

## Kuru Dönemde Levamizol Uygulanan İneklerden Doğan Buzağuların İmmun Düzeylerinin Belirlenmesi

Sezgin ŞENTÜRK\* Ümit POLAT\*\* Engin KENNERMAN\*\*\*

Geliş Tarihi: 03.01.2003

Kabul Tarihi: 19.02.2003

**Özet:** Buzağularda neonatal enfeksiyonları yüksek mortaliteye neden olur. Yüksek mortalitenin oranının temel nedenini kolostrumdaki immün globulin yetersizliği olabilir. Levamizol immünmodülatör ve stimülasyon özelliği olan anthelmintik bir ilaçtır. Bu çalışmada levamizolün kolostrum immüno globulinler üzerine olan etkisini saptamak amaçlanmıştır. Çalışmada toplam 30 buzağı kullanılmıştır. Kuru dönemin son 2 haftasına kadar 15 ineğe haftada bir kez 2.5 mg/kg dozda kas içi levamizol uygulandı. Bu ineklerden doğan buzağular çalışma grubunu oluşturdu. Diğer 15 ineğe placebo olarak izotonik NaCl solüsyonu uygulandı. Bu ineklerden doğan buzağularda kontrol grubunu oluşturdu. Doğumu takiben 2 saat içerisinde buzağuların kolostrum alması sağlandı. Doğumda sonraki 3. günde serum GGT ve total protein konsantrasyonları ölçüldü. Ayrıca glutaraldehide koagülasyon testi yapıldı. Çalışma grubunu oluşturan buzağularda serum GGT ve total protein seviyeleri kontrol göre daha yüksek bulundu. Glutaraldehide koagülasyon testi süresi çalışma grubundaki buzağularda daha düşüktü. Bu bulgular temelinde, levamizolün immünomodülatör etkilerine bağlı olarak yeni doğan buzağuların neonatal enfeksiyonlara karşı direncini yükselttiği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Levamizol, Buzağı, GGT, Total Protein, Kolostrum.

### Determination Of Immune Levels Of Calves Of Cows Administered Levamisole In Dry Period

**Summary:** Neonatal infections cause high mortality in calves. The underline cause of this high mortality rate may be colostral immunoglobulin deficiency. Levamisole is an anthelmintic drug which also has immunomodulatory and immunostimulant properties. The aim of this study was to determine the effect of levamisole on the clostrum immunoglobulins. Material of this study included totally 30 calves. Levamisole was administered intramuscularly, once a weekly, 2.5 mg/kg to 15 cows till the last two week of dry period. Calves of these cows were evaluated as study group. Also, placebo (isotonic saline solutions) was administered to other 15 cows. Calves of these were evaluated as control group. Calves were fed clostrum within 2 hours after birth. Serum GGT and total protein concentrations were measured at the 3<sup>th</sup> day after parturition. Also, glutaraldehyde coagulation test was made. Serum GGT and total protein levels were significantly higher in the study group compared to control group. Glutaraldehyde coagulation time was lower in the study group than in the control group. Based on these findings, it was concluded that the immunomodulatory effects of levamisole may cause to increase the resistance of neonatal infections in newborn calves.

**Key Words:** Levamisole, Calf, GGT, Total Protein, Clostrum.

\* Yrd. Doç. Dr.: U.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, BURSA.

\*\* Araş. Gör. Dr.: U.Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, BURSA.

\*\*\* Doç. Dr.: U.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, BURSA.

## Giriş

Sığır yetiştiriciliğinde en sık karşılaşılan ve büyük ekonomik kayıplara neden olan neonatal buzağı hastalıkları, bu işletmelerde önemli sorunların başta gelenini oluşturmaktadır. Buzağuların bu dönemde bakteriyel (*E. Coli*, *Salmonella* spp., *Clostridium perfringens* tip A, *Listeria monocytogenes*, *Compylobacter jejuni* ve adi irin bakterileri), viral (*Rotavirus*, *Coronavirüs*, *IBR*, *VDMD*, *Parvovirüs*, *Adenovirüs*, *Reovirüs*...) ve protozoal (*Cryptosporidia* spp., *Chylamidia*) enfeksiyonlara maruz kalmaları son derece yüksektir<sup>9,10,13</sup>. Bu nedenle pasif immunité yeni doğan buzağular için son derece önemlidir<sup>17</sup>. Pasif immunitenin ana kaynağı kolostrumdur. Anne kanında mevcut olan tüm spesifik ve non-spesifik antikorlar, kolostrumda da mevcut olmakla birlikte ilk kolosturumdaki mevcut antikor titresi ana kan serumundan 8-10 kat daha yüksek olduğu belirtilmektedir<sup>10,17</sup>. Ruminantlarda immunglobulin (Ig)<sup>3</sup>lerin plasental transferi minimum düzeyde gerçekleştiğinden buzağular hipogammaglobulinemik doğarlar<sup>17</sup>. Bu nedenle doğumu takiben ilk 6 saat içerisinde buzağuların mutlaka maternal pasif antikorlara sahip olan kolostrumu almaları gereklidir<sup>9,17</sup>. Optimal düzeyde pasif immunité sağlamak amacı ile doğumu takiben ilk 6 saatte buzağının doğum ağırlığının % 5'i kadar kolosturum verilmesi ve 24 saatteki total verilen kolosturum miktarın doğum ağırlığının % 10'nuna eşit olması gerekmektedir. Aksi halde yukarıda bahsedilen enfeksiyon etkenlerine karşı savunmasız kalırlar. Bazen buzağular yeterince kolostrum almalarına rağmen kolosturumda yetersiz immünoglobulin seviyesine bağlı olarak hipogammaglobulinemik olabilirler. Bu durumun genellikle annenin immün sistemin deprese olduğu immün yetersizlik olgularında meydana geldiği bildirilmektedir<sup>17</sup>. Buzağularda direkt serum immünoglobulin seviyesinin belirlenmesinde Elektroforez, Radial Immunodiffüzyon ve ELISA testleri kullanılmaktadır<sup>6,10</sup>. İndirek yöntemlerden ise Sodyum Sülfid Presipitasyon, Çinkosülfat Turbidite ve Glutaraldehyde Koagülasyon testleri (GKT)<sup>6,7,10,17</sup>, ayrıca serum total protein ve Gamma glutamyltransferase enzim (GGT) düzeylerinin kullanılabileceği belirtilmektedir<sup>7,17</sup>. Yangı ile seyreden hastalıkların teşhis ve prognozlarının belirlenmesinde önemli rol oynayan Glutaraldehyde Koagülasyon testinin<sup>2</sup>, indirek testler içinde daha pratik olduğu ve daha doğru sonuç verdiği bildirilmektedir<sup>7</sup>.

Levamisol sentetik bir anthelmentik olan DL-tetramizolün levo izomeridir<sup>5</sup>. Levamisolün belirtilen anthelmentik özelliğinin yanında immümodülasyon ve immunostimulasyon etkisinin de olduğu bildirilmektedir<sup>1,3-5,8</sup>. Son yıllarda levamisolün immün sistemi düzenleme ve stimülasyonu etkisini belirlemek için bir çok beşeri ve veteriner orjinli araştırmalar yapılmıştır<sup>1,4,5,8,12,14-16,19,21-25,28</sup>.

Bu çalışmada, kuru döneminde bulunan sığırlara doğumlarına 15 gün öncesine kadar haftada bir kez uygulanan levamisolün, belirtilen hayvanlardan doğan buzağuların immün durumları üzerine olan etkisini GGT ve GKT ile ortaya konması amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metot

Araştırmanın bütünlüğünü sağlamak amacı ile kuru dönemde (gebeliğın son iki ayı) bulunan ve benzer bakım besleme koşulları uygulan, Bursa'nın Demirtaş ilçesindeki bir sığır çiftliğinde yaşları 4 - 7 yaş arasında değişen 30 inek seçilmiştir. Bu inekler eşit sayıda iki gruba bölünmüş, birinci gruba doğumlarına 15 gün öncesine kadar haftada bir kez 2.5 mg/kg dozda, toplam 6 doz kas içi levamisol (Levject®, enjektale solüsyon) uygulanırken<sup>12</sup>, diğer gruba aynı şekilde plesobo olarak 10 ml kas içi izotonik NaCl solüsyonu verildi. Enjeksiyon uygulaması yapılmadan önce tüm ineklerin rutin klinik muayenesi (Beden ısısı, kalp frekansı, solunum sayısı, rumen hareketleri) yapıldı. Ayrıca levamisolün lokal veya sistemik yan etkilerinin şekillenip şekillenmediği klinik düzeyde değerlendirildi. Birinci gruptaki hayvanlardan doğan 15 buzağı çalışma grubunu oluşturdu, diğer gruptan doğan 15 buzağı ise kontrol grubu olarak belirlendi. Her iki gruptaki buzağulara doğuma takiben ilk 3 saatte doğum ağırlıklarının %5'i kadar kolosturum almaları sağlandı. Ayrıca 3 gün boyunca vücut ağırlıklarının % 10'u kadar olan total günlük kolosturum gereksinimlerinin karşılanmalarına özen gösterildi. Üçüncü gün, her iki grubu oluşturan tüm buzağuların Vena jugularisinden kan örnekleri alındı ve kan örneklerinin pıhtılaşmasına takiben serumlar derhal ayrıldı. Serumlardan bekletilmeksizin total protein (spectrometre Labospec®) ve GGT konsantrasyonları ölçüldü (reflotron Boehringer®). Ayrıca tüm serum örneklerine GKT uygulandı. Bu testte 0.5 ml. serum örneklerine 50 ul %10'luk Glutaraldehyde solüsyonu (%25'lik eklendi Glutaraldehyde solüsyonu – Merk No: 4239'ndan 2 kısım 3 kısım distile su ile karıştırı-

arak elde edildi) eklenerek oda ısısında 60 dakika bekletildi. Kaçınıcı dakikada presipitasyonun şekillendiği kaydedildi.

Gruplar arasındaki istatistiksel veriler two sample student - t testi ile değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışma için seçilen 30 ineğin rutin klinik muayenesinde tüm fizyolojik parametreler normal sınırlar içinde bulundu. Levamizol uygulanan sığırlarda, levamizolün gerek lokal gerekse sistemik bir yan etkisi görülmedi.

Her iki gruptaki buzağuların, GKT süresi, serum GGT ve total protein konsantrasyon değerleri Tablo I gösterildi.

Levamizol uygulanan ineklerden doğan buzağulardaki (Çalışma grubu) GKT süresinin kontrol grubundaki buzağulara göre önemli düzeyde kısa olduğu ( $p < 0.05$ ) belirlendi. İki grub arasında karşılaştırılan serum GGT konsantrasyonunu değerinde ise, çalışma grubundaki buzağularda belirlenen serum GGT konsantrasyonunun kontrol grubundakilere göre  $p < 0.001$  düzeyinde daha yüksek olduğu bulundu. Her iki grubu oluşturan buzağularda değerlendirilen serum total protein konsantrasyonu miktarında yine çalışma grubunu oluşturan buzağularda, kontrol grubundakine göre istatistiksel düzeyde ( $p < 0.05$ ) daha yüksek olduğu saptandı (Tablo I).

**Tablo I. Buzağuların Glutaralaldehyde Koagülasyon Testleri süresi, Gamma Glutamyltransferase enzim ve Serum Total Protein düzeyleri**

**Table I. Levels of Glutaralaldehyde Coagulation Tests, Gamma Glutamyltransferase Enzyme and Serum Total Protein**

Parametreler	Çalışma Grubu (n = 15) X ± SE	Kontrol Grubu (n = 15) X ± SE
GKT (Dak')	2.8 ± 0.34 <sup>A</sup>	5.4 ± 0.86 <sup>B **</sup>
GGT (U/L)	647.3 ± 71.2 <sup>A</sup>	298.6 ± 54.1 <sup>B ***</sup>
Total Protein (gr/dl)	6.9 ± 0.23 <sup>A</sup>	6.0 ± 0.19 <sup>B **</sup>

\*\* P < 0.05, \*\*\* P < 0.001

## Tartışma

Neonatal dönemde bulunan buzağular bir çok enfeksiyöz etkenlerin tehditi altındadırlar. Bu

dönemde enfeksiyöz etkenlerine karşı tek savunma mekanizmaları anneden aldıkları kolostrumdur. Kolostrum ve sütteki spesifik koruma, özellikle immunoglobulinler, kuru dönem boyunca serumdan kolostruma doğru yoğunlaşırlar ve son dönemde optimum seviyeye ulaşırlar. Kolostrum buzağularda aktif immun yanıtın gelişmesini ertelemesine rağmen, neonatal dönemde hastalıklardan korumada büyük öneme sahiptir<sup>9,10,13,17</sup>.

Annenin özellikle kuru dönemde kötü beslenmesi, immun sistemindeki supresyon ve stres kolostrum antikor titresinin istenilen düzeyde olmasını engeller<sup>17</sup>. Kuru dönemde beslenme ve stres şartlarının düzenlenmesi yanında annenin immun sisteminin stimüle edilmesi kolostrum antikor titresini yükseltebilir. Bu nedenle çalışma kapsamında bulunan kuru dönemdeki sığırlar benzer beslenme ve bakım şartlarına sahip tek bir çiftlikten sağlanmıştır ve çalışma grubundaki sığırlara doğumlarına 15 gün kalaya kadar immun stimulant olarak levamizol uygulanmıştır. Levamizolün immun sistem üzerine olan bu etkisinin mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, özellikle immunolojik olarak deprese olan hastalarda T- lenfositleri ve makrofajları uyarıp, lenfokin üretimi ile lenfosit proliferasyonunu artırması ile indirekt olarak B- lenfositlerden antikor üretimini stimüle ettiği ve sonuç olarak hücre ilişkili immun yanıtı düzenlediği bildirilmektedir<sup>3,5,15,16,20,27</sup>. Sharma ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada<sup>26</sup>, levamizol ile birlikte hemorajik septisemi aşısı uygulanan buzağularda antikor titresinin dolayısı ile humoral yanıtın daha iyi olduğunu ortaya konmuştur. Ayrıca, solunum yolu enfeksiyonu tanısı konulan buzağularda uygulanan levamizolün pulmoner alveolar makrofaj aktivitesini restore ettiği belirtilmektedir<sup>20</sup>. Yapılan başka bir çalışmada ise kuru dönemde bulunan sığırlara levamizol uygulaması ile mastitis olgularının önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır<sup>1</sup>. Saperstein ve arkadaşları<sup>25</sup> Bovine viral diare virusü ile enfekte olan buzağularda levamizolün lenfositlerin perforasyonunu artırarak lenfopeni tablosunu engellediğini bulmuşlardır. Kuru dönemde bulunan ineklere 2.5 mg/kg dozda 6 hafta levamizol uygulamasını takiben kontrol grubuna göre mastitis, fetüs ölümleri ve endometritis olgularında önemli düzeyde azalma olduğu ifade edilmektedir<sup>12</sup>.

Yeni doğan buzağuların kolostrumla aldıkları ve pasif transferin bir göstergesi olan serum immunoglobulin konsantrasyonunu belirlemek amacıyla direk Ig düzeyini ölçen Elektroforez,

Radial Immundiffüzyon ve ELISA testleri uygulanabileceği gibi<sup>7,10,17</sup>, indirek olarak Sodyum Sülfid Presipitasyon, Çinkosülfat Turbidite ve Glutaralaldehide Koagülasyon testlerinin uygulanabileceği, ayrıca serum GGT konsantrasyonu ve total protein düzeylerinin belirlenmesi de serum Ig konsantrasyonu hakkında yeterli bilgi verdiği belirtilmektedir<sup>17</sup>. Glutaralaldehide Koagülasyon testinin diğer testlere göre daha pratik ve daha ekonomik olduğu ifade edilmekte ve sodyum sülfid presipitasyon testine göre daha doğru sonuç verdiği belirtilmektedir<sup>7</sup>. Direkt testlerin ise maliyetinin yüksek olması dezavantaj oluşturmaktadır<sup>7,17</sup>.

Çalışma grubunu oluşturan kuru dönemde levamizol uygulanan sığırlardan doğan buzağuların GKT süreleri diğer gruba göre önemli düzeyde düşük bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada<sup>7</sup> GKT 6.5 dakikadan az sürede pozitif sonuç verdiğinde Ig G<sub>1</sub> konsantrasyonunun 700 mg/dl'den büyük, 60 dakikada koagüle olmayanların ise 315 mg/dl'den küçük olduğu bulunmuştur. Başka bir çalışmada<sup>10</sup> ise tam bir reaksiyon şekillendiğinde serum gammaglobulin konsantrasyonunun 600 mg/dl'den büyük olduğu, 400 mg/dl'den düşük gammaglobulin konsantrasyonlarında koagülasyonun şekillenmediği bildirilmektedir. Levamizol uygulanan gruptan doğan buzağulardaki GKT süresinin ortalama  $2.8 \pm 0.34$  (dakika) değerinde olması bahsedilen çalışma sonuçlarına paralel olarak bu buzağulardaki serum immunoglobulin konsantrasyonunun yeterli düzeyde olduğu ifade edilebilir.

Genelde safra kanalı, karaciğer, böbrek, pankreas ve ince barsak dokusunda yoğun olarak bulunan Gamma- Glutamiltransferase (GGT) enziminin yeterince kolostrum alan buzağuların serumunda yükseldiği bildirilmektedir<sup>6,7,17</sup>. Batmaz ve Kennerman'ın yaptıkları bir çalışmada<sup>6</sup>, IgG<sub>1</sub> konsantrasyonu ile GGT arasında pozitif bir korelasyon gösterdiği ve GGT'nin kolostrum kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada levamizol uygulanan sığırlardan doğan buzağularda GGT enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir.

Serum total protein konsantrasyonu değerlendirilmesinde, çalışma grubundaki buzağularda serum protein konsantrasyonunun  $6.9 \pm 0.23$  (mg/dl), kontrol grubundaki buzağularda ise  $6.0 \pm 0.19$  (mg/dl) değerlerde olduğu belirlenmiştir. Neonatal buzağularda serum total protein konsantrasyonunun 6.5 mg/dl'nin üstünde bulunması yeterli

kolostrumun ve Ig miktarının alındığını göstermektedir<sup>17</sup>.

Çalışma grubunu oluşturan buzağuların kontrol grubuna göre, GKT süresinin daha kısa olması, serum GGT ve total protein konsantrasyonlarının daha yüksek bulunması bu buzağuların Ig konsantrasyonlarının daha yüksek olduğunu işaret etmektedir. Bunun olası nedenini levamizolün hücre ilişkili immun sistemi uyarması sonucu gebe sığırlarda antikor yapımını stimüle etmesi ile açıklanabilir<sup>3,5,8,12,14,24</sup>. Krakowski ve arkadaşlarının<sup>16</sup> yaptıkları benzer bir çalışmada gebe kısırlara 2.5 mg/kg dozda deri altı levamizol uygulaması sonucu gerek kolostrumda gerekse doğan tayların kan serumunda immunoglobulin düzeylerinde önemli düzeyde artış olduğu aynı zamanda tayların neonatal enfeksiyonlara karşı dirençli hale geldikleri vurgulanmaktadır. Özellikle levamizolün meme dokusuna ait immun sistemi aktive ettiği belirtilmektedir<sup>14</sup>.

Levamizol uygulamasının bazen salivasyon, kas titremesi, ataksi, kollaps gibi kolinerjik tipte toksikasyon bulgularına neden olabilmektedir<sup>5</sup>. Yapılan çalışmada levamizol uygulanan ineklerde bu tip bulgulara rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, yapılan bu çalışmada kuru dönem boyunca sığırlara haftada bir kez levamizol uygulamasının kolostral antikor titresini artırdığı ve bu sığırlardan doğan buzağuların yeterince kolostrum almasına bağlı olarak serum Ig konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu kanısına varılmıştır. Ayrıca, levamizol uygulaması ile yurdumuzda çok sık gözlenen ve önemli ekonomik kayıplara neden olan neonatal dönem enfeksiyonlarına karşı buzağuların pasif immun yanıtlarında artış oluşturarak bu enfeksiyonlara karşı daha dirençli olmalarını sağlayabilir.

## Kaynaklar

1. ANDERSON JC.: Levamisole and bovine mastitis. *Vet Rec*, 114 (6): 138-40, 1984.
2. ASLAN V., OK M.: Yangı semptomu ile seyreden hastalıkların teşhis ve prognozunda yeni ve basit bir test: glutaraldehit. *Türk Veteriner Hekimliği Dergisi*, 2, 24 – 27, 1991.
3. BABIUK LA, MISRA V.: Effects of levamisole in immun responses to bovine herpesvirus-1. *Am J Vet Res*, 43 (8): 1349-54, 1982.
4. BARBANO G, GINEVRI F, GHIGGERI GM, GUSMANO R.: Disseminated autoimmune diseases during levamisole treatment of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 13 (7): 602-3, 1999.

5. BARRGY TB. VETERINARY.: Drug Therapy. Lea and Febiger, Philadelphia, 100-102, 1994.
6. BATMAZ H, KENNERMAN E.: İshalli buzağlarda alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase va gamma glutamyltransferase aktiviteleri. Hayvancılık Araştırma Dergisi, 2,2,11-13, 1992.
7. BATMAZ H.: Sağlıklı ve septicemia neonatorumlu buzağlarda immunglobulin düzeylerinin saptanmasında glutaraldehide koagülasyon testi ve bazı testlerle karşılaştırılması. U Ü Vet Fak Derg. 11, 1, 77-90, 1992.
8. BLECHA F.: Immunomodulation: a means of disease prevention in stressed livestock. J Anim Sci, 66 (8): 2084-90, 1988.
9. BLOOD D.C., RADOSTITS O.M.: Diseases of the newborn, Veterinary Medicine, 7 th Ed., Bailliere Tindall, London, 95-121, 1989.
10. COLES E.H.: Clinical Pathology, 4<sup>th</sup>, Ed., Saunders Comp., Philadelphia, 140 -141, 1986
11. DICKLER MN, COİT DG, MEYERS ML.: Adjuvant therapy of malignant melanoma. Surg Oncol Clin Am, 6 (4): 793-812, 1997.
12. FLESH J., HAREL W., NELKEN D.: Immunopotentiating effect of levamisole in the prevention of bovine mastitis, fetal death and endometritis. Vet. Rec., 17;111(3), 56 -57, 1982.
13. HALL GA, JONES PW, MORGAN JH.: Calf Diarrhoea. Bovine Medicine, Ed. ANDREWS AH. Blackwell Scientific Publications, London, 154-180, 189, 1992.
14. ISHIKAWA H, SHIMIZU T.: Depression of B-lymphocytes by mastitis and treatment with levamisole. J Dairy Sci, 66(3): 556-61, 1983.
15. KRAKOWKA S.: Developments in immunotherapy. Mod Vet Pract, 62 (6): 447-51, 1981.
16. KRAKOWSKI L., KRZYŻANOWSKI J., WRONA Z., SIWICKIA. K.: The effect of nonspecific immunostimulation of pregnant mares with 1.3/1.6 glucan and levamisole on the immunoglobulins levels in colostrum, selected indices of nonspecific cellular and humoral immunity in foals in neonatal and postnatal period. Vet. Immunol. Immunopathol., 29, 68 (1), 1-11, 1999.
17. LOGAN E.F.: Neonatal immunity with particular reference to colostrum. Cattle Practice, 4, 273-84, 1996.
18. MULCAHY G, QUINN PJ, HANNAN J.: The effect of isoprinosine and levamisole on factors relevant to protection of calves against respiratory disease. J Vet Pharmacol Ther, 14 (12): 156-69, 1991.
19. NEUHAUS TJ, FAY J, DILLON MJ, TROMPETER RS, BARRATT TM.: Alternative treatment of corticosteroids in steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. Arch Dis Child 71 (6):522-6, 1994.
20. OGUNBIYI PO, CONLON PD, BLACK WD, EYRE P.: Levamisole-induced attenuation of alveolar macrophage dysfunction in respiratory virus-infected calves. Int J Immunopharmacol, 10 (4): 377-85, 1988.
21. PARSAD D, PANDHI R, JUNEJA A, NEGI KS.: Cimetidine and levamisole versus cimetidine alone for recalcitrant warts in children. Pediatr Dermatol, 18 (4): 349-52, 2001.
22. PAULIK S, SLANINA L, DUBAJ J, BOROSKOVA Z, BENKOVA M, SZECHENYI S.: Effect of blood derivatives with immunomodulators on the immunoprotein profile in calves under clinical conditions. Vet Med (Praha), 34 (12): 705-15, 1989.
23. PRAKASH MS, RAO VM, REDDY V.: Effects of levamisole on the immune status of malnourished children. J Trop Pediatr, 44 (3): 165-6, 1998.
24. ROTH JA, KAEBERLE ML.: Effects of levamisole on lymphocyte blastogenesis and neutrophil function in dexamethasone-treated cattle. Am J Vet Res, 45 (9): 1781-4, 1984.
25. SAPERSTEIN G, MOHANTY SB, ROCKEMANN DD, RUSSEK E.: Effects of levamisole on induced bovine viral diarrhea. J Am Vet Med Assoc, 183 (4): 425-7, 1983.
26. SHARMA LK, JAGADİSH S, MULBAGAL AN.: Effects of haemorrhagic septicaemia vaccination and levamisole administration on the humoral response in cross-bred calves. J Vet Pharmacol Ther, 13 (1): 23-8, 1990.
27. SZETOC, GILLESPIE KM, MATHIESON PW.: Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance. Immunology, 100 (2): 217-24, 2000.
28. YIP D, STRICKLAND AH, KARAPETİS CS, HAWKİNS CA, HARPER PG.: Immunomodulation therapy in colorectal carcinoma. Cancer Treat Rev, 26 (4): 313.