışıklıkta görev alan alt popülasyonlara dönüşerek sitokin sentezlerler. Makrofaj ve Polimorf Nükleer Lökosit (PNL) gibi fagositik hücreler de benzer bir gelişme göstererek daha etkin hale dönüşürler. Neonatal buzağılarda B-hücreleri az olmasına karşın PNL'lerin sayısı ergin hayvanlarda bulunan PNL miktarı ile aynıdır. Neonatal buzağılarda bağışıklık, 3 mekanizma ve bunların birbirleriyle olan işbirliği ile sağlanmaktadır. Bunlar; kolostral bağışıklık (pasif bağışıklık), aktif bağışıklık ve mukozal bağışıklık (lokal bağışıklık)'tır (7,32,46).

1.2.3. Kolostral Bağışıklık (Pasif Bağışıklık)

1.2.3.1. Kolostrum ve Önemi

Meme bezlerinde doğumdan hemen önce ve sonrasındaki ilk bir haftalık süre içinde salgılanan süte kolostrum (ağız sütü) denir. Kolostrum, gebeliğin son birkaç haftasında meme salgılarının ve kandan geçen çeşitli besleyici maddelerin (protein, karbonhidrat, yağ, vitamin, mineral madde vs.) birikmesi ile oluşur (14,44,49,69,73,87). Kolostrumdaki yüksek protein miktarı buzağının hızla gelişmesi için gerekli olan protein ihtiyacının, yağ miktarı ise buzağının başlangıç gelişmesi için gerekli enerji ihtiyacının karşılanmasında önemli rol oynadığı gibi yavruya eksojen yağ asitlerini sağlayarak gelişmeyi hızlandırır. Kolostrumda bulunan yağlar, yağda eriyen vitaminlerin taşınmasında da önemli rol alırlar. Kolostral hormonlar ve büyüme faktörleri protein sentezini, hücre bölünmesi ve büyümesini stimüle ederler (69).

Normal sütte bulunan bütün maddeler kolostrumda da bulunmakla birlikte, sütte bulunmayan ancak kolostrumda bulunan bazı biyolojik faktörler vardır (Tablo 1.2) (14,44).

Tablo 1.2. Kolostrumda bulunan biyolojik faktörler (44)

Antimikrobiyel Faktörler	Besinler	Büyüme Faktörleri ve Hormonlar
İmmunoglobulinler	Yağ	İnsulin-Like Growth Faktör I-II
Lizozim	Laktoz	Epidermal Growth Faktör
Laktoferrin	Proteinler	Transforming Growth Faktör- β
Laktoperoksidaz	Vitaminler	Growth Hormon
Sitokinez	Mineraller	İnsulin

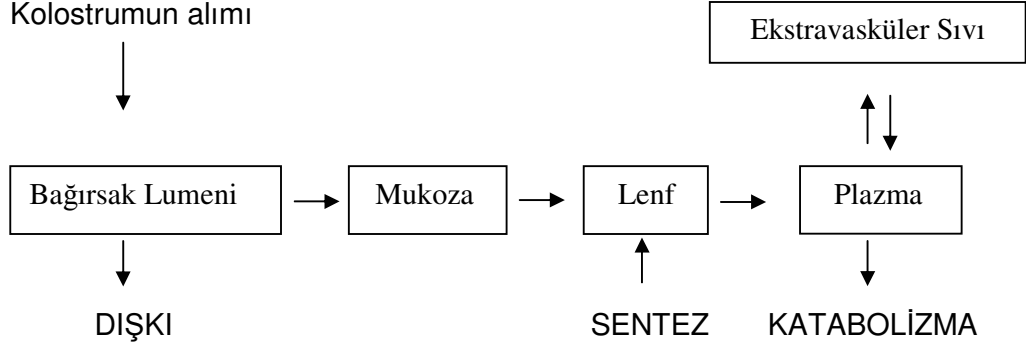
Kolostrum, neonatal buzağının hastalıklara karşı direnç göstermesi, hayatta kalması ve sağlıklı gelişmesi açısından çok önemlidir (16,18,25,33,70,87,105,110,111). İneklerin kolostrum, serum ve sütteki Ig miktarları Tablo 1.3'te sunulmuştur (45).

Tablo 1.3. İneklerin kolostrum, serum ve sütlerindeki immunoglobulin miktarları (mg/100 ml) (45).

	IgA	IgM	IgG
Kolostrum	100-700	300-1300	3400-8000
Serum	10-50	250-400	1700-2700
Süt	10-50	10-20	50-750

Anneden kolostruma geçen antikor miktarı, doğumdan sonraki ilk saatlerde fazladır, fakat giderek azalmaya başlar. Kolostrum, hayvan türlerine göre değişmekle birlikte 3-6 gün içinde süte dönüşür. Bu nedenle buzağılar ilk 24-36 saat içinde alabilecekleri kadar kolostrum almalıdırlar. Buzağının kolostrum alması ne kadar erken olursa kanda o kadar fazla antikora rastlanır. Çünkü yenidoğanların bağırsak epitel hücreleri henüz olgunlaşmadığı için fazlaca veziküllü ve vakuollüdür. Bu nedenle ilk 5-6 saat içinde bütün immunoglobulinleri hiçbir değişikliğe uğratmadan aynen absorbe edebilirler. Bağırsaklara ulaşan antikorlar, ince bağırsakların epitelyal hücreleri tarafından endositozis yolu ile intestinal lenf damarları

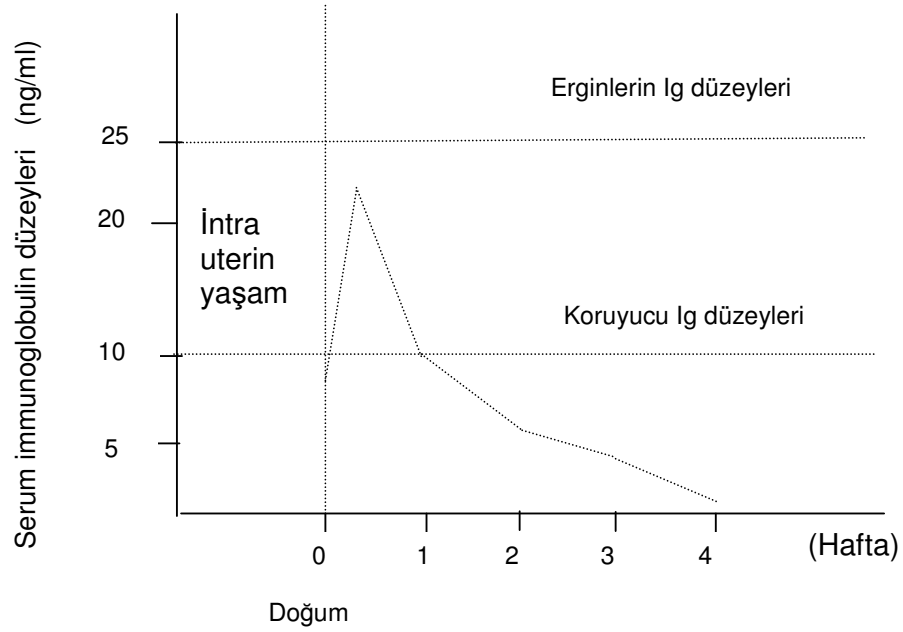
duvarlarından plazmaya ve buradan da ekstrasvasküler sıvılara geçer ya da katabolizma ile uzaklaştırılırlar (Şekil 1.3) (14,16,45).



Şekil 1.3. Neonatal buzağıda kolostrum metabolizması (45).

Kolostrumdaki proteinler arasında, anneden yavruya geçen spesifik Ig'lerin koruyucu etkileri oldukça yüksek bir seviyededir. IgG, ruminantların kolostrumundaki dominant Ig'dir. Yeni doğmuş buzağıda Ig'lerin emilimi kolostrumun alınma zamanı ile miktarına ve içerdiği Ig yoğunluğuna bağlıdır (33,70,94). Kolostral Ig konsantrasyonu ile doğumdan hemen sonraki oral tüketim ve Ig absorpsiyonuna bağlı olan kandaki antikor miktarı arasında pozitif lineer bir ilişkinin olduğu ve bu durumun buzağı ölümleriyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (9,10,33). Kandaki Ig yoğunluğunun 2 mg/ml veya daha az olduğu durumlarda buzağı ölümleri %50'nin üstünde seyrederken, konsantrasyon 18 mg/ml'ye ulaştığında ölümler %5'in altına iner (9,16,36,64).

Kolostrum ile alınan antikorların kandaki seviyesi 12-24 saat sonra maksimum düzeye çıkar ve bu erişkinlerin serumundaki miktarla aynıdır. Emilim bittikten sonra katabolik işlemler sonucu yıkımlanmaya başlayan antikorların konsantrasyonu kademeli biçimde azalır. İlk günlerde koruyucu düzeyin üzerinde bulunan antikorlar, ilk hafta sonunda koruyucu düzeyin altına iner; 4. haftadan sonra da etkinliklerini kaybederler (Şekil 1.4) (45).



Şekil 1.4. Buzağı serumundaki kolostral antikorların koruyucu düzeyi ve zamanla ilişkisi (45).

Kolostrumdaki antikor miktarı, gebe ineklere doğuma yakın dönemde yapılan aşılamalar ile doğru orantılıdır. Aşının türü, miktarı, veriliş yolu, adjuvantların karakteri ve hayvanın bağışıklık durumu, oluşacak aktif bağışıklığı önemli ölçüde etkiler. Diğer bir ifade ile gebelerin kanında ne kadar fazla antikor bulunursa, kolostruma da o kadar fazla antikor geçer ve yavruya aktarılır (7,10,36,45,64,104).

1.2.4. IgG'nin Yapısı ve Özellikleri

IgG, kanda en yüksek seviyede (%70-80) bulunan ve antikor uyarımlı savunma mekanizmasında baş rol oynayan immunoglobulin çeşididir. Sığırlarda IgG₁, IgG₂, IgG₃ olmak üzere üç alt sınıf vardır (32,38,56,104).

IgG, dalak, lenf nodülleri ve kemik iliğindeki plazma hücreleri tarafından üretilir ve salgılanır. En küçük immunoglobulin olduğu için bir

damardan diğerine daha kolay geçer. IgG'nin en önemli fonksiyonu mikroorganizmaları etkisiz hale getirmesi ve toksinleri nötralize etmesidir (36). IgG'nin kolostruma geçişi, doğumdan birkaç hafta öncesinde başlar ve doğuma kadar devam eder (14,16).

Neonatal buzağılarda kolostral immunoglobulinlerin absorpsiyonu üzerine yapılan bir çalışmada, postpartum dönemdeki 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 24 ve 48. saatlerde buzağılardan kan alınarak serum immunoglobulin konsantrasyonları ve pik seviye saatleri, aşağıdaki gibi belirlenmiştir.

IgG	21.5 ± 2.6 mg/ml	16, 24 ve 48. saatlerde,
IgM	4.03 ± 0.93 mg/ml	24 ve 48. saatlerde,
IgA	2.04 ± 0.57 mg/ml	48. saatte

Yukarıdaki verilere göre IgG'nin, IgM ve IgA'dan daha önce görüldüğü ve IgM ile IgA'nın görülmesi arasında belirgin bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu yüzden IgG bağışıklık mekanizmasında daha önemli rol almaktadır (66).

1.2.5. Meme Dokusu ve Sekresyonlarının İmmunolojik Fonksiyonları

Yenidoğanları beslemek ve hayatlarının ilk günlerinde çeşitli enfeksiyonlardan koruyacak olan gerekli pasif immunitiyi sağlamak için meme dokusu önemli görevler üstlenmiştir. Meme dokusu, kendisini ve aynı zamanda anneyi savunmak için bazı mekanizmalara sahiptir. Meme, bu önemli görevleri, kendi doku sekresyonu olan kolostrum ve sütteki bazı hücrel ve sıvısal faktörler yardımıyla yerine getirmektedir (7,16).

Meme bezi, anatomik yapısı, hücrel ve immunolojik mekanizmalar gibi primer ve sekonder savunma sistemleri ile korunur (7,46).

Neonatal dönemdeki hayvanların bir kısmı (sığır, koyun, keçi, at, domuz, lama, alpaka vs.) kendi immun sistemleri gelişinceye kadar immunoglobulinleri kolostrumla ve daha az oranda da sütle alarak pasif bağışıklık kazanırlar (46,73,105,115,119). Buna karşın, insan, maymun, kobay, tavşan ve köpekler, intrauterin dönemde iken anne kanında bulunan antikorları (IgG) daha düşük oranda da olsa alabilir ve böylece pasif bağışıklık kazanmış olarak doğarlar. Anne doğuma yakın aşılanmış ve kanında yüksek oranda immunoglobulin taşıyorsa, yavruya fazla miktarda antikor geçerek koruma gücü yükselir (14,16,69,70,101,110,117). Meme bezi, anne kanında bulunan IgG₁'in, salgılayıcı epitelindeki seçici ve aktif reseptörler aracılığıyla kolostruma geçişine olanak sağlar. Kolostral immunoglobulinlerin predominantı IgG₁'dir. Bu aktif naklin sonucunda IgM, IgA ve IgG₂ daha düşük konsantrasyonda bulunur. IgG'nin kolostruma geçişi doğumdan birkaç hafta öncesinde başlar ve doğuma kadar devam eder. IgG, vasküler endotelyuma diffüzyonla geçer. IgG, memenin salgılayıcı epitelinin bazal membranı üzerindeki özel IgG Fc reseptörleri tarafından bağlanır, epitel hücrelerini birbirine bağlayan mikropinositotik veziküller tarafından alınır ve kolostrum içine bırakılır. Bu süreç kolostrumdaki IgG konsantrasyonunun, maternal serumdaki konsantrasyondan 5-10 kat daha fazla olmasına neden olur ve bunun kolostruma nakledilmesiyle sonuçlanır. Bu periyot esnasında maternal serumdaki IgG konsantrasyonundaki ölçülebilen azalma yeteri fazlalıktaki transferle ilişkilidir (14,16).

1.2.6. Pasif Transfer Yetersizliği

Kolostrumun geç alınması ya da yetersiz kolostral immunoglobulinlere sahip kolostrumun alınması sonucu pasif transfer yetersizliği şekillenebilir. Pasif transfer yetersizliği genel olarak 10 g/L'den daha az serum IgG konsantrasyonu olarak kabul edilir. Serum IgG konsantrasyonu 10 g/L'den daha az olan buzağılardaki mortalite, serum IgG konsantrasyonu yüksek olan buzağılardan iki kat daha fazladır. Bu nedenle pasif transfer yetersizliğini

önlemek için birinci ve en önde gelen koşul, yeterli miktarda ve yüksek kaliteli kolostrumla beslemedir (32,44,49,64,67-69,79,103-105,110,111,118).

Pasif transfer yetersizliği neonatal enterik, sistemik, respiratorik ve göbük enfeksiyonlarından kaynaklanan neonatal mortalite ve morbitideki artışlardan ve buzağının sonraki dönemde hayatta kalabilirliği ve iyi gelişmesi açısından çok önemlidir (2,16,18,25,33,43,49,59,69,70,87,106,118).

Yapılan bir çalışmada, neonatal buzağı morbiditesi %51.1 ve mortalitesi %6.7 olarak belirlenmiş, hasta buzağının %12.9'unda da pasif kolostral yetmezlik tespit edilmiştir (37).

Buzağılar üzerinde yürütülen bir çalışmada, serum immunoglobulin konsantrasyonu, normal pasif transferli (>1600 mg/dl), kısmi pasif transfer yetersizliği (800-1600 mg/dl) ve tam pasif transfer yetersizliği (<800 mg/dl) olarak sınıflandırılmıştır. Olgular içinde ishali gurubun %70'inde tam pasif transfer yetersizliği, %30'unda ise kısmi pasif transfer yetersizliği tespit edilmiştir. Sağlıklı buzağı grubunun ise %45'inde normal pasif transfer ve %55'inde ise normalden fazla pasif transfer gözlenmiştir (15).

Buzağının kolostrumla sağladığı antikor seviyesinin hastalık ve performans arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka bir çalışmada, kolostral IgG miktarı ve buzağı tarafından alınan IgG miktarı ne kadar fazla ise buzağının hastalığa yakalanma riski ve mortalite oranının o kadar düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 1.4) (25).

Tablo 1.4. Buzağı antikor seviyesinin hastalık ve performans arasındaki ilişkisi (25).

	Sütten Kesilmeden Önce		Sütten Kesildikten Sonra	
	Sayı	%	Sayı	%
Buzağı Sayısı	381	% 100	378	% 100
Enterik Hastalar	65	% 17	-	-
Respiratorik Hastalar	100	% 26.2	34	% 9
Umbilikal Hastalar	14	% 3.7	8	% 2.1
Mortalite	3	% 0.8	2	% 0.5

Pasif immunité durumu ve yaşamın ilk 6 ayı içersinde morbitide ve mortalite arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, pasif transfer yetersizliğinin mortalite oluşmasında önemli bir risk faktörü olduğu, ayrıca, sepsisemi ve göbek enfeksiyonları olgularının bu riski yükselttiği rapor edilmiştir (33).

Pasif transfer yetersizliği maternal ve buzağı faktörleri olmak üzere 2 temel nedenden kaynaklanır (44,64,101).

1.2.6.1. Maternal Faktörler

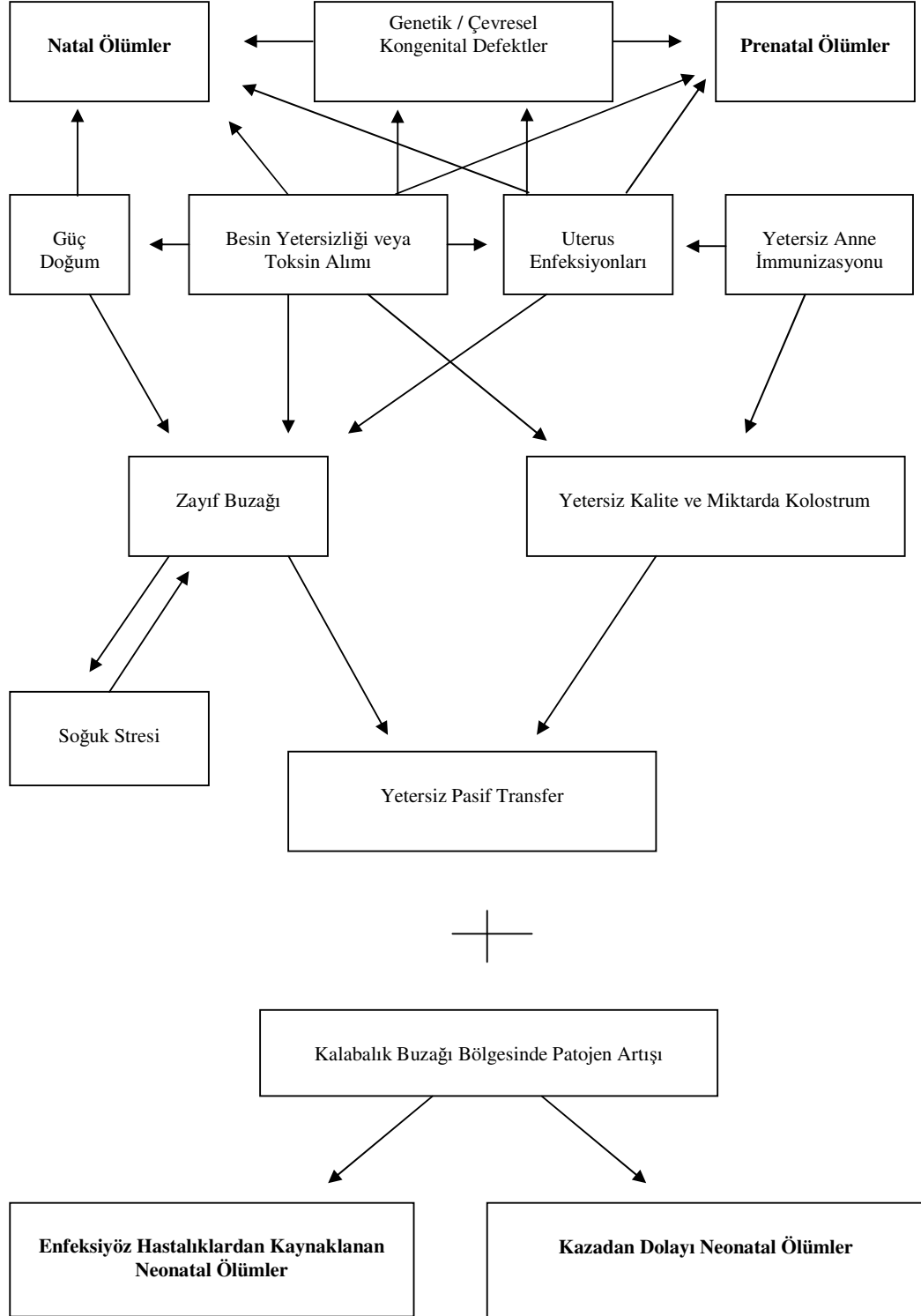
İmmunoglobulinlerin anne tarafından depolanması, pasif transferin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Üretilen kolostrum miktarı ve immunoglobulin konsantrasyonundaki farklar ineğin yaşına, ırkına, bireysel durumuna, yaptığı doğum sayısına ve çevreye bağlıdır. Kolostrum içindeki immunoglobulin konsantrasyonu 20 -110g/L arasında değişmektedir (44,64,68).

İlk defa doğum yapmış inekler, daha fazla doğum yapmış ineklere göre daha az immunoglobulin konsantrasyonuna sahiptir. Bununla beraber süt verim miktarı ile kolostrumdaki immunoglobulin konsantrasyonu arasında negatif bir ilişki vardır. Gebelik dönemi boyunca beslenme hataları, immun sistemdeki supresyon ve stres, kolostrum üretim miktarının ve buna bağlı olarak da immunoglobulin konsantrasyonunun azalmasına neden olur (49,101,104). Ayrıca, kısa kuru dönem, memeden kolostrum sızması, yetersiz kanal konformasyonu ve multiple doğumu içeren diğer maternal faktörler pasif transfer yetersizliğine katkıda bulunur (44).

1.2.6.2. Buzağı Faktörleri

Pasif transferin etkinliği, transport için mevcut immunoglobulinin miktarı kadar, kan dolaşımı içinde kolostrumdan buzağıya transport immunoglobulin kabiliyetine de bağlıdır. Postpartum dönemde 20. saatteki geçiş, ilk 2 saatteki geçişin yarısından bile azdır (44).

Perinatal periyot kendi içinde, prenatal periyot (gebeliğin 42. gününden doğuma kadar), natal periyot (doğumdan sonra ilk 24 saat) ve neonatal periyot (1. günden 28. güne kadar) olarak ayrılır. Amerika Tarım Bakanlığının 1991'de yaptığı bir çalışmada, 2.786.300 baş buzağı kaybının olduğu ve bunun 976 milyon dolar gelir kaybına yol açtığı saptanmıştır (107). Toombs ve ark. (107) tarafından Kuzey Amerika etçi sürülerindeki perinatal mortalitenin insidensi, nedenleri ve finansal etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, perinatal buzağı ölümlerinin etçi sığır endüstrisinde önemli ekonomik kayıplara neden olduğu belirlenmiştir. Perinatal buzağı ölümlerinin sebepleri Şekil 1.5'de gösterilmiştir.



Şekil 1.5. Etçi düvelerde perinatal mortalitenin risk faktörleri kategorisi (107)

1.3. İMMUNOSTİMULANLAR

Bir canlının immun sisteminin uyarılmasına immunostimulasyon, bu uyarım için kullanılan maddelere immunostimulant denir. İmmunostimulantlarla yapılan bu uyarım, çok belirgin bir immuniter reaksiyonun oluşması şeklindedir (12,42,46,50,62).

Canlıya eksojen olarak verilen ve immun yanıtı arttıran immunostimulantlar, immunomodölatör veya immunopotansiyel diye adlandırılır. İmmunostimulantlar immun yanıtın hem artmasına hem de azalmasına neden olmalarına rağmen genellikle immun yanıtı artırıcı olarak kullanılırlar (12,19,20).

İmmunostimulantların (levamizol, cimetidine, α -interferon, isoprinosine, BCG) papillomların sağaltımında, kolorektal kanser tedavisinde immunoterapi amacıyla kullanılabileceği ve kemoterapiye alternatif bir yol olabileceği, bunun yanı sıra, bazı enfeksiyöz hastalıkların kontrolünde de kullanılabileceği bildirilmektedir (3,6,29,38,53,71,72,119).

İmmunostimulantlar, nükleotidleri direkt veya indirekt etkileyerek ya da ilaçlar ile immunolojik olarak aktif olan hücreler arasında bağlantı kurarak etki gösterirler. Hücrelerdeki cAMP ve cGMP'in etkilenme düzeyleri, lenfosit membran resptörlerinin etkilenmesi ile açıklanmaktadır. Hücresel cGMP miktarını artırıcı pek çok fizyolojik ürün bulunmaktadır. Bu maddeler lenfositler içinde cGMP'yi artırarak lenfositlerin aktivelerini yükseltirler (12,38).

1.4. LEVAMİZOL

1.4.1. Farmakolojik Özellikleri

Tetramizol, 1960'lı yıllarda Jansen Farmakoloji Laboratuvarı'nda antelmintik bir ilaç araştırılırken bulunmuş ve sentetik bir antelmintik ilaç olarak ilk kez 1966 yılında kullanılmıştır (3-5,22,29,39,63,71,96).

Tetramizolün antelmintik olarak kullanılmasından sonra yapılan araştırmalarla, ilacın iki izomerine ayrılması sağlanmıştır. Bunun üzerine, tetramizolün etkili dozunun yarısı kadar l-izomerinin kullanılmasıyla aynı antelmintik etkinin sağlandığı saptanmıştır. Böylece daha yüksek dozda ilaç kullanılmasından dolayı oluşan toksisite sakıncalarının kalkması ile ilacın güvenlik eşiği yükseltilmiştir. Bu avantajları nedeniyle levamizol, 1970'li yıllardan itibaren bütün dünyada antelmintik ilaç olarak tetramizolün yerine kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra, levamizolün farelere uygulanan *Brucella* aşısının, koruyucu etkisini arttırdığı tespit edilerek immunostimulant özelliği farkedilmiştir (4,5,19,22,29,39,63,71,83,88,96,99).

Levamizol, enjeksiyon veya oral yolla uygulanmasından kısa bir süre sonra hızlı bir şekilde emilen ve bir saat içinde pik noktaya ulaşabilen etkili bir üründür. Uygulama sonrası 1-6 saat süresince kanda maksimum düzeyde kalır. Deriye, sırtın orta hattı boyunca damlatma şeklinde uygulandığında, oral veya derialtı yolla verilmesini takiben ulaşılan plazma yoğunluğuna yakın bir plazma yoğunluğu sağlar. Levamizol ve metabolitleri dışkı ve idrarla atılır. Oral yolla uygulanmasını takiben ilacın %40 kadarı 12 saat içinde idrarla atılır. Dışkıyla atılma ise 8 gün kadar sürer ve bu süreçte ilacın yaklaşık %40'ı vücuttan uzaklaşmış olur. İlacın %0.2 kadarı ise 48 saatlik bir sürede solunum ile atılır. Uygulanan ilacın yaklaşık %0.9'u karaciğer ve böbrekte bulunur. Levamizol uygulandıktan sonra süt içinde 24 saat, et içinde 72 saat ve yumurta içinde 5 gün bulunabilir. Levamizol uygulamasından sonraki 7.

günden itibaren dokularda ilaç kalıntısı bulunmadığı için levamisole sağaltılan hayvanlarda kesim öncesi yasal bekletme süresi 7 gündür (39,46,83,96,98,100).

Levamisol tarafından oluşturulan derin toksikasyon sırasında genel olarak kusma, salivasyon, defekasyon, sinirsel bozukluklar, kas kontraksiyonları, vücut sıcaklığında artış, myosis, solunum sayısında artış ve kollaps görülebilir (39). Koyunlarda levamisolün letal dozu 90 mg/kg'dır. İnekler aşırı doza, koyunlardan daha fazla tolerans gösterir (83).

Sığırlarda levamisolün kronik toksisitesi, dermal spet-on levamisol preparasyonları ile yapılmış denemeler esnasında nadiren de olsa deri kabarcıkları, çatlaklar ve nekroze olan epidermis kısımlarının soyulmasıyla oluşan deri reaksiyonları şeklinde kendini göstermiştir (97).

1.4.2. Levamisolün Savunma Mekanizması Üzerine Etkisi

AIDS, kronik bruselloz, konjenital ve sonradan şekillenen immunolojik bozukluklar ve romatizmal artrit gibi bozuklukların şekillendiği insanlarda kullanılan levamisolün, hücrel immunitiyi önemli derecede yükselttiğinin belirlenmesine rağmen (26,50,65,102), sağlıklı insanlarda yapılan bir çalışmada, immun parametreler üzerine fazla bir etkisinin oluşmadığı saptanmıştır (31).

Levamisolün doğumuna iki ay kalan ineklere uygulanarak buzağılarındaki immun düzeylerin araştırıldığı, papillomlar üzerine etkisinin araştırıldığı, farklı aşı uygulamalarıyla birlikte kombine edilerek sonuçların incelendiği, vitamin ve mineraller ile birlikte kullanımının sonuçlarının değerlendirildiği, gebe ineklerde kuru dönemde yapılan uygulamaların fetal ölüm, endometritis ve mastitise karşı rolünün incelendiği, neonatal dönemde solunum yolu hastalıklarında diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında ortaya çıkan sonuçların değerlendirildiği farklı çalışmalarda, serum Ig düzeylerini

arttırdığı ve bunun da immun sistemi güçlendirerek hastalıklarda ve kombine kullanımlarda yararlı sonuçlar doğurduğu ifade edilmiştir (3,13,19,22,24, 27,29,30,40,48,51,60,61,63,72,74,75,81,86,88,95,101,112,114,116)

1.4.3. Fagositik Hücreler ve Fagozitozis Üzerine Etkisi

Levamisol, in vitro ortamda hücre içine verildiği zaman makrofaj ve nötrofil granüositlerin yutma kapasitesini arttırmaktadır. Ancak, bu durum fagositlerin immunolojik fonksiyonlarının yeterli olmadığı durumlarda meydana gelir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile levamisolün, bu hücrelerin metabolik aktivitesini etkileyerek immun yanıtı düzeltme yeteneğine sahip olduğu ortaya konulmuştur, ancak, normal hücreler üzerine olan etkisi halen belirsizliğini korumaktadır (4,31,39,47,53,96).

1.4.4. Kemotaksis Üzerine Etkisi

Levamisol, lökosit motilitesinin eksik olduğu hastalara in vivo veya in vitro ortamda verildiğinde, monositlerin ve nötrofillerin kemotaksis yeteneğini arttırmakta; bu artışın da hem bölgeye göç eden hem de kemotaktik etkiden sorumlu olan hücrelerin oranlarının artmasına katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (96).

1.4.5. Lenfositler Üzerine Etkisi

Levamisolün lenfositler üzerine olan etkisi, onların nükleik asit ve protein sentezini arttırması yönündedir (39,90,96). Ayrıca, T lenfositlerin, DNA sentezi mitojenlere karşı proliferatif yanıt ile in vitro olarak hücrel immunitedeki medyatörlerin üretimini arttırdığı da ileri sürülmektedir (4,31,76). Bu etki, immun sistemi baskılanmış vericilerde, radyoterapi

uygulananlarda ve yaşlıların hipofonksiyonel hücreleri üzerinde daha fazla görülür (96). Levamizolün, karsinomlu sığır ve köpekler ile *Babesia gibsoni* ile enfekte olan köpeklerde, lenfopeni durumunda T lenfositlerin sayısını normal değerde tuttuğu saptanmıştır. Levamizol ile yapılan tedavilerde tüm lenfositlerin oranı normal değerlerine döner. Timektomi yapılmış farelere uygulanan levamizol T lenfosit sayısını arttırmaktadır (22,39).

1.4.6. Lenfokinaz Üretimi Üzerine Etkisi

Levamizol, in vitro ortamda mitojenlerin yardımıyla insan lenfositlerini stimüle eder, lenfokinaz üretimini artırır. Ancak, mitojenlerin yokluğunda bu etkisi görülmez. Levamizol, immun sistemi bozuk hastalara verildiğinde veya in vitro ortamda hücrelere eklendiğinde, antijenik stimulan etkisiyle Makrofaj İnhibitör Faktör (MIF) üretimini yenileyebilir (39).

1.4.7. İnterferon Oluşumu Üzerine Etkisi

Levamizol, normal insan lökosit kültürlerinde interferon üretimini artırır. Fakat, fibroblast kültürlerine eklendiği zaman bu antiviral etkisi oluşmaz (39,96).

1.4.8. İmmunoglobulin Seviyesi ve Antikor Oluşumu Üzerine Etkisi

Levamizolün immun sistem üzerine etkisini araştırmak üzere yapılan çalışmaların büyük bir kısmında, spesifik antikor üretimi ve immunoglobulinler üzerine etkisinin az ya da hiç olmadığı bildirilmesine karşın, IgG'nin daha erken sentez edildiği tespit edilmiştir (22,39,46,96). Romatizmal artrit veya kronik aleutine gibi immunoglobulin seviyesinin kademeli olarak azaldığı hastalıklarda, levamizol uygulandıktan sonra hastaların genel durumunda bir

düzelme tablosu oluştuğu saptanmıştır (96). Levamizolün antikor üretimi üzerine etkisi, yaşlılarda gençlerden daha çoktur (22,39). *Brucella* endotoksinine duyarlı farelerde, antijenle ilk temastan sonra, levamizol takviyesiyle antikorların yeniden oluşturulması mümkün olabilmektedir (39).

1.4.9. Sitotoksisite Üzerine Etkisi

Levamizolün, immun sistem hücrelerinin lenfositotoksisitesini, tümoral hücrelere veya allojenik hücrelere karşı yükselttiği bildirilmektedir. Levamizol, hepatik karsinom veya romatoid poliartritlerde doğal öldürücü (Natural Killer – NK-) hücrelerin sitotoksisitesini yeniden düzenler (39,96).

1.4.10. Yangı ve Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

Kobaylarda deneysel oluşturulan açık yaralara, levamizol uygulamasıyla yara iyileşmesinin arttığı, hem klinik hem de histolojik incelemelerde görülmüştür. Bununla birlikte, kendiliğinden oluşan yaralara levamizol uygulandığında, uygulanmayanlarla arasında fark belirlenmemiştir. Derilerinde lezyon bulunan ratlar levamizol ile tedavi edildiğinde stafilokokların fagositoz yeteneği artmakta, ancak, bunların kollajen oluşumuna etkisi olmamaktadır (96).

1.4.11. Levamizolün İmmunostimulant Olarak Uygulama şekilleri

Levamizol, verilme zamanı, doz ve sıklığına bağlı olarak etki gösterir. Veteriner hekimlik alanında, immunostimulant olarak antelmintik dozun 1/3 kadar, yani 2-3 mg/kg dozda kullanılmaktadır. Ancak, köpeklerin daha duyarlı olması, dozun 0.5-2 mg/kg'da tutulmasını gerektirmektedir. Uygulama çoğunlukla haftada tek doz olarak 3-6 uygulama şeklinindedir. Bunun yanısıra üç gün üst üste yapılan enjeksiyonun ardından, üç günlük bir bekleme süresi

gereklidir. Ek olarak üç günlük bir enjeksiyon periyodu daha denenebilir. Hayvanda yaş, ırk, cinsiyet ve genetik faktörler, antijene karşı yönlendirilen immun yanıtın değişmesinde rol oynayan etkenlerdir. Bunların yanında levamizolün etkisi T ve B lenfositleri arasında işbirliğinin kurulması ve düzenlenmesinde etkin görev alan humoral faktörlere de bağlıdır. (6,13,22,39,40,46,60,75,83,98).

Bu çalışmada, gebe ineklerde levamizol uygulanması ile gerek annede gerekse doğumdan sonra yavruda, nonspesifik hücresel ve humoral immunitiyi arttırarak fõtal ölümlerin, omfaloflebitis, omfaloarteritis, urakus fistülü, göbek absesi ve artritis gibi neonatal cerrahi hastalıklar ile septisemi, ishal gibi diğeer hastalıkların önlenmesi veya oranının azaltılması amaçlandı.

2. MATERYAL ve METOT

2.1. ÇALIŞMANIN KAPSAMI

Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Kars İl Müdürlüğü Hayvan Sağlığı Şube Müdürlüğü'nde, hayvan sayı ve ırklarının köylere göre dağılımlarının kaydedildiği dökümanlar incelenerek, çalışmanın hayvan materyalini oluşturan Simental ırk sığırların sayıca yeterli olduğu köyler tespit edildi. Bunlar arasından, bölgenin çetin kış şartları da göz önünde bulundurularak, Kars merkeze bağlı ulaşım sorunu yaşanmayacak 10 köydeki hayvan sahipleri belirlenerek bunlarla irtibata geçildi. En az 10 baş Simental ırk gebe sığır bulunan hayvan sahiplerine, kullanılacak ilacın yararları anlatıldı. Uygulamayı kabul eden 20 yetiştiriciye ait ahırlardan 10'ar hayvan, çalışmanın programı doğrultusunda levamizol uygulaması yapılmak üzere izleme çizelgelerine kaydedildi.

Her bir hayvan için bir takip çizelgesi oluşturularak hayvanların yaş, doğum sayısı, tohumlama şekli (doğal aşım veya suni tohumlama), süt verimi, beslenme şekli, aşılama durumu gibi bireysel özellikleri kaydedildi. Bunun yanında, hayvan sahiplerinin, gebe hayvanlarda uyguladıkları bakım-besleme, doğum hijyeni ve doğum sonrası buzağuların kolostrum alımı ve göbek kordonu dezenfeksiyonu ile barınak, bakım ve besleme alışkanlıkları gibi bilgiler de saptanarak aynı çizelgelere kaydedildi. Tüm hayvanlarda ilk levamizol uygulaması gebeliğin 6.5 aylık döneminde başlatıldı.

2.2. HAYVAN MATERYALİ

Çalışma, yaklaşık olarak 15 yıl önce bu amaçla kurulan kalkınma kooperatifleri aracılığıyla Almanya'dan Kars'a getirilen ancak, bölgeye

yeterince adapte olamadığı için çeşitli hastalıkların sıkça gözlemlendiği ve bu nedenle büyük ekonomik kayıpların şekillendiği Simental ırkı ineklerin yeni jenerasyonları ve bunların buzağuları üzerinde yürütüldü.

Seçilen 10 köyün her birinden hayvan sayısı 10 ve üzerinde olan 2 ahır belirlenerek, her bir ahırdaki 10 gebe ineğin 5'i çalışmanın levamizol grubunu, kalan 5'i de kontrol grubunu oluşturmak üzere, 3-8 yaşlı toplam 200 baş Simental inek (100 uygulama, 100 kontrol) ile bunlardan doğan buzağular çalışma kapsamına alındı.

Uygulanacak ilaç miktarını belirlemek için gebe hayvanların canlı vücut ağırlıkları tahmin edilerek bireysel çizelgelere kaydedildi.

2.3. KULLANILAN İLAÇ

Çalışmada deney grubu olarak belirlenen ineklere %10'luk levamizol (Levajekt®, Vetimex) IM. uygulandı. Kontrol grubundaki hayvanlarda %0.9 NaCl solüsyonu kullanıldı.

2.4. KULLANILAN ARAÇ ve GEREÇLER

Yenidoğan buzağılardan periyodik olarak kan örnekleri toplamak amacıyla holder kullanılarak 10 ml'lik herhangi bir kimyasal madde içermeyen vakumlu tüpler kullanıldı. Kolostrum örnekleri, gerekli laboratuvar analizleri için 10 ml'lik steril cam tüplerde saklandı.

Toplanan örneklerin saklanması, bekletilerek veya santrifüje edilerek serumların ayırıştırılması, analiz yapılacak laboratuvara nakli ve çalışma metodolojisindeki gerekli analizlerin yapılmasında, bu amaca yönelik rutin araç ve gereçler kullanıldı.

2.5. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

2.5.1. Çalışmanın Aşamaları

Doğumun başlama tarihi tahmini olarak önceden hazırlanmış bireysel çizelgelere kaydedilen hayvanların sahipleriyle bağlantı kurularak doğum esnasında veya doğum gerçekleştikten hemen sonra ilgili yere ulaşıldı. Bu süre içerisinde yenidoğanların emzirilmemesi hususunda hayvan sahiplerine gerekli uyarılarda bulunuldu. Bunun dışında, hayvan sahipleri, güç doğum gibi bir problem durumunda herhangi bir müdahalede bulunmamaları konusunda uyarıldı.

Çalışmanın ön aşamasında gebe oldukları belirlenen ve tahmini gebelik süreleri kaydedilen hayvanlarda, ilaç uygulamasına başlamadan önce rektal muayene yapılarak gebeliğin 6.5 aylık döneminde olanlarda levamizol uygulaması başlatıldı.

Çalışma süresi boyunca, hayvanların immunolojik tepkilerinin farklı olmaması için aynı şartlarda yaşayan ahırdaki hayvanların yarısı deney, yarısı ise kontrol grubu olarak seçildi. Hayvanlardan, klinik ve laboratuvarla ilgili veriler aynı sürelerde toplandı. Çalışma süresince deney grubundaki hayvanlara levamizol, kontrol grubundaki hayvanlara ise serum fizyolojik dışında herhangi bir ilaç ve aşı uygulaması yapılmadı.

Annelerin Ig düzeyleri, doğumun ilk günü 10 deneme, 10 kontrol grubu hayvandan alınan kolostrum örneklerinden ölçüldü. Deney grubuna ait 10 ve kontrol grubuna ait 10 olmak üzere 20 buzağıdan, doğumdan hemen sonra (kolostrum almadan önce) ve doğumdan sonraki 4. günde kan örnekleri alınarak, serum Ig düzeyleri tespit edildi.

Yenidoğanlarda göbek kordonu dezenfeksiyonu povidon iode ile gerçekleştirildi ve ilk emzirmede memeler sabunlu suyla yıkanarak kurulandı.

Buzağılar, karşılaşılabilecek neonatal hastalıklar yönünden 1 ay süreyle takip edildi. Deneme ve kontrol grubu annelerden doğan buzağılarda şekillenmiş problemler kendi grupları içinde değerlendirilerek bunların gerekli medikal ve cerrahi sağaltımları gerçekleştirildi. Tedaviler sonrası buzağılar tamamamen iyileşti.

2.5.2. Levamizol Uygulaması

Deney grubundaki 100 baş ineğe, gebeliğin 6.5 aylık döneminden itibaren %10'luk levamizolden (Levajekt®, Vetimex), 2.5 mg/kg dozda IM olarak haftada 1 kez olmak üzere 6 hafta boyunca uygulandı. Bu prosedüre doğuma 1 ay kala son verildi.

Kontrol grubundaki 100 baş ineğe yine gebeliğin 6.5 aylık süresini doldurduktan sonra 6 hafta boyunca haftada 1 kez 10 ml placebo (%0.9 NaCl solüsyonu) IM yolla verilerek doğuma 1 ay kala uygulama sonlandırıldı.

2.5.3. Kan ve Kolostrum Örneklerinin Toplanması Nakli ve Saklanması

Rastgele örneklemeyle levamizol grubundaki 10 ve kontrol grubundaki 10 anneden, doğumdan sonra elle sağım yapılarak 10 ml kolostrum örnekleri steril cam tüplere alındı.

Deneme ve kontrol grubu annelerden doğan buzağılardan, rastgele örnekleme yapılarak, her bir gruptan 10 hayvandan doğum sonrası kolostrum emmeden önce ve doğumdan sonraki 4. günde kan numunesi alındı. Her bir hayvandan 10 ml kan örneği, aseptik koşullarda vena jugularisten holder'la vakumlu tüplere alındı.

Alınan kan ve kolostrum örnekleri soğuk zincirde laboratuvara nakledildi. Burada 10 dakika süreyle 3000 devirde santrifüje edilerek serumu ayrıştırıldı.

Tüm numuneler saha çalışması bitinceye kadar -20°C 'de saklandı ve laboratuvar analizlerinin yapılacağı merkeze aynı koşullarda nakledildi.

2.5.4. Laboratuvar Analizleri

Çalışma ile ilgili laboratuvar analizleri Ankara'da Denge Tıp Laboratuvarları ve Tıbbi Görüntüleme Merkezi'nde gerçekleştirildi.

Buzağı serumlarında ve kolostrum serumlarında yapılan IgG analizleri, Orion Diagnostik marka nefolometre cihazında çalışıldı. IgG, liquid-phase immunopresipitasyon metoduyla nefolometrik olarak ölçüldü.

IgG'ye karşı geliştirilen antiserum 1:51 (1+50) oranında bufferde (% 0.9 NaCl) dilüe edildi. Hazırlanan bu karışım örnek serumlarımızla karıştırıldı ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. Daha sonra karışımın hazırlandığı küvetler Turbox Analizer Cihazına yerleştirildi.

IgG'lerin ölçümünde eğimin prekalibrasyonu manyetik bir kartta bulunan parametreler tarafından tanımlandı. Her bir kit Turbox Analizer ve Turbox Plus Analizer Kart olmak üzere iki manyetik kart içerir. Bu kartların sayesinde standart oluşturulmadan ölçümler gerçekleştirildi.

2.5.5. Neonatal Hastalıkların Belirlenmesi ve Sağaltımı

Çalışma ve kontrol grubundaki buzağılar, doğumdan sonra 4 hafta boyunca neonatal cerrahi hastalıklar (omfaloflebitis, omfaloarteritis, göbekte hemoraji, urakus fistülü, göbek apsesi, göbek fıtığı, artrit) ile septisemi ve ishal gibi diğer hastalıklar yönünden 1 haftalık periyotlarda incelendi. Ayrıca, kontrol tarihleri dışında hayvan sahiplerinden bu hastalıklar nedeniyle gelen bireysel

talepler de değerlendirildi. Her bir gruptaki buzağılara ait hastalık verilerinin diğer grupla karşılaştırması yapıldı.

Tanısı konulan hastalıkların gerekli medikal ve/veya cerrahi sağaltımları kuralına uygun olarak geręekleřtirildi. Medikal sağaltımlar hayvanın olduğu yerde geręekleřtirilirken, cerrahi girişimler Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakóltesi Cerrahi Klinięinde yapıldı.

2.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Deney ve kontrol grubu ineklerin kolostrum ve buzağıların serum IgG konsantrasyonlarının istatistiksel analizleri SPSS. 10.0 for Windows ANOVA: Duncan testi ile yapıldı.

Çalışma kapsamındaki buzağılarda gözlenen hastalıklar arasındaki istatistiksel sonuçlar Logistic Regression Strepwise Procedure SAS programında bağımlı değişken üzerine önemli olan bağımsız değişkenler tarafından belirlenmeye çalışıldı.

3. BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 200 baş gebe Simental inek 3-8 yaşlarında ve ortalama 400 kg ağırlıktaydı. Bu hayvanların gebe kalış şeklinin çoğunlukla suni tohumlamayla, daha az oranda da saf kan damızlık boğa kullanılarak doğal aşım ile gerçekleştirildiği öğrenildiyse de, bazı hayvan sahiplerinin bunu tam olarak anımsamaması nedeniyle sağlıklı veriler toplanamadı. Çalışmada kullanılan hayvanların 22'sinin ilk yavrularını doğurduğu diğerlerinin ise 1'den fazla doğum yaptığı anlaşıldı.

Hayvanların beslenme şekilleri hemen hemen aynıydı. Kaba yem olarak çayır otu, yonca, saman yedirilmesi yanında küspe, melas, konsantre yem takviyeleri de yapılmaktaydı.

Hayvanların barındırıldığı mekanlar genellikle taş veya betondan yapılmış, havalandırması yetersiz, altlık kullanılmayan ahırlardı. Hayvan sahiplerinin ayak bakımı, meme hijyeni, doğum sonrası annenin ve yavrunun bakımı, göbek kordonu dezenfeksiyonu ve sağım hijyeni gibi bilgileri yeterince bilmedikleri ancak, kendilerince bazı uygulamaları yaptıkları öğrenildi.

Çalışmada kullanılan 200 Simental inekten doğan buzağuların 112'sinin erkek (53 levamizol, 59 kontrol grubu), 88'inin dişi (47 levamizol, 41 kontrol grubu) olduğu anlaşıldı. Buzağuların 162'si normal 30'u güç doğumla dünyaya gelirken 8'i ölü doğdu. Ölü doğan buzağuların 3'ü erkek, 5'i dişi cinsiyetlendi. Bu buzağuların 2'si levamizol (1 erkek, 1 dişi), 6'sı kontrol grubu (2 erkek, 4 dişi) annelere aitti. Ölümün sebebi güç doğum ve hayvan sahiplerinin doğumun başlamasını fark etmemeleri ve devamında amprik müdahaleleri olarak belirlendi.

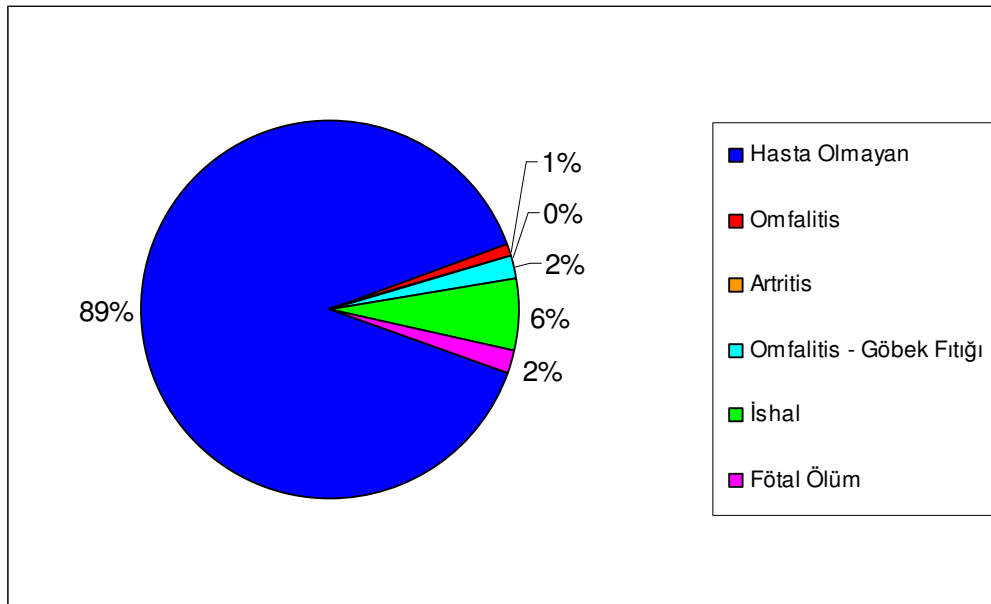
Araştırmada kullanılan levamizolün etkisi, 98 baş deney ve 94 baş kontrol grubu buzağının klinik bulguları, deney ve kontrol grubundaki 20

ineğin (10 deneme, 10 kontrol) kolostrumundaki IgG miktarı ile 20 buzağının (10 deneme, 10 kontrol) serum IgG değerleri baz alınarak değerlendirildi.

Klinik olarak buzağılar omfalitis (omfaloflebitis, omfaloarteritis), göbekte hemoraji, urakus fistülü, göbek fıtığı, artrit, ishal ve fötal ölüm oranları yönünden incelendi. Klinik sonuçlar, her bir gruptaki kolostrum ve kan serum IgG düzeyleri ile karşılaştırılarak değerlendirildi ve böylece bunun neonatal hastalıklarla ilişkisi saptanmaya çalışıldı.

Deney grubundaki (n=98) 9 buzağıda çeşitli neonatal hastalıklarla karşılaşıldı. Bu gruptaki hayvanlardan 1'inde omfalitis ve 2'sinde omfalitisle birlikte fıtık gözlenirken, 6 olguda ishal görüldü. İshal gözlenen 6 olguda medikal sağıltım uygulanırken diğer olgular operatif yolla sağıltıldı. Deney grubunda 2 buzağının güç doğuma bağılı olarak öldüğü saptandı. Bu gruptaki diğer buzağılarda (89 olgu) herhangi bir sağılık problemi saptanmadı.

Deney grubuna ait buzağılarda karşılaşılan problemlerin dağılımı Şekil 3.1 ve Tablo 3.1'de sunulmuştur.

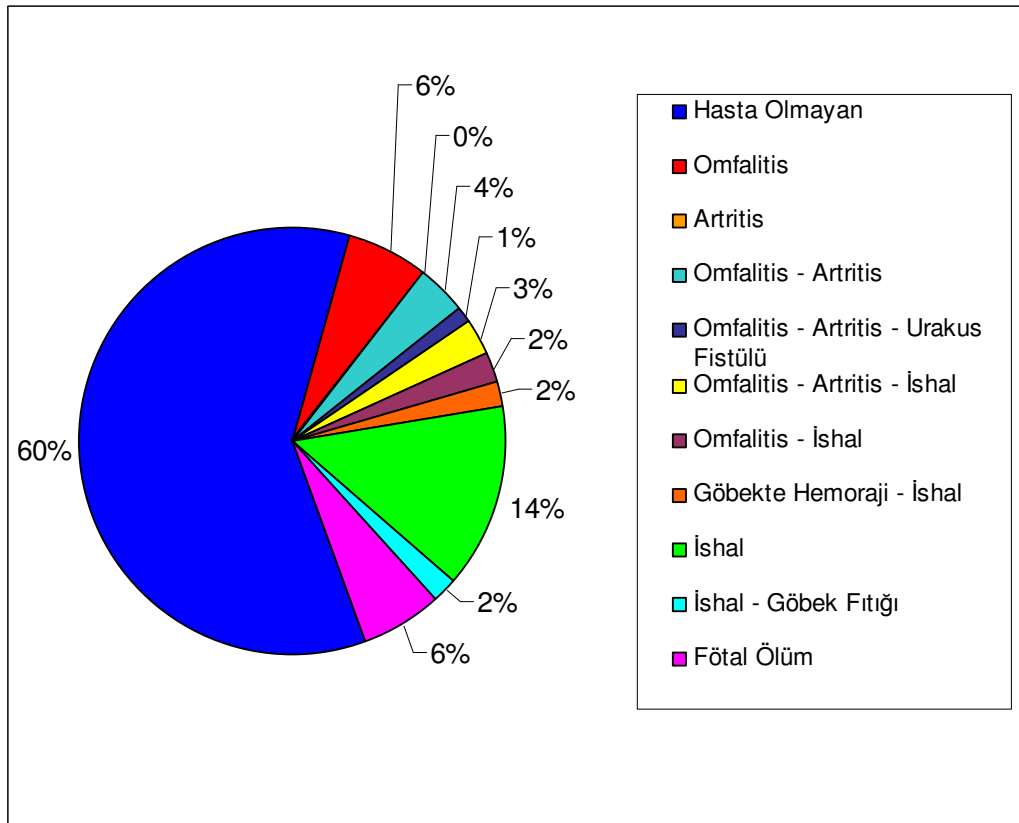


Şekil 3.1. Deney grubu neonatal buzağılarda görülen hastalıklar

Dıgu No	Cinsiyet	Omfalitis	Urakus Fistülü	Göb. Hem.	İshal	Göb. Fıtığı	Artritis	Medikal Sağaltım	Operatif Sağaltım	Fötal Ölüm/Canlı
51	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
52	E	-	-	-	-	-	-	-	-	Ö
53	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
54	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
55	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
56	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
57	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
58	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
59	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
60	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
61	D	+	-	-	-	+	-	-	+	C
62	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
63	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
64	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
65	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
66	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
67	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
68	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
69	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
70	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
71	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
72	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
73	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
74	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
75	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
76	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
77	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
78	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
79	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
80	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
81	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
82	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
83	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
84	D	-	-	-	+	-	-	+	-	C
85	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
86	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
87	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
88	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
89	D	+	-	-	-	-	-	-	+	C
90	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
91	E	-	-	-	+	-	-	+	-	C
92	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
93	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
94	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
95	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
96	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
97	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
98	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
99	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
100	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C

E: Erkek, D: Dişi, -: Hastalıkların görülmemesi, +: Hastalıkların varlığı, C: Canlı, Ö: Fötal ölüm

Kontrol grubundaki (n=94) 34 olguda çeşitli neonatal hastalıkların tek veya eş zamanlı olarak şekillendiği tespit edildi. Bu olguların 6'sında sadece omfalitis, 14'ünde ise ishal gözlenirken, diğer 14 olguda omfalitisle birlikte artrit (4 olgu), omfalitisle birlikte artrit ve ishal (3 olgu), omfalitisle birlikte ishal (2 olgu), omfalitisle birlikte artrit ve urakus fistülü (1 olgu), ishalle birlikte göbekte hemoraji (2 olgu), ishalle birlikte göbek fıtığı (2 olgu) görüldü. Değişik neonatal hastalıklardan etkilenmiş olan bu hayvanların 14'ünde medikal sağıltım, 5'inde operatif sağıltım uygulanırken 15 olguda ise hem medikal sağıltım hem de operatif müdahale yapıldı. Bu gruptaki 6 buzağı güç doğum ve hatalı müdahale nedeniyle ölü olarak doğmuştu. Kontrol grubuna ait buzağılarda saptanan problemler Şekil 3.2 ve Tablo 3.2'de sunulmuştur.



Şekil 3.2. Kontrol grubu neonatal buzağılarda görülen hastalıklar

Dıgu No	Cinsiyet	Omfalitis	Urakus Fistülü	Göb. Hem.	İshal	Göb. Fıtığı	Artritis	Medikal Sağaltım	Operatif Sağaltım	Fötal Ölüm/Canlı
51	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
52	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
53	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
54	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
55	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
56	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
57	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
58	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
59	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
60	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
61	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
62	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
63	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
64	D	-	-	-	+	-	-	+	-	C
65	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
66	E	-	-	-	+	-	-	+	-	C
67	E	-	-	-	+	-	-	+	-	C
68	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
69	E	+	-	-	-	-	+	+	+	C
70	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
71	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
72	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
73	E	-	-	-	+	+	-	+	+	C
74	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
75	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
76	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
77	D	-	-	-	+	+	-	+	+	C
78	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
79	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
80	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
81	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
82	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
83	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
84	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
85	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
86	E	-	-	-	-	-	-	-	-	Ö
87	E	-	-	-	+	-	-	+	-	C
88	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
89	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
90	D	-	-	-	+	-	-	+	-	C
91	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
92	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
93	E	-	-	-	+	-	-	+	-	C
94	E	-	-	-	+	-	-	+	-	C
95	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
96	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
97	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
98	D	-	-	-	-	-	-	-	-	C
99	E	-	-	-	-	-	-	-	-	C
100	E	-	-	-	+	-	-	+	-	C

E: Erkek, D: Dişi, -: Hastalıkların görülmemesi, +: Hastalıkların varlığı, C: Canlı, Ö: Fötal ölüm

Deney ve kontrol grubu ineklerin kolostrum IgG konsantrasyonları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, ineklerin doğum anındaki kolostrum IgG düzeyleri, deney grubunda ortalama 2880 ± 71.71 mg/ml, kontrol grubunda ise 2050 ± 31.62 mg/ml olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak önemli bulundu (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Deney (n=10) ve kontrol grubundaki (n=10) ineklerde kolostrum IgG (mg/ml) düzeyleri (ort. \pm StdD)

Parametre	Deney Grubu (mg/ml)	Kontrol Grubu (mg/ml)	P
IgG	2880 ± 71.71	2050 ± 31.62	$P < 0.000$

Deney grubunda buzağuların serum IgG düzeyleri, doğumdan hemen sonra (0. gün) kolostrum emmeden önce ortalama 520 ± 91.89 mg/ml ve doğumdan 4 gün sonra 920 ± 91.90 mg/ml iken, kontrol grubu buzağularda aynı değerler sırasıyla 470 ± 67.49 mg/ml ve 800 ± 81.65 mg/ml idi.

Deney ve kontrol grubundaki buzağuların kolostrum almadan önceki (0. gün) ve 4. gündeki kan serum IgG seviyeleri, grupların kendi içinde istatistiksel olarak önemli bulundu ($P < 0.000$).

Deney ve kontrol grubu buzağuların 0. gün kan serum IgG düzeyleri arasında istatistiksel açıdan ($P > 0.000$) fark olmamasına rağmen, grupların 4. gündeki kan-serum IgG düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulundu ($P < 0.000$) (Tablo 3.4).

Tablo 3.4. Deney (n=10) ve kontrol grubu (n=10) buzağı kan serum IgG (mg/ml) düzeyleri (mean \pm StdD)

Parametre	Deney Grubu 0. gün	Kontrol Grubu 0.gün	Deney Grubu 4. gün	Kontrol Grubu 4.gün	P
IgG	520 ± 91.89 A	470 ± 67.49 A	920 ± 91.90 B	800 ± 81.65 C	$P < 0.000$

Aynı satırda aynı harf taşıyan değerler arasında fark önemsiz ($P > 0,000$), farklı harf taşıyan değerler ise önemlidir ($P < 0.000$).

Çalışma kapsamındaki buzağılarda gözlenen hastalıklar arasındaki istatistiksel sonuçlar, Logistic Regression Strepwise Procedure SAS programında bağımlı değişken üzerine önemli olan bağımsız değişkenler tarafından belirlenmeye çalışıldı. Bu işlem için her bir hastalığa aşağıdaki formül uygulanarak, her bir hastalığın diğer gruba göre şekillenme olasılığı ve risk olasılığı belirlendi.

Omfalitis için, Uygulanan ilaç (Levamisol) + Cinsiyet + Urakus Fistülü + Göbekte hemorajinin etkisine bakıldı. Bu analizle uygulanan ilacın (levamisol) omfalitis oluşumu üzerine etkili olduğu bulunurken diğer faktörlerin etkili olmadığı saptandı.

Kontrol grubundaki bir buzağının deney grubundaki bir buzağıya göre omfalitis olma olasılığı ortalama 6.496 (1.826-23.106) kat daha fazlaydı ve bu $P < 0.01$ düzeyinde önemliydi. Kontrol grubundaki bir buzağının deney grubundaki bir buzağıya göre omfalitis olma riski ise ortalama 5.5603 (1.6744-18.4647) kat daha fazla olarak belirlendi (Tablo 3.5).

Tablo 3.5. Deney ve kontrol grubu buzağılarda omfalitis görülme oranı

Grup	Buzağı Sayısı	Omfalitisli Buzağı Sayısı	Oran
Deney	98	3	% 3.06
Kontrol	94	16	% 17.02

İshal için, Uygulanan ilaç (Levamisol) + Cinsiyet + Urakus Fistülü + Göbekte hemorajinin etkisine bakıldı. Uygulanan ilaç (levamisol) ve cinsiyetin ishal oluşumunda etkili olduğu bulundu.

Kontrol grubundaki bir buzağının deney grubundaki bir buzağıya göre ishal olma olasılığı ortalama 4.721 (1.811-12.306) kat daha fazlaydı ve istatistiksel olarak $P < 0.01$ düzeyinde önemliydi. Kontrol grubundaki bir

buzağının deney grubundaki bir buzağıya göre ishal olma riski ise ortalama 3.9965 (1.7034-9.3761) kat fazla idi. (Tablo 3.6).

Tablo 3.6. Deney ve kontrol grubu buzağılarda ishal görülme oranı

Grup	Buzağı Sayısı	İshalli Buzağı Sayısı	Oran
Deney	98	6	% 6.12
Kontrol	94	23	% 24.47

Dişi bir buzağının erkek bir buzağıya göre ishal olma riski ortalama 0.397 (0.157-1.004) kat daha azdı ve bu değer istatistiksel olarak $P=0.05$ düzeyindeydi. Dişi bir buzağının erkek bir buzağıya göre ishal olma riski ortalama 0.4179 (0.1875-0.9310) kat daha az bulundu (Tablo 3.7).

Tablo 3.7. Dişi ve erkek buzağılarda ishal görülme oranı

Cinsiyet	Buzağı Sayısı	İshalli Buzağı Sayısı	Oran
Dişi	83	7	% 8.43
Erkek	109	22	% 20.18

Arthritis için, Uygulanan ilaç + Cinsiyet + Omfalitis + Urakus Fistülü + Göbekte hemorajinin etkisine bakıldı. Arthritis oluşumunda Uygulanan ilaç, omfalitis ve ishalin etkisinin olduğu belirlendi.

Kontrol grubundaki 94 buzağının 8'inde arthritis gözlenmesine rağmen deney grubundaki 98 buzağının hiçbirinde arthritis görülmedi ($P<0.01$). Deney grubundaki bir buzağının arthritis olma riski kontrol grubundaki bir buzağıya göre ortalama 0.94149 (0.8602-0.9731) kat daha düşüktü (Tablo 3.8).

Tablo 3.8. Deney ve kontrol grubu buzağılarda arthritis görülme oranı

Grup	Buzağı Sayısı	Artritisi Buzağı Sayısı	Oran
Deney	98	0	% 0
Kontrol	94	8	% 8.51

Omfalitis olan hayvanların (toplam 19 adet) artritisi olma riskinin, omfalitis olmayanlara göre (toplam 173 adet) ortalama 1.7273 (1.1771-2.5345) kat daha fazla olduğu tespit edildi ($P<0.000$) (Tablo 3.9).

Tablo 3.9. Omfalitisin artritisi görülmesi üzerine etkisi

Buzağı Grubu	Buzağı Sayısı	Artritisi Buzağı Sayısı	Oran
Omfalitis	19	8	% 42.11
Omfalitis olmayanlar	173	0	% 0

İshalli 29 buzağının 3 tanesinde artritisi, 163 adet ishal olmayan buzağının 5 tanesinde artritisi gözlenmiş ve ishali artritisi oluşumunda kontrol grubu hayvanlarda deneme grubuna göre ortalama 1.0812 (0.9526-1.2275) kat daha fazla risk faktörü oluşturduğu saptandı. Bu değer istatistiksel olarak ($P<0.08$) bulundu (Tablo 3.10).

Tablo 3.10. İshalin artritisi görülmesi üzerine etkisi

Buzağı Grubu	Buzağı Sayısı	Artritisi Buzağı Sayısı	Oran
İshal	29	3	% 10.34
İshal olmayanlar	163	5	% 3.07

Bu değerlendirmelerden, omfalitisin ishale etkisinin olmadığı, artritisi ile aralarında $r=0.63$ 'lük bir korelasyona sahip olduğu ve ($P<0.05$) düzeyinde anlamlı olduğu tespit edildi.

Çalışma kapsamındaki buzağılarda görülen hastalıklar ve istatistiksel değerlendirilmesi Tablo 3.11’de verilmiştir.

Tablo 3.11. Deney ve kontrol grubu buzağılarda gözlenen hastalıklar ve istatistiksel oranları

Hastalık	Kontrol Grubu	Deney Grubu	İstatistik
Omfalitis	16 / 78 (%17.02)	3 / 95 (%3.06)	P<0.05 $X^2 = 10.49$
Urakus Fistülü	1 / 93 (%1.06)	0 / 98 -	P>0.05 $X^2 = 1.05$
Göbekte Hemoraji	2 / 92 (%2.12)	0 / 98 -	P>0.05 $X^2 = 2.11$
Artritis	8 / 86 (%8.51)	0 / 98 -	P<0,05 $X^2 = 8.7$
İshal	23 / 71 (%32.39)	6 / 92 (%6.12)	P<0.05 $X^2 = 12.59$
Göbek Fıtığı	2 / 92 (%2.12)	2 / 96 (%2.04)	P = 0.05 $X^2 = 0$

Tüm neonatal hastalıklar toplu olarak değerlendirildiğinde, sadece göbek fıtığının her iki grupta da eşit oranda (her gruptan 2 buzağıda) şekillendiği, diğer tüm hastalıkların görülme oranının kontrol grubu hayvanlarda daha yüksek düzeyde olduğu anlaşılmaktadır.

Hayvan sahiplerine aynı ahırdaki 10 hayvan (5 levamizol uygulanan, 5 kontrol) ve bunlardan doğan buzağılarla ilgili gözlemleri sorularak bilgi edinilmeye çalışıldı. Bu konuda, levamizol grubundaki hayvanların daha rahat doğum yaptıkları şeklinde bir görüş ifade edildi. Ancak bununla ilgili olarak literatürlerde bir bilgiye ulaşılmadı. Ayrıca, bu gruptaki buzağuların daha hareketli ve sağlıklı oldukları gibi bir gözlem de tarafımıza aktarılmıştır. Diğer yandan, kolostrumla ilgili klasik görüşlerinin (buzağıya emzirmenin sakıncalı olduğu şeklinde) değiştiği de saptamalarımız arasındadır.

4. TARTIŞMA ve SONUÇ

Neonatal dönemde buzağılarda gözlenen hastalıklar hem sığır yetiştiriciliği yapan işletmelerin hem de aile tipi hayvancılık yapan çiftliklerin en önemli sorunudur. Bu nedenle ortaya çıkan ekonomik kayıpları hesaplamak mümkün olmamakla birlikte bunun çok yüksek düzeylerde olduğu bilinen bir gerçektir. Kars ili hayvancılık işletmelerindeki problemler, gerek yetiştiricilerin bu işi profesyonelce yapmamaları, gerekse bakım-beslemede geleneksel yöntemlerden vazgeçmemeleri nedeniyle daha dramatik boyutlardadır. Ayrıca, kültür ırkı hayvanların yeni yeni bölgeye adapte edilmeye çalışılması, yetiştiricilerin bu hayvanların özelliklerini tam olarak bilmemeleri gibi faktörler de eklenince çiftçilerin eğitimi ve koruyucu önlemlerin alınması büyük önem kazanmaktadır.

Sığırlar sahip oldukları plasenta yapısı nedeniyle prenatal dönemde fötusa yeterince antikor aktaramazlar. Bunun sonucunda buzağılar agammaglobulinemik veya hipogammaglobulinemik olarak doğduklarından (14,16,69,70,101,110,117), kolostrum almaları durumunda kazanacakları pasif immunité son derece önem kazanmaktadır (9,10,32,44,49,64,67-69,79,103-105,110,111,115,117,118). Bu konuda çalışmadan elde edilen sonuçların literatür verileriyle örtüştüğü ve yeterli derecede kolostrum alımının, neonatal dönemdeki hastalıkların önlenmesi açısından büyük önem taşıdığı anlaşılmaktadır.

Buzağılardaki pasif immunitenin yaşamın ilk 6 ayındaki morbitide ve mortalite üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (33), pasif immunité yetersizliğinin yeni doğanlardaki mortalite üzerinde önemli bir risk faktörü oluşturduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, septisemi ve göbek enfeksiyonlarının mortalite riskini yükselten en önemli etken olduğu vurgulanmıştır. Morbitide ve mortalite ile bunları etkileyen risk faktörlerinin

araştırıldığı, Kars ili ve çevresindeki 7 odak ve 45 çiftlikte neonatal buzağı enfeksiyonları üzerine yürütülen çalışmada (37), morbitide %51.1 ve mortalite %6.7 olarak belirlenirken, hasta buzağuların %12.9'unda da pasif kolostral yetmezlik belirlenmiştir. Kuzularda pasif transferi belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada ise kolostrumla beslenen kuzularda morbitide ve mortalite oranı sırasıyla %13-20, kolostrumdan yoksun olanlarda ise %67-80 oranında tespit edilmiştir. Bu verilere dayanarak neonatal kuzularda pasif transfer yetersizliğinin neonatal mortaliteyi önemli derecede etkilediği ve düşük serum immunoglobulin konsantrasyonunun enfeksiyon oluşumunda çok önemli bir rol oynadığı ifade edilmiştir (2). Yürütülen bu çalışmada, diğer nedenlerden ölen buzağular haricinde, deney grubundaki 98 buzağının 9'unda (%9.1), kontrol grubundaki 94 buzağının ise 34'ünde (%36.1) belirlenen hastalıklar arasındaki bu sayısal farkın, deney grubundaki buzağılarda şekillenen yeterli pasif transferden kaynaklandığı düşünülmektedir. Deney grubunda kullanılan levamizolün annede immun sistemi uyararak kolostruma geçen antikor miktarını arttırdığı, bunun da buzağılardaki pasif bağışıklığın daha güçlü oluşmasına katkı sağladığı görüşündeyiz.

Buzağılarda pasif immunitenin ana kaynağı, spesifik ve non-spesifik antikorları içinde barındıran kolostrumdur (7,21,66,69,101,111). Kolostral immunoglobulinlerin yetersiz absorpsiyonu, pasif transfer yetersizliği olarak adlandırılır (9,32,44,49,54,73,64,67-69,79,103-105,110,111,117,118). Pasif immunité, doğumdan sonraki 12-36. saatte bağırsaklardaki absorpsiyonun sona ermesinden önce kolostrum vasıtasıyla alınan yeterli maternal antikorlara bağlıdır (94). İmmunoglobulinlerin anne tarafından depolanması, pasif transferin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Üretilen kolostrum miktarı ve immunoglobulin konsantrasyonundaki farklar ineğin yaşı, ırkı, bireysel durumu, yaptığı doğum sayısı ve çevre gibi faktörlerden etkilenmektedir (44,64,68). Pasif transfer yetersizliğinin neonatal enterik, sistemik, respiratorik ve göbek enfeksiyonlarından kaynaklanan neonatal mortalite ve morbitideki artışlar ile buzağının yaşam gücünün düşmesi ve iyi gelişmemesi üzerine çok önemli etkileri vardır (15,16,18,25,33,43,49,

59,69,70,87,106,118). Çalışmada, ineklerin doğumlarında bulunuldu ve buzağuların ilk 2 saat içinde yeterince kolostrum almaları sağlanarak, yetiştiriciye kolostrum alınımının önemi anlatıldı ve bu buzağularda gerek hastalıkların gerekse ölümlerin önceki dönemlere göre oldukça düşük oranlarda kaldığı belirlendi. Daha önce bu konunun önemini kavramamış olan yetiştiricilerin, sonuçları memnuniyet verici olarak kabullenmeleri de bunun bir göstergesi olarak düşünülmektedir.

Günümüzde hayvanların immunolojik durumunun geliştirilmesi ve oluşan antikörlerin kolostrumla yavruya aktarılabilmesi için değişik koruyucu yollara başvurulmaktadır. Bu amaçla kuru dönemdeki annenin immun sistemini stimüle etmek için aşı ve immunostimulant etkili çeşitli ajanlar kullanılmaktadır (45,46,60,116). Ancak, gebe hayvanlara aşı uygulamasının bazı yan etkiler oluşturabileceği ve hatta abortusa yol açabileceği de bildirilmiştir. Bu nedenle canlı aşular yerine ölü aşuların tercih edilmesi önerilmiştir (45). Aşıların bu gibi dezavantajları, son yıllarda gebe ve gebe olmayan hayvanlarda immun sistemin aşı ile uyarılması yerine, yan etkileri bulunmayan immunostimulant maddelere (levamizol, cimetidine, α -interferon, isoprinosine) talebin artmasına yol açmış ve bu konuda çok sayıda araştırma meslek pratiğine sunulmuştur (4-6,12,13,17,22,24,27,30,39,42,46-48,51,55, 60,63,74,78,80,81,83,86,88,89,91,95,96,100,101,112,121). Ayrıca levamizol gibi immunostimulant ilaçlar, akut ve kronik enfeksiyöz hastalıklarda, primer ve sekonder immun yetersizlik durumlarında, allerjik bozukluklarda, romatizmal hastalıklarda, stomatitis ve papillom olgularında, deneysel veya rutin olarak kullanılmaktadır (3,6,12,13,20-22,26,29,31,38,50,53,65,71,72,75, 76,90,97,98,102,114,119). Sunulan çalışmada ineklere, gebeliğin 6.5 aylık döneminden itibaren bir hafta arayla doğuma bir ay kalıncaya kadar immunostimulant etkisinden yararlanmak amacıyla levamizol uygulanmıştır. Bu süre zarfında immunostimulant ilacın herhangi bir yan etkisinin oluşmaması literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir.

Flesh ve ark (40) ile Gürbulak ve Kılıçarslan (46) yaptıkları çalışmalarda, intrauterin ve güç doğum sırasındaki ölümler ile sonradan şekillenen enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz ölümleri fötal ölüm olarak değerlendirmişlerdir. Levamizol uyguladıkları gruplarda fötal ölümleri sırasıyla %4.8 ve %5, kontrol gruplarında ise %24.8 ve %10 olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda levamizol uygulanan grupta fötal ölüm %2 olarak belirlenirken, kontrol grubunda bu oran %6'dır. Flesh ve ark (40) levamizolün istatistiksel açıdan fötal ölümlerin insidensini azalttığını bildirirken, Gürbulak ve Kılıçarslan (46) deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmadığını ifade etmişlerdir. Bu çalışmada elde ettiğimiz istatistik veriler, fötal ölümlerle karşılaşma sıklığının, Gürbulak ve Kılıçarslan'nın sonuçlarıyla benzerlik gösterdiğini ortaya koymuştur.

Yapılan çalışmalar, kuru dönemde uygulanan levamizolün, kolostral IgG seviyesini belirgin derecede arttıracığını, bunun da kolostrum yoluyla yavruya transfer edilebileceğini göstermektedir (46,60,64). Çalışmada kuru dönemde levamizol uygulanan ineklerin doğum anındaki kolostrum IgG düzeyleri ortalama 2880 ± 71.70 mg/ml iken, kontrol grubunda bu oran 2050 ± 34.15 mg/ml olarak belirlendi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel bakımdan önemli bulundu ($P < 0.000$). Saptanan bu sonuçlar, benzer amaçlı çalışmalardan elde edilen verileri destekler niteliktedir.

Gürbulak ve Kılıçarslan (46) tarafından gebe ineklere kuru dönemde uygulanan levamizolün mastitis, fötal ölüm ve endometritis üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada, deney grubu buzağlarının kan-serum IgG düzeyleri doğumdan hemen sonra kolostrum almadan önce 5.45 ± 0.319 mg/ml, doğumdan 4 gün sonra 11.65 ± 0.615 mg/ml ve doğumdan 14 gün sonra ise 9.16 ± 0.411 mg/ml olarak bulunurken, kontrol grubunda aynı değerlerin sırasıyla 4.07 ± 0.118 mg/ml, 8.43 ± 0.316 mg/ml ve 7.14 ± 0.512 mg/ml olduğu saptanmıştır. Buzağların doğumdan hemen sonra kolostrum almadan önce deney grubunda IgG seviyesi yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak önemli bir farkın oluşmadığı ($p > 0.05$) belirlenmiştir. Dördüncü ve 14.

günlerde IgG seviyesindeki artış ise istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunmuştur. Çalışmada deney grubunda buzağuların kan-serum IgG düzeyleri, doğumdan hemen sonra kolostrum almadan önce ortalama 520 ± 91.89 mg/ml ve doğumdan 4 gün sonra 920 ± 91.90 mg/ml iken kontrol grubunda ise aynı değerlerin sırasıyla 470 ± 67.49 mg/ml ve 800 ± 81.65 mg/ml olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubundaki buzağuların doğumdan hemen sonra kolostrum almadan önceki (0. gün) ve 4. gündeki kan-serum IgG seviyeleri arasındaki farkın istatistik olarak önemli olduğu ($P < 0.000$) görülmüştür. Bunun yanısıra deney grubundaki buzağuların da doğumdan hemen sonra kolostrum almadan önceki (0. gün) ve 4. gündeki kan-serum IgG seviyeleri arasında belirlenen farkın da ($P < 0.000$) istatistiksel açıdan önemli olduğu anlaşıldı. Kontrol ve deney grubundaki buzağuların 0. gün kan-serum IgG düzeylerinin istatistiksel açıdan farkı ($P > 0.000$) olmamasına karşın, 4. günler arasındaki kan-serum IgG düzeyleri arasında istatistiksel açıdan ($P < 0.000$) önemli bir fark olduğu görüldü. Bu sonucun, doğumdan önce uygulanan levamizolün annede immun sistemi uyararak, deney ve kontrol grubu ineklerde kolostral IgG miktarları arasında önemli istatistiksel fark oluşturmasına rağmen antikoları plasentadan fötüse aktaramamaları, dolayısıyla, deney ve kontrol grubu buzağuların doğum anındaki kan-serum IgG düzeyleri arasında istatistiksel açıdan bir fark tespit edilememesinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Ancak 4. gündeki kan-serum IgG seviyelerinde saptanan istatistiksel farkın, kolostrum alımını izleyen süreçte annenin sahip olduğu immun durumun yavruya aktarılmasına bağlı olduğu belirgin olarak göze çarpmaktadır. Bu durum, kolostrumun yenidoğan için taşıdığı önemi bir kez daha vurgulamaktadır. Elde ettiğimiz sonuçlarla Gürbulak ve Kılıçarslan'ın elde ettiği sonuçlar paralellik göstermektedir. Ancak, iki çalışmada ortaya konulan IgG'nin sayısal değerleri arasında büyük farklar göze çarpmaktadır. Bu fark, kullanılan ölçüm metoduyla ilişkilidir. Söz konusu çalışmada değerler Enzyme Linked Immunosorbant Assay (ELISA) metoduyla elde edilirken bu çalışmada değerlendirme nefolometrik yöntemle yapılmıştır ve güvenilirliği son derece yüksek bir metottur.

Çalışmada, deney grubunu oluşturan ineklerin kolostrumundaki IgG konsantrasyonunun, kontrol grubundakilere göre fazla olması ve deney grubundaki buzağuların serum IgG konsantrasyonunun kontrol grubundaki buzağularinkinden yüksek olmasının, immun sisteme levamizolün etkisini araştıran çalışmalarda (13,19) bildirildiği gibi, levamizol kaynaklı antikor stimülasyonu ile gerçekleştiğini düşünmekteyiz. Krakowski ve ark (60) yaptıkları bir çalışmada, gebe kısıraklara 2.5 mg/kg levamizol uyguladıktan sonra kısırakların kolostrumunda ve taylorların kan serumunda immunoglobulin konsantrasyonlarının önemli derecede arttığını ve taylorların neonatal enfeksiyonlara karşı daha dirençli olduklarını vurgulamışlardır. Bu bilgilerle aynı doğrultuda bulunan çalışma sonuçlarımıza dayanarak, levamizol uygulanan ineklerden doğan buzağuların, neonatal enfeksiyonlara daha dirençli olduğunu söyleyebiliriz.

Bazı araştırmacılar (8,23,28), artritli buzağularda aynı zamanda göbek enfeksiyonlarının da görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda, yetiştiricilerin buzağuların barındırıldıkları ortamın hijyenik koşullarına gereken önemi vermedikleri, göbek bakımı konusunda bilgisiz oldukları ve yenidoğanlara kolostrumu ya çok az ya da hiç içirmedikleri saptanmıştır. Çalışmamızda gerekli hijyen şartlarının sağlandığı ve göbek bakımının yapıldığı deney grubundaki hiçbir olguda artrit ve göbek enfeksiyonu kombinasyonuna rastlanmazken, kontrol grubunda da aynı prosedürün izlenmesine karşın artritli olguların tümünde değişik derecelerde göbek enfeksiyonu ile karşılaşılması dikkat çekicidir. Bu, neonatal hastalıkların görülme sıklığında pasif immünitenin önemini açıklamanın yanında, neonatal hastalıkların birbiriyle ilişkisinin göz ardı edilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Yeni doğan buzağuların kolostrumla aldıkları ve pasif transfer oluşumunu gösteren serum immunoglobulin konsantrasyonunu belirlemek amacıyla ELISA, Radial Immundiffüzyon, Nefolometri ve Elektroforez gibi testler kullanılmaktadır (15,18,36,41,45,46,56,99). Serum ve kolostrum IgG

düzeylerinin Nefolometrik yöntem kullanılarak belirlendiği bu çalışmada, literatür verilerin bu amaç için kullanışlı bir yöntem olduğunu bildirdiği ELISA yöntemi, standart oluşturulmadığı için tercih edilmemiştir. Bununla birlikte kullanılan Nefolometrik yöntemin yapılan ölçümlerde oldukça hassas sonuçlar verdiği görülmüştür.

Amerikan Tarım Bakanlığı tarafından 1991'de yapılan bir çalışmayla, yıllık perinatal buzağı ölümlerinin etçi sığır endüstrisinde yaklaşık 976 milyon dolar ekonomik kayıp oluşturduğu belirlenmiştir (107). Kars yöresinde 2001-2002 yılında 45 çiftlikteki buzağılar üzerinde yürütülen bir çalışmada doğum sezonunda neonatal morbitide ve mortalitenin 55 bin YTL'lik ekonomik kayıba neden olduğu tespit edilmiştir. Bu verilerin tüm Kars yöresine uyarlanmasıyla sonucun 9 milyon 700 bin YTL'ye çıkacağı tahmin edilmiştir (37). Neonatal buzağılarda gözlenen omfalitis, artritis ve ishal gibi hastalıkların sağaltım maliyeti günümüzde en düşük ortalamaıyla 90 YTL'ye karşılık gelmektedir. Bu oranın çalışmanın yapıldığı yöreye uyarlanması sonucunda neonatal hastalıkların bölge ekonomisi için son derece büyük ekonomik kayıplara yol açtığını fakat, doğum öncesinde uygulanan ve hiçbir yan etkisi bulunmayan levamizolle bu kayıpların önüne geçilebileceğini ve düşük maliyetle yüksek karlılık elde edilebileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda gözlenen hastalıklar ve oranları, 1995 yılı başından 2003 yılı Ekim ayına kadar KAÜ Veteriner Fakültesi Cerrahi Kliniğine getirilen Simental ırkı buzağılarda gözlenen hastalık ve oranları benzerlik göstermektedir.

Levamizolün organizmada hücresel ve humoral immunité üzerine etkisinin belirlenmesiyle neonatal buzağılarda pasif bağışıklığın güçlendirilmesi amacıyla kullanım alanı daha da yaygınlaştırılabilir ve bu yolla oluşan ekonomik kayıplar en aza indirilebilir.

Sonuç olarak agammaglobulinemik veya hipogammaglobulinemik olarak doğan buzağının hastalık etkenlerine karşı koyması için gerekli olan antikoları sağladığı kolostrum, buzağının hayatta kalması açısından

önemlidir. Kolostrumun bu önemi, içerdiği IgG konsantrasyonuna bağlıdır. Kolostrumun IgG konsantrasyonu, hayvanın serum IgG konsantrasyonu, çiftlik idaresi, hayvanın yaşı, üreme, gebelik süresi ve doğumun gerçekleştiği mevsim (günlük ortalama hava sıcaklığı, nem ortalaması, yağış miktarı, güneşteki total radyasyon miktarı) gibi birçok faktöre bağlıdır (21,45). Aile tipi hayvancılık yapılan işletmelerde bu faktörlerin tümünün sağlanmasının zor olması nedeniyle, aşı uygulamalarına bağlı olarak görülen dezavantajları içermeyen immunostimulant ilaçların (levamizol gibi), kuru dönemdeki gebe ineklere uygulanmasının yararlı olacağını ve ülke ekonomisinde önemli bir paya sahip olan hayvancılık sektörünün en önemli sorunlarının başında gelen neonatal dönemdeki buzağı kayıplarının önüne geçilebileceğini söyleyebiliriz.

Ayrıca, hayvan sahiplerinin süt sığırcılığını profesyonel bir sektör olarak algılamaları, buna bağlı problemler ve risk faktörleri konusunda yeterli bilgiyi almaları için çok yönlü ve sürekli eğitime tabi tutulmalarının sorunun ciddiyetini kavramalarına katkı sağlayacağı bilinmelidir. Bu bilincin gebe hayvanların bakım ve beslenmesi, doğum hijyeni, yenidoğanların bakım beslenmesi, en önemlisi de kolostrumun yararlarını kavramaları yönünde geliştirilmesiyle, fetal ölümlerin (gebeliğin 42. gününden doğum sonrası 28. güne kadar olan süre), neonatal hastalık insidensinin azaltılacağı, riskli işletmelerde immunostimulant kullanımının rutin bir uygulama haline getirilmesiyle çok yönlü ekonomik kayıpların en aza indirileceği söylenebilir.

5. ÖZET

İneklerde Prepartium Dönemde Verilen Levamizolün Buzağılardaki Neonatal Cerrahi Hastalıkların Önlenmesindeki Etkinliğinin Araştırılması

Bu çalışmada levamizolün kolostrum ve buzağı kan serumundaki IgG seviyesi ve buzağılardaki neonatal hastalıkların önlenmesindeki etkinliği araştırıldı. Çalışmanın materyalini 6.5 aylık gebe, 3-8 yaşlı 200 baş Simental ırkı inek ve bunların buzağıları oluşturdu. İnekler, deney ve kontrol amaçlı olarak iki eşit gruba ayrıldı.

Deney grubundaki hayvanlara %10'luk levamizol, gebeliğin 6.5 aylık döneminden itibaren haftada bir kez olmak üzere İM. yolla 2.5 mg/kg dozda 6 uygulama yapıldı. Kontrol grubundaki hayvanlara ise aynı sürede 10 ml Placebo İM. uygulandı.

Doğumdan hemen sonra annelerden kolostrum ve buzağılardan, kolostrum almadan önce ve doğumdan sonraki 4. günde kan örnekleri alınarak IgG düzeyleri nefolometrik metotla ölçüldü. Doğumla beraber buzağılar 4 hafta boyunca neonatal cerrahi ve diğer hastalıklar yönünden kontrol edildi.

Deney grubunda (n=100) 9, kontrol grubunda (n=100) ise 34 buzağıda neonatal hastalık gözlemlendi. Ayrıca deney grubunda 2, kontrol grubunda 6 buzağı güç doğuma bağlı olarak öldü.

İneklerin doğum anındaki kolostrum IgG düzeyleri deney grubunda ortalama 2880 ± 71.70 mg/ml, kontrol grubunda ise 2050 ± 34.15 mg/ml olarak belirlendi. Kontrol ve deney grubu ineklerin IgG düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark ($P < 0.000$) bulundu. Buzağıkların serum IgG düzeyleri deney grubunda, doğumdan hemen sonra kolostrum emmeden

önce ortalama 520 ± 91.89 mg/ml ve doğumdan 4 gün sonra 920 ± 91.90 mg/ml iken, kontrol grubunda ise aynı değerler sırasıyla 470 ± 67.49 mg/ml ve 800 ± 81.65 mg/ml olarak saptandı. Kontrol ve deney grubu buzağuların, doğum sonrası 4. gündeki serum IgG düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark ($P < 0.000$) bulundu.

Sonuç olarak; gebe ineklerde plasenta aracılığıyla fötüse antikor geçişi olmadığı için prepartium dönemde verilen levamizolün annedeki antikor titresini ve buna bağlı olarak kolostruma geçen antikor miktarını arttırdığı ve kolostrumu alan buzağıdaki kan serumundaki IgG'i arttırmasıyla, neonatal dönemde görülen hastalıkların azalması ve buzağının yaşam performansı için önemli olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: Levamizol, Kolostrum, Neonatal, Buzağı, IgG, Cerrahi hastalıklar

6. SUMMARY

Investigations on the Effect of Levamisole Administration During Parturition Period in Cows on the Prevention of Neonatal Surgical Diseases in Calves

Two hundred dairy cow of Simmental breed, aged 3 to 8 years old were used. All the cows were 6.5 months pregnant. Cows divided in two groups equally and they were served as experimental and control animals. In this study, effects of levamisole administration on the concentrations of IgG in colostrum and serum of calves. Furthermore, the effectiveness of levamisole on the prevention of neonatal diseases was also investigated.

A dose of 2.5 mg/kg BW 10% levamisole was injected IM. to each in animal experimental group for weekly for six times. Each control animal was received 10 ml of Placebo IM. weekly for six times.

Colostrum samples were collected from the cattle after birth, immediately, while serum samples of calves were collected before and 4 days after having colostrum. IgG levels were than determined in these samples by nephelometric method. All the calves were examined for the presence of neonatal surgical diseases and for other diseases for during the first 4 weeks of life.

In the study, 9 and 34 neonatal diseases were determined in experimental and control animals, respectively. Furthermore, 2 calves in experimental group and 6 calves in control group died due to dystocia.

The means of the IgG concentrations of colostrum were found to be 2880 ± 71.70 mg/ml in experimental group and 2050 ± 34.15 mg/ml in control group. The concentrations of IgG in colostrum of experimental group were

significantly high compared to those obtained in control group ($P < 0.000$). Serum IgG levels in experimental group were 520 ± 91.89 mg/ml before having colostrum and 920 ± 91.90 mg/ml 4 days after birth. In control group serum IgG levels before and after colostrum uptake were 470 ± 67.49 mg/ml and 800 ± 81.65 mg/ml respectively. Serum IgG concentrations obtained 4 days after birth were also significantly higher in experimental group than control group ($P < 0.000$).

In conclusion, the administration of levamisole during prepartum period increased the concentrations of IgG in colostrum and in serum of calves due to feeding with colostrum. Additionally, the incidence of neonatal diseases were found to be low in levamisole group compared those in control group. The result of the present study suggest that levamisole is effective for the prevention of neonatal surgical disease and it is an important agent for health and performance of neonatal calves. It is strongly recommended that levamisole should be administered to pregnant cattle to increase IgG production and transfer of passive immunity via colostrum to neonatal calves.

Key Words: Levamisole, Colostrum, Neonatal, Calves, IgG, Surgical diseases

7. KAYNAKLAR

1. **Adams, SB., Fesler, JF.:** Umbilical cord remnant infections in foals: 16 cases (1975-1985). JAVMA. 190 (3): 316-318, 1997.
2. **Ahmad, R., Khan, A., Javed, MT., Hussain, I.:** The level of immunoglobulins in relation to neonatal lamb mortality in Pak-Karakul sheep. Veterinarski Arhiv. 70 (3): 129-139, 2000.
3. **Alkan, Z., Sağlam, M., Kutsal, O., Baran, V., Kaya, A., Bilgili, H.:** Evcil karnivorların ağız boşluğu ve çevresindeki papillomatosis olgularının levamizol uygulamaları ile sağaltımı üzerine klinik gözlemleri. Bltendif – Veteriner Bülteni. 5: 5-6, 1995.
4. **Anderson, JC.:** Levamisole and bovine mastitis. The Veterinary Record. 11: 138-140. 1984.
5. **Anon.:** The United States Pharmacopeia. Rockvill. 874-876, 1995.
6. **Anon.:** Levamizol ve immun sistem modulasyonu. Alke & İED Teknik Bülten. 1-4, 2003.
7. **Arda, M.:** Meme dokusunun ve sekresyonlarının immünolojik fonksiyonları; Neonatal Bağışıklık In: Arda, M., Minbay, A., Aydın, N., Akay, G., İzgr, M.ve Diker, KS. (Eds.) İmmünoloji. Medisan, Ankara. 107-118, 1994.
8. **Arıcan, M., Elma, E., zkan, K.:** Buzağılarda ekstremitelere görülen enfeksiyöz artritisi olgularının klinik değerlendirilmesi. Turk. J. Vet. Surg. 4 (1-2): 5-7, 1998.
9. **Arthington, JD., Cattell, MB., Quigley, JD.:** Effect of dietary IgG source (colostrum, serum or milk-derived supplement) on the efficiency of 19 absorption in newborn Holstein calves. J. Dairy Sci. 83 (7): 1463-1470, 2000.
10. **Arthington, JD., Cattell, MB., Quigley, JD., McCoy, GC., Hurley, WL.:** 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, 2000.

11. **Aslanbey, D., Candaş, A.:** Veteriner Özel Operasyon. Kadioğlu Matbaası, Ankara. 1987.
12. **Aydın, N.:** İmmunostimulasyon ve İmmunostimulantlar; İmmunomodulasyon ve İmmunomodulatörler. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg. 2 (2): 57-71, 1976.
13. **Babiuk, LA., Misra, V.:** Effect of levamisole in immune responses to bovine herpesvirus-1. Am. J. Vet. Res. 43 (8): 1349-1354, 1982.
14. **Barrington, GM., Parish, SM.:** Bovine neonatal immunology. Vet. Clin. North Am: Food Anim.Pract. 17 (3): 463-476, 2001.
15. **Basoğlu, A., Çamkerten, I., Servinç, M.:** Serum immunoglobulin concentrations in diarrheic calves and their measurement by single radial immunodiffusion. Israel J. Vet. Med. 54 (1): 9-10, 1999.
16. **Besser, TE., Gay, CC.:** The importance of colostrum to the health of the neonatal calf. Vet. Clin. North Am: Food Anim. Pract.10 (1): 107-117, 1994.
17. **Bilgehan, H.:** Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. 8.Baskı. İzmir.1996.
18. **Biswal, SP., Dutta, NK., Mishra, PR.:** Estimation of total serum protein and immunoglobulin level in neonatal calves. Indian Vet. J. 70: 7-9, 1993.
19. **Blecha, F.:** İmmunomodulation: A means of disease prevention in stressed livestock. J. Anim. Sci. 66: 2084-2090, 1988.
20. **Blecha, F.:** Immunomodulators for prevention and treatment of infectious diseases in food-producing animals. Vet. Clin. North Am: Food Anim. Pract. 17 (3): 621-633, 2001.
21. **Block, E., McDonald, WA., Jackson, BA.:** Efficacy of levamisol on milk production of dairy cows: A Field Study. J. Dairy Sci. 70: 1080-1085, 1987.

22. **Brunner, C.J., Muscoplat, C.C.:** Immunomodulatory effect of levamisole. JAVMA. 176,10 (2): 1159-1161, 1980.
23. **Bumin, A., Temizsoylu, M.D., Kibar, M., Alkan, Z.:** İrinli artritisi buzağlarda, klinik, radyografik ve artroskopik bulguların değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Vet. Fak. Derg. 48 (3): 183-187, 2001.
24. **Burdarov, I., Konstantinov, I., Savova-Burdarova, S., Lambrinova, I., Pushkarov, S.:** Effect of levamisole on the formation of agglutinins against salmonellosis in weaned lambs. Vet. Med. Nauki. 21 (7-8): 113-118, 1984.
25. **Caldow, G.L., White, D.G., Kelsey, M., Peters, A.R., Solly, K.J.:** Relationship of calf antibody status to disease and performance. Vet. Rec. 16: 63-65, 1988.
26. **Castro, G.M., Mubita, M., Kachinka, L.:** Levamisole treatment in HIV-infected zambian children. The Lancet. 340 (8827): 1099-1100, 1992.
27. **Chukwu, C.C.:** Serological response of cattle following Brucella abortus strain 19 vaccination and simultaneous administration of levamisole. Int. J. Zoonoses. 12 (3): 196-202, 1985.
28. **Cihan, M., Özaydın, İ., Baran, V., Kılıç, E.:** Buzağlarda akut artritlerin intraartiküler dimethylsulfoxide (DMSO) ile sağaltımı. Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg. 8(1):11-15, 2002.
29. **Cihan, M., Özaydın, İ., Özba, B., Baran, V.:** Clinical effects of levamisole in bovine papillomatosis. Indian Vet. J. 81: 321-323, 2004.
30. **Confer, A.W., Hall, S.M., Espe, B.H.:** Transient enhancement of the serum antibody response to brucella abortus strain 19 in cattle treated with levamisole. Am. J.Vet.Res. 46 (12): 2440-2443, 1985.
31. **Delespesse, G., Vrijens, R., Maubeuge, J., Hudson, D., Kennes, B.:** Influence of levamisole on the immune response of old people. Int Archs. Allergy appl. Immun. 54: 151-157, 1977.
32. **Diker, K.S.:** İmmunoloji. I. Baskı, Ankara. 1998.

33. **Donovan, GA., Dohoo, IR., Montgomery, DM., Bennett, FL.:** Associations between passive immunity and morbidity and mortality in dairy heifers in Florida, USA. *Preventive Veterinary Medicine*. 34: 31-46, 1998.
34. **Edwards, B.:** Umbilical hernias and infections in calves. In *Practice*. July: 163-170, 1992.
35. **Edwards, RB., Fubini, SL.:** A one-stage marsupialization procedure for management of infected umbilical vein remnants in calves and foals. *Vet. Surg.* 24: 32-35 1995.
36. **Eisenhauer, P., Lambrecht, K., Petzoldt, K., Henkel, E.:** Comparison of nephelometry and single radial immunodiffusion for the determination of IgG and IgM concentrations in newborn foals and their dams. *Zbl. Vet. Med.* 31: 481-486, 1984.
37. **Erdoğan, HM., Ünver, A., Arslan, MÖ., Güneş, V., Çitil, M., Gökçe, Hİ., Tuzcu, M.:** Dairy farming in Kars district, Turkey: III. Neonatal calf health. *Turk. J. V. Anim. Sci.* Inpress.
38. **Erganiş, O.,İstanbulluoğlu, E.:** *İmmunoloji*. Konya. 1993.
39. **Euzeby, JP.:** Propriétés immunostimulantes du levamisole. *Revue. Med.Vet.* 137 (6) 417-426, 1986.
40. **Flesh, J., Harel, W., Nelken, D.:** Immunopotentiating effect of levamisole in the prevention of bovine mastitis, fetal death and endometritis. *Vet. Rec.* 17: 56-57, 1982.
41. **French, NP., Morgan, KL.:** Role of neonatal and maternal risk factors in the faecal soiling of lambs. *Vet. Rec.* 139 (19): 460-465, 1996.
42. **Fudenberg, HH., Whitten, HD.:** Immunostimulation: Synthetic and Biological modulators of immunity. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 24: 147-174, 1984.
43. **Gilbert, RP., Gaskins, CT., Parker, CF., McGuire, TC.:** Genetic and environmental factors affecting immunoglobulin G₁ concentrations in ewe colostrum and lamb serum. *J. Anim. Sci.* 66: 855-863, 1988.
44. **Godson, DL., Acres, SD., Haines, DM.:** Failure of passive transfer

and effective colostrum management in calves. *Large Anim. Vet. Rounds.* 3 (10): 2003.

45. **Güngör.Ö., Baştan, A.:** Gebe ineklerde uygulanan aşuların kolostrum ve buzağıda IgG konsantrasyonu üzerine etkileri. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.* 51: 7-11, 2004.
46. **Gürbulak, K., Kılıçarslan, MR.:** İmmunostimulant etkili levamizolün sığır mastitis, metritis ve fötal ölüm üzerine etkisi. *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.* 30 (1): 35-46, 2004.
47. **Hennessy, KJ., Blecha, F., Pollmann, DS., Kluber, EF.:** Isoprinosine and levamisole immunomodulation in artificially reared neonatal pigs. *Am. J.Vet.Res.* 48 (3): 477-479, 1987.
48. **Hogarth-Scott, RS., Liardet, DM., Morris, PJ.:** Levamisole vaccine combinations. 1. Heightened antibody response. *Aust. Vet. J.* 56 (6): 285-291, 1980.
49. **Holloway, NM., Tyler, JW., Lakritz, J., Carlson, SL., Holle, J.:** Serum immunoglobulin G concentrations in calves fed fresh and frozen colostrum. *JAVMA.* 219 (3): 357-359, 2001.
50. **Huskisson, EC., Dieppe, PA., Scott, J., Trapnell, J., Balme, HW., Willoughby, DA.:** Immunostimulant therapy with levamisole for rheumatoid arthritis. *The Lancet.* 21: 393-395, 1976.
51. **Ivanov, IE., Arsov, R., Simav, I., Dimov, I., Sizov, I.:** Effect of tuberculin and levamisole on the immune response after vaccinating calves against parainfluenza and salmonella infections. *Vet. Med. Nauki.* 24 (4): 43-49, 1987.
52. **Jean Guy, ST.:** Septic arthritis. 873-874. In: Howard JLL (Ed). *Current Veterinary Therapy 3, Food Animal Practice.* WB Saunders Company. Philadelphia.1993.
53. **Jeney, G., Anderson, DP.:** Enhanced immune response and protection in rainbow trout to *Aeromonas salmonicida* bacterin following prior immersion in immunostimulants. *Fish & Shellfish*

Immunology. 3 (1): 51-58, 1993.

54. **Johnston, NE., Stewart, JA.:** The effect of glucocorticoids and prematurity on absorption of colostral immunoglobulin in the calf. Aust. Vet. J. 63 (6): 191-192, 1986.
55. **Kalra, SK., Sayed-Sak, EL., Pandey, R., Sharma, VK.:** Effect of levamisole, an immunostimulant, on poultry experimentally infected with Marek's disease virus. Indian J. Exp. Biology. 16 (6): 698-699, 1978.
56. **Kar, SK., Nayak, AR., Joshi, B.:** Determinant analysis and interaction studies on monoclonal antibodies to bovine IgG₁ and IgG₂. Indian J. Biochemistry & Biophysics. 29: 25-30, 1992.
57. **Karademir, B., Karademir, G.:** Buzağı ishallerinde korunma ve kontrol. Vetaş Bülten. 9: 14-18, 2003.
58. **Karademir, B.:** Buzağuların septicemia neonatorum hastalığına genel bir bakış. Bültendif. 21: 10-15, 2003.
59. **Kohn, GW., Knight, D., Hueston, W., Jacobs, R., Reed, SM.:** Colostral and serum IgG, IgA, and IgM concentrations in standardbred mares and their foals at parturition. JAVMA. 195 (1): 64-68, 1989.
60. **Krakowski, L., Krzyzanowski, J., Wrona, L., Siwicki, AK.:** 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. Veterinary Immunology and Immunopathology . 68 (1): 1-11, 1999.
61. **Krasnikov, GA., Tsymbal, AM., Klenina, NV., Lhuravlev, VM., Sosa, NN., Konarzhevskii, KE., Antonov, VS., Lebedeva, EP., Tertyshnik, VI., Korchan, NI., Kassich, A Yu.:** Effect of immunomodulators on the immune system of calves with bronchopneumonia. Veterinariya Moskova 12: 30-32, 1989.

62. **Kumar, S., Dewey, C., Friendship, RM., Bowland, SL., Shewen, PE.:** Improved weight gain in pigs using levamisole as an immunomodulator. *Swine Health Prod.* 3: 103-107, 1999.
63. **Kumari, KN., Choudhuri, PC., Krishnaswamy, S.:** Effect of levamisole on the immune response of buffalo calves to rinderpest tissue culture vaccine. *Indian Vet. J.* 64 (11): 984-985, 1987.
64. **LeBlanc, MM., Tran, T., Baldwin, JL., Pritchard, EL.:** Factors that influence passive transfer of immunoglobulins in foals. *JAVMA.* 200 (2): 179-183, 1992.
65. **Lieberman, R., Hsu, M.:** Levamisole-Mediated restoration of cellular immunity in peripheral blood lymphocytes of patients with immunodeficiency diseases. *Clinical Immunology and Immunopathology.* 5: 142-146, 1976.
66. **Logan, EF., McMurray, CH., Neill, DGO., McParland, PJ., Mcrory, FJ.:** Absorption of colostrum immunoglobulins by the neonatal calf. *Br. Vet. J.* 134:258-262, 1978.
67. **McGuire, TC., Pfeiffer, NE., Weikel, JM., Barthsch, RC.:** Failure of colostrum immunoglobulin transfer in calves dying from infectious disease. *JAVMA.* 169: 713-718, 1976.
68. **Mohammed, HO., Shearer, J., Brenneman, J.:** Factors associated with the levels of immunoglobulin in colostrum of cows and serum of their new-born calves. *Acta Vet. Scand.* 84: 119-121, 1988.
69. **Mowrey, CM.:** Influence of feeding pooled colostrum or colostrum replacement on IgG levels and evaluation of animal plasma as a milk replacer protein source. MSc Thesis. Blacksburg, Virginia, USA. 2001.
70. **Muggli, NE., Hohenboken, WD., Cundiff, LV., Kelley, KW.:** Inheritance of maternal immunoglobulin G₁ concentration by the bovine neonate. *J. Anim. Sci.* 59 (1): 39-48, 1984.
71. **Mulcahy, G., Quinn, PJ.:** A review of immunomodulators and their

application in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol Therap.* 9: 119-139, 1986.

72. **Mulcahy, G., Quinn, P.J., Hannan, J.:** The effect of isoprinosine and levamisole on factors relevant to protection of calves against respiratory disease. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 14: 156-169, 1991.
73. **O'Doherty, J.V., Crosby, T.F.:** The effect of diet in late pregnancy on colostrum production and immunoglobulin absorption in sheep. *British Society of Animal Science.* 64: 87-96, 1997.
74. **Ogunbiyi, P.O., Conlan, P.O., Black, W.D., Eyre, P.:** Levamisole-induced attenuation of alveolar macrophage dysfunction in respiratory virus-infected calves. *Int. J. Immunopharmac.* 10 (4): 377-385, 1988.
75. **Ovadia, H., Flesh, J., Nelken, D.:** Prevention of bovine mastitis by treatment with levamisole. *Israel J. Med. Sci.* 14 (3): 394-396, 1978.
76. **Ozan, K., Şener, S., Keleş, O., Yıldırım, M., Gürel, A., Özcan, M.:** Tavuklarda hücrel immun yanıt üzerine levamizolün etkisi. *Pendik Vet. Mikrobiyal. Derg.* 24 (2): 175-183, 1993.
77. **Özba, B., Baran, V., Cihan, M., Kılıç, E.:** Buzağılarda göbek bölgesi lezyonlarının tanısında kontrast radiografinin kullanımı. *Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg.* 5(1): 13-17, 1999.
78. **Panigrahy, B., Grumbles, L.C., Millar, D., Naqi, S.A., Hall, C.F.:** Antibiotic-induced immunosuppression and levamisole-induced immunopotential in turkeys. *Avian Diseases.* 23 (2): 401-408, 1978.
79. **Perino, L.J., Sutberland, R.L., Woollen, N.E.:** Serum γ -glutamyltransferase activity and protein concentration at birth and after suckling in calves with adequate and inadequate passive transfer of immunoglobulin. *G. Am. J. Vet. Res.* 54 (1) 56-59, 1993.
80. **Prost, M., Sopinska, A.:** Evaluation of the activity of the cellular protective processes in carp with saprolegnia infection and treatment with malachite green and an immunostimulant. *Medycyna-Waterynaryjna.* 45 (11-12): 603-605, 1989.

81. **Radoslavov, V., Burdaro, I., Konstantinov, I.:** Influence of levamisole on the puerperium in cows. *Vet.Sibirka*. 85 (1): 12-13, 1987.
82. **Rings, DM.:** Umbilical hernias, umbilical abscesses, and urachal fistulas. *Vet. Clin. North Am: Food Anim. Pract.* 11 (1): 137-147, 1995.
83. **Roberson, EL.:** Antinematodal Drugs. 897-902. In: Booth NH and McDonald LE(eds). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Iowa State University Pres/ Amas. 1988.
84. **Samsar, E., Akın, F.:** Özel Cerrahi. Medipres Matbaacılık. Malatya. 2002.
85. **Samsar, E., Akın, F.:** Genel Cerrahi. Medipres Matbaacılık. Malatya. 2003.
86. **Saperstein, G., Mohanty, SB., Rockemann, DD., Russek, E.:** Effect of levamisole on induced bovine viral diarrhea. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 183 (4): 425-427, 1983.
87. **Selk, GE.:** Disease protection for baby calves.
<http://pods.dasnr.okstate.edu/docushare/dsweb/ApplySimpleSearch>
21.10.2005 - 15:20.
88. **Sharma, LK., Jagadish, S., Mulbagal, AN.:** Effect of haemorrhagic septicaemia vaccination and levamisole administration on the humoral response in cross-bred calves. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 13: 23-28, 1990.
89. **Sokolovskaya, II., Bronskaya, AV., Radchenkov, VP.:** Preventing prenatal mortality resulting from injection of a corticosteroid into female rabbits by injecting levamisole. *Doklady Vsesoyuznoi Akademii Sel'skokhozyaistvennykh Nauk.* 4: 33-35, 1989.
90. **Soppi, E., Lassila, O., Viljanen, MK., Lehtonen, OP., Eskola, J.:** In vivo effect of levamisole on cellular and humoral immunity in normal chickens. *Clin. Exp. Immunol.* 38: 609-614, 1979.
91. **Spector, S., Munjal, I., Schmidt, DE.:** Effect of immunostimulant,

levamisole, on opiate withdrawal and levels of endogenous opiate alkaloids and monoamine neurotransmitters in rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 19 (5): 417-427, 1998.

92. **Staller, GS., Tulleners, EP., Reef, VB., Spencer, PA.:** Concordance of ultrasonographic and physical findings in cattle with an umbilical mass or suspected to have infection of the umbilical cord remnants: 32 cases (1987-1989). *JAVMA*. 206 (1): 77-82, 1995.
93. **Steiner, A., Lischer, CJ., Oertle, C.:** Marsupialization of umbilical vein abscesses with involvement of the liver in 13 calves. *Vet. Surg.* 22 (3): 184-189, 1993.
94. **Stott, GH., Marx, DB., Nightengale, GT.:** Colostral immunoglobulin transfer in calves II. the rate of absorption. *J.Dairy Sci.* 62: 1766-1773, 1979.
95. **Strohmaier, JE., Mohanty, SB., Robl, MG., Rockemann, DO.:** Effect of a single therapeutic dose of levamisole on bovine viral diarrhea virus infection in calves. *Microbiologica*. 8 (4): 339-346, 1985.
96. **Symoens, J., Rosenthal, M.:** Levamisole in the modulation of the immune response: The current experimental and clinical state. *Journal of The Reticuloendothelial Society*. 21 (3): 175-207, 1977.
97. **Şanlı, Y.:** Veteriner Farmakoloji Kemoterapotik İlaçlar. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları No:412 Ders kitabı, Ankara, 1988.
98. **Şanlı, Y., Kaya, S.:** Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağaltım Seçenekleri. Medisan Yayınları No: 4, Ankara, 1991.
99. **Şen, İ., Başoğlu, A., Ok, M., Birdane, FM., Güzelbektaş, H., Civelek, T.:** Neonatal ishali buzağılarda serum immunoglobulinlerin glutaraldehid koagülasyon testi ile değerlendirilmesi. *Vet. Bil. Derg.* 16 (1): 143-146, 2000.
100. **Şener, S.:** Veteriner Klinik Farmakoloji ve Formüller. Pethask Veteriner Hekimliği Yayınları, Kocaeli,1990.

101. **Şentürk, S., Polat, Ü., Kennerman, E.:** Kuru dönmede levamisol uygulanan ineklerden doğan buzağuların immun düzeyinin belirlenmesi. Uludağ Üniv. J. Fac. Vet. Med. 22 (1-2-3): 7-11, 2003.
102. **Thornes, RD.:** Chronic human brucellosis and anti-anergic treatment with levamisole. Vet. Rec. 9: 27-30, 1977.
103. **Tierney, TJ., Simpson-Morgan, MW.:** The immune reponse of calves. Veterinary Immunology and Immunopathology. 57: 229-238, 1997.
104. **Tizard, I.:** Veterinary Immunology An Introduction. 4.ed. WB Saunders, Mexico, 1992.
105. **Todd, AG., Whyte, PBD., Carroll, PD.:** A comparison of serum immunoglobulin concentrations in neo-natal calves fed substitute colostrums. Aust. Vet. J. 70 (4): 154-155, 1993.
106. **Tood, AG., Whyte, PBD.:** The effect of delays in feeding colostrum and the relationship between immunoglobulin concentration in the serum of neonatal calves and their rates of growth. Aust. Vet. J. 72 (11): 415-417, 1995.
107. **Toombs, RE., Wike, SE., Kasari, TR.:** The incidence, causes, and financial impact of perinatal mortality in north american beef heds. Vet. Clin. North Am: Food Anim. Pract. 10 (1): 137-146, 1994.
108. **Trent, AM., Smith, DF.:** Surgical management of umbilical masses with associated umbilical cord remnant infections in calves. JAVMA. 185 (12): 1531-1533, 1984.
109. **Turgut, K., Başoğlu, A., Ok, M., Maden M., Başpınar, N.:** Evans blue dye method for determining plasma volume and its clinical importance in neonatal calves with acute enteric infections. Tr. J. of Veterinary and Animal Sciences. 465-472, 1992.
110. **Tyler, JW., Beser, TE., Wilson, L., Hancock, DD., Sanders, S., Rea, DE.:** Evaluation of a whole blood glutaraldehyde coagulation test for

the detection of failure of passive transfer in calves. *J. Vet. Internal Med.* 10 (2): 82-84, 1996.

111. **Tyler, JW., Steevens, BJ., Hostetler, DE., Holle, JM., Denbigh, JL.:** Colostral immunoglobulin concentrations in Holstein and Guernsey cows. *AJVR.* 60 (9): 1136-1139, 1999.
112. **Van der Maaten, MJ., Schmerr, MJ., Miller, JM., Sacks, JM.:** Levamisole does not affect the virological and serological responses of bovine leukemia virus- infected cattle and sheep. *Can. J. Comp. Med.* 47 (4): 474-479, 1983.
113. **Van Pelt, RW.:** Synovial effusion changes in idiopathic septic arthritis in calves. *JAVMA.* 156 (1): 84-92, 1970.
114. **Vojtic, I.:** Levamisole-caused association between neutrophil and eosinophil granulocytes in dairy cows after parturition. *Veterinarski Arhiv.* 68 (4): 135-142, 1998.
115. **Waldrige, BM., Pugh, DG., Paxton, R., Spano, JS.:** Measurement of passive transfer in neonatal llamas. *Equine Practice.* 20 (2): 6-9, 1998.
116. **Wargantiwar, UW., Shrikhande, GB., Sarode, DB., Kalorey, DR.:** Immuno-stimulatory effect of levamisole in cow calves. Nagpur Veterinary College, Seminary Hills. Nagpur. 1997.
117. **Watson, E., Mabaffey, MB., Crowell, W., Selcer, BA., Morris, DD., Seginak, L.:** Ultrasonography of the umbilical structures in clinically normal calves. *AJVR.* 55 (6): 773-780, 1994.
118. **Weaver, DM., Tyler, JW., Scott, MA., Wallace, LM., Marion, RS., Holle, JM.:** Passive transfer of colostral immunoglobulin G in neonatal llamas and alpacas. *AJVR.* 61 (7): 738-741, 2000.
119. **Yip, D., Strickland, AH., Karapetis, GS., Hakins, CA., Harper, PG.:** Immunomodulation therapy in colorectal carcinoma. *Cancer Treatment Reviews.* 26 (3): 169-190, 2000.

120. **Yücel, R.:** Veteriner Özel Cerrahi. Pethask Veteriner Hekimliği Yayınları-2. Kocaeli.1992.
121. **Ziprin, RL., Steel, EG., DelVar Petersen, H., Elissalde, MH., McCartor, M.:** Hematologic study of effects of levamisole on stressed cattle. AJVR. 41 (11): 1884-1885, 1980.

8. ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Kars'ta doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Kars'ta tamamladım. 1995 yılında girdiğim Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesinden 2000 yılında mezun oldum. Aynı yıl Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalında dışarıdan doktora başladım. Bir yıl sonra Sağlık Bilimleri Enstitüsü Araştırma Görevlisi kadrosuna atandım. Evli ve bir kız çocuğu babasıyım.