

KOYUN ÇİÇEĞİNDE İMMUNOMODÜLATÖRLERİN SAĞALTICI VE KORUYUCU ETKİLERİ ÜZERİNDE KLİNİK GÖZLEMLER I. Koyun Çiçeğinin Sağaltımı ve Korunmasında Levamizol Kullanımı

Clinical Observations on the Therapeutic and Preventive Effect of Immunomodulators in SheepPox

I. The Use of Levamisole for Treatment and Prevention in SheepPox

Gürbüz GÖKÇE* Kemal IRMAK* Erkan SURAL* Erdoğan UZLU*

ÖZET

Bu çalışmada koyun çiçeğinde levamizol'ün koruyucu ve sağaltıcı etkileri araştırıldı. Sağaltım denemeleri için total koyun çiçeğine yakalanmış 50 hayvan 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba Levamizol + Enrofloksasin, ikinci gruba sadece Enrofloksasin uygulandı. Levamizol 2,5 mg/kg S.C. yolla 3 gün arayla 3 kez, Enrofloksasin 2,5 mg/kg S.C. 5 gün süreyle verildi. Levamizol + Enrofloksasin uygulanan hayvanlar 10 günde tamamen iyileşme gösterirken, sadece antibiyotik uygulanan gruptaki hayvanların 18 gün içinde iyileştikleri belirlendi.

Korunma denemeleri için toplam 50 sağlıklı hayvan iki gruba ayrıldı; birinci gruba (n=25) levamizol uygulandı, ikinci gruba (n=25) herhangi bir uygulama yapılmadı ve kontrol grubu olarak kullanıldı. Bu denemede levamizol 2,5 mg/kg dozda oral yolla uygulandı. Bu hayvanların 20 günlük gözlenmesi sonunda herhangi bir çiçek olgusuna rastlanmadı. Buna karşın, sağlıklı olup levamizol uygulanmayan koyunların 6'sında 4,5 ve 7. günlerde çiçek belirtileri gözlemlendi. Sonuçta levamizol'ün çiçek hastalığının sağaltımı ve korunmasında başarılı sonuçlar verdiği saptandı.

Anahtar Sözcükler: Koyun çiçeği, Sağaltım, Korunma, İmmunomodülatör, Levamizol.

SUMMARY

In this study, therapeutic and preventive effects of levamisole were investigated in sheeppox. For treatment experiments, total 50 animals which infected with sheeppox were divided into two groups; group I (n=25, injected levamisole + enrofloxacin), group II (n=25, injected only enrofloxacin). Levamisole was applied 2,5 mg/kg S.C. route three times at interval three days and enrofloxacin was administered for 5 consecutive days, 2,5 mg/kg S.C. route. Animals infected with sheeppox which applied levamisole + enrofloxacin were recovered within 10 days in contrast to recovery occurred in 18 days in control group animals which administered only antibiotic.

For prevention experiments, total 50 healthy animals were divided into two groups; group I (n=25, injected levamisole), group II (n=25, it was not any application, used for control). It was applied that 2,5 mg/kg oral route levamisole in this experimental. It was not observed any case of sheeppox during observations for 20 days in healthy sheep that applied levamisole. In contrast to sheeppox symptoms were observed in six healthy animals of control group at 4,5 and 7. days which were not administered levamisole. In conclusion it was shown that administration of levamisole is beneficial in treatment and prevention of sheeppox.

Key Words: Sheeppox, Treatment, Prevention, Immunomodulators, Levamisole.

GİRİŞ

İmmunomodülatörler spesifik immün sistemi pozitif veya negatif yönde etkilemektedirler. Pozitif yönde immün yanıtı güçlendirici, negatif yönde baskılayıcı etki yapmaktadırlar (1). Bu ilaçlar malignan, infeksiyöz ve immunolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar. Son yıllarda nonspesifik immünomodülatörler çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Nonspesifik immünomodülatörler mikrobial, mamalian orijinli veya sentetik bileşiklerdir (1,2). Sentetik non-

spesifik immünomodülatörlerden birisi levamisol'dür. Levamisol bir tetramizol izomeri olup, 20 yılı aşkın süredir insan ve hayvanlarda antelmantik olarak kullanılmaktadır. Levamisol günümüzde daha çok immünomodülatör etkisinden yararlanılmak üzere kullanılmaktadır (2,3). Bu bileşik başlıca humoral yanıtın çok hücreli yanıtı güçlendirmektedir, normal hayvanlarda immün yanıtı düzenler. Levamisol insan ve hayvanlarda polimorf nükleer lökositlerin kemotaksis yanıtını arttırmaktadır (4).

Levamisol ve metaboliti dl-2-0x0-3-(2-mercapto-ethyl)-5-phenylimidozolidine (OMPI) serbest oksijen radikallerinin immun sistem üzerindeki etkilerini azaltır ve Beta adreno reseptörlerin oksidatif yıkımlanmalarını engellemektedir (2).

Levamisol'ün bir çok araştırmacı tarafından koyun (5), sığır (6,7), köpek (8)'lerdeki etkisi çalışılmıştır

Çocuklarda kışın sık görülen üst solunum yolu enfeksiyonlarından korunmak için 1,25 mg/kg dozda levamisol uygulamasının belirgin bir başarı sağladığı bildirilmiştir. Yine insanlarda romatoid arthrit, tümoral ve enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (9).

İnsan hekimliğinde melanom, bronkogenik kanser, brucellosis, tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları, leprosi ve tekrarlayan genital kanal herpes virus ve staphylococcal enfeksiyonlarında olumlu sonuçlar vermektedir(10).

Buzağlarda parainfluenza-3 (PI3), enfeksiyöz bovine rhinotracheitis (IBR) ve bovine viral diare'de levamisol kullanılması semptomatik tedavi uygulanan diğer buzağlardan daha olumlu sonuçlar vermiştir. Aralıklı levamisol tedavisinin 3 günde bir, 3 terapötik dozun 1/4'ü veya 1/3'ü önerilmektedir (10).

Levamisol'ün hücreselel immun yanıtı aktive ettiği, hayvanlarda görülen viral ve bakteriyel hastalıklarda çalışılmıştır; bu konuda *Corynebacterium pseudotuberculosis* (11), brucellosis (12), sığırlarda mastitis (6), rhinotracheitis (7)'te olumlu sonuçlar alınmıştır.

Irwin ve ark. (6), IBR aşısı yapılan buzağlarda levamisol'ün IgG konsantrasyonunu azalttığı bildirilmektedir. Buna karşın bazı çalışmalar viral enfeksiyonlardan IBR'nin iyileşmesi ve hastalığa karşı korunmada hücreselel immun yanıtın humoral yanıtın daha önemli olduğu gösterilmektedir (7,13).

Flesh ve ark. (7), kuru periyotta levamisol enjeksiyonuyla sığırlarda mastitis insidensinin %9.6'dan % 3.7'ye, fetal ölüm olaylarının % 24.8'den % 9.6'ya, endometritis olgularının da

% 24.3'ten % 6.4'e düştüğünü bildirmektedir.

Bu çalışmanın amacı, koyun çiçeğinin sağaltımı ve korunmasında levamisol'ün etkilerinin klinik gözlemler düzeyinde araştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOT

Bu çalışmanın materyalini 2 yaşlı çeşitli ırklara ait 50 adet çiçek hastalığı oluşmuş ve aynı sürüde çiçek belirtileri göstermeyen 50 adet sağlıklı koyun oluşturdu.

Çiçek belirtileri gösteren hayvanlar 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba (n=25) 3 gün arayla 3 kez 2,5 mg/kg dozda S.C. levamisol (CİTARİN-L enj., BAYER) uygulandı. İkinci gruba (n=25) 5 gün süreyle sadece enrofloksasin (BAYTRİL-K enj., BAYER) 2,5 mg/kg İ.M. yolla uygulandı. Her iki gruptaki hayvanların ilaç uygulanmadan ve ilaç uygulandıktan sonraki 3, 7 ve 10. günlerdeki beden ısıları, nabız ve solunum sayıları ölçüldü.

Çiçek belirtileri göstermeyen sağlıklı koyunlar 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba (n=25), 3 gün arayla 3 kez S.C. 2,5 mg/kg dozda levamisol uygulandı. İkinci gruba herhangi bir uygulama yapılmayarak kontrol grubu olarak kullanıldı. Dört gruptaki hayvanlar 20 gün süreyle gözlemlendi.

BULGULAR

Çalışmada çiçek hastalığı görülen koyunlarda, beden ısılarının hafif yüksek, nabız ve solunum sayılarında artış (Tablo 1), vücudun çeşitli kısımlarında tipik çiçek lezyonları belirlendi (Resim 1). Bu lezyonların özellikle burun ucu, kuyruk altı ve koltuk altı bölgelerde yoğunlaştığı gözlemlendi. Ayrıca hayvanlarda burun akıntısı, değişik derecelerde solunum güçlüğü ve öksürük belirlendi.

Levamisol+Enrofloksasin uygulanan gruptaki hayvanlar da 3. günden itibaren nabız, solunum ve beden ısılarının normale yaklaştığı, 7 gün sonra ise hayvanların klinik olarak tamamen iyileştikleri ve 10. günde ise tüm hayvanlarda lezyonların iyileştiği gözlemlendi (Tablo 2).

Sadece enrofloksasin uygulanan gruptaki hayvanların nabız, solunum ve beden ısılarının 14. günde normalleştiği ancak, 18. güne kadar lezyonların şiddetinin azalarak devam ettiği gözlemlendi. Her iki grupta da ölüm görülmedi.

Koruyucu amaçla levamizol uygulanan hayvanların 20 günlük gözlenmesi sonunda herhangi bir klinik çiçek vakasıyla karşılaşmadı (Tablo 3). Herhangi bir uygulama yapılmayan gruptaki hayvanların 6'sında 4, 5 ve 7. günlerde çiçek hastalığı belirtileri gözlemlendi (Tablo 3).

Resim 1. Bir koyunun kuyruk altı bölgesinde çiçek lezyonları
Figure 1. Sheeppox lesions under the tail in a sheep.



Tablo 1. Çiçek enfeksiyonu oluşan koyunların (n=25) levamizol + enrofloksasin uygulanmadan 0 ve uygulandıktan sonraki 3, 7 ve 10. günlerde beden ısıları ortalamaları ve solunum durumlarında oluşan değişiklikler

Table 1. The mean body temperatures and respiratory scores in infected with sheeppox animals before (0) and after 3, 7, 10 days that applied levamisole + enrofloxacin.

Gün	Beden ısı normal olan hayvan sayısı	Beden ısı orta derecede olan hayvan sayısı	Beden ısı yüksek olan hayvan sayısı	Solunum güçlüğü ve burun akıntısı olan hayvan sayısı
0	4	16	5	17
3	15	10	0	11
7	21	3	0	1
10	25	0	0	0

Tablo 2. Sağaltım amacıyla levamizol + enrofloksasin ve sadece enrofloksasin kullanılan koyunlardan elde edilen bulgular

Table 2. The findings of therapeutic effects of levamisole + enrofloxacin or only enrofloxacin that using in sheeppox.

Grup	Uygulanan sağaltım	Lezyonların ortalama iyileşme süresi (gün)	Sonuç
I (n=25)	Levamizol+enrofloksasin	10	Hepsinde iyileşme
II (n=25)	Enrofloksasin	18	Hepsinde iyileşme

Tablo 3. Koruyucu amaçla levamizol uygulanan ve kontrol grubundaki hayvanlardan elde edilen sonuçlar

Table 3. The findings levamisole administered group against to sheeppox for prevention and control groups.

Grup	Uygulama	Gözlem süresi (gün)	Sonuç
I (n=25)	Levamizol	20	Çiçek olgusuna rastlanmadı
II (n=25), kontrol	herhangi bir uygulama yapılmadı	20	6 hayvanda 4, 5 ve 7. günde çiçek

TARTIŞMA ve SONUÇ

Koyun çiçek hastalığından korunmada veya sağaltımında levamizol kullanımına ilişkin literatüre rastlamadık. Fakat, çeşitli viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda levamizol'ün korunma ve sağaltımda başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir (6,7,11,12).

Bu çalışmada çiçek enfeksiyonu görülen koyunlara levamizol + enrofloksasin ve sadece enrofloksasin uygulanan grupların sağaltımında % 100 başarı sağlandı (Tablo 1). Sadece enrofloksasin uygulanan grupta lezyonların iyileşmesi daha uzun sürdü. Aynı çalışmada koruyucu amaçla levamizol uygulanan koyunların % 100'ünde korunma, levamizol uygulanmayan grupta ise % 24 oranında çiçek hastalığı görülmesi levamizol'ün korunmada etkili olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar çeşitli enfeksiyonlara karşı koruyucu ve sağaltıcı amaçla levamizol kullanımıyla elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir (6,7).

Irwin ve ark. (7), IBR aşısı ile birlikte levamizol uygulanan buzağılarda IgG konsantrasyonunun azaldığını bildirmektedir; fakat bazı çalışmalar viral enfeksiyonlarda hastalığın iyileşmesi ve hastalıktan korunmada hücrel immun yanıtın humoral yanıtın daha önemli rol oynadığını bildirmektedirler (7,13). Bu çalışmayla elde ettiğimiz sağaltıcı amaçlı levamizol'ün klinikteki yüksek iyileştirici etkisi son görüşe paralel niteliktedir. Flesh ve ark. (6), kuru periyottaki ineklere levamizol enjeksiyonunun mastitis insidensinin % 9.6'dan % 3.7'ye, fetal ölüm oranının % 24.8'den % 9.6'ya, endometritis görülme oranının % 24.3'ten % 6.4'e düştüğünü bildirmektedir. Bu sonuçlar çalışmada levamizol'ün koruyucu amaçla kullanımıyla elde edilen sonuçları destekler niteliktedir.

Levamizol'ün sağaltıcı ve koruyucu etkisinin hergün üst üste kullanılmasından 3 gün arayla 3 kez ve antelmentik terepotik dozunun 1/3'ü veya 1/4'ü oranında kullanılmasının daha etkili olduğu bildirilmiştir (10). Bu çalışmada da bu amaçla 3 gün arayla 3 kez 2,5 mg/kg dozda S.C. levamizol uygulandı.

Bu çalışmada klinik ve koruyucu olarak levamizol'le % 100'lük bir sonuç alınmasına

karşın, teknik olanakların yetersizliği nedeniyle immun globulin düzeyleri ve T-lenfosit düzeylerinin saptanamaması çiçek hastalığında levamizol'ün oluşturabileceği immun yanıt değerlendirilememiştir. Çeşitli enfeksiyonlara karşı levamizol kullanımı sonucu lenfosit proliferasyon yanıtının arttığı, makrofaj fagositoz aktivitesinin arttığı, nötrofillerin kemotaksik yanıtının arttığı belirlenmiştir (4). Bu bulgular levamizol uygulanan gruptaki çiçek lezyonlarının sadece antibiyotik uygulanan gruba göre daha kısa sürede iyileşmesini desteklemektedir.

Sonuç olarak, bir çok enfeksiyöz ve malignant hastalıkta olduğu gibi, koyun çiçeğinin sağaltımında ve hastalıktan korunmada levamizol kullanımıyla % 100'lük bir başarı elde edildi. Bu ilacın pratikte söz konusu hastalığın sağaltımı ve korunmasında yararlı olduğu sonucuna varıldı. Ancak bu konuda kesin bir yargıya varılabilmesi için çiçek hastalığında bu ilacın oluşturabileceği immunolojik yanıtın ölçülmesi gerektiği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Saffe H S, Sherwin S A: Immunomodulators. In: Immunopharmacology, Principles and Perspectives, 2, Springer, Werlag, 1990.
2. Quinn P J: Mechanism of action on some immunomodulators used in veterinary medicine. *Adv, In Vet Sci and Comp, Med*, 35: 43-98, 1990.
3. Brunner C J, Muskoplat C C: Immunomodulatory effects of levamisole. *JAVMA*, 176, 10(2): 1159-1162, 1980.
4. Murchay G, Quinn P S: A Review of Immunomodulators and their application in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Therap*, 9: 119-139, 1986.
5. Cabj W, Stankiewicz M, Jonas W E, Moore L G: Levamisole and its influence on the immune response of lambs. *Vet Res Com*, 19: 17-26, 1995.
6. Flesh J, Harel W, Nelken D: Immunopotentiating effect of levamisole in the prevention of mastitis, fetal death and endometritis. *Vet Rec*, 111(3): 56-57, 1982.
7. Irwin M-R, Holmers C A, Knight H D, Hjepe C A: Effects of vaccination against infectious bovine rhinotracheitis and simultaneous administration of levamisole on primary humoral responses in calves. *Am J Vet Res*, 37(4): 223-226, 1976.
8. Alkan Z, Sağlam M, Kutsal O, Baran V, Kaya A, Bilgili H: Evcil karnivorların ağız boşluğu ve çevresindeki papillomatosis olgularının levamisol uygulamaları ile sağaltımı üzerine klinik gözlemler. *Bültendif*. 5:5-6, 1995.
9. Drews J: Immunostimulation. In: Immunopharmacology-principles and prespectives, 274-278, springer, Werlag, 1990.
10. Roberson E L: Antinematodal Drugs, In: Veterinary pharmacology and therapoetics, 853-927, 6. Ed. Iowa State Univ. Pres. Anoes, Iowa, 1988.

11. Irwin M R, Knight H: Enhance resistance to corynebacterium psudotuberculosis with reduced immunoglobulin levels in levamisole treated mice infection and immunity. 12: 1098-1103, 1975.

12. Thornes R D: Chronic human brucellosis and antianergic treatment with levamisole. *Vet Rec*, 101: 27-30, 1977.

13. Sheffy BE, Rodman S: Activation of latent infectious bovine rhinotracheitis infection. *JAVMA*, 163: 850-851, 1973.