

Su Ürünleri Yetiştiriciliğinde Bitkisel İmmunostimulant Kullanımı

Esin BABA¹

ÖZET: Doğal bağışıklık sisteminin önemli komponentleri makrofajlar, monositler, granülositler ve lizozim, komplement gibi humoral elementler balıklarda patojenlerin istilasına karşı ilk savunma mekanizmasını oluştururlar. Tıbbi bitkiler bir immunostimulant olarak spesifik ve spesifik olmayan savunma mekanizmasıyla hastalıklara karşı direnci artırabilmektedirler. Bitkilerin aktif bileşenleri lizozim, komplement, B ve T lenfositleri, doğal öldürücü hücreler ve fagositoz gibi bağışıklık sisteminin çeşitli komponentlerini etkinleştirebilirler. Bu bağlamda, bitkiler ve onların yan ürünleri bağışıklık sistemini güçlendirmek için tercih edilebilmektedir. Bitkiler, fenolik, polifenolik, alkaloid, kinon, terpenoid, lektin ve polipeptit bileşikleri içermektedir. Bu bitkilerin çoğu antibiyotiklere, kimyasallara, aşılarla ve diğer sentetik bileşiklere oldukça etkili alternatifler olarak gösterilmektedirler. Su ürünleri yetiştiriciliğinde bitkisel ilaçların aynı zamanda antimikrobiyal aktivite gösteren, gelişmeyi kolaylaştıran ve kültür edilen türlerin olgunlaşmasında etkisi olduğu bunun yanı sıra yoğun yetiştiricilik yapılan çiftliklerde anti-stres özelliklerinin olduğu herhangi bir çevresel tehlike oluşturmadan kullanıldıkları bilinmektedir. Bitki ekstraktları ya da onların ürünlerinin çeşitli konsantrasyonlarda oral ya da enjeksiyon yolu ile uygulanması farklı tatlı su ve deniz balıklarında bakteriyel, viral ve parazitik hastalıklara karşı doğuştan ve adaptif immün cevabı artırmaktadır. Bu derlemede, balıklarda doğal ve adaptif immün cevap üzerine tıbbi bitkiler ve onların rolü açıklanmaya çalışılacaktır.

Anahtar kelime: İmmunostimulant, yetiştiricilik, bitki ekstraktı, spesifik olmayan immunité

Use of Plant Immunostimulant in Aquaculture

ABSTRACT: The major components of the innate immune system are macrophages, monocytes, granulocytes, and humoral elements, like lysozyme or complement system which constitute the first line of defence against invading pathogens in fish. Medicinal herbs as immunostimulants of the medicinal herbs increase resistance to disease by enhancing nonspecific and specific defence mechanisms. The active compounds of herbs activate several components of the immune system, such as phagocytes, natural killer cells, T-lymphocytes, B-lymphocytes, complement, and lysozyme. In this context plants or their by products are preferred since they contain several phenolic, polyphenolic, alkaloid, quinine, terpenoid, lectine, and polypeptide compounds many of which have been shown to be very effective alternatives to antibiotics, chemicals, vaccines, and other synthetic compounds. Administration of herbal extracts or their products at various concentrations through oral (diet) or injection route enhance the innate and adaptive immune response of different freshwater and marine fish and shellfish against bacterial, viral, and parasitic diseases. The present review describes the role of medicinal herbs and their products on innate and adaptive immune response of fish.

Keywords: Immunostimulant, aquaculture, plant extract, non-specific immune system

¹ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Su Ürünleri Yetiştiriciliği, Muğla
Sorumlu yazar/Corresponding Author: Esin BABA, esinbaba48@hotmail.com

GİRİŞ

Balık yetiştiriciliği, son çeyrek yüzyılda dünyada ve ülkemizde hızla artış gösteren, ekonomik önemi gittikçe artan bir endüstri haline gelmiştir. Özellikle son yıllarda balık çiftliklerinde gerçekleşen üretimle insanoğlunun tükettiği balık miktarının dörtte biri karşılanmaktadır. Günümüzde, 220 farklı kabuklu su ürünü ve balık türü çiftliklerde yetiştirilmektedir (Naylor et al., 2000). Yetiştiricilikte yüksek kalitede ürünün elde edilmesi, canlı için optimum şartların sağlanması ve korunmasıyla mümkündür. Balıkların sağlıklı olması akuatik ortamın ve çevresinin kalitesini yansıtır. Balıklar hayat evrelerini su içerisinde geçiren canlılar olarak birçok patojen mikroorganizmayla karşı karşıya olmalarına rağmen kolayca hastalanmazlar. Bunun başlıca nedeni diğer organizmalarda olduğu gibi bağışıklık sistemlerinin güçlü olmasıdır. Ayrıca balıklardaki bağışıklık sistemi genel olarak memelilere benzemekle birlikte daha ilkelidir (Magnadottir, 2006).

Yetiştiriciliği yapılan balıklar için bazı hastalıklara karşı savaşmada koruyucu amaçlı aşı uygulamaları oldukça yaygın hale gelmiştir (Sommerset et al., 2005). Ancak aşuların ticari anlamda sınırlı olması, spesifik olması, aşının etkili olması için gerekli optimal koşulların sağlanmasındaki güçlüklerden dolayı bazı dezavantajları vardır (Zapata et al., 1997; Sommerset et al., 2005). Bu gibi dezavantajları nedeniyle yetiştiricilikte hastalıkların kontrolü sadece aşularla mümkün olmadığı için, kematerapötiklere ve aşılara alternatif olarak spesifik olmayan bağışıklık sistemini harekete geçiren immunostimulantların kullanımı yaygınlaşmıştır (Aoki, 1992).

BALIKLARDA BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

Teleost balıklarda bağışıklık sistemi temel olarak memelilerin bağışıklık sistemine benzer yapıdadır (Magnadottir, 2006). Ancak, balıkların içinde yaşadığı suyun fiziksel ve kimyasal özelliklerindeki değişim, balıkların sıcakkanlı canlılara oranla daha basit bir bağışıklık sistemine sahip olmaları, vücut sıcaklığının yaşadıkları ortamın sıcaklığına bağlı olması gibi faktörler

nedeniyle bazı farklılıklar gösterir. Vücuda giren veya verilen hastalık etkenlerinin düşük ısıda çoğalma kapasitelerinin azalması gibi nedenlerle patojenlere ait antijenik moleküllerin bağışıklık sistemini uyarmada ve oluşan bağışık yanıt ve etkinlik hızı çok azalmakta, buna bağlı olarak da tam bir korunma sağlanamamaktadır (Arda et al., 2005). Bu gibi faktörlerden dolayı balıkların bağışıklık sistemi memelilerin bağışıklık sisteminden bazı farklılıklar göstermektedir. En önemli farklılık balıklarda kemik iliği ve lenf nodüllerinin bulunmamasıdır. Ayrıca, balıklarda ana lenfoid organlar böbrek, dalak ve timustur (Vandstein, 1997).

Balıklarda bağışıklık sistemi; spesifik olmayan (innate) ve spesifik (acquired) bağışıklık olmak üzere iki kısımdan oluşur. Spesifik olmayan bağışıklık sistemi memeliler de olduğu gibi sıvısal (humoral) ve hücrel (cellular) savunma mekanizması gösterir. Spesifik olmayan bağışıklık, doğuştan savunma mekanizmalarına dayanır ve vücuda giren tüm yabancı maddelere karşı spesifik olmayan bir savunma meydana getirir. Spesifik bağışıklık, kazanılmış bir bağışıklık olup, vücudun reaksiyon verme kabiliyetine bağlı olarak spesifik mikroorganizmalara karşı, spesifik hücrel bağışıklık ve humoral bağışıklık oluşmasıdır.

Balıklarda, memeli canlılarda bulunan pentametrik IgM yerine tetrametrik bir özellik taşıyan immunoglobulin M (IgM) sentezlenmektedir. Memelilerde ise 5 çeşit immunoglobulin (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) bulunmakta ve bunların her biri farklı amaçlarla birbirini destekleyici şekilde çalışmaktadır (Magnadottir, 2006). Spesifik bağışıklık sisteminde yer alan sıvısal spesifik olmayan savunma mekanizmasında; çeşitli hücreler tarafından salgılanan bazı proteinler, örneğin; lizozim, kompleman, transferrin, antibakteriyel peptitler, lektin vd. yer alırken hücrel spesifik olmayan savunma mekanizmasında ise çeşitli lökosit tipleri (monosit/makrofajlar, granüositler ve spesifik olmayan sitotoksik hücreler) görev almaktadırlar (Ellis, 1999; Secombes, 1996).

KORUYUCU ÖNLEMLER

Kemoterapi

Kemoterapi yaygın olarak bakteriyel, parazitik ve mantar hastalıklarına karşı koruyucu ya da kontrol amaçlı kullanılmaktadır. Oksitetrasiklin, furazolidon, amoksilin ve enroflaksin içeren çeşitli antibiyotikler balık hastalıklarının kontrolünde başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (Agnew and Barnes, 2007; Smith et al., 1994). Ancak bu kemoterapötiklerin aşırı dozda kullanımı balıklarda ölümlere ve istenmeyen yan etkilere yol açabilmektedir (Chong and Chao, 1969). Örneğin formalinin aşırı dozda kullanımı ciddi solungaç hasarlarına neden olmaktadır (Punitha et al., 2008). Bunun yanı sıra ilaca dirençli patojenlerin gelişmesine yol açmaktadır (Smith et al., 1994). Balıkta ve çevrede kimyasalların birikimi, bir takım kimyasal ve antibiyotiklerin kullanımına yönelik sınırlama getirilmiş durumdadır (Alderman and Hastings, 1998). Uluslararası birlikler antibiyotiklerin kullanımının sadece tedavi amacıyla sınırlı olmasını tavsiye etmektedir (Gesamp, 1997).

Aşı

Su ürünleri yetiştiriciliğinde bakteriyel, parazitik ve viral hastalıkların patlak vermesi oldukça önemli bir problemdir. Patojenik bakteri ve virüsler kuluçkahanelerde özellikle yetiştiricilik şartlarının kötü olması, uygun olmayan su kalitesi ve yetersiz beslenmeyle birleşerek önemli ekonomik kayıplara sebep olmaktadır (Austin and Austin, 2007). Literatürlerde su ürünleri yetiştiriciliğinde hastalıkların % 54.9 bakteriyel, % 22.6 virüs, % 19.4 parazitik ve % 3.2'inin mikotik kökenli olduğu rapor edilmektedir (Dhar et al., 2014). Aşılama balık hastalıklarının kontrolünde en etkili profilaktif önlemlerden bir tanesidir. Ancak aşılar nispeten pahalı ve patojene spesifiktir (Sakai, 1999; Robertson, 1999). Ticari aşılar balık üreticileri için pahalıdır ve günümüzde önemli bakteriyel ve viral hastalıklara karşı çoğu ticari aşı etkin ve mevcut değildir (Raa, 1992). Aşılarla immün sistem korunabilir, kazanılmış ya da spesifik bağışıklık cevabını artırılabilir ancak tek tip aşı yalnızca patojenlerin bir tipine karşı etkilidir. Günümüzde patojenlerin kompleks, antijenik

yapılarından dolayı çoğu balık hastalıkları için etkin aşılar mevcut değildir. Dahası, hücre içi patojenlere karşı aşı geliştirilmesinde başarılı olunamamıştır (Kennedy et al., 2006). Bunun yanı sıra bütün balık hastalıklarının kontrolü aşılarla mümkün değildir. Gelecekte kompleks heterojen türler ya da multiple suş aşuların geliştirilmesine gereksinim vardır (Robertson, 1999). Bu bağlamda monovalan aşılar yetersizdir, herhangi ikinci patojen önemli kayıplara yol açabilmektedir ve polivalan aşuların üretimi oldukça pahalıdır. Sonuç olarak su ürünleri yetiştiriciliği hastalıklarının kontrolü için alternatif daha ucuz ve güvenilir yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır (Defoirdt et al., 2007; Hsieh et al., 2008; Parisien et al., 2008).

İmmunostimulant

İmmunostimulantlar; tek başlarına verildikleri zaman spesifik olmayan savunma mekanizmasını aktive edebilen, aşularla birlikte verildiklerinde spesifik savunma mekanizmasının yanıtını artıran doğal ve sentetik bileşiklerdir (Sakai, 1999). Bu tür bağışıklık sistemini uyaran maddelerin uygun şekilde kullanımıyla, hem spesifik hem de spesifik olmayan bağışıklık sistemini aktive ederek bireyin hastalıklara karşı direncinin artırıldığı bildirilmektedir. Balık çiftliklerinde ve özellikle kuluçkahanelerde, hastalıklara karşı koruyucu amaçlı çeşitli antibiyotikler, aşılar ve kemoterapötik ajanlar kullanılmaktadır. Son yıllarda tüm bu maddelerin yanı sıra bazı immunostimulantlar da uygulanmaktadır. Bu tip koruyucuların belirli dönemde kullanılması, viral, bakteriyel, parazitik ve fungal etkenlerin ortaya çıkarak hastalık meydana getirmesini sınırlandırabilmektedir (Sakai, 1999). Balık yetiştiriciliğinde, immunostimulant maddeler, hastalıkların ortaya çıkmadan kontrol altına alınmasında ve hastalık öncesi bireyin bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde önemli görev alan doğal ve sentetik bileşiklerdir (ZoyJin, 2003). Yetiştiricilikte, hastalıkların kontrolü için tıbbi amaçla kullanılan immunostimulantlar önemli ölçüde güvenilir maddeler olup kemoterapötik maddeler gibi çevreye olumsuz etkileri yoktur. Genelde doğal bileşikler oldukları için bırakıldıkları çevreye zararlı kalıntılar bırakmazlar (Trewes-Brown, 2000).

Günümüzde su ürünleri sektöründe, kullanılmaya başlanan bağışıklık sistemini uyarıcı özelliğe sahip en önemli immunostimulant maddeler; glukun (Chen and Ainsworth, 1992; Jorgensen et al., 1993), laktoferin (Sakai, 1999), levamisole (Kajita et al., 1990), kitin ve kitosan (Sakai, 1999), FK-565 (Kitao and Yoshida, 1986), EF203 (Yoshida et al., 1993), vitamin-C, *Mycobacterium spp.*'nin ekstraselüler ürünleri, kahverengi-kırmızı algler, mayalar ve Mannan oligosaccharide (MOS), karadaki mantarlar, bitki ekstraktları vd. gibi birçok farklı maddelerdir. İmmunostimulant kullanımı, su ürünleri yetiştiriciliğinde farklı nedenlerden (çevre şartları, hastalık etkenleri vd.) meydana gelen kayıpları azaltabilmektedir (Sakai, 1999). Ancak; immunostimulantların hastalık meydana gelmeden uygulanması gerekmektedir. İmmunostimulantların etkili bir şekilde uygulanabilmesi, zaman, dozaj, uygulama metodu ve balığın fizyolojik durumu gibi faktörlerin dikkate alınmasına bağlıdır (Anderson, 1992 ; Sakai, 1999).

İmmün Sistem Üzerine Biyolojik Maddeler

Doğal bitkisel ürünlerin anti stres, büyüme performansı, iştah artırıcı ve bağışıklık sistemi uyarıcı etkileri olduğu rapor edilmektedir. Bu bitkiler uçucu yağ, steroid, terpenoid, fenol, flavanoit ve alkoid gibi aktif özelliklerinden dolayı balık yetiştiriciliğinde antimikrobiyal özelliklere sahiptirler ve infeksiyöz hastalıkların kontrolünde ve engellenmesinde de önemli rol oynamaktadırlar (Citarasu et al., 1998; Sivaram et al., 2004). Bitkisel ürünler, spesifik olmayan bağışıklık sistemini düzenleyebilirler ve bir alternatif olarak günümüzde balık hastalıklarında kullanılan ilaçlar, kimyasallar ve antibiyotiklerin kullanımını azaltarak maliyeti düşürebilirler (Galeotti, 1998; Sakai, 1999; Jeney and Jeney, 2002; Fu et al., 2007). Bitkisel maddeler, kemoterapötik maddelere göre daha ucuz kaynaklardır ve bugün su ürünleri yetiştiriciliğinde karşılaşılan tüm problemleri azaltmaya yönelik bir çözüm olabilirler. Çizelge 1'de çeşitli bazı balık türleri ve farklı bitkilerle yapılan çalışmaların balıkların bağışıklık sistemi üzerinde meydana getirdikleri değişimler verilmiştir.

SONUÇ

Su ürünleri yetiştiriciliği dünyada hızla büyüyen gıda sektörlerinden biridir. Yetiştirilen çoğu deniz, tatlı su ve kabuklu deniz ürünleri her yıl artan önemli bir endüstri oluşturmaktadır. Son zamanlarda su ürünleri yetiştiriciliğinde yoğun üretim sonucunda karşılaşılan infeksiyöz hastalıklardan kaynaklanan kayıplar oldukça önemli bir konudur. Hastalıkların kontrol altına alınmasında özellikle antibiyotiklerin kullanımı, kemoterapi, dezenfeksiyon ve sağlık profilaksisi sık kullanılan yaklaşımlardandır. Bitkiler ve onların yan ürünleri fenolik, polifenolik, alkaloid, kinon terperoid, lektin ve polipeptid içereiklerinden dolayı hastalıklara karşı koruma ve kontrol için bağışıklık sistemini modüle edici immunostimulant olarak hareket edebilirler. Bu bitkilerin çoğu antibiyotiklere, kimyasallara, aşılarla ve diğer sentetik bileşiklere göre oldukça etkili alternatifler olarak gösterilmektedirler. Su ürünleri yetiştiriciliğinde bitkisel ilaçların aynı zamanda antimikrobiyal aktivite gösteren, gelişmeyi kolaylaştıran ve kültür edilen türlerin olgunlaşmasında etkisi olduğu bunun yanı sıra yoğun yetiştiricilik yapılan çiftliklerde anti-stres özelliklerinin olduğu herhangi bir çevresel tehlike oluşturmadan kullanıldıkları bilinmektedir (Harikrishnan et al., 2011). Çeşitli bitkisel immunostimulantlar çeşitli konsantrasyonlarda yem içerisine ilave edildiğinde ya da enjeksiyonla uygulandığında farklı tatlı su ve deniz balığında çeşitli bakteriyel, viral ve parazitik hastalıklara karşı doğal ve adaptif bağışıklık cevabını artırabilmektedirler. Böylelikle bitkisel ürünler bir immunostimulant olarak su ürünleri yetiştiriciliğinde potansiyel uygulamaya sahiptir (Yin et al., 2006).

Sonuç olarak, doğal immunostimulant kullanımı balık yetiştiriciliğinde hastalıkların meydana gelmeden, önlenmesinde gittikçe yaygınlaşan ve gelişen yeni bir eğilimdir. Bitkisel ürünler yetiştiriciliği yapılan balıklarda kemoterapötik ajanlara, antibiyotiklere ve aşılarla destekleyici olarak kullanılabilme potansiyeline sahiptirler. Ayrıca bitkisel immunostimulantların besleyici özelliklerinin olması, biyolojik olarak parçalanabilmesi, güvenli ve insan sağlığına herhangi bir sorun oluşturmaması onların ön plana çıkmasında önemli rol oynamaktadır. Farklı bitkisel ürünler ve farklı balık türleri ile yapılacak *İn-vitro* çalışmalarla doğal ürün kullanımının desteklenmesi ve yetiştiricilik şartlarında uygulanabilirliği oldukça önemlidir.

Çizelge 1: Farklı bazı bitkisel immunostimulantların balıkların bağışıklık sistemi üzerine etkisi.

Bahk türü	Bitkisel ürünler	Uygulama metodu	Sonuç	Referans
<i>Oreochromis mossambicus</i>	<i>Ocimum sanctum</i>	İntraperitoneal enjeksiyon (İ.p.)	Antikor cevabında ↑ Nöt↑	Logambal et al., (2000)
<i>O. mossambicus</i>	<i>Solanum trilobatum</i>	İ.p.	LYZ↑, RO <i>Aeromonas hydrophila</i> ↑	Divyagnaneswari et al., (2007)
<i>Litopenaeus vannamei</i>	<i>Gelidium amansii</i>	İ.p.	Antikor cevabında↑, <i>Vibrio alginolyticus</i> ↑	Fu et al., (2007)
<i>L. rohita</i>	<i>Allium sativum</i>	İ.p.	BA↑, LYZ↑	Sahu et al., (2007)
<i>Pseudosciaena crocea</i>	<i>Radix astragalini</i> <i>R.angelicae sinensis</i>	Oral	NBT ↑, LYZ↑, Komplement hemolitik aktivitede artış <i>V. alginolyticus</i> ↑	Jian and Wu (2003)
<i>Cyprinus carpio</i>	<i>Spirulina platensis</i>	Oral	FA↑, NBT pozitif hücre sayısında artış <i>A. hydrophila</i> ↑	Watanuki et al., (2006)
<i>Paralichthys olivaceus</i>	<i>Eleutherococcus senticosus</i>	Oral	NBT ↑, LYZ↑	Won et al., (2008)
<i>O. mossambicus</i>	<i>Eclipta alba</i>	Oral	LYZ↑, RO↑, MPO↑	Christyapita et al., (2007)
<i>O. niloticus</i>	<i>Astragalus membranaceus</i> <i>Lonicera japonica</i>	Oral	NBT↑, FA↑, <i>A. hydrophila</i> ↑	Ardo et al., (2008)
<i>Paralichthys olivaceus</i>	<i>Eleutherococcus senticosus</i>	Oral	NBT↑, LYZ↑	Won et al., (2008)
<i>O. mykiss</i>	<i>A. sativum</i>	Oral	FA↑, MPO↑, LYZ↑, <i>A. hydrophila</i> ↑	Nya and Austin (2009)
<i>O. niloticus</i>	<i>Cinnamomum verum</i>	Oral	FA↑, RO↑, LYZ↑	Rattanachaikunsopon and Phumkhachorn (2010)
<i>O. mossambicus</i>	<i>Nyctanthes arbortristis</i>	Oral	LYZ↑, CA↑, MPO↑, RO↑	Kirubakaran et al., (2010)
<i>O. niloticus</i>	<i>Camellia sinensis</i>	Oral	LYZ↑, BA↑, WBC↑, SBO↑, <i>A. hydrophila</i> ↑	Abdel-Tawwab et al., (2010)
<i>O. mykiss</i>	<i>Lupinus perennis</i> <i>Mangifera indica</i> <i>Urtica dioica</i>	Oral	BA↑, RB↑, LYZ↑ <i>A. hydrophila</i> ↑	Awad and Austin (2010)
<i>Channa punctatus</i>	<i>Ficus benghalensis</i>	Oral	LYZ↑, FA↑, TP↑,	Verma et al., (2012)
<i>O. mykiss</i>	<i>Nigella sativa</i> <i>Nettle extract</i>	Oral	LYZ↑, MPO↑, TP↑, BA↑, IgM↑, <i>A. hydrophila</i> ↑	Awad et al., (2013)
<i>O. mykiss</i>	<i>Thymus vulgaris</i> <i>Foeniculum vulgare</i>	Oral	BA ↑, TP ↑ ALB ↑, GLU ↓, <i>Yersinia ruckeri</i> ↑	Güleç et al., (2013)
<i>Dicentrarchus labrax</i>	<i>Propolis</i>	Oral	SGR↑, YDO↑, TRIG↓, GLU↓	Segvic-Bubic et al., (2013)
<i>O. niloticus</i>	<i>Aloe vera</i>	Oral	TP↑, WBC↑, Nöt↑, MON↑, YDO↑, <i>Streptococcus iniae</i> ↑	Gabriel et al., (2015)
<i>Cyprinus carpio</i>	<i>Rehmannia glutinosa</i>	Oral	LYZ↑, FA↑, SBO↑, <i>A. hydrophila</i> ↑	Wang et al., (2015)
<i>O. mossambicus</i>	<i>Citrus sinensis</i>	Oral	RBC ↑, LYZ ↑ MPO↑, Hct↔, <i>Streptococcus iniae</i> ↑	Acar et al., (2015)
<i>Labeo victorianus</i>	<i>Urtica dioica</i>	Oral	LYZ↑, Nöt↑, WBC↑, Ig↑, RB↑, <i>A. hydrophila</i> ↑	Ngugi et al., (2015)
<i>O. mykiss</i>	<i>Quercus brantii var. persica</i>	Oral	YDO↔, SGR↔, WBC↑, Nöt↑, MON↑, Ig↑, LYZ↓	Bohlouli et al., (2016)
<i>L. victorianus</i>	<i>Citrus lemon</i>		TP↑, ALB↑ GLU↓, TRIG↓, CHO↓, WBC ↑, Nöt↑, Ig↑ LYZ↑, RB↑, FBW↑, WG ↑, SGR ↑, YDO ↑	Ngugi et al., (2016)
<i>Cyprinus carpio</i>	<i>Avena sativa</i>	Oral	LYZ↑, MPO↑, TP↑, ALB↑, <i>A. hydrophila</i> ↑	Baba et al., (2016)
<i>O. mossambicus</i>	<i>Citrus limon</i>	Oral	LYZ↑, WBC↑, MPO↑, TP↑, SBO↑, <i>Edwardsiella tarda</i> ↑	Baba et al., (2016a)
<i>Carassius auratus auratus</i>	<i>Mucuna pruriens</i> <i>Carina papaya</i>	İmmersiyon	Ichtyophthiriosis parazitinin sayısında azalma	Knopf and Ekanem (2004)
<i>O. niloticus</i>	<i>Lippia sidoides</i> <i>Mentha piperiya</i>	İmmersiyon	Hct↔, Nöt↑, MON↑, Monogenean parazit sayısında ↓	Hashimoto et al., 2016

ALB: albumin, BA: bakterisidal aktivite, CHO: kolesterol, Ig: immunoglobulin, FA: fagositik aktivite, FBW: son vücut ağırlığı, GLB: globulin, GLU: glukoz, Hct: hematokrit, LYZ: lizozim aktivitesi, MON: monosit, MPO: myeloperoksidaz aktivite, NBT: nitrablu tetrazolium, Nöt: nötrofil, RBC: kırmızı kan hücreleri sayımı, RB: solunum patlaması, RO: reaktif oksijen üretiminde artış, SGR: spesifik gelişme oranı, TRIG: trigliserid, TP: toplam protein, WBC: beyaz kan hücreleri sayımı, WG: ağırlık artışı, YDO: yem dönüşüm oranı.
↑: artış, ↓: azalma, ↔: değişiklik yok.

KAYNAKLAR

- Abdel- Tawwab M, Ahmad HM, Seden MEA, Sakr SFM, 2010. Use of green tea, (*Camellia sinensis* L.), in practical diet for growth and protection of Nile Tilapia, (*Oreochromis niloticus* L.), against *Aeromonas hydrophila* infection. Journal of World Aquaculture Society, 41: 203–213.
- Acar Ü, Kesbiç OS, Yılmaz S, Gültepe N, Türker A, 2015. Evaluation of the effects of essential oil extracted from sweet orange peel (*Citrus sinensis*) on growth rate of tilapia (*Oreochromis mossambicus*) and possible disease resistance against *Streptococcus iniae*. Aquaculture, 437: 282–286.
- Agnew W, Barnes AC, 2007. *Streptococcus iniae*: an aquatic pathogen of global veterinary significance and a challenging candidate for reliable vaccination. Veterinary Microbiology, 122: 1–15.
- Alderman DJ, Hasting TS, 1998. Antibiotic use in aquaculture: development of antibiotic resistance-potential for consumer health risks. International Journal of Food Science Technology, 33: 139–155.
- Anderson DP, Moritomo T, Grooth Rd, 1992. Neutrophile, glass adherent, nitroblue tetrazolium assay gives early indication of immunization effectiveness in rainbow trout. Veterinary Immunol Immunopathology, 30: 419–429.
- Arda M, Seçer S, Sarıyüpeoğlu M, 2005. Balık Hastalıkları. Medisan Yayınları, Ankara, 61–65 p.
- Ardo L, Yin G, Xu P, Varadi L, Szigeti G, Jeney Z, Jeney G, 2008. Chinese herbs (*Astragalus membranaceus* and *Lonicera japonica*) and boron enhance the non-specific immune response of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) and resistance against *Aeromonas hydrophila*. Aquaculture, 275: 26–33.
- Aoki T, 1992. Chemotherapy and drug resistance in fish farms in Japan. In: Shariff M, Subasighe RP, Arthur JR, (Eds.). Diseases in Asian Aquaculture Fish Health Section, Asian Fisheries Society, Manila, Philippines, 1: 519–529.
- Austin B, Austin DA, 2007. Bacterial fish pathogens, Diseases of Farmed and Wild edition. Praxis, Publishing Ltd., Chichester, UK.
- Awad E, Austin B, 2010. Use of lupin, *Lupinus perennis*, mango, *Mangifera indica*, and stinging nettle, *Urtica dioica*, as feed additives to prevent *Aeromonas hydrophila* infection in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum). Journal of Fish Diseases, 33: 413–420.
- Awad E, Austin D, Lyndon AR, 2013. Effect of black cumin seed oil (*Nigella sativa*) and nettle extract (Quercetin) on enhancement of immunity in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum), Aquaculture, 388-391: 193–197.
- Baba E, Acar Ü, Öntaş C, Kesbiç OS, Yılmaz S, 2016. The use of *Avena sativa* extract against *Aeromonas hydrophila* and its effect on growth performance, hematological and immunological parameters in common carp (*Cyprinus carpio*). Italian Journal of Animal Science, 15,2: 325–333.
- Baba E, Acar Ü, Öntaş C, Kesbiç OS, Yılmaz S, 2016a. Evaluation of *Citrus limon* peels essential oil on growth performance, immune response of Mozambique tilapia *Oreochromis mossambicus* challenged with *Edwardsiella tarda*. Aquaculture, 465: 13–18.
- Batista S, Ozoria ROA, Kollias S, Dhanasiri AK, Lokesh J, Kiron V, 2016. Changes in intestinal microbiota, immune- and stress-related transcript levels in *Senegalese sole* (*Solea senegalensis*) fed plant ingredient diets intercropped with probiotics or immunostimulants. Aquaculture, 458: 149–157.
- Chen D, Ainsworth AJ, 1992. Glucan administration potentiates immune defense mechanisms of channel catfish, *Ictalurus punctatus* Rafineque. Journal of Fish Disease, 15: 295–304.
- Chong YG, Chao TM, 1969. Common Diseases in Marine Finfish. Primary Production Department, Republic of Singapore.
- Christybapita D, Divyagnaneswari M, Michael DR, 2007. Oral administration of *Eclipta alba* leaf aqueous extract enhances the non-specific immune responses and disease resistance of *Oreochromis mossambicus*. Fish Shellfish Immunology, 23: 840–852.
- Citarasu T, Babu MM, Marian MP, 1998. Application of biomedicinal products for improving marine shrimp larval production. Aqua-Terr. Annual Symposium. School of Biological sciences, MK. University, Madurai, India.
- Defoirdt T, Boon N, Sorgeloos P, Verstraete W, Bossier P, 2007. Alternatives to antibiotics to control bacterial infections: luminescent vibriosis in aquaculture as an example. Trends Biotechnology, 25: 472–479.
- Dhar AK., Manna SK., Thomas Allnut FC, 2014. Viral vaccines for farmed finfish. Virusdisease, 25: 1–17.
- Divyagnaneswari M, Christybapita D, Dinakaran Michael R, 2007. Enhancement of nonspecific immunity and disease resistance in *Oreochromis mossambicus* by *Solanum trilobatum* leaf fractions. Fish Shellfish Immunology, 23:2 49–259.
- Ellis AE, 1999. Immunity to bacteria in fish. Fish Shelfish Immunology, 9: 291–308.
- Fu YW, Hou WY, Yeh ST, Li CH, Chen JC, 2007. The immunostimulatory effects of hot water extract of *Gelidium amansii* via immersion, injection and dietary administrations on white shrimp *Litopenaeus vannamei* and its resistance against *Vibrio alginolyticus*. Fish Shellfish Immunology, 22: 673–685.
- Gabriel NN, Qiang J, He J, Ma XY, Kpundeh MD, Xu P, 2015. Dietary *Aloe vera* supplementation on growth performance, some haemato-biochemical parameters and disease resistance against *Streptococcus iniae* in tilapia (GIFT). Fish Shellfish Immunology, 44:504–514.
- Galeotti M, 1998. Some aspects of the application of immunostimulants and a critical review of methods for their evaluation. Journal of Applied Ichthyology, 14: 189–199.
- Gesamp, 1997. Towards safe and effective use of chemicals in coastal aquaculture. Joint Group of Experts on the Scientific Aspects of Marine Environmental Protection Reports and Studies. FAO, Rome, Italy, 40.
- Harikrishnan R, Balasundaram C, Heo MS, 2011. Impact of plant products on innate and adaptive immune system of cultured finfish and shellfish. Aquaculture, 317: 1–15.
- Hashimoto GSO, Neto FM, Ruiz ML, Achille M, Chagas EC, Chaves FCM, Martins ML, 2016. Essential oils of *Lippia sidoides* and *Mentha piperita* against monogenean parasites and their influence on the hematology of Nile tilapia. Aquaculture 450: 182–186.

- Hsieh TJ, Wang JC, Hu CY, Li CT, Kuo CM, Hsieh SL, 2008. Effects of Rutin from *Toona sinensis* on the immune and physiological responses of white shrimp (*Litopenaeus vannamei*) under *Vibrio alginolyticus* challenge. *Fish Shellfish Immunology*, 25: 581–588.
- Jeney G, Jeney Z, 2002. Application of immuno stimulants for modulation of the non-specific defense mechanisms in sturgeon hybrid: *Acipenser ruthenus* x *A. baeri*. *Journal of Applied Ichthyology*, 18: 416–418.
- Jian J, Wu Z, 2003. Effects of traditional Chinese medicine on non-specific immunity and disease resistance of large yellow croaker, *Pseudosciaena crocea* (Richardson). *Aquaculture*, 218: 1–9.
- Jorgensen H, Lunde Robertsen B, 1993. Peritoneal and head-kidney cell response to intraperitoneally injected yeast glucan in Atlantic salmon, *Salmo salar* L. *Journal of Fish Diseases*, 16: 313–325.
- Kajita Y, Sakai M, Atsuda S, Kobayashi M, 1990. The immunomodulatory effect of levamisole on rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. *Fish Pathology*, 25: 93–98.
- Kennedy NJ, Spithill TW, Tennent J, Wood PR, Piedrafitra D, 2006. DNA vaccines in sheep: CTLA-4 mediated targeting and CpG motifs enhance immunogenicity in a DNA prime/protein boost strategy. *Vaccine*, 24: 970–979.
- Kirubakaran CJW, Alexander CP, Dinakaran Michael R, 2010. Enhancement of non-specific immune responses and disease resistance on oral administration of *Nyctanthes arbor-tristis* seed extract in *Oreochromis mossambicus* (Peters). *Aquaculture*, 41: 1630–1639.
- Kitao T, Yoshida T, 1986. Effect of an immunopotentiator on *Aeromonas salmonicida* infection in rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Veterinary Immunology Immunopathology*, 12: 287–291.
- Knopf K, Ekanem AP, 2004. Plant extracts for the treatment of Ichthyophthiriasis in fish. *Deutscher tropentag*, October 5-7, Berlin.
- Logambal SM, Venkatalakshmi S, Dinakaran MR, 2000. Immunostimulatory effect of *Ocimum sanctum* Linn. in *Oreochromis mossambicus* (Peters). *Hydrobiologia*, 430: 113–120. Magnadottir B, 2006. Innate immunity of fish. *Fish Shellfish Immunology*, 20: 137–151. Naylor RL, Goldberg RJ, Primavera JH, Kautsky N, Beveridge MC, Clay J, Folke C, Lubchenco J, Money H, Troell M, 2000. Effect of aquaculture on world fish supplies. *Nature*, 405: 1017–1024.
- Ngugi CC, Oyoo-Okoth E, Mugo-Bundi J, Orina PS, Chemoiwa EJ, Aloo PA, 2015. Effects of dietary administration of stinging nettle (*Urtica dioica*) on the growth performance, biochemical, hematological and immunological parameters in juvenile and adult *Victoria labeo* (*Labeo victorianus*) challenged with *Aeromonas hydrophila*. *Fish Shellfish Immunology*, 44: 530–541.
- Ngugi CC, Oyoo-Okoth E, Muchiri M, 2016. Effects of dietary levels of essential oil (EO) extract from bitter lemon (*Citrus limon*) fruit peels on growth, biochemical, haematological parameters and disease resistance in juvenile *Labeo victorianus* fingerlings challenged with *Aeromonas hydrophila*. *Aquaculture Research*, 1–13.
- Nya EJ, Austin B, 2009. Use of garlic, *Allium sativum*, to control *Aeromonas hydrophila* infection in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum). *Journal of Fish Diseases*, 32: 963–970.
- Parisien A, Allain B, Zhang J, Mandeville R, Lan CQ, 2008. Novel alternatives to antibiotics: bacteriophages, bacterial cell wall hydrolases, and antimicrobial peptides. *Journal Applied Microbiology*, 104: 1–13.
- Punitha SMJ, Babu MM, Sivaram V, Shankar VS, Dhas SA, Mahesh TC, Immanuel G, Citarasu T, 2008. Immunostimulating influence of herbal bio-medicines on non-specific immunity in Grouper *Epinephelus tauvina* juvenile against *Vibrio harveyi* infection. *Aquaculture International*, 16: 511–523.
- Raa J, Rorstad G, Engstad RE, Robertson B, 1992. The use of immunostimulants to increase resistance of aquatic organisms to microbial infections. In: Shariff M, Subasinghe RP, Arthur JR, (Eds.). *Disease in Asian Aquaculture. Proceedings of the First Symposium on Diseases in Asian Aquaculture*. Asian Fisheries Society, Philippines, 1: 39–50.
- Rattanachai-kunsopon P, Phumkhachorn P, 2010. Potential of cinnamon (*Cinnamomum verum*) oil to control *Streptococcus iniae* infection in tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Fish. Science*, 76: 287–293.
- Robertsen B, 1999. Modulation of the non-specific defence of fish by structurally conserved microbial polymers. *Fish Shellfish Immunology*, 9: 269–290.
- Sahu S, Das BK, Mishra BK, Pradhan J, Sarangi N, 2007. Effect of *Allium sativum* on the immunity and survival of *Labeo rohita* infected with *Aeromonas hydrophila*. *Journal of Applied Ichthyology*, 23: 80–86.
- Sakai M, 1999. Current research status of fish immunostimulants. *Aquaculture*, 172: 63–92.
- Secombes C J, 1996. The Non-specific Immune System: Cellular Defence. In: Iwama G, Nakanishi T, (Eds.). *The Fish Immune System*. Academic Press, San Diego, California, 63–103.
- Segvic-Bubic T, Boban J, Grubisic L, Trumbic Z, Radman M, Percic M, Coz-Rakovac R, 2013. Effects of propolis enriched diet on growth performance and plasma biochemical parameters of juvenile European sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.) under acute low-temperature stress. *Aquaculture Nutrition*, 19: 877–885.
- Sivaram V, Babu MM, Citarasu T, Immanuel IG, Murugadass S, Marian MP, 2004. Growth and immune response of juvenile greasy groupers (*Epinephelus tauvina*) fed with herbal antibacterial active principle supplemented diets against *Vibrio harveyi* infections. *Aquaculture*, 237: 9–20.
- Smith P, Hiney MP, Samuelesen OB, 1994. Bacterial resistance to antimicrobial agent used in fish farming: a critical evaluation of method and meaning. *Annual Review of Fish Diseases*, 4: 273–313.
- Sommerset I, Krossøy B, Biering E, Frost P, 2005. Vaccines for fish in aquaculture. *Expert Review Vaccines*, 4: 89–101.
- Trewes- Brown KM, 2000. *Applied Fish Pharmacology*. Kluwer Academic Publishers, 251–260 p.
- Yin G, Jeney G, Racz T, Xu P, Jun X, Jeney Z, 2006. Effect of two Chinese herbs (*Astragalus radix* and *Scutellaria radix*) on non-specific immune response of tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Aquaculture*, 253: 39–47.
- Yoshida T, Sakai M, Kitao T, Khlil SM, Araki S, Saitoh R, Ineno T, Inglis V, 1993. Immunomodulatory effects of the fermented products of chicken egg, EF203, on rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Aquaculture*, 109: 207–214.

- Verma VK, Rani KV, Sehgal N, Prakash O, 2012. Immunostimulatory response induced by supplementation of *Ficus benghalensis* root powder, in the artificial feed the Indian freshwater murrel, *Channa punctatus*. *Fish Shellfish Immunology*, 33: 590–596.
- Wang JL, Meng X, Lub R, Wu C, Luo YT, Yan X, Li XJ, Kong XH, Nie GX, 2015. Effects of *Rehmannia glutinosa* on growth performance, immunological parameters and disease resistance to *Aeromonas hydrophila* in common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Aquaculture*, 435: 293–300.
- Watanuki H, Ota Kazuki, Tassakka AR, Kato T, Sakai M, 2006. Immunostimulant effects of dietary *Spirulina plantesis* on carp, *Cyprinus carpio*. *Aquaculture*, 258: 157–163.
- Won KM, Kim PK, Lee SH, Park SI, 2008. Effect of the residuum extract of Siberian ginseng *Eleutherococcus senticosus* on non-specific immunity in olive flounder *Paralichthys olivaceus*. *Fish Science* 74: 635– 641.
- Zahran E, Risha E, AbdelHamid F, Mahgoub HA, Ibrahim T, 2014. Effects of dietary Astragalus polysaccharides (APS) on growth performance, immunological parameters, digestive enzymes, and intestinal morphology of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Fish Shellfish Immunology* 38: 149–157.
- Zapata AG, Torroba M, Varas A, Jimenez E, 1997. Immunity of fish larvae. *Developments Biological Standardization*, 90: 23–32.
- ZoyJin, 2003. Application of immunostimulants in larviculture: Feasibility and challenges. *Shanghai Fisheries University*, 8: 4.