



## Bitkisel Orjinli İmmunomodulatorler ve Hayvan Sağlığında Kullanım Olanakları

Kerim Emre YANAR<sup>1</sup>, Mustafa Sinan AKTAŞ<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Klinik Bilimler Bölümü, Veteriner Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, Türkiye

✉: emre.yanar@atauni.edu.tr,  0000-0001-7302-7077,  0000-0002-7206-5757

Geliş (Received): 12.02.2021

Düzeltilme (Revision): 27.03.2021

Kabul (Accepted): 31.03.2021

### ÖZ

İmmunomodulatorler, bağışıklık sistemini etkileyerek immun sistem üzerinde uyarıcı veya baskılayıcı etki gösteren veya bu sistem üzerinde regüle edici özelliklere sahip maddeler olarak tanımlanmaktadır. Bu maddeler arasında, bakteri ve bakteriyel ürünler, bitkisel immünomodulatorler, hayvansal ekstraktlar, aşılarda, kompleks karbohidratlar, besinsel faktörler, sitokinler ve sentetik bir kısım kimyasal bileşikler sayılabilir. Doğada aynı zamanda immünomodulator etkili birçok bitki de bulunmaktadır. Bu derleme çalışmasında, immünomodulator etkili bitkiler, bunların içerdikleri etkin maddeler ile bu maddelerin etki şekilleri detaylı olarak incelenmiştir. Çalışmanın amacı, söz konusu bitkisel immünomodulatorlerin pet hayvanlarının, ruminantların ve atların tedavilerinde kullanım olanaklarının araştırılmasıdır.

**Anahtar Kelimeler:** İmmunomodulator, immun sistem, tıbbi bitkiler, immünsupresif, hayvan sağlığı

### Herbal Immunomodulators and Possibilities for Use on Animal Health

#### ABSTRACT

Immunomodulators are defined as substances that stimulate or suppress the immune system by affecting the immune system, or have regulatory properties on this system. These substances include some bacterial and bacterial products, plant-derived immunomodulators, animal extracts, vaccines, complex carbohydrates, nutritional factors, cytokines and some synthetic chemical compounds. In nature, there are also many plants with immunomodulatory effects. In this review study, plants with immunomodulatory effects, their active ingredients and their mode of action were examined in detail. In addition, results of the studies regarding with possibilities of using these herbal immunomodulators in the treatment of pet animals, ruminants as well as horses were evaluated.

**Keywords:** Animal health, Immunomodulator, immun system, immunosuppressive, medical plants

#### GİRİŞ

Son yıllarda birçok ülkede kaliteli, sağlıklı ve güvenilir hayvansal gıda tüketimi konusundaki tüketici hassasiyeti hızla artmaktadır. Uzun süreli kontrolsüz kullanılan başta antibiyotikler olmak üzere veteriner ilaçlarının hayvansal gıdalardaki kalıntıları, alerji, nefropati, antibiyotiğe dirençli bakterilerin insanlara transferi, normal bağırsak florasının bozulması, immünopatolojik etkiler, kanserojenite, mutajenlik, kemik iliği toksisitesi, üreme bozuklukları ve hepatotoksinite gibi çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir [1]. Bunların yanı sıra, antibiyotik kalıntıları, et ve süt ürünlerinde faydalı mikroorganizmaların gelişmesini önleyerek gıdaların işlenmesi sırasında önemli teknolojik sorunlara da sebep olmaktadır. Ayrıca et ve süt gibi ürünlerde biriken kimyasal toksik metabolitler de halk sağlığı açısından endişe yaratan diğer bir faktördür [2, 3]. Bu endişeler nedeniyle başta 1986 yılında İsveç'te ve daha sonra Avrupa'da 2005 yılında antibiyotiklerin büyütmeye faktörü olarak kullanımı yasaklanmıştır. Avrupa'nın bu kararından sonra 1 Ocak 2006 yılında ülkemizde antibiyotiklerin hayvan yemlerinde büyütmeye faktörü olarak kullanılması yasaklanmıştır [4].

Artan dünya nüfusu ile birlikte, insanların neden olduğu aşırı kirlenme, organik dengelerin bozulması gibi birçok

olumsuz neden insanoğlunun geleceğini tehdit etmekte ve dünya canlıları için her geçen gün yaşanması zor bir hale gelmektedir [5]. Bu olumsuzlukların ortadan kaldırılması, hayvan, insan, toprak ve bitkilerden oluşan ekolojik dengenin korunması ve iyileştirilmesi için organik bitkisel üretim ve organik hayvan yetiştiriciliğinin yaygınlaştırılması ve özendirilmesi önemlidir [6]. Enerji içeriği yüksek olan konsantre yemlerle besleme sonucunda hayvanlarda tırnak hastalıkları, mastitis, yağlı karaciğer sendromu, asidozis, ketozis, idrar yolu taşları oluşumu gibi önemli sağlık sorunlarına neden olmaktadır [7].

Hayvanlarda normal fizyolojik aktivitelerin devamlılığı ve güçlü immun sistemin oluşturulabilmesi için hayvanların ihtiyaç duyduğu besin maddelerinin rasyon ile verilmesi gerekmektedir [8]. Bu amaçla, immun sistemin tepkime basamakları çeşitli ilaçlar ve ksenobiyotikler tarafından yönlendirilebilmektedir. İmmunomodulatorler spesifik immün sistemi pozitif veya negatif yönde etkilemektedir. Pozitif yöndeki immün yanıt güçlendirici, negatif yöndeki ise baskılayıcı etki yapmaktadır. Özellikle lenfositlerin çoğalması, farklılaşması ve olgunlaşması aşamaları immünomodulatorlere en duyarlı olan basamaklardır [9,10]. Ayrıca, immünomodulator maddeler antijen sunan hücreleri stimüle eder ve farklı sitokinlerin salgılanmasını da artırır [11]. Söz konusu

immünomodulatorler, malignant, enfeksiyöz ve immünolojik hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır [12]. Hastalıklarla mücadelede adjuvant olarak kullanılan çeşitli iz element ve vitaminler (Vit A, D, E ve Selenyum) dışında, mevcut olan aşuların etkinliğini artırmak için immünomodulatorlerin aşıyla eşzamanlı olarak kullanımları da yeni bir uygulama olarak ortaya çıkmaktadır [11]. Bu çalışmada, hayvanlarda kullanılan çeşitli immünomodulator etkili bitkiler ve bunların içerdikleri etken maddeler ve etki şekilleri hakkında ayrıntılı bilgilerin verilmesi amaçlanmıştır.

### İmmünomodulatorler

Pratikte immün sistemi uyarıcı immünstimulan terimi ile eş anlamlı olarak da kullanılan immünomodulatorler, bağışıklık sistemini etkileyerek immün sistem üzerinde uyarıcı veya baskılayıcı etki gösteren veya bu sistem üzerinde regüle edici özelliklere sahip maddeler olarak tanımlanmaktadır [13]. İmmünomodulatorler orijinlerine ve etki şekillerine göre bakteri ve bakteriyel ürünler, bitkisel kaynaklılar, hayvansal ekstraktlar, aşular, kompleks karbonhidratlar, besinsel faktörler, sitokinler, sentetik kimyasal bileşikler olarak sınıflandırılabilir gibi; patojenlere spesifik olanlar (patojen-spesifik) ve patojenlere spesifik olmayanlar (non-spesifik) olmak üzere de gruplandırılabilir [14, 15]. Patojen-spesifik immünomodulatorler tedaviden ziyade akut enfeksiyöz hastalıkları önlemek amacıyla yapılan kuduz ve suçiçeği aşuları haricindeki aşular ve antikör reaktiflerini içermektedir. Non-spesifik immünomodulatorler ise başlıca sitokinler, antimikrobiyal peptidler, bazı antimikrobiyal ilaçlar ve probiyotikleri kapsamaktadır [16]. Non-spesifik immünomodulatorler değişik hastalıklara karşı koruyucu ve sağaltım amacıyla kullanılan farklı orijinden bileşikler olup mikrobiyal, sentetik ve endojen kaynaklı olabilirler [12].

İmmünomodülasyon yoluyla, iç veya dış mikroplar veya diğer enfeksiyon ajanları tarafından saldırılara karşı organizmanın direnci artırılabilir; süt sığırlarında meme bezi veya yeni doğan ruminantlarda gastrointestinal sistem gibi hassas bölgelerde lokal koruyucu immün reaksiyonlar geliştirilebilir; mikroorganizmaların neden olduğu hastalıklara karşı güçlü ve uzun süreli bağışıklık tepkisi aktive edilebilir; neonatal dönemde ve genç hassas hayvanlarda spesifik ve spesifik olmayan bağışıklığın olgunlaşması hızlandırılabilir; stres ve çevre kirliliğinin immünespresif etkileri azaltılabilir; aşılama sonrası bağışıklık süresi ve seviyesinin yükseltilmesi sağlanabilir [15].

Enfeksiyonlara karşı yetersiz immün cevap bir takım nedenlere bağlı olarak şekillenmektedir. Bu nedenlerin başında enfeksiyonun bizzat kendisi olup, diğer nedenler arasında özellikle bazı virüs ve bakterilerin neden olduğu birçok enfeksiyonun bağışıklık sistemini baskılaması; hayvanlarda farklı nedenlerle ortaya çıkan stres; özellikle protein, vitamin A, vitamin E, selenyum vb. besin maddelerince yetersiz beslenme; hayvanın fizyolojik durumu (örneğin doğumu yaklaşan dişi

hayvanlarda bağışıklığın zayıflaması); hayvanın yaşı (özellikle çok genç ve yaşlı hayvanlarda bağışıklık baskılanmakta); kanser ve metabolik hastalıklar (koyunlarda gebelik toksemisi, sığırlarda yağlı karaciğer sendromu); yetersiz, günü geçmiş, uygun olmayan şartlarda depolanan ve usulüne uygun olmayan şekilde yapılan aşılama uygulamaları sayılabilir [17-19]. Zayıf bağışıklık sistemi ve yanıtlarına karşı antibiyotik direncinin geliştiği spesifik patojenler, yüksek mortalite oranlarına neden olabilmektedir [20].

İmmünomodulatorler, antimikrobiyal maddelere göre birçok avantajlı yönere sahiptir. İmmünomodulatorler doğrudan mikroorganizmaları etkilemediğinden, mikroorganizmalarda hızlı direnç gelişimine neden olmazlar. Ayrıca antimikrobiyal maddeler, immünespresif vakalarda genellikle etkisiz kalmaktadır. Bu durumda immünomodulatorler daha fazla önem kazanmaktadır [15]. Gallois ve Oswald [21] da antimikrobiyal maddelerin belli bir grup spesifik mikroorganizmalara (bakterilere) karşı olduğunu, buna karşılık immünomodulatorlerin bakteriyel, viral ve fungal ajanlara karşı geniş bir spektrum kapasitesine sahip olduğunu bildirmektedirler.

### İmmünomodulator Etkili Bitkiler

Birçok tıbbi bitkinin immünomodulator özelliğe sahip olduğu bilinmektedir [22]. Söz konusu bir takım yan etkileri (rumen atonisi, rumen mikrobiyal aktivitede azalma, gastro enteritis ve karaciğer hasarı vb.) bulunan ve sağlığı da olumsuz etkileyebilen sentetik orijinli immünomodulatorlerin yerine, son yıllarda daha sağlıklı, güvenilir ve uygun maliyetli bitkisel kaynaklı immünomodulatorlerin hayvan sağlığı alanında kullanımı daha popüler hale gelmiştir [12, 18, 24].

Bitkilerin immünomodulator aktif bileşenleri ve ekstraktlarıyla yapılan araştırmalar, söz konusu maddelerin organizmayı farklı yollarla etkileyerek immün cevabı verebileceğini göstermektedir [25]. Bu etkiler, hücresel düzeyde bağışıklık hücrelerinin proliferasyon hızını regüle ederek, humoral seviyede de antikör üretimini etkileyerek ya da sitokinler veya diğer mediatörlerin (fenolik bileşikler) yapımını artırarak veya azaltarak ortaya çıkabilmektedir [26]. Ayrıca, lenfoid hücre stimülasyonu ile antijen spesifik immünglobulin üretimini, doğal katil hücrelerinin (DKH) sayısının ve nonspesifik immün mediatörlerin sayısının artışıyla da bitkisel immünomodulatorlerin etki gösterdikleri rapor edilmiştir [27]. Klinik denemelerde, adaptojen olarak bilinen bazı bitkilerin strese karşı dayanıklılığı artırdığı ve bu yolla hastalıklara karşı direnci yükselttiği bildirilmiştir [28]. Bu tür bitkilerin etki mekanizmasının genellikle hipotalamik-pituitary-adrenal aks yolunun modülasyonu olduğu; ancak diğer mekanizmaların da immünomodülasyona etkisinin olabileceği aynı bilim insanları tarafından ileri sürülmüştür.

Yaygın olarak tanınan immünomodulator etkiye sahip bitkilere ait etken maddeler, bunların etki mekanizmaları ile ruminant, at ve pet hayvanlarının sağlığı alanında kullanımlarına ait bilgiler aşağıda özetlenmiştir.

*Allium sativum*

Alliaceae familyasına dâhil olan *Allium sativum*'un (sarımsak) içeriğindeki organosülfür bileşiklerle hayvanlarda tümör gelişimini inhibe ettiği, çeşitli kimyasal karsinogenlerin aktivitesini modüle ettiği, bu etkilerin organizmada DKH aktivasyonu, T lenfositlerin stimülasyonu ve interlökin-2'lerin üretimini artırmasıyla gerçekleştirdiği bildirilmektedir [29]. Sarımsak aynı zamanda makrofaj (oksidatif patlamada artış yoluyla) ve T lenfosit (blastogenesisde artış yoluyla) fonksiyonlarını da artırmaktadır [30]. Son yıllarda, sarımsakta bazı immunmodülatör etkili proteinlerin varlığı saptanmış olmasına rağmen, bunların özellikleri henüz ortaya konulamamıştır [31]. Atlar üzerinde yapılan bir çalışmada yemlerle birlikte 32 mg/kg dozda uzun süreli kuru *Allium sativum* takviyesinin, trakeal hastalıkların semptomlarını ve trakeal eksüdat birikimini azalttığını, ancak hayvanlarda hemoglobin, eritrosit ve hematokrit değerlerde azalmanın meydana geldiği bildirilmiştir [32]. Köpeklerde ise, *Allium sativum*, *Maytenus ilicifolia*, *Psidium guava* ve *Copaifera officinalis*'in ağız boşluğundaki bakteriler üzerindeki antimikrobiyal aktivitesini değerlendirmiş, bal, propolis, zencefil ve nar içeren özütlerle kıyasla *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus Mitis*, *Streptococcus Oralis* ve *Streptococcus Mutans* türlerine karşı bakteri üremesini engellediğini bildirilmiştir [33].

*Aleo vera*

*Aleo vera* Aleoaceae familyasına ait, dünya çapında 300 den fazla varyetesi bulunan ve çoğu tıbbi amaçlı kullanılabilen bir bitkidir. *Aleo vera*'dan iki yeni dihidrokoumarin türevi izole edilmiş ve her ikisinin de superoksit ve hidroksil radikallerine karşı antioksidant aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir [34]. Bileşiklerden birisi fagositik aktiviteyi artırarak ve peritoneal makrofajların oksijen solunum patlamasındaki superoksit anyonların yapımını stimüle ederek immunmodülatör etkisini göstermektedir. 43 tümörlü kedi üzerinde yapılan bir çalışmada, intraperitoneal ve intralesional yolla *Aleo vera*'dan elde edilen bir immunstimulan madde olan acemannan ile tedavi prosedürü belirlenmiştir. Kedilerin 26'sında tümörlerde immunolojik atakların bir delili olarak belirgin bir nekroz veya lenfositik infiltrasyon göz önüne alınmıştır. 13 kediye orta derecede tümör nekrozu, 21'inde lenfoid infiltrasyon, 7'sinde enkapsülasyon, 20'sinde ise tümörde küçülme, tümör nekrozu ve yaşam süresinin uzaması gibi parametrelerle ortaya konulan belirgin bir klinik iyileşme sağlandığı bildirilmiştir [35]. Köpeklerde yapılan bir çalışmada da, *Aleo vera*'nın *Staphylococ* piyodermalarında gentamisine göre daha etkili antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkilere sahip olduğunu ve ilerleyen zamanlarda sağlık alanında antibiyotiklerin yerine daha fazla kullanım olanağı bulunacağını bildirilmiştir [36]. Yine köpeklerde yapılan bir çalışmada *Aleo vera* ve *Coriandrum sativum*'un antiobezite ve antidiabetik etkileri incelenmiş, köpeklere 5 haftalık periyotta ilk

hafta kontrol diyeti, 2 hafta bitkisel preparatlardan oluşan diyet ve son 2 hafta arınma diyeti uygulanmıştır. Uygulamanın sonucunda verilen bitki ekstraktı ile hayvanlarda kilo kontrolünü sağlandığı tespit edilmiştir [37].

*Azadirachta indica*

Hint leylağı, yalancı tespih ağacı, neem ağacı olarak da adlandırılan *Azadirachta indica*, Meliaceae'de familyasına ait güçlü bir bağışıklık artııcı etkisi olan bir ağaç türüdür [38]. Bu bitki, organizmanın lenfosit sistemini stimüle ederek makrofaj cevabını artırdığı gibi beyaz kan hücrelerinin yapım hızını da artırmaktadır [39]. *Azadirachta indica* yağı non-spesifik immunstimulan olarak da rol oynar ve sonradan oluşacak mitojenik ve antijenik durumlara karşı kuvvetli bir cevabın ortaya çıkması için hücresele bağışıklık mekanizmalarını seçici olarak aktive eder [40]. Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, *Azadirachta indica*'nın topikal uygulamasının ticari antibiyotik (Neosporin) kadar etkili olduğunu bildirmiştir [41]. Yine köpeklerde *Azadirachta indica* yağı ve *Azadirachta indica* yaprak ekstraktının *Rhipicephalus sanguineus* kenelerine karşı etkinliğini amitraz ve fipronil ile karşılaştırmalı araştırılmış, araştırmanın sonucunda yağ ve ekstraktın alternatif akarisit olarak kullanılabileceğini ancak amitraz ve fipronil kadar etkili olmadığını bildirilmiştir [42].

*Cedrus deodara*

Anavatanı Himalaya Dağları, Afganistan ve Nepal olan *Cedrus deodara* (Himalaya Sediri) yurdumuzda da Akdeniz kıyılarında yetişen çamgiller ailesine ait bir bitkidir. Yapılan çalışmalarda, *Cedrus deodara*'nın immunmodülatör etkisi yanı sıra enfeksiyonlara, ateşe, enflamasyona, ağrılara, ülsere, kan ve deri hastalıklarına karşı etkili olduğu; anti-hiperglisemik, antispazmodik, anti-kanserojenik, anti-apoptotik özelliklerinin de bulunduğu bildirilmiştir [43]. *Cedrus deodara*'nın ağırlıklı olarak kullanıldığı bitkisel kaynaklı bir kremin büyük ruminantlarda subklinik mastitisle mücadele programında etkinliğinin incelenmesi amacıyla bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmada, *Cedrus deodara* yağı, *Nilgiri* yağı, *Haridra ghasatva*, *Gandhaprasaarinee ghasatva*, *Madhuyashti ghasatva* and *Shudh gandhaka* içeren bitkisel orjinli jel 5 gün süre ile enfekte Holstein Friesian ve Kankrej ineklerin memelerine topikal olarak uygulanmış ve Koagülaz-pozitif *Staphylococcus*, koagülaz-negatif *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Escherichia coli* ve *Streptococcus agalactiae* enfeksiyonlarının tedavisinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir [44].

*Curcuma longa*

Zerdeçal olarak da isimlendirilen *Curcuma longa*, T hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu azaltan kurkumin etken maddesini içerir. Zerdeçal aynı zamanda B hücrelerinin sayısını da artırmaktadır [45]. İçeriğinde *Curcuma longa* ile birlikte *Glycyrrhiza glabra*, *Eucalyptus globulus* ve *Cedrus deodara*

bulunan bitkisel jelin subklinik mastitis sağaltımında yüksek oranda bir etkinlik gösterdiği de bildirilmiştir [46]. Benzer şekilde, 0.04g *Curcuma longa*, 0.20g *Eucalyptus globulus*, 0.04g *Paedaria foetida*, 0.20g *Glycyrrhiza glabra*, 1.00g *Cedrus deodara* bitkileri ile 1.00g kükürt bulunan jel tedavisi ile meme bezinde toplam bakteri sayısında azalma ve somatik hücrelerin sitokin ekspresyonunda önemli artışlar sağlanmıştır. Bu bitkisel karışımın subklinik Gyr ırkı ve Holstein Friesian x Jersey x Kankrej melezi sığırlarda antibakteriyal ve immunomodülatör etki gösterdiğini ve sığırlarda subklinik enfeksiyonlara karşı alternatif bir tedavi olarak kullanılabileceğini aynı araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir [47].

#### *Echinacea*

*Echinacea* Kuzey Amerikada yetişen, kirpi otu olarak da tanımlanan, Asteraceae familyasından bir bitkidir. Makrofajların aktivasyonu, B ve T lenfositler ile DKH üzerindeki etkileri bakımından önemli olan *Echinacea* katkılı diyetle 14 gün süreyle beslenen yaşlı farelerin kemik iliğinde DKH üretiminin ve olgun fonksiyonel DKH hücre sayısının genç farelerin düzeyine ulaştığı bildirilmiştir [48]. Ayrıca, *Echinacea* da bulunan yüksek molekül ağırlıklı polisakaritlerin immun sistem üzerinde, özellikle fagositoz olmak üzere non-spesifik uyarıcı etkiye sahip olduğu da rapor edilmiştir [49]. *Echinacea*'nın etkinliğinin araştırıldığı başka bir çalışmada 42 gün boyunca atlara *Echinacea* özütleri uygulanmış, çalışmanın sonucunda uygulanan özütün sadece bağışıklık sistemini güçlendirmekle kalmadığı aynı zamanda hemoglobin seviyesi ve eritrosit sayısında da artışlara neden olduğu tespit edilmiştir [50]. Köpeklerde üst solunum yolu enfeksiyonlarında *Echinacea* ile 4 haftalık tedavi sonrasında seröz burun akıntısı, lenfadenomegali, kuru öksürük, dispne ve sertleşmiş akciğer sesleri gibi klinik bulgularda ciddi azalmanın görülmesi bu preparatı köpeklerde alternatif bir tedavi haline getirmiştir [51].

#### *Emblica officinalis (Phyllanthus emblica)*

Hindistan ormanlarında yetişen, küçük-orta büyüklükte ağaç formunda olan bir bitkidir. Hint Bektaşi Üzümü olarak da bilinen bitkinin tedavi amaçlı olarak meyveleri kullanılmaktadır. *Emblica officinalis* immunomodülatör etkiye sahip bir bitki olup, lenfosit proliferasyonu üzerine immunsupressif etki yapmaktadır [52]. Zengin bir vitamin C kaynağı olan *Emblica officinalis*'in DKH aktiviteleri ile antikora bağımlı hücrel sitotoksiteyi artırdığı, dalaktaki katil hücrelerin proliferasyon aktivitelerini 2 kat yükselttiği de rapor edilmiştir [53]. *Emblica officinalis*'in ruminantlarda kullanımı ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, subklinik mastitisli 32 adet melez sağmal sığırın, 250g, 200g ve 150g çekirdeksiz ezilmiş *Emblica officinalis* rasyona ilave edilerek yedirilmiştir [54]. Araştırmada, 200g ve 250g *Emblica officinalis* ilave edilen gruplardan elde edilen sütlerde toplam bakteri sayısının kontrol grubuna göre önemli derecede düşüş gösterdiği, geçiş döneminde ineklerin non-spesifik immunitelerinin

güçlenmesi ile özellikle mastitis insidansının azaldığı tespit edilmiştir.

#### *Ginseng*

Ginseng olarak bilinen bitkisel ilaçlar, Kore veya Asya ginsengi (*Panax ginseng*), sibiryaya ginsengi (*Eleutherococcus senticosus*) ve Amerikan ginsengi (*Panax quinquefolius*) gibi çeşitli bitki türlerinin köklerinden elde edilmektedir. Bütün bu türler, Araliaceae familyasına dâhil olup, her birinin organizmada farklı etkileri bulunmaktadır. *Panax ginseng*'inin farmakolojik olarak etken maddesi triterpen saponinler olan ginsenosidler olup, bunlar vazorelaksasyon, antioksidasyon, anti-inflamasyon ve anti-kanserogenik gibi ginsengin fonksiyonlarından sorumludurlar. Günümüzde yaklaşık 40 adet ginsenosid tanımlanmış ve bunlar arasında en çok R<sub>b</sub>1, R<sub>g</sub>1, R<sub>g</sub>3, R<sub>e</sub>, R<sub>d</sub> ve R<sub>h</sub>1 üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır [55]. Ayrıca, *Panax ginseng* ile model hayvan olarak ratların kullanıldığı bir çalışmada, bu bitkinin strese bağlı kortikosteroidlerin artışını ve bağışıklığın baskılanmasını azalttığı, strese karşı organizmanın bağışıklığını artırdığı bildirilmiştir [28]. Sığır kanından ve sütünden izole edilen polimorfonükleer lökositlere (PMNL), kurutulmuş ginseng ekstraktından elde edilen ginsenosid R<sub>g</sub>1'in in vitro olarak 10<sup>2</sup> µg/ml dozunda ilavesinin, kontrol grubuna göre fagositik hücrelerin oranını önemli derecede yükselttiği ve ginseng ekstraktının bovine PMNL aktivitesi üzerine immunomodülatör etkisi olduğu da rapor edilmiştir [56].

#### *Glycyrrhiza glabra*

Meyan bitkisi olarak bilinen, yurdumuzda özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yaygın olarak yetişen bir bitkidir. Meyan bitkisinin kökleri biyolojik açıdan aktif olup, magnezyum ve silisyum kaynağıdır. Bileşiminde nişasta, şekerler, zambak, reçine ve glisirizin bulunmaktadır [57]. *Glycyrrhiza glabra*'nın içerdiği β-glisiretinik asit ve glisirizin adı verilen etkin maddelerin immunomodülatör etkilerinin bulunduğu, immun sistemi ve antioksidant enzim aktivitesini artırarak güçlendirdiği, bağışıklık hücrelerini ve makrofaj fonksiyonlarını stimüle ettiği de bildirilmiştir [58]. Fathallah ve ark., [59] köpeklerde karbontetraklorür ile oluşturulmuş hepatotoksitede *Phoenix dactylifera l* (hurma) ve *Glycyrrhiza glabra* sulu ekstresinin plazma karaciğer belirteci enzim konsantrasyonlarındaki artışı önlediğini, histopatolojik olarak karaciğer hasarını iyileştirdiğini, hepatik parankim fibrozunu ve ödemi durdurduğunu bildirmiştir.

#### *Nigella sativa*

Çörek otu olarak bilinen *Nigella sativa*, genellikle Avrupa, Ortadoğu ve Batı Asyada yetişen, tohumu ve yağı tıbbi amaçlarla da kullanılan, Ranunculaceae ailesine dâhil olan bir bitkidir. *Nigella sativa*'nın yağında ve ekstraktlarında bulunan farmakolojik olarak etken maddesi thymoquinone (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>) dir. Çörek otu tohumlarının % 30-48'ni thymoquinone oluşturur. *Nigella sativa* ve

thymoquinonenin immunitiyi artırıcı ve güçlendirici, antihistaminik, anti-inflamatuar, anti-hipertensif, hipoglisemik ve anti-kanser etkileri bulunmaktadır [60, 61]. *Nigella sativa* yağı ve ekstraktı immunmodulator etkileri bakımından incelendiğinde, bunların humoral immun cevabı bastırıcı, hücresele immun cevabı ise artırıcı potansiyele sahip oldukları bildirilmiştir [62]. Bu durum, deneysel hayvanlarda splenosit ve nötrofil sayılarını önemli derecede azalması ve periferel lenfosit ve monositleri artırmasıyla oluşmaktadır [58]. *Nigella sativa* yağının içerdiği etken madde olan thymoquinonenin faydalı immunomodulator etkisinin, T hücreleri ve DKH yolu ile bağışıklık cevabının güçlendirilmesi sonucu ortaya çıktığı bildirilmiştir [63]. İçeriğinde *Nigella sativa* ile *Curcuma longa* bulunan krem formundaki ticari bir preparatın baş ve boyun dermatitli kedilerde 3 hafta süre ile günde iki kez kullanımından sonra, Feline Dermatitisi extent, görsel analog skala ve severity index skorlarının başlangıca kıyasla 7. ve 28. günde çok önemli derecede azaldığı saptanmış ve bu çalışma ile topikal bitkisel orjinli ilaçların kedilerin baş ve boyun dermatitine karşı potansiyel faydası ortaya konulmuştur [64].

#### *Withaniha somnifera*

Hint ginsengi olarak tanımlanan *Withaniha somnifera*, Solanaceae familyasına dâhil olup çalı formunda bir bitkidir. Bitkinin uzun yumru kök kısmı, tıbbi amaçlarla kullanılan kısmını oluşturur. *Withaniha somnifera*'nın immunmodulator, antibakteriyel, anti-kanserojenik etkileri bulunmaktadır [65]. Bitkinin içerdiği etken madde withanalooidler olup, bu madde lakton ve withaferin A ve withanolid A olarak adlandırılan alkoloidlerden oluşmuştur. Ratlarda 25 mg/kg ve 50 mg/kg dozda uygulamanın kan glikoz seviyesi, glikoz intoleransı, kortikosteron seviyesi, gastirik ülser, immunsupresyon ve mental depresyon gibi stres kaynaklı değişimleri baskıladığı bildirilmiştir [66]. İçeriğinde *Withaniha somnifera* bulunan birçok bitkisel preparat karışımlarının etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, köpeklerde söz konusu *Withaniha somnifera*, *Embllica officinalis* and *Tinospora cordifolia* gibi immunmodulator etkili bitkilerin antikor titrelerini artırdığı, T ve B hücrelerinin blastogenik kapasitelerini sitümüle ettiği bildirilmiştir [67]. Ayrıca, köpek yavrularında ise canine parvoviral ve kuduz gibi viral hastalıklara karşı yapılan aşılmalarda bağışıklık sistemini güçlendirdiği de tespit edilmiştir [68].

## SONUÇ

Son yıllarda batı toplumlarında, antibiyotiklerin bazı yan etkileri (allerji, kemik iliği toksisitesi, normal bağırsak florasının bozulması, kanserojenite, üreme bozuklukları ve hepatotoksisite vs.) ile bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç kazanmaya başlamaları sebebiyle bu grup ilaçlara alternatif olabilecek doğal bitkisel preparatlara karşı hızla ilgi artmaktadır. Immunomodulator etkiye sahip, bağışıklık sistem üzerinde uyarıcı veya baskılayıcı etki gösteren, diğer bir ifade ile bu sistem üzerinde düzenleyici özelliğe sahip

bitkiler ile bunların içerdikleri farmakolojik etken maddeler konusunda kontrollü şartlarda yürütülen çalışmaların sayıları yeterli düzeyde değildir. Özellikle ruminantlarla, atlar ve pet hayvanları üzerinde daha fazla sayıda yapılacak araştırmalara ve elde edilecek sonuçların sahadaki çalışmalara aktarılmasına gereksinim duyulmaktadır.

## KAYNAKÇA

- [1] Yaman İ., Taşçı F. Hayvansal Gıdalarda Antibiyotik Kalıntısı ve Halk Sağlığı Açısından önemi, VIII. Ulusal II. Uluslararası Veteriner Gıda Hijyeni Kongresi, 24-27 Ekim, 2019.
- [2] Beyene T. Veterinary drug residues in food-animal products: its risk factors and potential effects on public health, The Journal of Veterinary Science Technology, 7 1-7, 2016.
- [3] Çoşkun T., Şanlı T. Süt ve süt ürünlerinde kalıntılar, Akademik Gıda, 14 67-74, 2016.
- [4] Selvi M.H., Tapkı İ. The effects of oregano oil (*Origanum onites* L.) on the growth performance and some blood parameters of holstein friesland calves, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi, 6 935-941, 2019.
- [5] Ak İ. Türkiye'de ekolojik hayvancılık, Türkiye II. Organik Hayvancılık Kongresi, 24-26 Ekim, 2013.
- [6] Çelikyürek H., Karakuş K. Dünya'da ve Türkiye'de organik hayvancılığa genel bir bakış, İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 8 299-306, 2018.
- [7] Ak İ. Ekolojik tarım ve hayvancılık, Gıda ve Yem Bilimi-Teknolojisi, 1 31-39, 2002.
- [8] Baer C.K., Christiansen H., Scientific Advances in Animal Nutrition, Promise for the New Century: Proceedings of a Symposium, Washington, USA, 2001.
- [9] Baydan E. Bağışıklık Sistemi İlaçları, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, [https://https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/103672/mod\\_resource/content/0/Ba%C4%9F%C4%B1%C5%9F%C4%B1kl%C4%B1k-2019.pdf.html](https://https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/103672/mod_resource/content/0/Ba%C4%9F%C4%B1%C5%9F%C4%B1kl%C4%B1k-2019.pdf.html), 29 Mart 2021).
- [10] Taçbaş E., Baydan E. Organik hayvan yetiştiriciliğinde hastalıkların sağaltımında kullanılabilecek maddeler, Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi, 58 117-122, 2018.
- [11] Burakova Y., Madera R.F., Mcvey, D.S., Schlup J.R., Shi J. Adjuvants for animal vaccines, Viral immunology 31 11-22, 2018.
- [12] Gökçe, G., Irmak K., Sural E., Uzlu E. Koyun çiçeğinde immunomodulatorler sağaltıcı ve koruyucu etkileri üzerine klinik gözlemler, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 3 217-221, 1997.
- [13] Asım K., Uzlu E., Karapehlivan M., Öğün M., Merhan O. Buzağılarda İmmunomodulator Zylexis' in Kan Glutasyon, Malondialdehit, Nitrik Oksit, Toplam ve Lipit Bağlı Sialik Asit Seviyelerine Etkileri, Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi, 5 43-48, 2010.
- [14] Galeotti M. Some aspects of the application of immunostimulants and a critical review of methods for their evaluation, Journal of Applied Ichthyology, 14 189-199, 1998.
- [15] Dhama K., Saminathan M., Jacob S.S., Singh M., Karthik K., Amarpal., Tiwari R., Sunkara L.T., Malik Y.S., Singh R.K. Effect of immunomodulation and immunomodulatory agents on health with some bioactive principles, modes of action and potent

- biomedical applications, *International Journal of Pharmacology*, 11 253-290, 2015.
- [16] Pirofski L.A., Casadevall A. Immunomodulators as an antimicrobial tool, *Current Opinion in Microbiology*, 9 489-495, 2006.
- [17] Burns E.A., Goodwin J.S. Effects of aging on immune function, *Principles and Practice of Geriatric Surgery*, 46-64, 2001.
- [18] França T.G.D., Ishikawa L.L.W., Zorzella-Pezavento S.F.G., Chiuso-Minicucci F., da Cunha M.L.R.S., Sartori A. Impact of malnutrition on immunity and infection, *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 15 374-390, 2009.
- [19] Khanam S. Impact of stress on physiology of endocrine system and on immune system: A review, *International Journal of Diabetes and Endocrinology*, 2 40-42, 2017.
- [20] Laxminarayan R., Bhutta Z., Duse A., Jenkins P., O'Brien T., Okeke I.N., Pablo-Mendez A., Klugman K.P. Drug Resistance. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*, Edition 2, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11774/2006>, 29 Mart 2021.
- [21] Gallois M., Oswald I.P. Immunomodulators as efficient alternatives to in-feed antimicrobials in pig production, *Archiva Zootechnica*, 11 15-32, 2008.
- [22] Mukherjee P.K., Nema N.K., Bhadra S., Mukherjee D., Braga F.C., Matsabisa M.G. Immunomodulatory leads from medicinal plants, *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 13 235-256, 2014.
- [23] Gupta S.P.R., Reddy K.N., D'Souza P., Agarwal R.K., Agarwal A. Need to Strengthen Herbal Veterinary Sector, *Pharma Times*, 45 45-49, 2013.
- [24] Durmic Z., Blache D. Bioactive plants and plant products: Effects on animal function, health and welfare, *Animal Feed Science and Technology*, 176 150-162, 2012.
- [25] Vogel H.G. *Drug Discovery and evaluations*, Springer-Verlang 2 edition, New-York, ABD s. 775- 790, 2002.
- [26] Singh N., Tailang M., Mehta S. A review on herbal plants as immunomodulators, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7:9 3602, 2016.
- [27] Shukla S., Bajpai V.K., Kim M. Plants as potential sources of natural immunomodulators, *Reviews in Environmental Science and Bio/Technology*, 13 17-33, 2014.
- [28] Thacker E.L. Immunomodulators, immunostimulants, and immunotherapies in small animal veterinary medicine, *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 40 473-483, 2010.
- [29] Yasin H., Anjum F., Abrar H., Ghayas S., Masood M. A., Fatima T., Naz M., Jabeen W. Immunomodulators from plant source: a review, *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4 21-36, 2015.
- [30] Colić M., Vucević D., Kilibarda V., Radicević N., Savić M. Modulatory effects of garlic extracts on proliferation of T-lymphocytes in vitro stimulated with concanavalin A, *Phytomedicine*, 2 117-24, 2002.
- [31] Clement F., Pramod S.N., Venkatesh Y.P. Identity of the immunomodulatory proteins from garlic (*Allium sativum*) with the major garlic lectins or agglutinins. *International Immunopharmacology*, 10 316-324, 2010.
- [32] Saastamoinen M., Särkijärvi S., Hyypä S. Garlic (*Allium sativum*) supplementation improves respiratory health but has increased risk of lower hematologic values in horses, *Animals*, 9 13, 2019.
- [33] Menezes M., Souza M., Botelho R.P. Avaliação in vitro da atividade antimicrobiana de extratos de plantas brasileiras sobre bactérias isoladas da cavidade oral de cães, *Revista Universidade Rural Série Ciências da Vida*, 24 141-144, 2004.
- [34] Zhang X.F., Wang H.M., Song Y.L., Nie L.H., Wang L.F., Liu B., Shen P.P., Liu Y. Isolation, structure elucidation, antioxidative and immunomodulatory properties of two novel dihydrocoumarins from *Aloe vera*, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 16 949-953, 2006.
- [35] Harris C., Pierce K., King G., Yates K.M., Hall J., Tizard I. Efficacy of acemannan in treatment of canine and feline spontaneous neoplasms. *Molecular Biotherapy*, 3 207-213, 1991.
- [36] Kamr A., Arbaga A., El-Bahrawy A., Elsify A., Khaled H., Hassan H. The therapeutic efficacy of *Aloe vera* gel ointment on staphylococcal pyoderma in dogs, *Veterinary World*, 13:11 2371, 2020.
- [37] Wöscher, S., Coenen M., Abraham G., Kuchta K. *Aloe vera* gel and *Coriandrum sativum* seeds: traditional medical plants and their role as anti-diabetic agents in dogs, *Planta Medica*, 85 SL VET-02, 2019.
- [38] Kumar S, Gupta P, Sharma S, Kumar D. A review on immunostimulatory plants, *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 9:2 117-128, 2011.
- [39] Kwawukume A.A., Aning K.G., Awuni J.A., Otsyina H., Awumbila B. The effects of *Azadirachta indica* (Neem) leaf extract on white blood cell count and the immune response of chickens vaccinated with newcastle disease vaccine, *International Journal of Current Science*, 7 23-31, 2013.
- [40] Kumar P.S., Mishra D., Ghosh G., Panda C.S. Biological action and medicinal properties of various constituent of *Azadirachta indica* (Meliaceae): an overview, *Annals of Biological Research*, 1 24-34, 2010.
- [41] Wagle B.R., Chetri D.K. Evaluation of wound healing properties of neem (*Azadirachta indica*) in dogs, *International Journal of Herbal Medicine*, 5 5-7, 2017.
- [42] Suraj R.A., Rambarran R., Ali K., Harbajan D., Charles R., Sant C., Georges K., Suepaul S.A. A comparison of the efficacy of two commercial acaricides (fipronil and amitraz) with *Azadirachta indica* (neem) on the brown dog tick (*Rhipicephalus sanguineus*) from canines in Trinidad, *Transboundary and Emerging Diseases*, 67 142-148, 2020.
- [43] Chaudhary A.K., Ahmad S., Mazumder A. *Cedrus deodara* (Roxb.) Loud.: a review on its ethnobotany, phytochemical and pharmacological profile, *Pharmacognosy Journal*, 3 12-17, 2011.
- [44] Verma A.K., Nauriyal D. Therapeutic potential of a topical herbal gel against bovine subclinical mastitis, *Indian Journal of Animal Sciences*, 79 275-277, 2009.
- [45] Abe Y., Hashimoto S., Horie T. Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages, *Pharmacological Research*, 39 41-47, 1999.
- [46] Saxena M.J., Hiddi N., Kamalinejad M., Rios J.L. Non antibiotic herbal therapy for mastitis, *Third International Mastitis Seminar*, Telaviv, İsrail, 1995.
- [47] Bhatt V.D., Shah T.M., Nauriyal D.S., Kunjadia A.P., Joshi C.G. Evaluation of a topical herbal drug for its in-vivo immunomodulatory effect on cytokines production and antibacterial activity in bovine subclinical mastitis, *Ayu*, 35:2 198, 2014.
- [48] Currier N., Miller S. Natural killer cells from aging mice treated with extracts from *Echinacea purpurea* are

- quantitatively and functionally rejuvenated, *Experimental Gerontology*, 35 627-639, 2000.
- [49] Dall'Acqua S., Grabnar I., Verardo R., Klaric E., Marchionni L., Luidy-Imada E., Sut S., Agostinis C., Bulla R., Perissutti B., Voinovich D. Combined extracts of *Echinacea angustifolia* DC. and *Zingiber officinale* Roscoe in softgel capsules: Pharmacokinetics and immunomodulatory effects assessed by gene expression profiling, *Phytomedicine*, 65 153090, 2019.
- [50] O'Neill W., McKee S., Clarke A. Immunological and haematonic consequences of feeding a standardised *Echinacea* (*Echinacea angustifolia*) extract to healthy horses, *Equine Veterinary Journal*, 34 222-227, 2002.
- [51] Reichling J., Fitz J., Fürst-Jucker J., Bucher S., Saller R. *Echinacea* powder: treatment for canine chronic and seasonal upper respiratory tract infections, *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 145 223-231, 2003.
- [52] Sairam K., Rao C.H.V., Babu M.D., Kumar K.V., Agrawal V.K., Goel R.K. Antiulcerogenic effect of methanolic extract of *Emblica officinalis*: an experimental study, *Journal of Ethnopharmacology*, 82 1-9, 2002.
- [53] Bhandari P.R., Kamdod M.A. *Emblica officinalis* (Amla): A review of potential therapeutic applications, *International Journal of Green Pharmacy*, 6 257-269, 2012.
- [54] Pandey A., Singh S.V., Singh N.V., Kant R., Singh J.P., Gupta R.K., Niyogi D. Effect of feeding *Emblica officinalis* (Amla) on milk quality in cattle affected with subclinical mastitis, *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 9 1259-1264, 2020.
- [55] Lu J.M., Yao Q., Chen C. Ginseng compounds: an update on their molecular mechanisms and medical applications, *Current Vascular Pharmacology*, 7 293-302, 2009.
- [56] Hu S., Concha C., Cooray R., Holmberg O. Ginseng-enhanced oxidative and phagocytic activities of polymorphonuclear leucocytes from bovine peripheral blood and stripping milk, *Veterinary research*, 26 155-161, 1995.
- [57] Durmaz H., Hülül M., Celik H. *Meyan* (*Glycyrrhiza glabra* L.) bitkisinin antibakteriyel ve antioksidan aktiviteleri, *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 7 37-41, 2018.
- [58] Mukherjee P.K., Nema N.K., Bhadra S., Mukherjee D., Braga F.C., Matsabisa M. Immunomodulatory leads from medicinal plants, *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 13 235-256, 2014.
- [59] Saafi E.B., Louedi M., Elfeki A., Zakhama A., Najjar M.F., Hammami M., Achour L. Protective effect of date palm fruit extract (*Phoenix dactylifera* L.) on dimethoate induced-oxidative stress in rat liver, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63 433-441, 2011.
- [60] Ahmad A., Husain A., Mujeeb M., Khan S.A., Najmi A. K., Siddique N.A., Damanhoury Z.A., Anwar F. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 3 337-352, 2013.
- [61] Woo C.C., Kumar A.P., Sethi G., Tan K.H. Thymoquinone: potential cure for inflammatory disorders and cancer, *Biochemical Pharmacology*, 83 443-451, 2012.
- [62] Majdalawieh A.F., Fayyad M.W. Immunomodulatory and anti-inflammatory action of *Nigella sativa* and thymoquinone: A comprehensive review, *International immunopharmacology*, 28 295-304, 2015.
- [63] Salem M.L. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed, *International Immunopharmacology*, 5 1749-1770, 2005.
- [64] Ural K., Gültekin M., Erdoğan H. Efficacy of Topical *Curcuma longa* and *Nigella sativa* Combination for Feline Head and Neck Dermatitis: An Open Pilot Study, *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 25 517-522, 2019.
- [65] Tiwari R., Chakraborty S., Saminathan M., Dhama K., Singh S.V. *Ashwagandha* (*Withania somnifera*): Role in safeguarding health, immunomodulatory effects, combating infections and therapeutic applications: A review, *Journal of Biological Sciences*, 14: 77-110, 2014.
- [66] Bhattacharya S., Muruganandam A. Adaptogenic activity of *Withania somnifera*: an experimental study using a rat model of chronic stress, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 75 547-555, 2003.
- [67] Tiwari R., Latheef S.K., Ahmed I., Iqbal H.M.N., Bule M.H., Dhama K., Samad H.A., Karthik K., Alagawany M., El-Hack M.E.A., Yattoo M.I., Farag M.R. Herbal immunomodulators-a remedial panacea for designing and developing effective drugs and medicines: current scenario and future prospects, *Current Drug Metabolism*, 19 264-301, 2018.
- [68] Chauhan R. Effect of Immuplus on humoral and cell mediated immunity in dogs, *Journal of Immunology and Immunopathology*, 1 54-57, 1999.