



## Hayvanlarda Kullanılan Bazı İmmünstimülanların Genel Özellikleri ve Farklı Hayvan Türlerinde Yapılan Çalışmalar

 Ömer AYDIN<sup>1</sup>✉,  Mustafa Sinan AKTAŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum/TÜRKİYE

◆ Geliş Tarihi/Received: 24.10.2021

◆ Kabul Tarihi/Accepted: 11.11.2021

◆ Yayın Tarihi/Published: 31.12.2021

**Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:**

Aydın O, Aktaş MS. Hayvanlarda Kullanılan Bazı İmmünstimülanların Genel Özellikleri ve Farklı Hayvan Türlerinde Yapılan Çalışmalar. Bozok Vet Sci (2021) 2, (2):108-114.

**Özet:** İmmünstimülanlar çeşitli bakteriyel ve viral hastalıklara karşı hayvanların immun sistemini uyaran maddelerdir. Antijene karşı spesifik olmayan bir biçimde bağışıklık sistemini uyarmaktadır. İmmünstimülanlar bakteriyel ürünler, kompleks karbonhidratlar, aşılarda, immun sistemi uyaran ilaçlar, nutrisyonel faktörler, hayvansal ve bitkisel ekstratlar ve sitokinler olarak sınıflandırılmaktadır. Hastalıklara karşı direnci artırmak için tek başlarına kullanılabildikleri gibi hastalığın türene özgü olarak antibakteriyel, antiviral ya da antiparaziter ilaçlarla birlikte de kullanılabilmektedirler. Bu derlemede hayvanlarda kullanılan bazı immünstimülanların genel özellikleri ve farklı hayvan türlerindeki çalışmalarından bahsedilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İmmünstimülatör ilaçlar, İmmün sistem, İmmünsistem aktivasyonu, İmmünoterapi

## General Characteristics of Some Immune Stimulants Used in Animals and Studies in Different Animal Species

**Abstract:** Immunostimulants are substances that stimulate the immune system of animals against various bacterial and viral diseases. It stimulates the immune system non-specifically against the antigen. Immunostimulants are classified as bacterial products, complex carbohydrates, vaccines, immune system stimulating drugs, nutritional factors, animal and herbal extracts and cytokines. They can be used alone to increase resistance to diseases, as well as in combination with antibacterial, antiviral or antiparasitic drugs specific to the type of disease. In this review, it is aimed to talk about the general properties of some immunostimulants used in animals and studies in different animal species.

**Keywords:** Immunostimulatory drugs, Immune system, Immune system activation, Immunotherapy

### 1. Giriş

İmmünstimülanlar çeşitli bakteriyel ve viral hastalıklar karşısında hayvanların savunma sistemini güçlendiren bileşenler olmakla birlikte antijene spesifik olmadan bağışıklık sistemini uyarırlar (1). Veteriner hekimlik alanında koruyucu yöntemlere artan bir şekilde ilgi gösterilmektedir. Nonspesifik immünstimülanların enfeksiyöz hastalıklardan aşılara olan immün cevabı artırmaya kadar etkili bir koruma sağladığı görülmüştür (2). İmmünstimülanlar immün sistemi uyarak çeşitli enfeksiyonlar karşısında vücut direncini artırabilirler. Bu ajanlar nötrofillerin oksidatif aktivitesini, fagositlerin yabancı projenlere karşı fagositozis özelliğini artırabilirler ve ayrıca savunma amacıyla sitotoksik hücreleri uyabilirler (3). İmmünstimülanlar bakteriyel ürünler, kompleks karbonhidratlar, aşılarda, immünsistemi uyaran ilaçlar, nutrisyonel faktörler, hayvansal ekstratlar, sitokinler ve bitkisel ekstratlar olarak birçok sınıfa ayrılırlar (4). Bu derlemede hayvanlarda en fazla kullanım alanına sahip olan immünstimülan bileşiklerinin özelliğinden ve farklı hayvan

türlerindeki kullanım alanlarından bahsedilmesi amaçlanmıştır.

### 2. Vitamin C

Vitamin C (Askorbik asit, Vit-C) tüm memelilerde antioksidan olarak en fazla kullanılan ve muhtemelen en önemli suda çözünür vitamindir (5). Vit-C seviyesi enfeksiyöz hastalıklarda iştah ve özellikle protein alımı azalması nedeniyle düşer. Bunun sonucu olarak immün sistem baskılanır (6).

İmmün fonksiyon çeşitli şekillerde Vit-C tarafından etkilenir. Vit-C oksidatif tepkimeler ile ilişkili serbest radikaller tarafından şekillenen oksidatif stres karşısında nötrofilleri korur, (7) lökositlerin kemotaktik cevabını (8) ve viral saldırılar karşısında hücreleri koruyan interferon üretimini uyarır (9). Vit-C'nin antienflamatuar etkilerinin olduğu, bu etkilerini de makrofajlar tarafından üretilen, dokuları yıkımlayan, makrofaj ve nötrofilleri yangı bölgesine çeken reaktif oksijen türlerini ortamdaki temizleyerek gösterdiği bildirilmektedir (10). Pardue ve ark.

(11) bir steroid türevidir olan hidrokortizonun etkilerini inhibe etmek için tavuklar üzerinde yapılan bir çalışmada yeme 1000 mg Vit-C ilavesinin hidrokortizonun immünsistemi baskılayıcı özelliğini azalttığını belirlemişlerdir. Rizk ve ark. (12) generalize demodikozisli köpeklerin tedavisinde ivermektin ve ivermektin ile birlikte Vit-C'nin etkisini araştırdıkları bir çalışmada sadece ivermektin uygulanan gruba göre ivermektin ile birlikte kombine Vit-C uygulanan gruptaki köpeklerde daha düşük sayıda demodeks etkenleri ve hemogram bulgularında da daha düşük eozinofil sayılarının elde edildiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucundan ivermektin ile birlikte Vit-C kullanımının demodeks etkenleri karşısında daha iyi sonuç verdiği sonucuna varılmıştır. Sığırlarda subklinik ve klinik mastitiste askorbik asit tedavisinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada sadece meme içi antibiyotik (Ampisilin sodyum 75 mg + kloksasilin sodyum) uygulanan gruba göre meme içi antibiyotikle birlikte deri altı yolla 5 gün süreyle 25 mg/kg dozda askorbik asit uygulanan grupta iyileşme oranının daha hızlı olduğu belirtilmiştir. Subklinik mastitis için oluşturulan protokolde de 25 mg/kg dozda deri altı yolla 5 gün süreyle askorbik asit uygulaması yapılan grupla herhangi bir tedavi almayan grup karşılaştırıldığında askorbik asit tedavisi alan grupta %83.3 oranında iyileşme oranı görülürken tedavi edilmeyen grupta ise iyileşmenin şekillenmediği bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda da askorbik asitin daha az sayıda meme içi antibiyotik kullanımına neden olabileceği ve daha hızlı bir iyileşme sağlayabileceği sonucuna varılmıştır (13).

### 3. Vitamin D

Kalıtısal ve edinsel immün sistemde rol oynayan makrofajlar, dendritik hücreler, T ve B lenfositler vitamin D (Vit-D) reseptörlerine sahiptirler. Ayrıca bu hücreler kendileri Vit-D'yi üretebildikleri gibi 1,25 dihidroksivitamin D uyarımına da cevap vermektedirler (14).

Vit-D dendritik hücrelerde olgunlaşma, farklılaşma ve göçü sağlar, yardımcı T1 lenfosit (Th1) hücrelerinde aktivasyonu baskılar, düzenleyici T hücrelerini uyarır, myeloid ve akyuvar hücrelerini aktive eder. Tüm bunlar Vit-D'nin önemli bir immünmodulator olduğunu ve enfeksiyonlar karşısında şekillenen bazı süreçleri kontrol ettiğini göstermektedir (15). 1,25 dihidroksivitamin D'nin antiproliferatif olduğu, interferon gama (IFN- $\gamma$ ) ve interlökin-2 (IL-2) üretimini engellediği, interlökin-4, interlökin-5 ve interlökin-10 (IL-10) üretimini arttırdığı ve immünglobulin (Ig) sentezini uyardığı belirlenmiştir (16). *Escherichia coli* (*E. coli*) J5 aşısına karşı serum immünglobulin G (IgG) ve immünglobulin G1 antikorlarının, sadece aşı alan sığırlarla karşılaştırıldığında 1,25 dihidroksivitamin D'nin ilavesi ile önemli ölçüde arttığı görülmüş, 1,25 dihidroksivitamin D'nin *E. coli* J5 aşısı gibi aşılara karşı humoral cevabı artırmada potansiyel olarak yararlı olduğu ve aşılardan koruyucu özelliğini ileri düzeyde

artırabileceği ileri sürülmüştür (17). Sepsisli ve yoğun bakıma alınmış köpeklerde serum Vit-D konsantrasyonunun sağlıklı köpeklerle karşılaştırıldığı bir çalışmada hasta olan köpeklerde önemli bir oranda kan Vit-D düzeyinin düşük olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda da kritik olarak hasta olan köpeklerde sağ kalma durumunu belirlemek için Vit-D konsantrasyon düzeyinin belirlenmesinin prognostik açıdan önemli olduğu sonucuna varılmıştır (18). Erdogan ve ark. (19) kanin leishmaniasisli köpeklerde koagülasyon profili ve Vit-D düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında leishmaniasisli köpeklerde Vit-D seviyesinin önemli bir oranda düştüğünü ifade etmişlerdir.

### 4. Vitamin E

Antioksidan bir vitamin olan vitamin E (Vit-E) diğer bir adıyla  $\alpha$ -tokoferol olarak isimlendirilmektedir. Tokoferol dört farklı formda (alfa, beta, gama, delta) bulunmaktadır ancak  $\alpha$ -tokoferol biyolojik olarak en aktif formudur (20). Vit-E reaktif oksijen ve lipid hidroperoksitleri etkili bir şekilde nötralize eden yağda çözünen bir vitamindir (21). Vit-E'nin bu özelliği sayesinde yangısal ve alerjik hastalıklarda yararlı sonuçlar verebileceği ifade edilmiştir (22). Vit-E'nin etkisiyle makrofajların fagositik aktivitesi artmakta ve prostaglandin E2'nin sentezi ise azalmaktadır. Makrofajların uyarılmasıyla interlökin-1 (IL-1), IL-2 ve T lenfosit proliferasyonunun artması sonucu immün sistem aktive olmaktadır (23). Afzal ve ark. (24) *Brusella abortus* ve Clostridial toksoid bir aşı ile birlikte adjuvant olarak Vit-E verilen koyunlarda sadece aşı uygulanan koyunlara göre daha fazla koruyuculuğun sağlandığını rapor etmişlerdir. *Taenia hydatigena* etkenine karşı aşılardan köpeklerde immün cevap üzerine yapılan bir araştırmada en iyi immün yanıtın Vit-E ve selenyum kombinasyonu olan grupta elde edildiği bildirilmiştir. Vit-E uygulanan köpeklerde kontrol ve uygulama yapılmayan gruptaki köpeklere göre daha yüksek bir koruma ve IgG konsantrasyonunun elde edildiği ifade edilmiştir (25). Tavuklar üzerinde Vit-E'nin büyüme performansı, et kalitesi ve bağışıklık sistemi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Vit-E'nin etkisiyle total Ig seviyelerinin arttığı ifade edilmiştir (26). DL- $\alpha$ -tokoferol asetat ile tedavi edilmeyen ve 125, 250 ve 500 IU tokoferol asetat ile takviye edilen buzağılarda *Pasteurella multocida* aşısı uygulandıktan sonra buzağılardan immün cevabının araştırıldığı çalışmada yüksek konsantrasyonda Vit-E uygulanan gruplarda aşya karşı humoral immün cevabın daha yüksek olduğu belirtilmiştir (27).

### 5. Selenyum

Glutasyon peroksidaz enziminin gerekli bir bileşeni olan selenyumun antioksidan sistemde önemli rolü bulunmaktadır (28). Selenyum eksikliğinde hem IgG hem de T lenfosit fonksiyonları bozulabileceği için hayvanların hastalıklara karşı direnci azalmaktadır (29). Beyaz kas

hastalığı denilen (musküler distrofi) hastalık selenyum ve vit-E eksikliğine sahip olan doğumdan itibaren 3 aylık yaş aralığındaki buzağular, kuzular, oğlak ve civcivlerde görülebilmektedir (30). Selenyum eksikliğinde T lenfositlerin hücre membranları lipid yapıları içerdiği için B lenfositlere göre daha fazla oksidatif strese etkilenmeye eğilimlidir (29). Selenyum takviyesi yapılan ve destekleme tedavisi yapılmayan ineklerden doğan buzağular üzerinde yapılan bir çalışmada deneysel enfeksiyon modeli olarak *Pasteurella hemolytica* uygulanmasından sonra *Pasteurella hemolytica* titresinin yeterli bir şekilde selenyum alan ineklerden doğan buzağularda daha düşük seyrettiği belirtilmiştir (31). Keçilerde pasif immunité üzerine selenyumun etkisinin araştırıldığı bir çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hem keçilerde hem de yavrularında IgG değerleri açısından anlamlı bir farklılık oluşmamıştır. Ancak bu çalışmada selenyum takviyesi yapılan keçilerden doğan yavrularda kontrol grubundaki keçilerden doğan yavrulara göre total lökosit, nötrofil ve lenfosit sayılarının doğum zamanı ve 1 haftalık yaşta daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda da yavru keçilerde selenyumun 1 haftalık yaşa kadar bağışıklık sistemini uyardığını, ancak yetişkin keçiler üzerinde ise immunité üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (32).

## 6. Vitamin A ve beta Karoten

beta Karoten ( $\beta$  karoten) Vitamin A (Vit-A)'nın öncül formudur.  $\beta$  karotenin immün fonksiyonları etkileyebildiği gösterilmiştir (33). Vit-A eksikliğine sahip hayvanlarda paraziter enfestasyonlar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar karşısında duyarlılığın arttığı belirtilmiştir (34). Karotinoidler fagositozis durumunda üretilen oksidatif hasardan nötrofil ve makrofajları koruyarak nonspesifik immün fonksiyonlarda önemli bir rol oynarlar (35). Korbontetraklorür (CCl<sub>4</sub>) verilen ratlarda karotinoidlerin antioksidan, karaciğer koruyucu ve immünstimülan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında karoten verilen grupta karaciğer enzim seviyelerinin (GGT, ALT, AST) önemli bir oranda düştüğü, IgG seviyelerinin ise yükseldiği bildirilmiştir. CCl<sub>4</sub> verilen gruptaki ratların histopatolojik incelemesinde karaciğerde yangısal infiltrasyon, nekrozis ve fibrozis şekillenmişken karoten takviyesi yapılmış ratlarda ise histopatolojik bulguların daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır (36). Michal ve ark. (37) tarafından periparturient dönemdeki sütüçü sığırlarda kan ve meme dokusu lökosit fonksiyonları, retensiyon sekondunaryum ve metritis üzerine  $\beta$  karotenin etkisinin araştırıldığı çalışmada buzağılama döneminden 4 hafta önce  $\beta$  karoten alan grupta kontrol grubuna göre daha düşük retensiyon ve metritis oranının şekillendiği belirtilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada  $\beta$  karoten alan grupta nötrofillerin fagositik aktivitesinin arttığı rapor edilmiştir. Gonobiyotik domuzlar üzerinde insan rotavirüsün deneysel

olarak verilmesi sonucunda edinilmiş T ve B lenfosit cevabı üzerine Vit-A'nın etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Vit-A seviyeleri yeterli olan domuzlar ile karşılaştırıldığında Vit-A eksikliğine sahip domuzlarda daha yüksek interferon-alfa ve interleükin-12 (IL-12), daha düşük IL-10 seviyelerine sahip oldukları belirtilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada Vit-A eksikliğine sahip domuzlarda daha yüksek bir ishal skorlaması, daha düşük immünglobulin A (IgA) ve IgG seviyelerinin şekillendiği bildirilmiştir (38).

## 7. Ekinezya

*Echinacea purpurea* papatyagiller ailesine ait bir bitki türüdür ve onun immünstimülan özelliğinden dolayı dünya çapında bolca kullanılmaktadır. Tek başına ya da diğer immünstimülan bileşiklerle birlikte soğuk algınlığı, öksürük, bronşitis, üst solunum yolu enfeksiyonları, kronik viral hastalıkların tedavisi, deri hastalıkları ve immün sistem disfonksiyonlarında geniş bir kullanım alanına sahiptir (39). Ekinezyanın antiinflamatuar özelliğinin yanısıra doğal öldürücü hücreler ve makrofajlar tarafından sitokin sentezini artırıcı etkisi bulunmaktadır. Ekinezyanın B lenfosit cevabı ve nötrofil aktivitesi üzerine artırıcı bir özelliği bulunmaktadır (40). Ismael ve ark. (41) şap aşısı sonrası antikör cevabı üzerine ekinezyanın etkisini araştırdıkları çalışmada aşı ile birlikte ekinezya uygulanan grupta sadece aşı uygulanan gruba göre daha yüksek antikör titresinin şekillendiğini belirtmişlerdir. Kanin parvovirüs (CPV) ve kanin distemper virüse (CDV) karşı aşılama köpekler üzerinde bu hastalık etkenlerine karşı koruyuculuğu artırmak için *Echinacea Purpurea*'nın etkisinin araştırıldığı çalışmada 21 gün süre için çeşitli dozlarda (0.1 g/kg, 0.2 g/kg, 0.4 g/kg ve 0.8 g/kg) *Echinacea Purpurea* uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda 0.8 g/kg dozda *Echinacea purpurea* alan grupta aşıya karşı en yüksek antikör titresinin şekillendiği, CPV ve CDV virüsüne karşı immün sistemi artırmada *Echinacea Purpurea*'nın immünstimülan olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (42). Ziraibi ırkı keçilerde *Echinacea purpurea* ekstratının meme sağlığı ve immün sistem üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada günde 1 kez 2 hafta süreyle oral yolla *Echinacea purpurea*'nın verilmesi sonucunda meme sağlığının korunduğu, süt veriminin arttığı ve immün sistemin aktive olduğu bildirilmiştir (43).

## 8. Çinko

Çinkonun (Zn) immünmodülatör özelliği ilk kez Brazão ve ark. (44) tarafından Zn'nin hücre proliferasyonu, DNA metabolizması ve onarımı, oksidatif koruma ve hücresel sinyaldeki rolü belirlenerek gösterilmiştir. Zn eksikliği ile lökositlerin fagositik aktivitesi azalmakta ve T lenfosit ilişkili hücresel immün cevap bozulmaktadır (45). Abdullah ve Başbuğan koyunlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada şap aşısıyla birlikte çinko verilen grupta IgG, immünglobulin M (IgM), IgA ve immünglobulin E seviyelerinin yükseldiğini

bildirmişlerdir (46). Koyunlarda Ig'ler üzerine enterotoksemi aşısıyla birlikte Zn ve farklı immünstimulanların etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Zn'nin etkisiyle IgG seviyesinin arttığı bildirilmiştir. Bu araştırmanın sonucunda enterotoksemi aşısıyla birlikte Zn'nin kullanılmasının humoral immün sistemi aktive etmesi sonucunda IgG düzeylerinin arttığı belirtilmiştir (47). McFadden ve ark. (48) kanin atopik dermatitisli köpeklerde çinko içeren takviyelerle birlikte glikokortikoid veya siklosporin gibi allerji tedavisinin uygulandığı köpeklerle çinko takviyesi yapılmamış köpekler karşılaştırıldığında çinko tedavisi alanlarda klinik bulguların daha hızlı bir şekilde iyileştiğini bildirmişlerdir.

### 9. Levamizol

Levamizol (LMS), Thienpont ve ark. (49) tarafından sentetik bir antihelmintik olan tetramizolün levorotatör formu olarak ilk kez tanımlanmıştır. LMS immünmodulator, antikanserijen ilaçları destekleme, deri hastalıklarının tedavisi ve hayvanlarda kilo almayı sağladığı için birçok alanda kullanılmıştır (50). LMS, hücre temelli immün tepkiye neden olmakta, normal ve deprese olmuş immün sistemleri uyarmaktadır. Bu nedenle, LMS hem immüno-regulator hem de immünstimulan olarak tanımlanmaktadır (51).

Bir hipoteze göre immünmodulator olarak LMS'nin etki şeklinin tip 1 sitokinlerin ortaya çıkması aracılığıyla hücre temelli immün sistemin artırılmasıdır (52). Undiandeye ve ark. (53) Küçük Ruminant Vebası (PPR) aşısı uygulanan keçilere aşı ile birlikte LMS uygulamasının immün sistem üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada sadece aşı uygulanan hayvanlara kıyasla aşı ile birlikte LMS uygulanan keçilerde daha uzun bir immünite sağlandığı sonucuna varmışlardır. Mandalarda şap hastalığına karşı LMS'nin immünstimulan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada şap aşısı uygulanmadan 1 hafta önce LMS uygulanan grup ile karşılaştırıldığında şap aşısı ile eş zamanlı olarak LMS uygulanan grupta daha yüksek antikor titresinin elde edildiği gösterilmiştir (54). Koyunlar üzerinde çeşitli immünstimulanların etkisinin araştırdığı bir tez çalışmasında PPR aşısıyla birlikte 5 mg/kg dozda 4 gün süreyle LMS'nin uygulanmasıyla hem IgG hem de IgM değerlerinde anlamlı farklılıkların şekillendiği belirtilmiş ve LMS'nin belirtilen dozda immün sistemi aktive edebileceği ifade edilmiştir (55).

### 10. İnaktif *Parapoxvirus ovis*

Orf hastalığı genellikle tehlikesiz ve kendini sınırlandıran, başlıca hem koyun ve keçileri hem de çeşitli ruminantları ve memelileri etkileyen dünya çapında en fazla yayılım gösteren viral hastalıklardan birisidir. Hastalık etkeni olan orf virüsü, sporadik olarak diğer türlerde de çapraz enfeksiyon kabiliyetinde olan, zoonotik karaktere sahip parapoxvirus genusunun bir üyesidir (56).

İnaktif *Parapoxvirus ovis* (iPPVO) akut ve kronik viral enfeksiyonlu hayvanlarda antiviral aktivite gösterir. Orf virüsünün koruyucu etkileri, IL-12, interlökin-18 ve IFN- $\gamma$ 'nin salınımı sonucuyla Th1 ile biten bağışıklık tepkisinin uyarılması olarak tanımlanmaktadır (57). Horohov ve ark. (58) üç doz iPPVO ile tedavi edilen atlarda ilk dozun uygulanmasından 24 saat sonra interferon ekspresyonunda bir artış şekillendiğini ve daha sonra ise düşüş yaşandığını, iPPVO'nun in vitro interferon üretimini uyardığını ve daha sonra artan sitokin ekspresyonun iPPVO'nun immünmodulator aktivitesinden dolayı şekillendiğini belirtmişlerdir.

Turk ve ark. (59) sığır papillomatizi üzerinde yaptıkları bir çalışmada otojen bir aşı ile birlikte iPPVO kullanımının daha erken bir şekilde papillom lezyonlarını azalttığını ifade etmişlerdir. Ons ve ark. (60) tarafından atlarda *Streptococcus equi* ve *Herpesvirus tip 1* karşısında iPPVO'nun immünmodulator aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında iPPVO uygulanan grupta klinik olarak hastalık bulgularının daha hızlı bir şekilde iyileştiğini ve immünmodulator olarak iPPVO kullanımının güvenli olduğunu ifade etmişlerdir. Pekmezci ve ark. (61) tarafından kanin generalize demodikozisin tedavisinde iPPVO ile birlikte amitrazın etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada sadece amitraz uygulanan gruba göre lenfosit sayılarının iPPVO+ amitraz uygulanan grupta daha yüksek olduğu diğer hemogram verilerinde iki grup arasında anlamlı bir farklılığın oluşmadığı belirtilmiştir. C-Reaktif Protein ve Serum amiloid A değerlerinin iPPVO+ amitraz uygulanan grupta daha düşük olduğu ve iyileşmenin daha erken bir dönemde başladığı ifade edilmiştir. Feline lösemili kediler üzerinde iPPVO'nun etkinliğinin araştırıldığı çalışmada ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılığın oluşmadığı ve iyileşme oranında herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (62).

### 11. *Corynebacterium cutis* lizatı

*Corynebacterium cutis* lizatı (CCL) makrofajlar tarafından sindirildikten sonra, sitokin sentezi tetiklenir. Sitokin saçılımını takiben lenfokin sentezi lenfositlerin aktivasyonu tarafından teşvik edilir (63). CCL'nin uygulanması makrofajlar tarafından tümör nekrozis faktör alfa, IL-1 ve interlökin-6'nın sekresyonunu uyarmaktadır ve sekonder lenfosit fonksiyonlarını etkileyerek lenfokin, IL-2 ve IFN- $\gamma$  salınımına neden olarak immün sistem aktive olmaktadır (64).

Koyunlar üzerinde yapılan bir çalışmada PPR aşısı ile birlikte CCL uygulanmasının sitokinlerde önemli değişimlere neden olabileceği ve PPR aşısının etkisini güçlendirebileceği belirtilmiştir (65). Subklinik mastitisli sığırlarda CCL'nin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada mikrobiyel büyüme oranı ve somatik hücre sayılarının

artmasına rağmen sütteki IgG düzeyinde uygulama sonrası önemli oranda arttığı ifade edilmiştir. Ayrıca çalışmada subklinik mastitiste destekleyici tedavi olarak CCL kullanımının önerilebileceği sonucuna varılmıştır (66). Buzağı ishallerine karşı aşılama gebe düvelerde CCL'nin kolostrum IgG düzeylerine etkisinin araştırıldığı tez çalışmasında 1. grup kontrol grubu, 2. grup inaktif rota, corona ve enteropatojenik *E. coli*'nin 3 serovarını içeren trivalan bir aşının (Kolibin RC Neo®, Interhas-Türkiye) uygulandığı grup, 3. grup ise bu aşı ile birlikte CCL (Ultra-corn® Inj. Susp. Virbac-Fransa) uygulaması yapılan grup olarak ayrılmıştır. Aşıyla birlikte CCL uygulanan grupta hem serum IgG düzeylerinin hem de kolostumdaki IgG düzeylerinin grup 1 ve 2'ye göre daha yüksek seviyelerde seyrettiği rapor edilmiştir (67).

## 12. Sonuç

Veteriner hekimlik alanında özellikle bakteriyel hastalıklara karşı direncin şekillenmesi ve viral hastalıklar karşısında da antiviral ilaçların bazı yan etkilerinden dolayı immün sistem aktivatörlerinin kullanımı kaçınılmaz bir durumdur. İmmünstimulanlar immün sistemi daha çok spesifik olmayan bir şekilde artırmalarına rağmen tedavinin etkisini artırdıklarından ve ayrıca hastalığın süresini kısalttıklarından dolayı veteriner hekimlik alanında önemli bir rol üstlenmektedirler. Veteriner hekimlikte aşılarla birlikte kullanılabilirler gibi antibiyotik, antiviral ya da antiparazit bir ajanın yanında kombine tedavi şeklinde de kullanılabilirler. Veteriner hekimlik alanında verim ve bağışıklık artırıcı, stres azaltıcı, reproduktif faydaları ve daha birçok özelliğinden yararlanan immünstimulantörlerin kullanım alanı ve bu maddelere karşı olan ilgi her geçen gün daha da fazla artmaktadır.

## Kaynaklar

1. Aboughe-Angone S, Nguema-Ona E, Boudjeko T, Driouich A. Plant cell wall polysaccharides: immunomodulators of the immune system and source of natural fibers. *Currents Topics in Phytochemistry* 2012; 1: 1-16.
2. Eid G, Zaghoul WA, Awaad AHH, Bastamy MA, Michael A. Role of *Corynebacterium cutis* as an immune stimulant on the immune response of chickens against fowl pox virus. *Veterinary Medical Journal* 1995; 43: 219-229.
3. Shahbazi S, Bolhassani A. Immunostimulants: Types and Functions. *Journal of Medical Microbiology and Infectious Diseases* 2016; 4: 45-51.
4. Galeotti M. Some aspects of the application of immunostimulants and a critical review of methods for their evaluation. *Journal of Applied Ichthyology* 1998; 14: 189-199.
5. Padilla L, Matsui T, Ikeda S, Kitagawa M, Yano H. The effect of vitamin C supplementation on plasma concentration and urinary excretion of vitamin C in cattle. *Journal of Animal Science* 2007; 85: 3367-3370. doi: 10.2527/jas.2007-0060.
6. Egbenwiyi TN, Nwaosu SC, Salami HA. Haematological values of apparently healthy sheep and goats as influenced by age and sex in arid zone of Nigeria. *African Journal of Biomedical Research* 2000; 3: 109-115.

7. Wolf G. Uptake of ascorbic acid by human neutrophils. *Nutrition Reviews* 1993; 51: 337-338. doi: 10.1111/j.1753-4887.1993.tb03760.x.
8. Goetzl EJ, Wasserman SI, Gigli I, Austen KF. Enhancement of random migration and chemotactic response of human leukocytes by ascorbic acid. *The Journal of Clinical Investigation* 1974; 53: 813-818. doi: 10.1172/JCI107620.
9. Siegel BV. Enhancement of interferon production by poly(rI)-poly(rC) in mouse cell cultures by ascorbic acid. *Nature* 1975; 254: 531-532. doi: 10.1038/254531a0.
10. Bulger EM, Garcia I, Maier RV. Intracellular antioxidant activity is necessary to modulate the macrophage response to endotoxin. *Shock* 2002; 18: 58-63. doi: 10.1097/00024382-200207000-00011.
11. Pardue SL, Thaxton JP. Evidence for amelioration of steroid-mediated immunosuppression by ascorbic acid. *Poultry Science* 1984; 63: 1262-1268. doi: 10.3382/ps.0631262.
12. Rizk MA, Abdalla AA, El-Sayed SAES. Evaluation of Ascorbic Acid in Combination of Ivermectin in Augmentation the Recovery from Juvenile Generalized Demodicosis in Dogs: A Randomized Clinical Trial. *PSM Veterinary Research* 2017; 2: 14-21.
13. Naresh R, Dwivedi SK, Swarup D, Patra RC. Evaluation of Ascorbic Acid Treatment in Clinical and Subclinical Mastitis of Indian Dairy Cows. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 2002; 15: 905-911.
14. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature clinical practice Rheumatology* 2008; 4: 404-412. doi: 10.1038/ncprheum0855.
15. Nelson CD, Reinhardt TA, Lippolis JD, Sacco RE, Nonnecke BJ. Vitamin D signaling in the bovine immune system: a model for understanding human vitamin D requirements. *Nutrients* 2012; 4: 181-196. doi: 10.3390/nu4030181.
16. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Receptor in the Immune System. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2000; 374: 334-338. doi: 10.1006/abbi.1999.1605.
17. Reinhardt TA, Stabel JR, Goff JP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhances milk antibody titers to *Escherichia coli* J5 vaccine. *Journal of Dairy Science* 1999; 82: 1904-1909. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(99)75425-1.
18. Jaffey JA, Backus RC, McDaniel KM, DeClue AE. Serum vitamin D concentrations in hospitalized critically ill dogs. *PLoS One* 2018; 13: e0194062. doi: 10.1371/journal.pone.0194062.
19. Erdogan H, Ural K, Pasa S. Relationship between mean platelet volume, low-grade systemic coagulation and Vitamin D deficiency in canine visceral leishmaniasis. *Medycyna Weterinarna* 2019; 75:493-496. doi: https://doi.org/10.21521/mw.6252.
20. Rimbach G, Fischer A, Pallauf J, Virgili F. Vitamin E and selenium effects on differential gene expression. In *The antioxidant vitamins C and E. Proceedings of a symposium held at the 2002 World Congress of the Oxygen Club of California*. March, 6-9, 2002; California-USA.
21. Hidirolou N, Cave N, Atwall AS, Farnworth ER, McDowell LR. Comparative vitamin E requirements and metabolism in livestock. *Annales de Recherches Veterinaires* 1992; 23: 337-359.
22. Zingg JM. Vitamin E and mast cells. *Vitamins & Hormones* 2007; 76: 393-418. doi: 10.1016/S0083-6729(07)76015-6.
23. Moriguchi S, Miwa H, Okamura M, Maekawa K, Kishino Y, et al. Vitamin E is an important factor in T cell differentiation in thymus of F344 rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 1993; 39: 451-463. doi: 10.3177/jnsv.39.451.

24. Afzal M, Tengerdy RP, Ellis RP, Kimberling CV, Morris CJ. Protection of rams against epididymitis by a Brucella ovis-vitamin E adjuvant vaccine. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1984; 7: 293-304. doi: 10.1016/0165-2427(84)90087-4.
25. Kandil OM, Abou-Zeina HA. Effect of parenteral vitamin E and selenium supplementation on immune status of dogs vaccinated with subunit and somatic antigens against *Taenia hydatigena*. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology* 2005; 35: 537-550.
26. Pompeu MA, Cavalcanti LFL, Torala FLB. Effect of vitamin E supplementation on growth performance, meat quality, and immune response of male broiler chickens: a meta-analysis. *Livestock Science* 2018; 208: 5-13. doi: 10.1016/j.livsci.2017.11.021.
27. Samanta AK, Dass RS, Rawat M, Mishra SC, Mehra UR. Effect of dietary vitamin E supplementation on serum  $\alpha$ -Tocopherol and immune status of crossbred calves. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 2006; 19: 500-506.
28. Mustacich D, Powis G. Thioredoxin reductase. *Biochemistry Journal* 2000; 346: 1-8. doi: 10.1042/bj3460001.
29. Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. Selenium in the immune system. *The Journal of Nutrition* 2003; 133: 1457S- 1459S. doi: 10.1093/jn/133.5.1457S.
30. Beytut E, Karatas F, Beytut E. Lambs with white muscle disease and selenium content of soil and meadow hay in the region of Kars, Turkey. *Veterinary Journal* 2002; 163: 214-217. doi: 10.1053/tvj.2001.0652.
31. Stabel JR, Spears JW, Brown TT, Brake J. Selenium effects on glutathione peroxidase and the immune response of stressed calves challenged with *Pasteurella hemolytica*. *Journal of Animal Science* 1989; 67:557-564. doi: 10.2527/jas1989.672557x.
32. Kachuee R, Moeini M, Sourji M. Effects of organic and inorganic selenium supplementation during late pregnancy on colostrum and serum Se status, performance and passive immunity in Merghoz goats. *Animal Production Science* 2013; 54: 1016-1022. doi: 10.1071/AN13150.
33. Spears JW. Micronutrients and immune function in cattle. *Proceedings of the Nutrition Society* 2000; 59: 587-594. doi: 10.1017/s0029665100000835.
34. Chew BP. Immune function: relationship of nutrition and disease control. Vitamin A and beta-carotene on host defense. *Journal of Dairy Science* 1987; 70: 2732-2743. doi: 10.3168/jds.s0022-0302(87)80346-6.
35. Weitberg AB, Weitzman SA, Clark EP, Stossel TP. Effects of antioxidants on oxidant-induced sister chromatid exchange formation. *The Journal of Clinical Investigation* 1985; 75: 1835-1841. doi: 10.1172/JCI111897.
36. Omara EA, Nada SA, Zahran HG. Antioxidant, hepatoprotective and immuno-stimulant effects of nutraceutical compounds from carotenoid origin in rat treated with carbon tetrachloride. *The Egyptian Journal of Hospital Medicin* 2009; 35: 295 - 308.
37. Michal JJ, Heirman LR, Wong TS, Chew BP, Frigg M, et al. Modulatory effects of dietary beta-carotene on blood and mammary leukocyte function in periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science* 1994; 77: 1408-1421. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(94)77079-X.
38. Chattha KS, Kandasamy S, Vlasova AN, Saif LJ. Vitamin A deficiency impairs adaptive B and T cell responses to a prototype monovalent attenuated human rotavirus vaccine and virulent human rotavirus challenge in a gnotobiotic piglet model. *PLoS One* 2013; 8: e82966. doi: 10.1371/journal.pone.0082966.
39. Cen G, Luo P, Gao Y. Progress in Pharmacological Effects of Echinacea. *Journal Drugs and Clinical* 2010; 25:15-18. (In Chinese)
40. Uluisik D, Keskin E. Effects of ginseng and echinacea on cytokine mRNA expression in rats. *The Scientific World Journal* 2012; 2012: 942025. doi: 10.1100/2012/942025.
41. Ismael AB, El-Nabtity SM, Aly AA. Dramatic improvement in the efficacy of Foot and Mouth disease vaccines by co-administration of echinacea. *Veterinary Medical Journal Giza* 2009; 57: 1.
42. Guan Y, Chen J, Zhou S, Liu C, Guo S, et al. A randomized and controlled study of the effect of Echinacea Purpurea on canine Parvovirus and Distemper virus antibody levels in dogs. *American Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine* 2018; 13: 13-18.
43. Doaa FT, El-Saied UM, Sallam AA, El-Baz AM, Hussein AM. Effect of using Echinacea extract as immuno-stimulating additive on milk yield traits, immunity and udder health of Zaraibi goats. *Egyptian Journal of Sheep and Goat Sciences* 2009; 4: 33-53.
44. Brazao V, Filipin MDV, Santello FH, Azevedo AP, Toldo MPA, et al. Immunomodulatory properties and anti-apoptotic effects of zinc and melatonin in an experimental model of chronic Chagas disease. *Immunobiology* 2015; 220: 626-633. doi: 10.1016/j.imbio.2014.11.018.
45. Rosenkranz E, Maywald M, Hilgers RD, Brieger A, Clamer T, et al. Induction of regulatory T cells in Th1-/Th17-driven experimental autoimmune encephalomyelitis by zinc administration. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2016; 29: 116-123. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.11.010.
46. Abdullah KM, Basbugan Y. The effect of used immunostimulating drugs with FMD vaccine on immunoglobulins in sheep. *Van Veterinary Journal* 2020; 31: 15-21. doi: 10.36483/vanvetj.547457.
47. Rashid BM, Yuksek N. The Effects of Immunostimulants (Zinc, Levamisole, Vitamin AD3E) Use together with Enterotoxaemia vaccine on immunoglobulins in sheep. *Turkish Journal of Veterinary Research* 2019; 3: 57-65.
48. McFadden RA, Heinrich NA, Haarstad AC, Tomlinson DJ. A double-blinded, randomized, controlled, crossover evaluation of a zinc methionine supplement as an adjunctive treatment for canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology* 2017; 28: 569-e138. doi: 10.1111/vde.12466.
49. Thienpont D, Vanparijs OF, Raeymaekers AH, Vandenberg J, Demoen JA, et al. Tetramisole (R 8299), a new, potent broad spectrum anthelmintic. *Nature* 1966; 209: 1084-1086. doi: 10.1038/2091084a0.
50. Chadwick RG, Jain S, Cohen BJ, Scott GM, Thomas HC, et al. Levamisole therapy for HBsAg-positive chronic liver disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1980; 15: 973-978. doi: 10.3109/00365528009181800.
51. Spector S, Munjal I, Schmidt DE. Effects of the immunostimulant, levamisole, on opiate withdrawal and levels of endogenous opiate alkaloids and monoamine neurotransmitters in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19: 417-427. doi: 10.1016/S0893-133X(98)00034-7.
52. Szeto CC, Gillespie KM, Mathieson PW. Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance in the immune response of experimentally malnourished rats. *Immunology* 2000; 100: 217-224. doi: 10.1046/j.1365-2567.2000.00042.x.
53. Undiandeye UJ, Oderinde BS, El-Yuguda A, Baba SS. Immunostimulatory effect of levamisole on the immune response of goats to peste des petits ruminants (PPR) vaccination. *World Journal of Vaccines* 2014; 4: 88-95. doi: 10.4236/wjv.2014.42011.

54. El-shahedy M, Fatah SA, Salem S, Gamal M. Immunostimulant activity of levamisole to polyvalent FMD vaccine in buffaloes. *Suez Canal Veterinary Medical Journal* 2015; 20: 449-461. doi: 10.21608/scvmj.2015.64651.
55. Aydın O. Küçük ruminant vebası (PPR) aşısı uygulanan morkaraman ırkı koyunlarda vitamin C, vitamin D, levamisol, parapoxvirüs ovis ve corynebacterium cutis lizatının immun sistem üzerine etkilerinin araştırılması, Doktora tezi, Atatürk Üniv Sağ Bil Ens, Erzurum 2020; s. 127. (thesis in Turkish with an English abstract).
56. Wang R, Luo S. Orf virus: a new class of immunotherapy drugs. Vlachakis D. eds. In: *Systems Biology*. IntechOpen, 2018; pp.45.
57. Friebe A, Siegling A, Friederichs S, Volk HD, Weber O. Immunomodulatory effects of inactivated parapoxvirus ovis (ORF virus) on human peripheral immune cells: induction of cytokine secretion in monocytes and Th1-like cells. *Journal of Virology* 2004; 78: 9400-9411. doi: 10.1128/JVI.78.17.9400-9411.2004.
58. Horohov DW, Breathnach CC, Sturgill TL, Rashid C, Stiltner JL, et al. In vitro and in vivo modulation of the equine immune response by parapoxvirus ovis. *Equine Veterinary Journal* 2008; 40: 468-472. doi: 10.2746/042516408X322111.
59. Turk N, Župančić Ž, Starešina V, Kovač S, Babić T, et al. Severe bovine papillomatosis: detection of bovine papillomavirus in tumour tissue and efficacy of treatment using autogenous vaccine and paramunity inducer. *Veterinarski Arhiv* 2005; 75:391-397.
60. Ons E, Van Brussel L, Lane S, King V, Cullinane A, et al. Efficacy of a Parapoxvirus ovis-based immunomodulator against equine herpesvirus type 1 and Streptococcus equi equi infections in horses. *Veterinary Microbiology* 2014; 173: 232-240. doi: 10.1016/j.vetmic.2014.07.015.
61. Pekmezci D, Pekmezci GZ, Guzel M, Cenesiz S, Gurler AT, et al. Efficacy of amitraz plus inactivated parapoxvirus ovis in the treatment of canine generalised demodicosis. *Veterinary Record* 2014; 174: 556. doi: 10.1136/vr.102226.
62. Hartmann K, Block A, Ferk G, Vollmar A, Goldberg M, et al. Treatment of feline leukemia virus-infected cats with paramunity inducer. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 1998; 65 :267-275. doi: 10.1016/s0165-2427(98)00161-5.
63. Shalaby MA, Saleh SM, el-Atrash S, Sami AM, el-Sanousi AA et al. Application of Corynebacterium cutis lysate as an immune stimulant in cattle. *Molecular Biotherapy* 1992; 4: 147-150.
64. Yılmaz O, Kasıkcı G. Factors affecting colostrum quality of ewes and immunostimulation. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* 2013; 37:390-394. doi: 10.3906/vet-1210-33.
65. Dik B, Dik I, Bahçivan E, Avcı O. *Corynebacterium cutis* lysate treatment can increase the efficacies of PPR vaccine. *Journal of Interferon Cytokine Research* 2016; 36: 599-606. doi: 10.1089/jir.2016.0035.
66. Saat N, Yüksel M, Toraman ZA, Risvanli A. The efficiency of Corynebacterium cutis lysate in cows with subclinical mastitis. *Research Opinions in Animal and Veterinary Sciences* 2016; 6: 108-110.
67. Calık H. Buzağı ishallerine karşı aşılanan gebe düvelerde corynebacterium cutis lizatı'nın kolostrum immunglobulin G düzeylerine etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniv Sağ Bil Ens, Kayseri 2016; s. 24. (thesis in Turkish with an English abstract).