T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı

SIĞIR PAPİLLOMATOZİSİNDE SAĞALTIM AMACIYLA UYGULANAN İVERMEKTİNİN SERUM TNF-α VE IL-6 DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Hazırlayan
Yasin BEKDUR

Danışman
Prof. Dr. Öznur ASLAN

Yüksek Lisans Tezi

Aralık 2017
KAYSERİ

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı

SIĞIR PAPİLLOMATOZİSİNDE SAĞALTIM AMACIYLA UYGULANAN İVERMEKTİNİN SERUM TNF-α VE IL-6 DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Hazırlayan
Yasin BEKDUR

Danışman
Prof. Dr. Öznur ASLAN

Yüksek Lisans Tezi

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSY-12-4056 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Aralık 2017
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Yasin BEKDUR

İmza:

Tarih:

YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI

"Sığır Papillomatozisinde Sağaltım Amacıyla Uygulanan İvermektinin Serum TNF-α ve IL-6 Düzeylerine Etkisinin Belirlenmesi" adlı Yüksek Lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan
Yasin BEKDUR

Danışman
Prof. Dr. Öznur ASLAN

İç Hastalıkları ABD Başkanı
Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ

Prof. Dr. Öznur ASLAN danışmanlığında Yasin BEKDUR tarafından hazırlanan "Sığır Papillomatozisinde Sağaltım Amacıyla Uygulanan İvermektinin Serum TNF-α ve IL-6 Düzeylerine Etkisinin Belirlenmesi" adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

14/12/2017

JÜRİ

Danışman	: Prof. Dr. Öznur ASLAN	(ERÜ Vet. İç. Hst. ABD)
Üye	: Prof. Dr. Mehmet ÇİTİL	(ERÜ Vet. İç. Hst. ABD)
Üye	:Prof. Dr. Ali Haydar KIRMIZIGÜL	(Kafkas Ü. Vet. İç. Hst. ABD)

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun ..... tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Aykut ÖZDARENDELİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Başlarken öncelikle yetişmem ve bu günlere gelmemde hep yanımda ve destek olan babam Osman BEKDUR rahmetle anıyor ve bu tezimi hayatımın sığınağı olan babama ithaf ediyorum. Veteriner Hekimliği ünvanı ile mezun olduğum fakültemde İç Hastalıkları Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimini almamda emeği olan başta desteğini hiç eksik etmeyen ve mezun oluncaya kadar her türlü kolaylığı gösteren danışmanım sayın Prof. Dr. Öznur ASLAN hocama, Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ hocama, her zaman yanımda olan Sayın Prof. Dr. Osman KÜÇÜK hocama, akademik çalışmalarda desteğini esirgemeyen Prof. Dr. İhsan KELEŞ hocama, akademik çalışmalarda desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet ÇİTİL hocama, desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Meryem EREN hocama ve tez çalışmamda analizlerin yapılmasında çok kıymetli zamanını ayırarak destek olan Biyokimya Anabilim Dalı Öğr. Grv. Dr. Meryem Gültekin ŞENTÜRK hocama, İç Hastalıkları Anabilim Dalının kıymetli hocalarına, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ali Haydar KIRMIZIGÜL hocama, yüksek lisans öğrenimimin ders aşamasında derslerime ve çalışmalarıma devam edebilmem için gösterdiğim gayretlere sağladıkları kolaylıklar için TKDK Yozgat İl Koordinatörlüğüne, Bozok Üniversitesi İİBF' ndeki değerli hocalarıma ve çalışmalarım süresince birçok fedakarlıklar gösterip beni destekleyerek her an yanımda olan ve yaşamımın her döneminde bana duydukları güven için aileme en derin duygularla teşekkür ederim.

Yasin BEKDUR

Kayseri, Aralık 2017

SIĞIR PAPİLLOMATOZİSİNDE SAĞALTIM AMACIYLA UYGULANAN İVERMEKTİNİN SERUM TNF-α VE IL-6 DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Yasin BEKDUR

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi, Aralık 2017

Danışman: Prof.Dr. Öznur ASLAN

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, sığır papillomlarının tedavisinde kullanılan ivermektinin, serum TNF-α, IL-1 ve IL-6 üzerine olan etkisinin belirlenmesidir.

Bu çalışmaya, klinik olarak papillomatosis olduğu belirlenen, yaşları 15-20 aylar arasında değişen, 9 hasta sığır (4'ü erkek Montofon, 3'ü dişi Montofon 1'i dişi Yerlikara, 1'i dişi Holştayn) dahil edildi.

Tüm sığırlardan kan örnekleri alındıktan sonra, 0,2 mg/kg dozunda ivermektin (Maximec enj®, Teknovet), deri altı yol ile uygulandı. İlk uygulamayı takiben 7, 22 ve 52. günlerde kan alımı ve kontrolleri tekrarlandı.

Çalışmaya dahil edilen hayvanlardan 4'ünde (1 Holştayn, 3 Montofon) papillomlarda %90-100 oranında gerileme belirlenirken, 2 hayvanda (2 Montofon) % 70- 80 gerileme, diğer hayvanlarda (1 Yerlikara, 2 Montofon) ise herhangi bir gerileme olmadığı belirlendi.

Alınan serum örneklerinde TNF-α ve IL-6 düzeylerinin ivermektin uygulamasını takiben 7. günde arttığı, 22 ve 52. günlerde ise giderek azaldığı belirlendi ($p > 0,05$).

Sonuç olarak; sığır papillomatozisinde tedavi amacıyla uygulanan ivermektinin hayvanlarda iyileşmeye etkisi olduğu, serum TNF-α ve IL-6 düzeylerinde değişimler oluşturduğu belirlendi. Bu sonuçlara göre ivermektinin etki şekliyle ilgili daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: İvermektin, IL-6, Sığır papillomatozis, TNF-α

THE EFFECT OF IVERMECTIN ON SERUM TNF-α AND IL-6 LEVELS IN BOVINE PAPILLOMATOSIS

Yasin BEKDUR

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Veterinary Internal Medicine

M.Sc. Thesis, December 2017

Supervisor: Prof.Dr. Öznur ASLAN

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the effects to serum TNF-α and IL-6 of the ivermectin treatment of bovine papillomatosis. Nine cattle with different ages (15-20 months of age), breed (4 male Montofon, 3 female Montofon, 1 female Native Black, 1 female Holstein) and sex with clinically bovine papillomatosis were included. After taken blood samples to all animals, ivermectin at a dose of 0.2 mg/kg was administered subcutaneously as a single dose. Animals were monitored and collected blood samples at 7, 22 and 52nd days. Four animals (1 Holstein and 3 Montofon) and two animals (2 Montofon) regressed nearyl 90-100 % and 70-80 %, respectively while in other animals (1 Native Black and 2 Montofon) no remission during observation period. Serum TNF-α and IL-6 levels was determined to increased at 7th day and decreased at 22nd and 52nd days following the administration of ivermectin ($p>0.05$). It was concluded that ivermectin might be effective to clinically recovery and to serum TNF-α and IL-6 levels. Future studies using higher numbers of animals are warranted.

Keywords: Bovine papillomatosis IL-6, Ivermectin, TNF-α

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI……...i
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI…….....ii
KABUL VE ONAY SAYFASI……..iii
TEŞEKKÜR…….....iv
ÖZET…….....v
ABSTRACT…….....vi
İÇİNDEKİLER…….....vii
KISALTMALAR…….....ix
TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ…….....x
1.GİRİŞ ve AMAÇ…….....1
2.GENEL BİLGİLER…….....3
2.1. ETİYOLOJİ…….5
2.1.1. Virion, Viral Genom ve Transkriptler……5
2.1.2. Hücresel İmmunite……6
2.1.3. Siğil Regresyonu ile Lenfosit İnfiltrasyon İlişkisi……6
2.1.4. Lezyonların Gerilemesinde Konağa Ait Faktörler……7
2.2. İVERMEKTİN……8
2.2.1. Farmakokinetik Özellikler……8
2.2.2. Doz ve Uygulanma Yöntemleri……8
2.2.3. İvermektinlerin İmmun Yanıt Üzerine Etkileri……..8
2.3. TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR……..10
2.4. INTERLEUKİN-1……..11
2.5. INTERLEUKİN-6……..11
2.6. BOVİNE PAPİLLOMA VİRUS VE HASTALIĞIN OLUŞUMU……11
2.7. PATOGENEZ……....13
2.8. BOVİNE PAPİLLOMA VİRUSLARA KARŞI OLUŞAN İMMUN CEVAP……..13
2.9. SEMPTOMLAR……13
2.10. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR……...16
2.10.1. Makroskopik Muayene Bulguları……16

2.10.2. Mikroskopik Muayene Bulguları…….16
2.11. TEDAVİ VE AŞILAMA…….16
2.11.1. Tedavi…….16
2.11.2. Sığır Papilloma Virus Aşıları……...17
2.11.2.1. Koruyucu Aşılama……...17
2.11.2.2. Sağaltım Amacıyla Aşılama……17
3. GEREÇ VE YÖNTEM ……18
3.1. GEREÇ……...18
3.1.1. Araştırmada Kullanılan Hayvanlar …….18
3.2. YÖNTEM……18
3.2.1. Klinik Muayene……18
3.2.2. Kan Örneklerinin Toplanması ve İşlenmesi……..18
3.2.3. TNF- α Değerlerinin Belirlenmesi……..19
Testin Prosedürü……19
Sonuçların Hesaplanması……..19
3.2.4. IL-1 Değerlerinin Belirlenmesi……...19
Testin Prosedürü……19
Sonuçların Hesaplanması……..20
3.2.5. IL-6 Değerlerinin Belirlenmesi……...20
Testin Prosedürü……20
Sonuçların Hesaplanması……..21
3.2.6. İstatistiksel Analizler……...21
4. BULGULAR……...22
4.1. KLİNİK BULGULAR……...22
4.1. SERUM TNF-α DÜZEYİ……..24
4.1. SERUM IL-1 DÜZEYİ……..24
4.1. SERUM IL-6 DÜZEYİ……..25
5. TARTIŞMA VE SONUÇ……..26
5.1. TARTIŞMA……26
5.2. SONUÇ……...29
6. KAYNAKLAR……...30
ÖZGEÇMİŞ

KISALTMALAR

TNF: Tümör nekrozis faktörü

IL : İnter Löykin

CD : Farklılaşma Kümesi

BPV: Bovine Papilloma Virüs

DNA: Deoksi Ribo Nükleik Asit

RNA: Ribo Nükleik Asit

mRNA: Mesanger Ribo Nükleik Asit

MHC: Ortalama Alyuvar Hemoglobini

DA: Deri Altı

CA: Canlı Ağırlık

BOS: Beyin Omirilik Sıvısı

RBC: Kırmızı Kan Hücreleri

WBC: Beyaz Kan Hücreleri

NK: Doğal Öldürücü Hücreler

CRP: C-reaktif Protein

PV: Papilloma Virüs

ROT: Reaktif Oksijen Türleri

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

Ig: İmmun Globulin

PHA: Polyhydroxyalkanoate

TAF : Trombosit aktive edici faktör

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 4.1. İvermektin uygulaması öncesi ve sonrası (0, 7, 22 ve 52. günlerdeki) serum TNF-α düzeyler

Tablo 4.2. İvermektin uygulaması öncesi ve sonrası (0, 7, 22 ve 52. günlerdeki) serum IL-1 düzeyler

Tablo 4.3. İvermektin uygulaması öncesi ve sonrası (0, 7, 22 ve 52. günlerdeki) serum IL-6 düzeyleri

Şekil 4. 1. Holştayn bir sığırda göz çevresinde papilloma. A. İvermektin uygulama öncesi, B. İvermektin uygulandıktan sonra 7. gün, C. İvermektin uygulandıktan sonra 22. gün, D. İvermektin uygulandıktan sonra 52. gün

Şekil 4. 2. Montofon bir sığırda göz çeversindeki papilloma. A. İvermektin uygulama öncesi, B. İvermektin uygulandıktan sonra 7. gün, C. İvermektin uygulandıktan sonra 22. gün, D. İvermektin uygulandıktan sonra 52. gün

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Papillomatozis; kompleks patogenez etiyolojiye sahip iyi huylu proliferartif tümörlerdir. Hayvanlarda ve insanlarda deri papillomları papilloma virüs tarafından oluşturulur (1). Papilloma virüslar yüksek tür spesifik zarsız virüslerdır. Çift iplikli deoksiribo nükleik asit (DNA) genomlarına sahiptir (2). Sığırlarda, atlarda ve köpeklerde papillomlar oldukça yaygındır. Etkilenen sığırlar genellikle 2 yaşından küçüktür ve 1 yıl içerisinde tümörler kendiliğinden gerileyebilir (1). Bununla birlikte hayvanlarda bazı türlerin malignant özellik kazanarak karsinomaya dönüşebildiği de bildirilmektedir (3).

Bovine papiloma virüslerde (BPV) biyolojilerinin araştırılması virüs enfeksiyonu arasında direkt ilişkinin belirlenmesi virüs, konak ve çevre arasındaki ilişki, virusa karşı oluşan immun cevap ve papilloma virüs aşısının geliştirilmesi açısından önemlidir. Ayrıca çiftlik hayvanlarının etkeni olan papilloma virüslerin veteriner ve tarımsal önemi de vardır (4).

Papillomatozisin tedavisinde genellikle lezyonun koterizasyon, kriyoterapi, lokal anastezi ile lezyonların operatif olarak uzaklaştırılması, otolog ve heterolog aşılama, otohemoterapi, levamizol ve ivermektin gibi immun sistemi nonspesifik uyaran ilaçların kullanılması gibi pek çok yöntem kullanılmaktadır (5-9).

Bir antiparaziter ilaç olan ivermektin hayvanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (10). Yapılan çalışmalar, farelerde ivermektinin lenf yumrularında makrofaj üretimi ve hasarlı bölgeye makrofaj göçünü arttırdığı, yeni üretilen makrofajlardaki lisozim, alfa-1-antikemotripsin ve alfa-1-antitripsin gibi enzimlerin miktarını fazlalaştırdığını göstermiştir (11). İvermektin uygulamalarından sonra spesifik antikor oluşumunun da arttığı bildirilmektedir (12,13). Sığırların deri papillomlarının sağaltımında, ivermektinin immunomodülatör etkisinin alternatif bir yaklaşım olabileceği ileri sürülmüştür (7).

Tümör nekrozis faktörün (TNF), alfa ve beta olmak üzere iki formu vardır. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) çoğunlukla aktif makrofajlardan, tümör nekrozis faktör beta (TNF-β) ise T hücrelerinden salgılanır. Bu stokinlerin etki spektrumları da benzerlik gösterir. Birçok immun sistem hücresinin gelişimini uyarır, aktive eder ve yangısal reaksiyonlarda rol alırlar. Duyarlı tümör hücrelerinin ve virüslerle enfekte hücrelerin apoptosis yoluyla ölümünü sağlarlar (14).

İtner löykin-6 (IL-6) başlıca makrofaj, daha az olarak T, B ve endotel hücreleri ile fibroblastlar tarafından üretilir. IL-6 hepatositleri etkileyerek akut faz proteinlerinin salınmasının, B ve T hücrelerini etkileyerek gelişmelerini sağlarlar (14).

Bilgilerimize göre, sığır papillomunun sağaltımında ivermektinin etkinliği klinik gözlemlerle belirlenmesine rağmen, etki mekanizması tam olarak açığa kavuşmamıştır. Sunulan çalışma ile, sığır papillomlarının tedavisinde kullanılan ivermektinin, serum TNF-α ve IL-6 üzerine olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Bovine Papilloma virüs (BPV), sığırlarda hem deri hemde mukozal epitellerde hiper plastik iyi huylu regresiv lezyonlara neden olur. Bununla birlikte çevresel bazı faktörlerin varlığında bu lezyonlar neoplastik karakterde kazanabilir (4, 15). Dünyada oldukça yaygın olan BPV tek ya da birden fazla enfeksiyonlar şeklinde olabilir (4). BPV idrar kesesi ve üst gastrointestinal bölgenin tümöral yapılarının etiyolojik ajanı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca enfekte hayvanların büyümesinde gecikme, ağırlık kaybı ve süt veriminde azalmaya neden olmakta, deri bütünlüğünün bozulmasına sebep olarak önemli ekonomik kayıplarada yol açabilmektedir (16, 17). BPV 8 kbp civarında çift zincirli sirküler DNA içeren ikozahedral virüs zarsızdır. Şimdiye kadar BPV'nin 13 tipi bilinmektedir ve 3 farklı cinste sınıflandırılmış: Deltapapilloma virüs (BPV 1, 2 ve 13), Epiteliopapilloma virüs (BPV 5, 8) , Xipapillomavirus (BPV 3, 4, 6, 9, 10, 11 ve 12) bunlardan BPV 7 hala klasifiye edilememiştir (18).

Dünyada çeşitli bölgelerde (Avrupa, Asya, Afrika, Amerika, Okyanusya gibi), sığır sürülerinde BPV nun oldukça yaygın olduğuna dair literatürler mevcuttur. Bununla birlikte farklı BPV tiplerinin prevalansı homojen değildir. BPV tip 1 ve tip 2 genlerinden çok daha fazla çalışılmıştır. Diğer virüs tiplerinin prevalansını araştıran yalnızca birkaç çalışma vardır. Moleküler epidemiyolojik çalışmalar aynı önekte iki ya da daha fazla BPV tiplerinin birlikte bulunduğunu göstermiştir (18).

Papilloma virüsler (PV), klasik olarak epiteliyolitrop olarak tanımlanır. Bununla birlikte semen, periferal kan, plazma, süt ve kolostrum gibi farklı yerlerde de belirlenmiştir. Ayrıca BPV genlerinin expresyonu idrar kesesi kanseri olan sığırların kanlarında, sağlıklı ve papillomlu sığırlarda olan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle kan, BPV etkenin ürediği ve sığır vücudunda epitel olmayan doku ve sıvılara da taşındığı yerdir (18)

Hastalık tüm memeli türleri ve kuşlar olmak üzere pekçok konakçıda tür ve doku spesifik yerleşim gösteren, *Papovaviridea* ailesine ait papillom virüsleri ile meydana geldiği bildirilmektedir (15,6,19). Bununla birlikte equidelerde gözlenen sarkoidlerin etkeninin BPV 1 ve 2 olduğu bildirilmiştir (20,21,22). PV etkeni genellikle 2 yaşa kadar olan genç sığırlarda deri ve kutan mukaza bölgelerinde görülür. Hastalıkta papillomlar iyi huylu tümöral yapı şeklinde ve karnıbahar görünüşünde olup göz, baş, meme ucu ve derinin diğer bölgelerinde de görülür (8). Enfeksiyon doğal hastalık durumunda kontagiyöz karakterde seyreder. İnfeksiyöz deri papillomları, lezyonların proliferatif karakterde olması, konağın ölmemesi ve metastaz yapmaması nedeniyle derinin iyi huylu neoplastik hastalıkları ya da hiperplazileri olarak da tanımlanabilir (15).

Papillamatozisin hayvanlarda varlığı çok öncelere dayanır. Sığırlarda kontagiyöz papillomların Cadeac tarafından 1901 ve Royer tarafından 1902'de (17). Tek tırnaklılarda papilloma ilk kez Bağdat'ın Caliph'indeki ahırda 19. yüzyılın sonlarına doğru tespit edilmiştir (23). Papillomların deneysel enfeksiyonu 19. yüzyılın sonları 20. yüzyılın başlarına kadar bildirilmemiştir. Deneysel enfeksiyon köpeklerde ağız papillomlarının 1898'de, at deri papillomlarının 1901'de ve sığırlarda ilk deneysel enfeksiyonun buzağıdan buzağıya 1903'te Schindelka tarafından oluşturulduğu bildirilmiştir. Ancak 1929'da Creech'ın hastalığın filtre edilebilir bir ajan tarafından oluşturulduğunu bildirmiştir (17).

Deri papillomu sığırlarda vücudun her bölgesinde görülmesine rağmen önemli bir kısımda derinin sürtünen bölgelerinde görüldüğü bildirilmiştir (17). Papillomlar çoğunlukla baş ve boyunda daha az olarak ise vücudun yanları ve memede görülür (17,24,25).

Enfeksiyon sığırlarda direkt ve indirekt yollarla bulaşır. Papillomatozisler iatrojenik olarak virüs ile kontamine ekipmanlar aracılığıyla kulak küpeleme, boynuz koterizasyonu ve damar içi enjeksiyonlar sonrası oluşur (17). Ayrıca Dalmath et al. (25) deneysel olarak tavşanlarda papillom oluştururken, *Aedes egypti, Rhodinus prolixus* ve *Triatoma infestans* gibi insekt ve kenelerin bulaşmada vektör olabileceklerini göstermiştir. Desrochers et al. (26) bir Holştayn sığırda kongenital kutaneöz papillom olduğunu bildirmiştir. Bunlara ek olarak ise kalıtsal, beslenme bozuklukları, mutasyon ile birlikte hormonal değişimler olmak üzere değişik faktörler bulaşmada etkili olabildiği belirtilmiştir (7, 27-30).

2.1. ETİYOLOJİ

Papilloma virüsler önceleri *Papovaviridea* ailesinde polyomavirüsler ile birlikte sınıflandırılırken, günümüzde farklı genom boyutları nedeniyle *Papillomaviridea* ve *Polyomaviridea* olmak üzere 2 ayrı aileye ayrılmıştır. Çift iplikçikli DNA genomu yaklaşık 8 kilobaz boyutundadır. Çok küçük yapı olmasına rağmen moleküler biyolojileri oldukça komplekstir (2,3,31). Şimdiye kadar BPV'ler 3 cinste ve 13 farklı alt tipe göre yeniden sınıflandırılmışlardır; Deltapapilloma virüs (BPV 1, 2 ve 13), Epiteliopapilloma virüs (BPV 5, 8), Xipapilomavirus (BPV 3 ,4 ,6 ,9, 10 ,11 ve 12) ve bunlardan BPV 7 henüz klasifiye edilememiştir (6,15,18).

BPV enfeksiyonları, sığırlarda spesifik virüs tipleri ile ilişkili olarak başlıca 4 klinik formda gözlenir: 1) Kutaneöz fibropapillomlar (BPV-1 ve BPV-2); 2) Kutaneöz papillomlar (BPV-3); 3) Gastrointestinal papillomlar ve memebaşı fibropapillomları (BPV-4 ve BPV-5); 4) Kutaneöz memebaşı fibropapillomlar (BPV-6) (22).

2.1.1. Virion, Viral Genom ve Transkriptler

Bovine Papilloma virüs virionları lezyonun tipi ya da yerinden bağımsız olarak sabit bir morfoloji ve yapıya sahiptir. Virüsler, enfekte hücrelerin çekirdeğinde parakristalin diziler formunda zarsız ikozahedral bir yapıda bulunurlar. Virionlar majör L1 ve minor L2 kapsit proteinlerini içerir. Günümüzde BPV'ın detaylı yapısı tanımlanmış ve atomik bir modeli oluşturulmuştur. Bu modele göre virionun yüzeyinde L2'nin L ucu ve L1'in C ucu gösterilmektedir. Böylece enfeksiyon ve immun sistemdeki sahip olduğu rol belirlenebileceği bildirilmiştir (4).

Bovine Papilloma virüsün genom yaklaşık 8000 nükleotitli çift sarmal kapalı bir daire şeklindedir. Genom 3 standart bölgeye ayrılır: Uzun kontrol bölgesi (Viral DNA nın transkripsiyon ve replikasyonu için gerekli cis-düzenleyici elementleri içerir), ilk genleri içeren bölge (yapısal olmayan proteinleri kodlar) ve son genleri içeren bölge (yapısal proteinleri kodlar).

Viral genlerin ekpresiyonu, polikistronik öncü ribo nükleik asitten (RNA) olgun mesanger ribo nükleik asiti (mRNA) işleyen RNA birleşiminin karmaşık bir modeli ile gerçekleşir. Genel bir kural olarak yapısal proteinleri kodlayan son traskriptler siğillerin ve diğer üremiş lezyonların en çok farklılaşan katmanlarında bulunur. Buna karşın ilk

proteinleri kodlayan RNA'lar hem siğillerde hem de dönüştürülmüş hücrelerde bulunur (32).

Latent enfeksiyon; pekçok virüs gibi BPV'de latent enfeksiyon gerçekleştirebilir. Viral genom, klinik olarak normal herhangi bir klinik bulgu göstermeyen ve tümör taşıyan sığır ve atların normal epitellerinde de bulunabilir. Normal epiteller latent enfeksiyonun yerleşim yeridir ve bu bölgede bulunan viral DNA travma yoluyla BPV'nin tekrar aktive olmasına neden olabilir. Travma muhtemelen inflamatuar sitokinlerin üretimi ve hücre proliferasyonunun uyarılması ile papilloma formasyonuna neden olan viral genlerin ekspreyonuna neden olur. Bununla birlikte sığırlarda latent papilloma virüslerin bulunma yerleri sadece epiteller olmayabilir. BPV DNA'ları sığırların dolaşımdaki lenfositlerinde epizomal formda bulunmuştur ve sığırlarda lenfositlerde latent BPV enfeksiyonu oluşturulmuştur (32).

2.1.2. Hücresel İmmunite

Papilloma virüs enfeksiyonlarında humoral ve hücresel immunitenin farklı rolleri olduğu vurgulanmaktadır. Köpek ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda, immun serum transferi ile siğil regresyonun artırılmasına yönelik çalışmalar yapılmış, lezyonların regresyonunda humoral immuniteden çok hücresel immunitenin etkili olduğu vurgulanmıştır. Nötralizan antikorlar sebebi ile immunitenin atlatılabildiği, sadece DNA tarafından enfekte edilen tavşanlarda hücresel immunitenin rolü gerilemeye olan direnç ile gösterilmiştir. Sadece DNA enfeksiyonları ya da invitro enfekte edilmiş deri enfeksiyonlarının otograft edilmesi ile enfeksiyon oluşturulduğunda tavşanlarda siğillerin taşınması başarılmıştır. Siğiller geriledikten sonra, hücresel immunitenin gelişmesi sebebiyle DNA uygulaması ve greftleme ile lezyon oluşturulamadığı bildirilmiştir (2).

2.1.3. Siğil Regresyonu ile Lenfosit İnfitrasyon İlişkisi

Papillomların regresyonunda lenfositlerin rolü morfolojik olarak siğillerin gerilemesi ile ilişkili hücresel infiltrasyonların histolojik gösterimi ile belgelenmiştir. Domuz, at, geyik, balina, öküz ve tavşanları da içeren pek çok türde lenfositlerin etkisi belirlenmiştir. Tavşanlarda oluşan papillomların regresyon analizinde, epidermis içinde, bazal membran yakınlarında ve komşu dermiste yoğun T lenfosit infiltrasyonunun olduğunu gösterilmiştir. Tavşan papilloma virüs lezyonlarının gerilemesinde öne çıkan dermal infiltratlarda (çoğunlukla T lenfositler) önemli bir bölünme göstermezken,

epidermal T lenfositlerin aktif bir periyotta olduğu görülmüştür. Epidermisin üst yüzeyinde hücre proliferasyonunun azalması ile regresyon oluştuğu bildirilmiştir. Tavşan papilloma virüs lezyonlarındaki infiltratta epitelyumun bazal ve subbazal katmanında, CD8+ lenfositlerin bulunduğu, bu katmanda CD4+ hücrelerinin gözlenmediği bildirilmiştir. Tavşan papilloma virüslerinde CD4+ olmaması, sığır papilloma virüs, insan papilloma virüs ve köpek oral papilloma virüs regresyonda CD4+ hücrelerinin oldukça fazla olduğu düşünüldüğünde önemlidir. BPV-4 papilloma regresyonunda dermisteki infiltratlarda çok sayıda CD4+ hücreleri bulunur. Epitelyunun en üst katmanında CD8+, CD4+ hücrelerinden daha fazladır. Epitelyumun bazal katmanında da CD4+ ve CD8+ hücreleri benzer sayıdadır. BPV-4 lezyonlarında lenfosit sayısı baskın tip olan CD4+ hücrelerin olduğu regresyonla ilişkilidir. BPV-4 ve köpek oral papilloma virüs lezyonllarında CD4+ hücrelerinin baskın olduğu görülür ve bu hücrelerin mukozal papillomaların temizlenmesinde önemli rol oynadığı bildirilmektedir. Th1 CD4+ hücrellerin makrofajları aktive ederek ya da sitokinlerle ilişkili ya da enfekte keratinositlerin öldürülmesi ile viral enfeksiyonun temizlenmesine yardımcı olduğu tespit edilmiştir. Yoğun lenfosit infiltrasyonun L2 ve E7 ile aşılamayı takiben papilloma oluşturulan BPV-2 ve BPV-4 regresyonunda da görülmüştür (2).

2.1.4. Lezyonların Gerilemesinde Konağa Ait Faktörler

Viral enfeksiyonların üstesinden gelinmesinde hem viral hem de konağa ait faktörlerin dengesi önemlidir. Farklı türlerde gözlenen doğal ve deneysel enfeksiyonlarda lezyonun süresi ve regresyon oranında farklılıklar görülmektedir. Antikor ve T hücre cevabındaki değişiklikler, köpek oral papilloma virüs L1 VLPs ile aşılanmış köpeklerde görülmüştür. Benzer durum tavşan papilloma virüs için de gözlenmiştir. Tavşan papilloma virüsun sebep olduğu siğillerin ilerleme ya da gerilemesinde ortalama alyuvar hemoglobini (MHC) II allotiplerin etkili olduğu gösterilmiştir. Breitburd et al. (33), tavşanlarda papilloma virüs enfeksiyonlarının gerileme ya da malignant forma dönüşmesinin konak allotipi ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir. Nichols et al. (34), köpek oral papilloma virüs ile ilgili çalışmada aynı bireylerde şiddetli kalıcı enfeksiyona sebep olurken diğerlerinde oluşmamasını viral enfeksiyonlarda konak faktörünün önemi ile açıklamışlardır.

2.2. İVERMEKTİN

İvermektinler, *Strep. avermitilis* kültürlerinden elde edilmiş semi sentetik makrolit antibiyotiklerden olup, 16 üyesi olan halkalı bir yapıya sahiptir (35-37). İvermektinler 1979 da keşfedilerek kullanılmaya başlanmıştır. İvermektin ilk olarak veteriner hekimlikte uygulanmıştır (35). İnsanlarda ise *Onchocerca volvulus* tedavisinde mikrofilarisid olarak kullanılmıştır (38).

2.2.1.Farmakokinetik Özellikleri

İvermektinler kirli beyaz-sarımsı renkte, suda son derece az çözünen bitkisel yağlar ile propilenglikolde çözünen tozdur (35). Sığırlarda derialtı (DA) yolu ile uygulamada dokulara 2 saat-2 gün arasında ulaşmaktadır. İvermektin, beyin omurilik sıvısı (BOS) hariç vücut dokularına girer; Karaciğer ve yağ dokuda yüksek ve kaslarda düşük yoğunlukta bulunurken, ilacın alınması ile birlikte sığırların karaciğerinde 14 gün yüksek yoğunlukta kalmaktadır. Plazma yarı ömrü çok uzun bir süre olmakla birlikte, sığırlara DA yolla uygulandığında 8 gün civarındadır (35).

2.2.2. Doz ve Uygulanma Yöntemleri

İvermektinler ağız ve derialtı yolu ile 0,2 mg/kg canlı ağırlık (CA) dozda uygulanır. Ticari olarak 10 mg/ml enjeksiyonluk çözelti şeklinde bulunur. Deri üzerine dökme şeklinde 0,5 mg/kg CA dozda da uygulanabilmektedir (35).

2.2.3. İvermektinlerin İmmun Yanıt Üzerine Etkileri

Makrolit antibiyotik enfeksiyöz hastalıklarda tedavi amacıyla geniş spektrumlu olarak kullanılmaktadır. Makrolitler güvenli ve antibakteriyel aktivitesi oldukça yüksek maddeler olarak sınıflandırılır. Ayrıca bazı makrolit antibiyotiklerin antibakteriyel etkilerine ek olarak, konak immun ve inflamatuar cevabını düzenlediği bildirilmiştir. Makrolitler bazı yangısal hastalıkların tedavi ve yönetiminde etkilidir. İvermektin, parazitik, nematod ve artropodlar tarafından oluşturulan enfeksiyonların kontrol ve tedavisinde geniş spektrumlu bir ajan olarak veteriner hekimliği, tarımsal alanlar ve insanlarda oldukça yaygın olarak kullanılan makrosiklik lakton ailesinin semi-sentetik bir derivesidir. İvermektinler pekçok nematod ve artropodun hücre memranlarında iyon kanallarını etkileyerek paralize sebep olur (38). İvermektinlerin, otlayan buzağılarda çayır otu toksikasyonu semptomlarını azalttığı ve ağırlık kazancı artışına neden olduğu bildirilmiştir. İvermektinin çayır otu toksikasyonu nedeniyle oluşan ısı stresini

azaltabildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte bazı araştırıcılarda çayır otu toksikasyonunun önlenmesi ya da tedavisinde yararlı olmadığını göstermişlerdir (39). İvermektinin ısı stresinde vücut ısısını azaltabildiğini bildirmiştir (40). Rosenkrans et al. (41) çayır otu zehirlenmesinde ivermektinin oksijen taşıma kapasitesini düzenlediğini bildirmişlerdir. İvermektinin bakteriel, viral, parazitik ve neoplastik hastalıklardaki immun modülatör etkisi ile humoral ve sellüler immun cevaba etkisi ile ilgili çalışmalar da yapılmaktadır. İvermektinin karaciğer makrofajlarında ve Kupffer hücrelerinde lipopolisakkaritin neden olduğu nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E_2 sekresyonunu baskıladığı ya da bloke ettiği görülmüştür. Bu araştırmalar ivermektinin konak savunmasını da etkileyebildiğini göstermektedir (38).

İmmünomodülatör, immun cevabı baskılayan ya da artırılan kapasiteye sahip maddelerdir. İmmun sistemdeki değişimlere ek olarak, eritrosit (RBC) ve lökosit (WBC) sayılarında, hemotokrit değerde ve makrofaj aktivasyonunda artışa neden olan hepatopoezisin düzenlenmesinde etkili oldukları bildirilmiştir. Ayrıca antiparazitik ilaçların (levamisol, tiyabendasol, fenvalerat, dieldrin, oksfendazol, fenbendasol, niridazol, metronidasol, karbofuran, malatiyon ve ivermektin) immun modülatör aktiviteye sahip olduğu bildirilmektedir (42).

İmmun modülatörlerin etkisi direkt ya da indirekt mekanizma ile oluşabilir. İmmun modülatörün direkt mekanizması immun modülatör ya da metaboliti immun hücrenin bir parçasıyla etkileşmesi sonucu oluşur. İmmun hücre ile ilişkili komponentin uyarılması immun hücre fonksiyonunda direkt bir değişime neden olur. İmmun modülatörün indirek mekanizması ise immun modülatör ya da metaboliti ile bağışıklık hücresi olmayan bir hücrenin bir parçasıyla etkileşimi sonucu oluşur. İmmun olmayan hücre ile etkileşim bağışıklık düzenleyici aktiviteye sahip olan bir haberci ile salınımını inhibe eder ya da uyarır. İmmünomodülatörin direkt etkisi invivo ve invitro olarak ölçülebilirken indirekt mekanizma yalnızca invivo olarak ölçülebilir. İvermektinlerin immun modülatör özellikleri T lenfosit fonsiyonlarının değiştirilmesi ile oluşmaktadır. Bir T lenfosit ve makrofaja bağlı cevap olan SRWC karşı antikor üretimi farelerde ivermektin tedavisi ile artırılmıştır. Terapotik dozda ivermektin hayvanların total serum immunglobülinleri, total serum proteinleri ya da fagositik indeksleri herhangi bir değişim oluşturmadan lenfosit miktarını değiştirmektedir. Bununla birlikte ivermektin uygulanan tavşanlarda spesifik antijenlere karşı total immunglobulinlerinde ve total

serum proteinlerinde artış gözlemlenmiştir. Tavşanlarda *Pasteurella multocida* tip 2 antijen ve SRWC'ye karşı doza bağlı olarak immun potansiyel cevabı artırdığı tespit edilmiştir. Hücre ile ilişkili immunite ve humoral immunite, ivermektin uygulanan gruplarda önemli olduğu bulunmuştur. İvermektin tedavisinden sonra *O. volvulus* antijenlerinin neden olduğu IL 1β düzeylerinin 1 ila 14 ay içerisinde önemli şekilde arttığı ve Polyhydroxyalkanoate (PHA) nedeniyle üretilen IL2 ve IL4 üretiminin tedaviden bir ay sonra arttığı belirlenmiştir (42). Blakley ve Rousseaux (43), yaptıkları araştırmada ivermektinin başta T lenfositler olmak üzere kısmen de T helper hücrelerinin fonksiyonlarını değiştirdiğini ve böylece immunstimulatör etki gösterdiğini bidirmişlerdir. Börkü ve ark. (7), sığır deri papillomlarında ivermektinin tedavide etkili olduğunu bildirmişlerdir. Drinyaev et al. (44), ivermektinin tümör tedavisindeki etkisini araştırmışlar avermektin B1'in vinkristin enjeksiyonundan 5 dk sonra uygulandığında tümör büyümesini 7 gün gibi kısa bir sürede % 30-40 oranında inhibe ettiği, vinkristin uygulamasından 15-30 dk sonra uygulandığında 25 gün de % 30-40 inhibisyon oluşturduğunu bildirmiştir. Çalışmada avermektinlerin intraperitoneal olarak uygulandığında daha etkili olduğu da belirlenmiştir. Korystov et al. (45), avermektinlerin antitümör ilaçları ile birlikte kullanıldığında, bilinen çoklu ilaç direnç inhibitörlerinden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca ivermektinlerin P-glikoprotein inhibitörü olduğu bulunmuştur (46). P-glikoprotein, tümörlerin tedavisinde kemoterapinin etkisini sınırlayan çoklu ilaç direncinde rol oynayan önemli faktörlerden biridir. İvermektin, verapamil ve siklosporinlerin P-glikoproteinlerinin bilinen inhibitörlerindendir ve 4-9 kat daha fazla çoklu ilaç direncini baskılar. İvermektinin, daha etkili ve düşük toksisiteye sahip olması nedeniyle tümör hücrelerine çoklu ilaç direncini ortadan kaldırmak için ideal bir ajan olduğu bildirilmiştir (47).

2.3. TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR

Makrofaj, endotel hücreleri ve T lenfositler tarafından sentezlenen tümör nekrozis faktör (TNF), karaciğer hücrelerinin proliferasyonunu, endotel hücreleri ve makrofaj aktivasyonunu sağlar. Yangı oluşmasını düzenleyerek, IL-1, IL-6 ve IL-8 sentezini artırırlar. T ve B lenfositlerini aktive eder (48,49).

2.4. INTERLEUKİN-1

İnter löykin-1 başlıca antijen sunan monosit ve makrofajlar, langerhans hücreleri, dendritik hücreler, endotelyal hücreler, T lenfositleri, doğal öldürücü hücreler (NK), astrositler ve keratinositler başta olmakla birlikte tüm çekirdekli hücrelerden sentezlenebilir. Başlıca etkileri arasında sistemik akut faz reaksiyonları gelmektedir. Aktif makrofajlardan salınan IL-1 akut faz proteinlerinin artışı, ateş oluşumu ve iştah kaybından sorumludurlar. Bir diğer etkisi ise endotelyal kaynaklı olarak lökosit adezyonu, prokoagülan aktivite ve Trombosit aktive edici faktör (TAF) aktivasyonunu sağlamasıdır. Üçüncü olarak IL-1 etkisi ise fibroblastik kaynaklı kollagen sentezi ve fibroblast proliferasyonunu arttırmalarıdır (50).

2.5. INTERLEUKİN-6

İnterlökin-6 (IL-6); ilk olarak 1986 yılında tesbit edilmiş olan ancak son yıllarda önemi giderek daha fazla anlaşılan bir sitokin olarak karşımıza çıkmaktadır. Gerek doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemleri üzerine etkisi gerekse sistemik etkileri açısından yangısal kökenli hastalıkların patogenezinde önemli bir yere sahiptir. Kimyasal özellik olarak molekül ağırlığı 20 kilodalton olan, dörtlü alfa heliks yapısında oluşan polipeptit dizilim gösterir. Disülfat bağları ile moleküller arasında yapısal stabilizasyonu sağlar. IL-6 molekülü reseptörüne bağlandıktan sonra sinyal iletiminde membrana bağlı glikoprotein molekülü önemlidir. Hücre içine sinyal iletimi ise glikoprotein 130'u eksprese eden hücrelerde olur (51).

Sistemik etki olarak IL-6'nın en çok bilinen ve en önemli etkisi akut faz proteinlerinden olan C-reaktif proteine (CRP) olan etkisidir. Akut faz proteinlerinin sentezi IL-6'nın hepatositleri stimulasyonu yoluyla gerçekleşmektedir (51). Monosit, makrofajlar ve T lenfositleri tarafından salgılanır. İmmun globülin (Ig) sentezini baskılar. T lenfositlerinin aktive olmasında rol alır ve IL-2 sentezini aktive eder. Hemapoetik sistem, karaciğer hücrelerini aktive eder, vücutta ateş oluşmasını sağlar (49).

2.6. BOVİNE PAPİLLOMA VİRUS VE HASTALIĞIN OLUŞUMU

Bovine papilloma virusun gelişimini gösteren hem saha hem de deneysel olarak yapılmış çok fazla çalışma mevcuttur (52). Deneysel olarak yapılan çalışmalarda hastalığın safhaları sahadaki vakalar ile farklılık gösterebilmektedir (15). Delta-PV

tarafından (fibropapillomavirüsler) oluşturulan enfeksiyonlar subepitelial fibroblastların transfomasyonu ile başlar, epiteliyal pleksiform akantozis ile devam eder ve neticede papillomatozis meydana gelir. Diğer taraftan ise Xi-PV'ler tarafından oluşturulan enfeksiyonda fibroblastlar vakaya dahil olmadan epiteliyal papillomlar gerçekleşmiş olur. İskoçya'da sığı papillomları üzerine yapılan geniş bir araştırmada BPV-1 meme ve penis fibropapillomlarını; BPV-2 yaygın kutaneöz siğil ve özefagal fibropapillomları; BPV-4 üst gastrointestinal sistem papillomlarını, BPV-6 memenin yaprak papillomlarını ve BPV-5 memenin pirinç taneli papillomlarını meydana getirdiği tesbit edilmiştir (15). Avustralya'da işçilerdeki papillomların BPV-5 ile aynı patolojiye sahip olduğu görülmüştür (53) ve bu türden olan epiteliyal papillomların bu virüs tarafından oluşturulan lezyonlara dahil edilebileceği aktarılmıştır. BPV-3 Avustralya'da derinin epiteliyal papillomalarından izole edilmiştir (54) ve doğal gelişimi hakkında sınırlı bir bilgi mevcuttur. BPV-4 ve BPV-6 tarafından oluşturulan tümörlerde görülen papillomatoz yaprağının BPV-3 tarafından neden olunan tümörlerde görülmemesi tipiktir. BPV-2 tarafından meydana getirilen özefagal enfeksiyonların atıklara neden olduğu ve sürecin sonunda ölüm şekillendiği bildirilmektedir (15). Doğal olarak papillomatozis müdahale edilmeden gerilemektedir, fakat bazı hayvanlar kutan ya da mukozal yayılmaya yenik düşmekte ve enfeksiyonu atlatamamaktadır. Bu formlar papillomatoz için problematiktir ve ekonomik bir değer taşımaktadır (15). Persiste papilloma virüslerin kansere dönüşme riskine neden olabilen lezyonlara sahiptir. PV'nin neden olduğu kanser çok etkenli bir hastalıktır ve tam olarak neoplastik bir değişim olması için birkaç aşama geçirmesi gerekmektedir. Eğrelti otunun sığırlarda BPV'nin neden olduğu kanserler için önemli bir etken olan çevresel ko-faktör olduğu ortaya konmuştur. Eğrelti otu çok sayıda mutajen ve immunosupresant içeriğe sahiptir (15, 55). Eğrelti otunun neden olduğu immunsupresyon iki önemli hematolojik değişim göstermektedir. Bu değişimlerin ilki polimorf nükleer lökosit sayılarında önemli oranda azalma meydana gelmesidir. Bu durum kontrol altına alınamaz ise oluşan şiddetli akut immunsupresyon alimenter bakterilerin kana geçişine sebep olur ve septisemi olayı ile ölüm gerçekleşebilir. Eğrelti otu ile beslenen hayvanlarda karşılaşılan ikinci etki dolaşımdaki lenfositlerde görülmekte ve meydana gelen kronik azalma ile sonuçlanmaktadır. Eğrelti otu ile beslenme süresince lenfosit değeri çok düşük düzeylere inmektedir. Eğrelti otu ile beslenen hayvanlarda üst ve alt gastrointestinal sistem kanserleri, kronik enzootik hematüri, idrar kesesi kanserleri ve kromozomal

anomaliler gelişebildiği bildirilmektedir (15, 56-61). Fibropapillomlarda gerileme neticesinden perivasküler bölgelerde ve hatta tümör bölgesine dağılmış olan başta lenfositler olmak üzere mononükleer lökosit infiltrasyonu izlenir. Fibromanın gerileme oranıyla doğru orantılı olacak şekilde infiltrasyon yoğunluğunda değişim görülmektedir. Bu durumda fibroma ve fibropapillomlar için her zaman geçerli olmayabilir, bazı olaylarda fibromlar gerilerken fibropapillomlar gelişme gösterebilir ve gerileme olmayabilir. Bu durum ile alakalı olarak persiste olan fibropapillomlarda lökosit infiltrasyonunun azlığı dikkat çekmektedir. Papillomlar tamamen çözünmeye uğramadıkça antikor varlığı tekrar infeksiyon oluşmaması için yeterli olmayacaktır. Bununla birlikte gerilemiş fibropapillomlu çok az sayıda hayvanda tekrar enfeksiyonun olmadığı görülmüş ancak bu gerilemenin enfeksiyonun çok erken dönemlerinde olduğu bildirilmiştir (23, 62).

2. 7. PATOGENEZ

Epiteliyal hücrelerin PV infeksiyonları spinöz katmandaki hücrelerin (akantozis) hiperplazisi ile sonuçlanır. Bu hücreler dezmozom ve tonofibrillerinde sayı ve boyut olarak bir artış gösterirken diğer epiteliyal hücreler tonofibril kaybı, dezmozomların ayrılması, fokal çekirdek atipileri ve sitoplazmik vakuolizasyon gibi dejeneratif değişiklikler gösterir. Epiteliyumun üst katına doğru bu değişimler daha da artar. Granüler tabakada kromatin yoğunlaşması ve marjinasyonu görülen nükleer dejenerasyon oluşur (15). Elektron mikroskopik analizler keratinize tabakanın hasar görmüş hücrelerinin çekirdeklerindeki kristalize dizilerde virionlar olduğunu göstermiştir (15,63). PV'ler tarafından oluşturulan doğal enfeksiyonlar genellikle virusun doku affinitesine bağlı olarak, konak türlerinin deri ya da mukozal membranları ile sınırlıdır. Bununla birlikte Canin oral papilloma virüsü ağız boşluğu ile sınırlı olmayıp konjunktival epiteliyum, göz ile burun ve ağız çevresi derilerinde görülebilmektedir (64). Geyiklerin akciğer fibromları aşırı kutaneöz lezyonları olan hayvanlarda bildirilmiş, bununla birlikte akciğer lezyonlarında virüs varlığı belirlenememiştir (65). BPV'lerden sadece fibropapillomlar için virüslerın doku kültüründe üreyebilen tipleri arasında tip-1 ve tip-2 gelmektedir. Black et al. (65) sığır papillomlarından elde edilmiş olan özüt ile gerçekleştirilen enjeksiyonla, sığır konjunktivasından hücre kültürü elde ederek hücre morfolojisinde farklılık, yığılma ve mediumun asitliğinin yükselmesi gibi farklılaşımları bildirmişlerdir. Diğer taraftan

hücre olmayan sığır papilloma özütlerinin primer embriyonik sığır deri hücrelerinde morfolojik farklılaşmaları gözlenmiştir (23).

Papilloma virüs'ün ana kaynağı ve taşıyıcısı sığırlar olarak gösterilebilir. BPV latent enfeksiyon olarak görülmekle birlikte, diğer benzer virüslerda da bu durum mevcuttur. Klinik olarak normal ya da tümör bulunan bireylerde hastalığın klinik semptomlarını göstermeden viral genom normal epiteliyumda görülebilmektedir (66). Latent enfeksiyonun bulunduğu yer epiteliyumdur ve travma bölgelerinde BPV'nin tekrar aktive olması araştırılmış, klinik olarak belirti göstermeyen gizli seyreden formda ise bu bölgelerde viral DNA olduğu tespit edilmiştir. Epiteliyumun hasar görmesi ile mümkün olabilecek yangı sitokinlerin faaliyete geçmesi ve hücre proliferasyonun uyarılmasıyla papilloma oluşumuna viral genlerin ortaya çıkması nedeni gösterilebilir. Bu durumun yanısıra latent Papillomavirus sadece epiteliyumla sınırlı kalmayabililir. BPV DNA'sının sığırların dolaşımdaki lenfositlerinde episomal formda görülebilmektedir (67).

2.8. BOVİNE PAPİLLOMA VİRUSLARA KARŞI OLUŞAN İMMUN CEVAP

Papillomavirus enfeksiyonlarına maruz kalan konak immun cevabı iyi anlaşılamamıştır. Enfeksiyon oluşumunda gençlerde daha fazla görülmekte ve tümörün gerilemesi sonucunda konak persiste olarak hastalığı sürdürmektedir. Enfeksiyon tekrarı durumunda konak reenfeksiyonlara karşı immun durumdadır (23). Virüsler ve konak arasında ince bir bağ bulunmaktadır. Virüsler enfeksiyöz tür üreterek ve çoğalarak konak immun cevabına baskın gelebilir. Virüs immun yanıttan kurtulsa bile konağın etkili immun cevabı üstün gelir, virüs ve virüsle enfekte hücreleri elimine eder (68, 23). Sığırların BPV'ye karşı oluşturduğu immun cevap güçlü olamamaktadır (15).

Hayvanlar oldukça fazla sayıdaki aktif virüs üretimiyle yoğun bir şekilde tümörler barındırabilir, ancak bu durumda infeksiyon süresince BPV antijenlerine sığırlarda kolayca cevap alınamaz ve anti-BPV antikorları kısmen tesbitedilebilir. Bu zayıf immun cevap infeksiyon yeri ya da virüs tipinin önemi olmaksızın BPV tiplerinin hepsinde aynı olur ve bunun sebebi ise virüsün hayat evresinin epiteliyum ile sınırlı olması ve bu nedenle immun sistemle temas etmemesidir (69, 70). Ülser veya kanamalı tümör görülen doğal enfekte hayvanlarda yüksek titrede anti-BPV antikorlarının bulunmasının ve hasar görmüş papillomlardan hazırlanmış viral protein ya da saflaştırılmış virüs ile intramuskuler inokulasyon sonrası yüksek antikor cevabın görülmesi bu görüşün

doğrulunu gösteren bir bilgi olarak kabul edilebilmektedir. Kapsid proteinleri ya da dönüşüm proteini E7'ye karşı zayıf T ve B hücre cevabının papillomun gerilemesiyle ilişkili olduğu saptanmış ve enfeksiyonun son safhasında bazı hayvanlarda izlenebilmiştir. (15).

Persiste enfeksiyonların başlıca nedeni olarak BPV'ye karşı oluşan immun cevabın zayıf olması gösterilmiştir. Papillomalar geriledikleri bölgelerde çok uzun süre kalabilmektedir ki bunun örneği immunkompotent bireylerde bile aylarca persiste olarak bulunmalarıdır. Epiteliyum ile sınırlı virüsun hayat siklusu nedeniyle pasif immuniteye ek olarak papillomavirüslerın zaman içinde konak immun sisteminden gizli olarak bulunmaları çalışmalarda ortaya çıkmaktadır ve açıklamalar bunu doğrular nitelik taşımaktadır (69). Bovine kutaneöz papilloma, bovine papilloma antijenlerine karşı hazırlanan spesifik antijenle floresant ile işaretlenmiş antiserum ile tespit edilebilir (71). Bu antijen hiperplastik epiteliyumun keratohiyalin ve keratinize tabakasındaki hücre çekirdeklerinde mevcuttur. Bovine papillomada fibroplastik bağ doku hücrelerinde ya da bazal hücrelerde spesifik antijen saptanamamıştır. İnsanlarda papillom virüslerında yapılan elektron mikroskopik çalışmalarda, epiteliyal tabakanın süperfisiyalinde de virüs bulunduğu tespiti yapılmıştır (1).

2. 9. SEMPTOMLAR

Sığırlarda BPV'lar hem epiteliyum hem de bağ dokuda üremeyi tetikler. Çoğu zaman tipik papillomlar karnabahar görünümündedirler. Derinin normal yapısının yerini daha yoğun bağ doku alır ve dermal papillerle kaplı hiperplastik epiteliyumun dış yüzeyi karnabahar görüntüsündedir. Fibroblastların helezonik düzende olabileceği varsayılabilir. Eğer enfektif materyal küçük bir travma sonucu epiteliyumun korium tabakasına yerleşmiş durumda ise sığırların derisinde küçük epiteliyal üremelerin olduğu fibröz dokunun nodüler formunda üremeler görülebilir. Belirli epiteliyal uyarı ile oluşan tipik papillomlar soyulmuş deriye enfektif materyalin bulaşması sonucunda oluşur. Reaksiyonun önemli bir bölümünü fibroplazi oluşturur. Epiteliyum büyümesiyle oluşan kabuklanma neticesinde enfekte olan deri bölgesindeki dermis katmanında fibroblastların aşırı derecede büyümesini uyarmaktadır. Enfektif virüs bir papillomun hem epiteliyal hem de bağdoku kısımlarında karşımıza çıkabilir (15, 63, 72). Siğillerden en çok genç sığırlarda ve kapalı ahırlarda yetişen hayvanların etkilendiği görülmektedir. Epidermis kökenli olanların bir kısmı saplı olabilir, klinik olarak papillomatozis;

fungiform, filiform ve mukoza papillomu olarak adlandırılmaktadır. Fungiform tipi siğiller; deride, memede ve meme başlarında görülebilmektedir. Filiform tipi siğiller; yalnızca meme başı ve meme bezlerinde görülürken düve ve genç sığırlarda enzootik olarak karşımıza çıkar. Mukoza papillomunda ise; sporadik olarak prepisyum, glans penis ve düvelerde vaginada ve diğer taraftan, hayvanlarda özefagus, ön mide ve idrar kesesi gibi organlarda gelişim gösterebilmektedir (73). Genç sığırlarda baş bölgesinde, göz çevresinde ve boyunda oluşan siğiller zamanla vücudun diğer bölgelerinde yayılırlar. Siğillere; çeşitli büyüklükte, kuru, boynuzumsu özellikte ve yüzeyleri karnabahar görünümünde olan lezyonlar olarak karılaşırız (63,72,73). Görünüşleri hoş olmayan, açılma durumunda olan siğillerde kötü bir kokuları vardır, deri formunu kaybetmiş olabilir. Deri yüzeyinde çapları 1-2 cm kadardır ve genellikle sayıları çok olabilmektedir ve eğer kuvvetlice çekilirse köküyle birlikte çıktığı zaman yerinde kanamalar meydana gelir (73).

2. 10. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

2.10.1. Makroskopik Muayene Bulguları

Papillomatozis hayvanlarda baş, boyun, omuz, çene, gerdan, sırt, boynuz bölgesinde, dudak ve burun bölgelerinde yerleşik olarak bulunabilir, görünüşü 1-5 cm büyüklüğünde siğil benzeri, karnabahar şeklinde saplı ya da sapsız neoplaziler şeklinde görülürler (74-76).

2.10.2. Mikroskopik Muayene Bulguları

Mikroskopik muayenede papillomların karakteristik olarak epidermisin yüzeyinde hiperkeratotik alanlar, subkorneal keratinositlerde granüler görünüm, stratum spinozum katındaki keratinositlerde hiperplazi şeklinde, epidermis-dermis sınırında belirgin rete-ridge oluşumları ve dermise doğru akantozis, epidermisteki keratinositlerde hidropik değişiklikler tespit edilebilir (75,76).

2. 11. TEDAVİ VE AŞILAMA

2.11.1. Tedavi

Papillomatozisli sığırlarda lezyonun koterizasyonu, kriyoterapi, lokal anastezi, ağır vakalarda operatif müdahale yaklaşımı ile tedavi yoluna gidilebilir. Otolog ve heterolog aşılama, otohemoterapi, levamizol ve ivermektin gibi immun sistemi nonspesifik uyaran ilaçların kullanılması gibi diğer yöntemlere de başvurulabilir (7,19,24,77,78).

2.11.2. Sığır Papilloma Virüs Aşıları

Viral enfeksiyonun önlenmesi ya da papillomaların tamamen gerilemesi için aşı geliştirilmesi papillomavirüslerla yapılan çalışmaların en büyük amaçlarındandır. BPV enfeksiyonlarında her ne kadar immun cevap zayıf olsa da BPV proteinleriyle immunize edilmiş sığırlarda hızlı ve uzun süreli korunmanın sağlanmış olması anti-BPV aşılamanın başarı sağlayacağını göstermektedir (15).

2.11.2.1. Koruyucu Aşılama

Bovine papilloma virüs-4'ün neden olduğu papillomatozislerden korunmak için BPV-4 L2 ile aşılama yapılmıştır (79). BPV-4 L2 tarafından oluşturulan immunite uzun süre kalıcıdır ve aşılanan hayvanlar aşılamadan 1 yıl sonra ikinci bir virüs karşılaşmasına karşı dayanıklıdır. İmmunite L2'nin N-ucu tarafından oluşturulur (80) ve aşılanan buzağılarda virüs nötralize eden antikorlar oluşur (81).

2.11.2.2. Sağaltım Amacıyla Aşılama

Bovine papilloma virüs-4 E7 ile aşılanan buzağılarda enfeksiyona karşı korunma söz konusu olmasa bile, aşı yapılan hayvanlarda papillom gelişimi daha yavaştır ve kontrol hayvanlarına göre papillomlar daha kısa süre kalıcıdır. Aşılanmış buzağılarda papillomlar gelişimlerinin son aşamasına ulaşamazlar ve erken dönemde gerilemeye başlarlar (79). Üç immunodominant B-hücre epitoplarına karşı yüksek titrede antikor oluşur (80) ve iki T hücre epitopuna karşı kuvvetli hücresel immun yanıt gelişir (82). Doğal olarak gerileyen papillomlarda çok sayıda infiltre olmuş aktif lenfosit görülmektedir, fakat; aşılanmış buzağılarda oluşan hücresel immnunitenin doğal olarak gerilemiş papillomlara benzer olup olmadığı ya da lenfosit yöneliminin viral antijenlere karşı olup olmadığı bilinmemektedir (15).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. GEREÇ

3. 1. 1. Araştırmada Kullanılan Hayvanlar

Bu çalışmaya, Kayseri yöresinde bulunan hayvancılık işletmelerinde hastalık için tipik derisinde büyüklükleri farklı (0,5-5 cm), karnabahar şeklinde, saplı ya da sapsız siğil benzeri üremeler gösteren, yaşları 15-20 aylar arasında değişen, 9 hasta sığır (4'ü erkek montofon, 3'ü dişi montofon 1'i dişi yerlikara, 1'i dişi Holştayn) dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hayvanlarda bulunan papillomların yeri, sayısı ve çapı ile ilgili bilgiler kaydedildi.

Tüm sığırlardan kan örnekleri alındıktan sonra, 0,2 mg/kg CA dozunda ivermektin (Maximec enj®, Teknovet), deri altı yol ile uygulandı. İlk uygulamayı takiben 7, 22 ve 52. günlerde kan alımı ve papillomların boyutuyla ilgili ölçümler tekrarlandı.

3. 2. YÖNTEM

3. 2. 1. Klinik Muayene

Hayvanların genel klinik muayeneleri yapıldı.

3. 2. 2. Kan Örneklerinin Toplanması ve İşlenmesi

Tümör nekrozis faktör-α, IL-1 ve IL-6 değerlerinin analizi için tüm hayvanların *Vena jugularis*'inden 5 ml antikoagulantsız tüplere (Vacutest®, İtalya) kan alındı. Alınan kanlar ERÜ Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Laboratuarında oda ısısında 3000 devirde 10 dakika santrifüj (Rotofix 32 A®, Hettich) edilerek serumları ayrıldı. Serumlar testler yapılana kadar -20 ºC'de saklandı.

3. 2. 3. TNF- α Değerlerinin Belirlenmesi

Serum örneklerinde TNF-α konsatrasyonları Bovine TNF-α ELISA kit (CUSABİO®, code: CSB-E12020B) kullanılarak belirlendi.

Testin Prosedürü

1. Kör kuyucuğa herhangi bir solüsyon eklenmedi.
2. 50 µl standart ve örneklerle her bir kuyucuğa dublike konuldu.
3. 50 µl HRP konjugatı kör hariç tüm kuyucuklara konuldu. Daha sonra 50 µl antikor tüm gözlere koyuldu. İyice karıştırılarak 37 °C 1 saat inkube edildi.
4. Pleyt boşaltılarak her bir kuyucuğa 200 µl yıkama solüsyonu eklenerek 10 sn beklendi ve içerik boşaltıldı. Bu işlem 3 kez tekrarlandı. İşlem sonunda pleytin etrafı kurulandı.
5. Herbir göze 50 µl substrat A ve 50 µl substrat B eklenerek iyice karıştırıldı. İnkubasyon için 37 °C de 15 dk karanlıkta herhangi bir hava akımı, dalgalanmadan etkilenmeyecek şekilde muhafaza edildi.
6. Her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyon eklenerek karıştırıldı.
7. 10 dk içinde 450 nm'de Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) reader (Mikro Quat®, Bio-tek) ile optik yoğunluk belirlendi.

Sonuçların Hesaplanması

Herbir standart, örnek ve kör bölümlerinin optik yoğunluğu ortalamaları alınarak veriler ile bilgisayar ortamında standart bir eğri oluşturuldu. Standart eğri üzerinde TNF-α konstrasyonları belirlendi.

3. 2. 4. IL-1 Değerlerinin Belirlenmesi

Serum örneklerinde IL-1 konsatrasyonları Bovine IL-1 ELISA kit (Cusabio®, code: CSB-E12019B) kullanılarak belirlendi.

Testin Prosedürü

1. Kör kuyucuğa herhangi bir solüsyon eklenmedi.
2. 50 µl standart ve örneklerle her bir kuyucuğa dublike konuldu.

3. 50 µl konjugat kör hariç tüm kuyucuklara konuldu. Daha sonra 50 µl antikor tüm gözlere koyuldu. İyice karıştırılarak 37 °C 1 saat inkube edildi.
4. Pleyt boşaltılarak her bir kuyucuğa 200 µl yıkama solüsyonu eklenerek 10 sn beklendi ve içerik boşaltıldı. Bu işlem 3 kez tekrarlandı. İşlem sonunda pleytin etrafı kurulandı.
5. Herbir göze 50 µl HRP- avidin eklenerek (kör hariç) iyice karıştırıldı. İnkubasyon için 37 °C de 30 dk bekletildi.
6. Tekrar 4. adımdaki yıkama işlemleri 3 kez uygulandı.
7. Herbir göze 50 µl substrat A ve 50 µl substrat B eklenerek iyice karıştırıldı. İnkubasyon için 37 °C de 15 dk karanlıkta herhangi bir hava akımı, dalgalanmadan etkilenmeyecek şekilde muhafaza edildi.
8. Her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyon eklenerek karıştırıldı.
9. 10 dk içinde 450 nm'de ELISA reader (Mikro Quat ®, Bio-tek) ile optik yoğunluk belirlendi.

Sonuçların Hesaplanması

Herbir standart, örnek ve kör bölümlerinin optik yoğunluğu ortalamaları alınarak veriler ile bilgisayar ortamında standart bir eğri oluşturuldu. Standart eğri üzerinde IL-1 konstrasyonları belirlendi.

3. 2. 5. IL-6 Değerlerinin Belirlenmesi

Serum örneklerinde IL-6 konsatrasyonları Bovine IL-6 ELISA kit (Cusabio® code: CSB-E12899B) kullanılarak belirlendi.

Testin Prosedürü

1. Kör kuyucuğa herhangi bir solüsyon eklenmedi.
2. 50 µl standart ve örneklerle her bir kuyucuğa dublike konuldu.
3. 50 µl HRP konjugatı kör hariç tüm kuyucuğa konuldu. Daha sonra 50 µl antikor tüm gözlere konuldu. İyice karıştırılarak 37 °C 1 saat inkube edildi.
4. Pleyt boşaltılarak her bir göze 200 µl yıkama solüsyonu eklenerek 10 sn beklendi ve içerik boşaltıldı. Bu işlem 3 kez tekrarlandı. İşlem sonunda pleytin etrafı kurulandı.

5. Herbir kuyucuğa 50 µl substrat A ve 50 µl substrat B eklenerek iyice karıştırıldı. İnkubasyon için 37 °C de 15 dk karanlıkta herhangi bir hava akımı , dalgalanmadan etkilenmeyecek şekilde muhafaza edildi.
6. Her bir kuyucuğa 50 µl stop solüsyon eklenerek karıştırıldı.
7. 10 dk içinde 450 nm de ELISA reader (Mikro Quat ® , Bio-tek) ile optik yoğunluk belirlendi.

Sonuçların Hesaplanması

Herbir standart, örnek ve kör bölümlerinin optik yoğunluğu ortalamaları alınarak veriler ile bilgisayar ortamında standart bir eğri oluşturuldu. Standart eğri üzerinde IL-6 konstrasyonları belirlendi.

3. 2. 6. İstatistiksel Analizler

Testlerden elde edilen veriler farklı zamanlarda alınan kan değerlerinde tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile test edildi. Çalışmada veriler aritmetik ortalama ve standart sapma olarak verildi ve $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizlerde SPSS 13.00 istatistik programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4. 1. KLİNİK BULGULAR

Çalışmaya alınan papillomlu hayvanlarda göz, boyun, omuz, dudak ve meme bölgesinde lokalize olmuş, büyüklükleri farklı (0,5-5 cm), dermal bir sapla desteklenmiş, hiperplastik epitelden oluşmuş prolifere papillomlar tespit edildi (Şekil 4.1. ve 4.2.). Hayvanların genel klinik muayenelerinde üremeler dışında herhangi bir anormal bulguya rastlanmadı.

Çalışmaya dahil edilen hayvanlardan 4'ünde (1 holştayn, 3 montofon) papillomlarda % 90-100 oranında gerileme belirlenirken, 2 hayvanda (2 montofon) % 70-80 gerileme gözlendiği, diğer hayvanlarda (1 yerlikara, 2 montofon) lezyonlarda gerileme gözlenmediği belirlendi. İvermektin enjeksiyonundan sonraki 7. günde lezyonlarda gerileme gözlenmeye başladığı ve çalışma sonunda tamamına yakınının iyileştiği (Şekil 4.1.) ya da sadece papillomun çapında küçülme (Şekil 4.2.) tespit edildi.



Şekil 4. 1. Holştayn bir sığırda göz çevresinde papilloma. A. İvermektin uygulama öncesi, B. İvermektin uygulandıktan sonra 7. gün, C. İvermektin uygulandıktan sonra 22. gün, D. İvermektin uygulandıktan sonra 52. gün



Şekil 4. 2. Montofon bir sığırda göz çevresindeki papilloma. A. İvermektin uygulama öncesi, B. İvermektin uygulandıktan sonra 7. gün, C. İvermektin uygulandıktan sonra 22. gün, D. İvermektin uygulandıktan sonra 52. Gün

4. 2. SERUM TNF-α DÜZEYİ

Serum örneklerinde TNF-α düzeyleri Tablo 4.1.'de gösterildi. Elde edilen verilere göre ivermektin uygulamasını takiben 7. günde alınan serum örneklerinde TNF-α düzeylerinin arttığı, 22 ve 52. günlerde ise giderek azaldığı belirlendi (p> 0,05).

Tablo 4.1. İvermektin uygulaması öncesi ve sonrası (0, 7, 22 ve 52. günlerdeki) serum TNF- α düzeyleri

Ölçüm günleri	$\overline{X} \pm S_{\overline{x}}$	Minimum	Maximum
0.gün	1,261 ± 0,715	0,200	6,924
7.gün	1,743 ± 0,672	0,174	6,055
22.gün	1,019 ± 0,265	0,091	2,219
52.gün	0,594 ± 0,107	0,252	1,127
İstatistik önem kontrolü	**F:1,159 P:0,340**		

4. 3. SERUM IL-1 DÜZEYİ

Serum örneklerinde IL-1 düzeyleri Tablo 4.2.'de gösterildi. Elde edilen optik dansite verileri dengeli bir dağılım göstermediği için tabloda absorbans değerleri verildi. Absorbans değerlerine göre serum IL-1 düzeylerinin 7 ve 22. günlerde azalırken, 52. günde tekrar arttığı belirlendi (p> 0,05).

Tablo 4.2. İvermektin uygulaması öncesi ve sonrası (0, 7, 22 ve 52. günlerdeki) serum IL-1 düzeyleri

Ölçüm günleri	$\overline{X} \pm S_{\overline{x}}$	Minimum	Maximum
0.gün	0,079 ± 0,018	0,054	0,225
7.gün	0,064 ± 0,004	0,052	0,091
22.gün	0,059 ± 0,001	0,057	0,063
52.gün	0,070 ± 0,004	0,056	0,083
İstatistik önem kontrolü	**F:0,805 P:0,401**		

4. 4. SERUM IL-6 DÜZEYİ

Serum örneklerinde IL-6 düzeyleri Tablo 4.3.'te verilmiştir. Elde edilen verilere göre ivermektin uygulamasını takiben 7. günde alınan serum örneklerinde IL-6 düzeylerinin arttığı, 22 ve 52. günlerde ise giderek azaldığı belirlendi ($p > 0,05$).

Tablo 4.3. İvermektin uygulaması öncesi ve sonrası (0, 7, 22 ve 52. günlerdeki) serum IL-6 düzeyleri

Ölçüm günleri	$\overline{X} \pm S_{\overline{x}}$	**Minimum**	**Maximum**
0.gün	48,176 ± 6,370	22,958	77,821
7.gün	88,287 ± 36,826	20,492	366,296
22.gün	50,274 ± 11,082	12,734	109,731
52.gün	52,729 ± 7,910	30,514	94,271
İstatistik önem kontrolü	**F:1,022 P:0,349**		

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

Deri papillomu sığırlarda özellikle derinin sürtünen bölgelerinde başta olmak üzere çoğunlukla baş ve boyunda daha az olarak ise vücudun yanları ve memede görüldüğü bildirilmektedir (17,24,25). Sunulan çalışmada materyal olarak kullanılan sığırlarda göz, boyun, omuz, dudak ve meme bölgelerinde prolifere olmuş papillom lezyonlarının görülmesi bildirimlerle uyumludur.

Papillomatozisin tedavisinde lezyonun koterizasyonu, kriyoterapi, lokal anastezi, ağır vakalarda operatif müdahale, otolog ve heterolog aşılama, otohemoterapi, levamizol ve ivermektin gibi immun sistemi nonspesifik uyaran ilaçların kullanılması gibi diğer yöntemlere başvurulabilir (6-8,19,77). Bir antiparaziter olan ivermektin hayvanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (7). Sığırların deri papillomlarının sağaltımında, ivermektinin immunomodülatör etkisinin alternatif bir yaklaşım olabileceği ileri sürülmüştür (7,8). Börkü ve ark. (7), sığır papillomatozisinde tek doz 0,2 mg/kg dozda ivermektin uygulandığında % 88,8 oranında iyileşme belirlediklerini kaydetmişler, Kırmızıgül ve ark., (8) sığır papillomatozisinde % 87,5 oranında 30-90 gün içerinde tamamen iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada da benzer şekilde çalışmaya dahil edilen papillomatozisli sığırlardan dördünde, tek doz deri altı uygulanan ivermektinin çalışmanın tamamlandığı 52. günde % 90-100 oranında iyileşme gözlenirken, 2 sığırda % 70-80 oranlarında gerileme olduğu, 3 hayvanda ise gerileme olmadığı belirlenmiştir. İyileşme oranlarındaki farkın, viral enfeksiyonların üstesinden gelinmesinde hem viral hem de konağa ait faktörlerin dengesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu görüşü destekler şekilde, Breitburd et al. (33), tavşanlarda papilloma virüs enfeksiyonlarının gerileme ya da malignant forma dönüşmesinin konak allotipi ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir. Nichols et al. (34), köpek oral papilloma virüs ile ilgili

çalışmada aynı bireylerde şiddetli kalıcı enfeksiyona sebep olurken diğerlerinde oluşmamasını viral enfeksiyonlarda konak faktörünün önemi ile açıklamışlardır.
Papilloma virüs enfeksiyonlarında humoral ve hücresel immunitenin farklı rolleri olduğu vurgulanmaktadır. Köpek ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda, immun serum transferi ile siğil regresyonun artırılmasına yönelik çalışmalar yapılmış, lezyonların regresyonunda humoral immuniteden çok hücresel immunitenin etkili olduğu vurgulanmıştır (2).

Papillomların regresyonunda lenfositlerin rolü morfolojik olarak siğillerin gerilemesi ile ilişkili hücresel infiltrasyonların histolojik gösterimi ile belgelenmiştir. Tavşanlarda oluşan papillomların regresyon analizinde, epidermis içinde, bazal membran yakınlarında ve komşu dermiste yoğun T lenfosit infiltrasyonunun olduğunu gösterilmiştir. Epidermisin üst yüzeyinde hücre proliferasyonunun azalması ile regresyon oluştuğu bildirilmiştir. Tavşan papilloma virüs lezyonlarındaki infiltratta epitelyumun bazal ve subbazal katmanında, CD8+ lenfositlerin bulunduğu, bu katmanda CD4+ hücrelerinin gözlenmediği bildirilmiştir. Tavşan papilloma virüslerinde CD4+ olmaması, sığır papilloma virüs, insan papilloma virüs ve köpek oral papilloma virüs regresyonda CD4+ hücrelerinin oldukça fazla olduğu düşünüldüğünde önemlidir. BPV-4 papilloma regresyonunda dermisteki infiltratlarda çok sayıda CD4+ hücreleri bulunur. Epitelyunun en üst katmanında CD8+, CD4+ hücrelerinden daha fazladır. Epitelyumun bazal katmanında da CD4+ ve CD8+ hücreleri benzer sayıdadır. BPV-4 lezyonlarında lenfosit sayısı baskın tip olan CD4+ hücrelerin olduğu regresyonla ilişkilidir. T_H1 CD4+ hücrellerin makrofajları aktive ederek ya da sitokinlerle ilişkili ya da enfekte keratinositlerin öldürülmesi ile viral enfeksiyonun temizlenmesine yardımcı olduğu tespit edilmiştir. Yoğun lenfosit infiltrasyonun L2 ve E7 ile aşılamayı takiben papilloma oluşturulan BPV-2 ve BPV-4 regresyonunda da görülmüştür (2,4). Herhangi bir uyarıya maruz kalan T lenfositlerin reaktif oksijen türleri (ROT) ürettiği bildirilmekle birlikte bazı çalışmalar ise oksidatif stresin T lenfositlerin aktivasyonunu baskıladığını bildirmektedir (83).

Makrolit antibiyotik enfeksiyöz hastalıklarda tedavi amacıyla geniş spektrumlu olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bazı makrolit antibiyotiklerin antibakteriyel etkilerine ek olarak, konak immun ve inflamatuar cevabını düzenlediği bildirilmiştir. Makrolitler bazı yangısal hastalıkların tedavi ve yönetiminde etkilidir. İvermektin, parazitik, nematod ve

artropodlar tarafından oluşturulan enfeksiyonların kontrol ve tedavisinde geniş spektrumlu bir ajan olarak veteriner hekimliği, tarımsal alanlar ve insanlarda oldukça yaygın olarak kullanılan makrosiklik lakton ailesinin semi-sentetik bir derivesidir. İvermektinler pekçok nematod ve artropodun hücre memranlarında iyon kanallarını etkileyerek paralize sebep olur (38). İvermektinlerin, otlayan buzağılarda çayır otu toksikasyonu semptomlarını azalttığı ve ağırlık kazancı artışına neden olduğu bildirilmiştir. İvermektinin çayır otu toksikasyonu nedeniyle oluşan ısı stresini azaltabildiği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte bazı araştırıcılarda çayırotu toksikasyonunun önlenmesi ya da tedavisinde yararlı olmadığını göstermişlerdir (39). İvermektinin ısı stresinde vücut ısısını azaltabildiğini bildirmiştir (40). Rosenkrans et al. (41), çayırotu zehirlenmesinde ivermektinin oksijen taşıma kapasitesini düzenlediğini belirlemişler. İvermektinin bakteriel viral parazitik ve neoplastik hastalıklardaki immun modülatör etkisi ile humoral ve sellüler immun cevaba etkisi ile ilgili çalışmalar da yapılmaktadır. İvermektinin karaciğer makrofajlarında ve Kupffer hücrelerinde lipopolisakkaritin neden olduğu NO ve prostaglandin E2 sekresyonunu baskıladığı ya da bloke ettiği görülmüştür (38). Sunulan çalışmada da sığır papillomatozisinde ivermektin uygulaması sonucu TNF-α ve IL-6 seviyelerindeki değişimin T lenfositler üzerine olumlu etki gösterdiği görülmüştür.

İmmünomodülatör, immun cevabı baskılayan ya da artırılan kapasiteye sahip maddelerdir (42). İmmunomodülatörlerin etkisi direkt ya da indirek mekanizma ile oluşabilir. İmmunmodülatörün direkt mekanizması immünomodülatör ya da metaboliti immun hücrenin bir parçasıyla etkileşmesi sonucu oluşur. İmmun hücre ile ilişkili komponentin uyarılması immun hücre fonksiyonunda direkt bir değişime neden olur. İmmunomodülatörün indirek mekanizması ise immunomodülatör ya da metaboliti ile bağışıklık hücresi olmayan bir hücrenin bir parçasıyla etkileşimi sonucu oluşur. İmmun olmayan hücre ile etkileşim bağışıklık düzenleyici aktiviteye sahip olan bir haberci ile salınımını inhibe eder ya da uyarır. İmmünomodülatörlerin direkt etkisi invivo ve invitro olarak ölçülebilirken indirekt mekanizma yalnızca invivo olarak ölçülebilir. İvermektinlerin immunomodülatör özellikleri T lenfosit fonsiyonlarının değiştirilmesi ile oluşmaktadır. Bir T lenfosit ve makrofaja bağlı cevap olan SRWC'ye karşı antikor üretimi farelerde ivermektin tedavisi ile artırılmıştır. İvermektin tedavisinden sonra *O. volvulus* antijenlerinin neden olduğu IL1β düzeylerinin 1 ila 14 ay içerisinde önemli şekilde arttığı ve PHA nedeniyle üretilen IL2 ve IL4 üretiminin tedaviden bir ay sonra

arttığı belirlenmiştir (42). Sunulan çalışmada uygulanan ivermektinin sığırlarda 7 ve 22. günde serum IL-1 seviyesini azalttığı ancak 52. günde serum IL-1 değerlerinin tekrar yükseldiği belirlenmiştir.

Sunulan çalışmada ivermektin uygulamasını takiben makrofaj, endotel hücreleri ve T lenfositler tarafından sentezlenen serum TNF-α düzeyinin ve monosit, makrofajlar ve T lenfositleri tarafından salgılanan IL-6 düzeylerinin 7. günde artması ivermektinin başta T-lenfositler olmak üzere immun sitem üzerinde aktive edici rolü olduğunu kanıtlar niteliktedir (43).

5.2. SONUÇ

Sonuç olarak; papillomatozisli sığırlara tek doz deri altı uygulanan ivermektinin tedavide yardımcı olduğu ve uygulama sonrasındaki ilk hafta serum TNF-α ve IL-6 düzeylerini arttırdığı 22. günden sonra ise serum düzeylerini azalttığı buna karşın, serum IL-1 düzeylerini ilk 22 gün azalttığı sonra ise arttırdığı belirlenmiştir. Gelecekte ivermektinin sığır papillomatozisinin tedavisindeki etki mekanizmalarının açıklanmasına yönelik daha detaylı araştırmaların yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Jelinek F, Tachezy R. Cutaneous papillomatosis in cattle. J Comp Path 2005; 132: 70-81
2. Nicholls PK, Stanley MA. The immunology of animal papillomavirüses. Vet Immun Immunopathol 2000; 73: 101-127
3. Lancaster WD, Olson C. Animal papillomaviruses. Microbiol Rev 1982; 46: 191-207.
4. Camplo MS. Bovine Papillomavirus: Old system, new lessons? In: MS Campo (eds), Papillomavirus Biology: From Natural History to Vaccine and Beyond. Academic Press, England 2006; 1-34
5. Bajrić A, Jevtić S, Ožegović T, et al. Autohaemotherapy of bovine papillomatosis. Vet Yugoslavia 1983; 32: 79-83
6. Biricik HS, Keskin O, Çimtay I, ve ark. Sığır papillomatozisinin tedavisinde otolog aşı ve otohemoterapi uygulamalarının karsılaştırılması. Turk J Vet Anim Sci 2003; 27: 703-707
7. Börkü MK, Atalay O, Kibar M, ve ark. Ivermectin is an effective treatment for bovine cutaneous papillomatosis. Res Vet Sci 2007; 83: 360-363
8. Kırmızıgül AH, Gökçe E, Sözmen M, ve ark. İvermektin'in sığır deri papillomatozisinde tedavi etkinliği. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2010;16: 627-631
9. Silva LAF, Jayme VS, Oliveira MAB, et al. Cutaneous pedicle implant of the papilloma and autohaemotherapy in the treatment of bovine papillomatosis. Vet Noticias 1998; 4: 83-88
10. Courtney CH, Roberson EL. Avermectin. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics, H. R. Adams(ed), Ames, Iowa, Iowa State University Pres. 1995; pp. 920

11. Knab J, Darge K, Buttner DW. Immunohistological studies on macrophages in lymph nodes of onchocerciasis patients after treatment with ivermectin. Tropical Medicine & International Health 1997; 2: 1156-1169
12. Uhlir J. Effect of ivermectin on the development of serum antibody activity in rabbits infested with Psoroptes cuniculi (Acari: Psoroptidae). Folia Parasitologica (Praha) 1991; 38: 79-82
13. Diker KS. İmmunoloji, Medisan yayınevi-Ankara, 2005; pp. 85-95
14. Savini F, Mancini S, Gallina L, et al. Bovine papillomatosis: First detection of bovine papillomavirus types 6, 7, 8, 10 and 12 in Italian cattle herds. Vet J 2016; 210: 82-84
15. Carvalho CCR, Batista MVA, Silva MRA, et al. Detection of Bovine Papillomavirus Types, Co-Infection and a Putative New BPV11 Subtype in Cattle. Transbound Emerg Dis 2012; 59: 441-447
16. Campo MS. Bovine papillomavirus and cancer. Vet J 1997; 154: 171-172
17. Santos EUD, SilvaMRA, Pontes NE, et al. Detection of different bovine papillomavirus types and co-infection in bloodstream of cattle, Transbound Emerg Dis 2016; 63: 103-108
18. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. Virology 2004; 324: 17-27
19. Brandt S, Haralambus R, Schoster A, et al. Peripheral blood mononuclear cells represent a reservoir of bovine papillomavirus DNA in sarcoid-affected equines, J Gen Virol 2008; 89: 1390-1395
20. Chambers G, Ellsmore VA, O'Brien PM, et al. Association of bovine papillomavirus with the equine sarcoid, J Gen Virol 2003; 84: 1055-1062
21. Sá e Silva M, Weiss M, Brum MCS, et al. Molecular identification of bovine papillomaviruses associated with cutaneous warts in Southern Brazil. J Vet Diagn Invest 2010; 22: 603-606
22. Burgu İ, Akça Y. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Özel Viroloji Ders Notları, Ankara 1998; 40
23. Atasever A, Çam Y, Atalay O. Bir sığır sürüsünde deri papillomatosis olguları. Ankara Üniv Vet Fak Derg 2005; 52: 197-200
24. Dalmath T. Arthropod transmission of rabbit papillomatosis. J Exptl Med 1958; 108: 9-20

25. Desrochers A, St-Jean G, Kennedy GA. Congenital cutaneous papillomatosis in a one-year-old Holstein. Can Vet J 1994; 35: 646-647
26. Blood DC, Radostits OM, Arundel JH, et al. Papillomatosis. In: Raostits OM, Gay CC (eds), Veterinary Medicine & a Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses. Seventh Edition. Baillière Tindall, Toronto, Ontario1989; pp 1-1502
27. Or ME, Bakırel U. Kutan Papillomatoz. In: Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları (Sığır, Koyun-Keçi). Gül Y (eds). Özkan Matbaacılık Ltd. Şti. Ankara 2002; ss 387-388
28. Otter A, Leonard D. Fibropapillomatosis outbreak in calves. Vet Rec 2003; 1: 570-571
29. Yeruham I, Perl S, Nyska A. Skin tumors in cattle and sheep after freze- or heat-branding. J Comp Pathol 1996; 114: 101-106
30. Bloch N, Breen M. Bovine papillomavirus type 5: Partial sequence and comparison with other bovine papillomaviruses. Virus Genes 1997; 14: 171-174
31. De Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. Virology 2013; 445(1-2): 2-10
32. Nasir L, Campo MS. Bovine papillomaviruses: Their role in the aetiology of cutaneous tumours of bovids and equids. Vet Dermatol 2008; 19: 243-254
33. Breitburd F, Salmon J, Orth G. The rabbit viral skin papillomas and carcinomas: a model for the immunogenetics of HPV-associated carcinogenesis. Clin Dermatol 1997; 15(2): 237-247
34. Nicholls PK, Klaunberg BA, Moore RA, et al. Naturally occurring, nonregressing canine oral papillomavirus infection: host immunity, virus characterization, and experimental infection. Virology 1999; 265(2): 365-374
35. Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A.Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji Cilt 2 Baskı 3 Bölüm 13: 459-461
36. Wen S, Zhang X, Liu Y, et al. Selection of a single chain variable fragment Antibody against ivermectin from a phage displayed library. J Agric Food Chem 2010; 58: 5387-5391
37. Sajid MS, Iqbal Z, Muhammad G, et al. Effect of ivermectin on the cellular and humoral immune responses of rabbits, Life Sciences 2007; 80: 1966-1970

38. Zhang X, Song Y, Ci X, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory Cytokines and improves LPS-induced survival in mice. Inflamm Res 2008; 57: 524-529
39. Rosenkrans C, Nihsen M, Flores R, et al. Effects of forage cultivar and anthelmintic on steer responses to immune challenge. Proc Western Sec Am Soc Anim Sci 2005; 56:243-245
40. Spiers DE, Evans TJ, Rottinghaus. Interaction between thermal stress and fescue toxicosis: animal models and new perspectives. In: Neotyphodium in cool-season grasses. Roberts, West and Spiers, eds. Blackwell pub. Ames, IA, pp: 248
41. Rosenkrans CF, Bedingfield T, Piper E. Physiological responses of steers to ingestion of endophyte-infected hay, ivermectin treatment, and immune challenge. In: V.H. Paul and P.D. Dapprich (eds.) Proc. 4th International Neotyphodium/Grass Interactions Symposium, Universitat Paderborn, Soest. pp 255-260
42. Sajid MS, Iqbal Z, Muhammad G et al. Immunomodulatory effect of various anti-parasitics : A review. Parasitology 2006; 132: 301-313
43. Blakley BR, Rousseaux CG. Effect of ivermectin on the immune response in mice. Am J Vet Res 1991; 52: 593-595
44. Drinyaev VA, Mosin VA, Kruglyak EB, et al. Antitumor effect of avermectins. Eur J Pharmacol 2004; 501: 19-23
45. Korystov YN, Ermakova NV, Kublik LN, et al. Avermectins inhibit multidrug resistance of tumor cells, Eur J Pharmacol 2004; 493: 57-64
46. Didier A, Loor F. The abamectin derivative ivermectin is a potent P-glycoprotein inhibitor. Anticancer Drugs 1996; 7(7): 745-751
47. Pouliot JF, L'Heureux F, Prichard RK, et al. Reversal of P-glycoprotein-associated multidrug resistance by ivermectin. Biochem Pharmacol 1997; 53: 17-25
48. Dinarello CA, Mier JW. Lymphokines. N Engl J Med 1987; 317: 940-945
49. Özcel MA. İmmunoparazitolojiye Giriş. Tıbbi ve Veteriner İmmunoparazitoloji, In: Özcel MA, İnci A, Turgay N, Köroğlu E. eds. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları No:21; İzmir 2007; 12-13

50. Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış. Genel Tıp Derg 2006; 16(3): 143-152
51. Dalkılıç E, Gül CB, Alkış N. Interlökin-6: Inflamasyonda Başrol Oyuncularından. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2012; 38 (2): 157-160
52. Pfister H, Linz U, Gissmann L, et al. Partial characterization of a new type of bovine papilloma virus. Virology 1979; 96: 1-8
53. Modis Y, Trus BL, Harrison SC. Atomic model of the papillomavirus capsid. EMBO J. 2002; 21: 4754-4762
54. Shah KV, Howley PM. Papillomaviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). Virology. Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia 1996; pp 2077-2109
55. Jarrett WFH, McNeal PE, Grimshaw TR, et al. High incidence area of cattle cancer with a possible interaction between an environmental carcinogen and a papillomavirus. Nature 1978; 274: 215-217
56. Moura JW, Stocco dos Santos RC, Dagli ML, et al. Chromosome aberrations in cattle raised on bracken fern pasture. Experientia 1988; 44: 785-788
57. Stocco dos Santos R, Lindsey C, Ferraz O, et al. Bovine papillomavirus transmission and chromosomal aberrations: an experimental model. J Gen Virol 1998; 79: 2127-2135
58. Borzacchiello G, Ambrosio V, Galati P, et al. The pagetoid variant of urothelial carcinoma in situ of urinary bladder in a cow. Vet Pathol 2001; 38: 113-116
59. Borzacchiello G, Iovane G, Marcante ML, et al. Presence of bovine papillomavirus type 2 DNA and expression of the viral oncoprotein E5 in naturally occurring urinary bladder tumours in cows. J Gen Virol 2003; 84: 2921-2926
60. Lioi MB, Barbieri R, Borzacchiello G, et al. Chromosome aberrations in cattle with chronic enzootic haematuria. J Comp Path 2004; 131: 233-236
61. Lee KP, Olson C. Response of calves to intravenous and repeated inlradermal inoculation of bovine papilloma virus. Am J Vet Res 1968; 16: 517-520
62. Chambers VC, Evans CA. Canine oral papillomatosis. I. Virus assay and observations of the various stages of the experimental infection. Cancer Res 1959; 19: 1188-1195

63. Cihan M, Ozaydin I, Ozba B, ve ark. Clinical effects of levamisole in bovine papillomatosis. Indian Vet J 2004; 81: 321-323
64. Ogawa T, Tomita Y, Okada M, et al. Broad-spectrum detection of papillomaviruses in bovine teat papillomas and healthy teat skin. J Gen Virol 2004; 85: 2191-2197
65. Black PH, Hartley JW, Rowe WP, et al. Transformation of bovine tissue culture cells by bovine papilloma virus. Nature 1963; 199: 1016-1018
66. Campo MS, Jarrett WFH, O'Neil BW, et al. Latent papillomavirus infection in cattle. ResVet Sci 1994; 56: 151-157
67. O'Brien PM, Campo MS Evasion of host immunity directed by papillomavirus-encoded proteins. Virus Res 2002; 1-2: 103-118
68. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine, 3rd ed., Oxford University Pres, Newyork, 1999;pp. 246-351
69. Tindle, R. Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer. Nature Rev Canc 2002; 2: 59-65
70. Smithies LK, Olson C. Antigen of bovine cutaneous papilloma detected by fluorescent antibodies. Cancer Res 1961; 21: 1557-1559
71. Melnick JL, Bunting H, Banfield WG, et al. Electron microscopy of viruses of human papilloma, molluscum contagiosum and vaccinia, including observations on the formation of virus within the cell. Ann N Y Acad Sci 1952; 64: 1214-1225
72. İmren HY, Şahal M. Veteriner İç Hastalıkları. (4. Baskı), Medisan Yayınevi, Ankara 1996; s 200
73. Wilcock BP. Neoplastic Diseases of Skin and Mammary Gland. In: Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N. (eds). Pathology of Domestic animals. 4th ed. Academic Pres,California 1991; pp 708
74. Turk N, Župančići Z, Starešina1 V, et al. Severe bovine papillomatosis: detection of bovine papillomavirus in tumour tissue and efficacy of treatment using autogenous vaccine and parammunity inducer. Vet Arhiv 2005; 75: 391-397
75. Jones TC, Hunt RD. Diseases Caused by viruses. In: Veterinary Pathology. 5th ed. Lea&Febiger, Philadelphia 1983; pp 360

76. Campo MS, Jarrett WFH, Grindlay GJ, et al. Prophylactic and therapeutic vaccination against a mucosal papillomavirus. J Gen Virol 1993; 74: 945-953
77. Lesnik F, Bires J, Suli J, et al. Autovaccination and metabolic profiles at bovine papillomatosis. Slovak Vet J 1999; 24: 290-294
78. Lancaster WD, Olson C, Meinke W. Quantitation of bovine papilloma viral DNA in viral-induced tumors. J Virol 1976; 17: 824-831
79. Chandrachud LM, Grindlay GJ, McGarvie GM, et al. Vaccination of cattle with the Nterminus of L2 is necessary and sufficient for preventing infection by bovine papillomavirus type 4. Virology 1995; 211: 204-208
80. Gaukroger JM, Chandrachud LM, O'Neil BW, et al. Vaccination of cattle with bovine papillomavirus type 4 L2 elicits the production of virus neutralizing antibodies. J Gen Virol 1996; 77: 1577-1583
81. McGarvie GM, Grindlay GJ, Chandrachud LM, et al. T-cell responses to BPV-4 E7 in vaccinated and non vaccinated cattle during the course of BPV-4 infection and identification of T-cell epitopes. Virology 1995; 206: 504-510
82. Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. YYU Vet Fak Derg 2004; 15: 91-96
83. Sasmaz S, Arican O, Kurutas EB. Oxidative Stress in Patients with Nongenital Warts. Mediators Inflamm 2005; 4: 233-236

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
KAYSERİ-TÜRKİYE

ETİK KURULUN ADI : Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı
ETİK KURULUN ADRESİ : Erciyes Üniversitesi

Tarih: 11.01.2012 **Toplantı Sayısı:** 01 **Karar No:** 12/17

Etik kurul toplantısı **11.01.2012** tarihinde Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul **Prof.Dr.Harun ÜLGER** Başkanlığı'nda gerçekleştirilmiştir.

Üye Adı/Soyadı	Unvanı	Bölümü	İmza
Harun Ülger	Prof. Dr	Tıp Fakültesi	
Özlem Canöz	Prof. Dr	Tıp Fakültesi	
Hatice Özbilge	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Coşkun Tez	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Servet Kesim	Yrd. Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
M. Betül Aycan	Yrd. Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi(Farmakoloji)	
Abdullah İnci	Prof.Dr.	Veteriner Fakültesi	
Füsun Ferda Erdoğan	Doç.Dr	Tıp Fakültesi	
Ahmet Öztürk	Yrd.Doç.Dr		
Serap Altuntaş Eroğlu	Avukat		
Aslye Gökbelen	Kayseri Yardım Sevenler Dernek Başkanı		
Serpil Sarıözkan	Doç.Dr.	Dekam	

Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Doç.Dr.Öznur ASLAN tarafından yapılan "Sığır papillomatozisinde sağaltım amacıyla uygulanan ivermektinin serum TNF-@,IL-1 ve IL-6 düzeylerine etkisinin belirlenmesi" adlı araştırması incelenerek çalışmasının yapılmasının uygun olacağına ve rektörlük makamına sunulmasına oy birliğiyle karar verildi.

ASLINDA AYNIDIR
Etik Kurul Sekreteri
Birgül ÖZTÜRK

Tarih : 11.01.2012

Etik Kurul Başkanı İmzası

Etik Kurul Başkanı : Prof.Dr.Harun ÜLGER

Sığır Papillomatozisinde Sağaltım Amacıyla Uygulanan İvermektinin Serum TNF-α, IL-1 ve IL-6 Düzeylerine Etkisinin Belirlenmesi

ORIJINALLIK RAPORU

%3	%2	%3	%
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	uludagtipdergisi.org İnternet Kaynağı	%1
2	www.geneltip.com İnternet Kaynağı	%1
3	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<%1
4	SEYRANOĞLU, Kayacan and ASLAN, Öznur. "Kazeöz Lenfadenitise Karşı Aşılanan Kuzularda E Vitamini ve Selenyum Kombinasyonunun Oksidatif Cevap Üzerine Etkileri*", Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, 2015. Yayın	<%1
5	ÖZKAN, Cumali, KAYA, Abdullah, BAŞBUĞAN, Yıldıray and ALTUĞ, Nuri. "Perikarditis Travmatikalı sığırlarda Serum Nitrik Oksit düzeyleri", Yüzüncü Yıl Üniversitesi, 2012. Yayın	<%1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Yasin BEKDUR
Uyruğu: Türkiye (TC)
Doğum Tarihi ve Yeri: 11 Nisan 1982, Yozgat
Medeni Durumu: Bekâr
Tel: 05414177139
email: yasin.bekdur@outlook.com

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	ERCİYES ÜNİVERSİTESİ VETERİNER FAKÜLTESİ	2008

İŞ DENEYİMLERİ

Mezun ol

Yıl	Kurum	Görev
20012- Halen	TKDK	Uzman
2010-2010	YOZGAT İL TARIM MÜDÜRLÜĞÜ	Akredite Veteriner Hekimi
2008–2009	SERBEST VETERİNER HEKİMLİK	Veteriner Hekimi

YABANCI DİL

İngilizce