

## Balık İmmünolojisi, Bitkisel ve Kimyasal İmmünostimulantlar

Başar ALTINTERİM<sup>1</sup>

**ÖZET:** Son yıllarda balıkların immün sisteminin anlaşılması ve detaylı izah edilmesinde önemli araştırmalar yapılmıştır. İmmün sistem, balıkların enfeksiyonlara karşı koymasında ve sağlamlılığının sürdürülmesinde önemlidir. Balık türlerinin üretimini yapan balık çiftliklerinde ciddi hastalık problemleri önlenmelidir. İmmünostimulantlar, hem spesifik hem de spesifik olmayan bağışıklık sistemlerinin gelişmesine bağlı olarak enfeksiyöz hastalıklara karşı direnci artırmaktadır. Kültür yetiştiriciliği uygulanan balıklarda enfeksiyonları yok etmek için kimyasal immünostimulantlar kullanılmıştır. Bunun sonucunda yetiştiricilik yapılan yerlerde ilaca dirençli bakterilerin artışı görülmüştür. Fakat en son çalışmalarda balık hastalıklarının tedavisi ve bağışıklık sistemlerini güçlendirmek için bitkilerden elde edilen ürünlerin kullanımı çok etkili olmuştur. Bitkisel immünostimulantlar yan etkisizdir ve son zamanlarda organik tarımda kullanılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Balık immünolojisi, bitkisel immünostimulantlar, kimyasal immünostimulantlar



## Fish Immunology, Herbal And Chemical Immunostimulants

**ABSTRACT:** In recent years considerable progress has been made in describing and understanding the immune system of fish. The immune system is essential in the defence against infections, as well as in maintaining good health, in all developmental stages of fish. The farming of fish species is hampered by serious disease problems. Immunostimulants increase resistance to infectious diseases by enhancing both specific and non-specific defense mechanisms. Use of chemical immunostimulants has been used to treat infections in cultured fish, and the emergence of drug-resistant bacteria has become a major problem in fish culture. But, in recent investigates, the use of products obtained from plants for treatment fish diseases and enhanced immunity as immunostimulant is became very efficacious Herbal immunostimulants haven not got side effects, and is used in organic agriculture nowadays.

**Keywords:** Fish immunolgy, herb immunostimulants, chemical immunostimulants

<sup>1</sup> Altınterim Bitkisel Ürünler, Elazığ, Turkey  
Sorumlu yazar/Corresponding Author: Başar ALTINTERİM, basaraltinterim@gmail.com

## GİRİŞ

Koruyucu önlemler alınarak balıklarda hastalıkları önlemek, hastalığın tedavisinden daha ucuza ve daha kaliteli ürünlerin elde edilmesine neden olmaktadır. Koruyucu önlemlerin en önemlisi balığın bağışıklık sistemini güçlendirmektir. Balıklarda bağışıklık sistemi, enfeksiyonun meydana gelmesini engelleyen ve enfeksiyona karşı vücudun cevap vermesini sağlayan faktörlerin birçoğunu içermektedir (Aoki, 1992).

## BALIKLARDA İMMÜNİTE

Hastalık etkenlerinin yoğun olarak bulunabildiği su ortamında yaşayan balıklar güçlü bağışıklık sistemleri sayesinde birçoğunu elemine edebilmektedirler. Balıkların bağışıklık sistemleri, insan ve diğer memelilerin bağışıklık sistemlerine benzerlik göstermektedir. İmmün organ ve hücrelerin çoğu aynı yapı ve işleve sahiptir. Ancak sıcak kanlıların aksine balıkların içinde yaşadığı sucul ortamın sahip olduğu sıcaklık, pH, tuzluluk, çözülmüş O<sub>2</sub> miktarları gibi fiziksel ve kimyasal özellikler, balığın bağışıklık sistemi üzerine direkt etkisi vardır. İki tip immünite vardır: 1-)Doğal immünite ve 2-)Edinsel immünite (Magnadottir, 2006).

**Doğal immünite:** Doğuştan sistem, kendinden olmayanı ve tehlike sinyallerini tanıması, bakteri veya mantarın glukoproteinleri ve lipopolisakaritleri ve hücre içi zarar veren veya hastalığa neden olan bileşiklerin protein yapılarını tanıyan kalıpları bünyesinde sınırlı sayıda barındırır. Mikroplar dokuları deler ve dokulara ya da dolaşıma girerlerse fagositler, doğal öldürücü hücreler (özelleşmiş lenfositler ve kompleman sistemin proteinlerini de içeren bazı plazma proteinleri) tarafından saldırıya uğrarlar. Doğal immünitenin bütün mekanizmaları, mikropları tanıır ve tepki verirler, ancak enfeksiyona yol açmayan yabancı maddelere tepki vermezler (Arda ve ark., 2002).

**Edinsel immünite:** Doğal immün yanıt mekanizmaları mikrop tiplerini tanıırken, edinsel immünitenin hücreleri (lenfositler) mikropların ürettiği değişik maddeleri ve enfeksiyona yol açmayan molekülleri de tanıyan reseptörler taşırlar. Edinsel immün yanıtlar değişik tipteki mikroplarla savaşmak üzere özel mekanizmalar oluşturur. Örneğin; antikorlar hücre dışında, T lenfositler hücre içinde yaşayan mikropları yok eder. İki tip edinsel immünite vardır. Hümorale ve hücresele immünite (Abbas and Lichtman, 2007).

**Hümorale immünite:** Hümorale immünite B lenfositlerin ürettiği antikor denilen proteinler tarafından oluşturulur ve hücre dışı mikrobik antijenleri tanıır. B lenfo-

sitlerin ürettiği “antikor” adı verilen proteinler dolaşıma ve mukoza sıvılarına salgılanarak kanda, gastrointestinal kanalda ve solunum yolları gibi mukoza içeren organların lümenlerinde bulunabilen mikropları veya mikrobik toksinleri etkisiz hale getirirler (Magnadottir et al., 2006).

**Hücresele immünite:** Hücresele immünite T lenfositler vasıtasıyla hücre içinde gerçekleşir. T lenfositlerin bir kısmı fagositik veziküller tarafından yutulan mikropları yok etmek için fagositleri aktive eder. T lenfositler hücre içindeki mikropların ürettiği antijenleri tanıır. B lenfositler tarafından üretilen antikorlar ise hücre dışı mikrobik antijenleri tanıır. Bir diğer önemli husus ise T lenfositlerin sadece mikrobik antijenleri tanımasına karşın, B lenfositlerin ürettiği antikorlar protein, karbonhidrat ve lipit içeren pek çok değişik mikrobik molekül tipini tanıır. İmmün sistemin en az bir milyar farklı antijeni ve antijen parçasını birbirinden ayırt edebilme yeteneği vardır (Akaylı, 2001).

## İMMÜN YANITTA ROL OYNAYAN LENFOİD ORGANLAR

Deri ve mukus tabakası, balığın sahip olduğu birincil kalkanlardır. Solungaçlardan salgılanan mukus gerek solungaçların gerekse derinin epitelyum tabakasını bir zırh gibi kaplar ve balığı korur. Mukus; patojenleri yok eden lizozimlere, lektinlere, kompleman proteinlerine, antibakteriyel peptitlere ve IgM (İmmünoglobülin M)'ye sahiptir.

Gastro intestinal sistem düşük pH'ı ile birçok mikroorganizmanın yaşayamayacağı bir ortamdır. İnsanlarda kan hücrelerinin üretiminden internal kemik iliği sorumludur. Fakat balıklar kemik iliğine ve lenf nodüllerine sahip değildirler. Teleost balıklarda başlıca lenfoid organlar; timus, böbrek ve dalaktır.

Böbrekler antikor üreten başlıca organlardır. Anterior böbrek gökkuşağı alabalıklarında en önemli hemopoietik organdır. Böbrekte küçük lenfositler, nötrofiller, eozinofiller ve bazofiller de bulunur. Alabalık böbreğinde sirküler kandan veya diğer organlardan daha fazla sayıda fagositik makrofajlar bulunur.

Timus balıklarda solungaç çemberinde dorso-lateral olarak farengeal epitel altında bilateral olarak bulunan bir çift organdır. Lenfositler buradan dolaşıma ve diğer lenfoid organlara göç eder. Timusun antikor üretimi ve antijenlerin yakalanması görevi yoktur (Erganiş ve İstanbulluoğlu, 1993).

## İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİ

Memelilerin bağışıklık savunma mekanizması hakkında kayda değer bilgiler elde edilmiştir. Bu bilgi diğer omurgalılarla karşılaştırıldığında anatomik ve fonksiyonel olarak benzerlik göstermektedir. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar memelilerle, soğuk kanlı canlıların özellikle balıkların immünolojik yönden farklılıklara sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu farklılıkların kökeninde; incelenen balık türlerinin sayısındaki artış, alışlagelmişin haricinde yemlerle beslenme, bulunduğu ortamdaki farklı bölgelerde yetiştirilme çalışmaları, her bir yaşayan türün bulunduğu ortamın çevresel koşullarının farklı olması immün cevaptaki hücresel ve moleküler bileşiklerin eksikliği yatmaktadır. (Buonocore et al., 2007).

Doğuştan immünitinin belirleyicileri ve işaretçileri: Doğuştan immün cevaplar istilacı organizmaları ve kompleks molekül ve hücrelerini yok etmek veya inaktif hale getirmek için hızlıca harekete geçer. Doğuştan immün cevap hücrelerinin çoğu lökosit hücre tipleridir. Bunlar: B hücreleri içeren tek çekirdekli fagositler, çok çekirdekli lökositler ve doğal öldürücü hücrelerdir. Diğer hücre tipleri doğuştan immünite de bağışıklık sistemi düzenleyici moleküller içerir. Bunlar da epitelial dendritik hücreler ve fibroblastlardır. Doğuştan immün cevap içeren moleküller antibakteriyel peptitler, lizozim, transferin, kompleman, akut-faz proteinleri, prostaglandinler (PGE<sub>2</sub>), reaktif oksijen intermediates (ROI), siklooksijenaz-2 (COX-2), sitokinler, kemokinler, lektinler ve toll-like reseptörleridir (TLR) (Randelli et al., 2008).

Fagositler: Yabancı partiküllerin fagositozu, fizyolojik bir aktivite olarak doğuştan plasenta ve anne sütü ile vücuda geçen B hücreleri içeren tek çekirdekli fagositler, çok çekirdekli lökositler ve doğal öldürücü hücreler tarafından gerçekleşir. Örneğin deniz levreğinin ön böbreğindeki adherent hücreleri, bakteri (*Aeromonas salmonicida*) ve mantar (*Candida albicans*) patojenik ajanları tarafından uyarılmalarının ardından fagositik aktivite gerçekleşir. Fagositoz ve ROS ölçümünde ışık mikroskobu kullanılır (Savina and Amigorena, 2007).

Antiviral ve antibakteriyel peptitler: Kemikli balıklarda interferon tip 1 (IFN) ve virüs kaynaklı enfeksiyonların yok edilmesinde varlığı tespit edilen hiterferon ailesinin bir üyesi olan, Mx proteinlerinin antiviral aktiviteleri gözlemlenmiştir. Hızlı antibakteriyel aktiviteleri, antibakteriyel peptitler ve bazı antikor türleri için gen kodlarının aktivasyonunu sağlar. IFN ve Mx birçok türlerde tespit edilmiştir. (Das et al., 2007).

Kompleman aktiviteleri: Balıklarda birkaç serum kompleman şekilleri keşfedilmiştir. Bunlara ilaveten gen dizilimleri, kompleman aktivitelerinin in vitro çalışmaları ve bazı antikorların kompleman alt kısımlarına karşı oluşmuştur. Morina balıklarında yapılan incelemelerde immünoaktif hücrelerin immünohistokimyası araştırılmıştır. Çoğu larval dokularda, serum kompleman türlerinden, C3 antijenlerinin yaygın bir katkısının bulunduğu tespit edilmiştir (Magnadottir et al., 2005).

Spesifik olmayan sitotoksik aktiviteleri: Kemikli balıklarda allojenik hedeflere karşı lökositler tarafından doğumsal sitotoksik aktiviteler tespit edilmiştir. Yayın balıklarında yapılan spesifik olmayan sitotoksik hücre çalışmalarında spesifik olmayan öldürücülerden mAb 5C6, protein-1 (NCCRP-1) spesifik olmayan sitotoksik hücre reseptörleri için spesifik olduğu tespit edilmiştir (Evans et al., 1999).

Sitokinler: Sitokinler TNF (Tümör nekroz faktör), İnterlökin-1 (IL-1), Kemokinler, IL-12, İnterferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), Tip I IFN'lar (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ), IL-10, IL-6, IL-15, IL-18'dir. İmmün yetersizlik hastalıkları, bağışıklık sisteminin farklı bileşenlerinin eksikliğine bağlı gelişir ve bazı kanserlere ve enfeksiyonlara artmış yatkınlık ile sonuçlanır. Edinsel immün yetersizlikler enfeksiyonlara, malnütrisyon ve diğer hastalıklar için uygulanan tedavilerin bağışıklık sistemi üzerine baskılayıcı etkisine bağlı olarak gelişir (Abbas and Lichtman, 2007).

Edinsel immünite işaretçileri ve determinantlar: Spesifik antijen tanıma özelliğine sahip edinsel immünite sadece çeneli omurgalılarda mevcuttur. Tüm çeneli omurgalılarda görülen yeniden oluşan antijen reseptörlerinin nasıl oluştuğu henüz bilinmemesine rağmen kazanılmış immün cevap yeteneğine sahip olduğu tespit edilmiştir. Şu ana kadar balıklarda çeşitli edinsel immünite parametreleri tespit edilmiştir (Magnadottir, 2006).

Spesifik antikorlar: İmmüno globülinler (Ig) ve B-hücreler: Aşılama sonrasında ve antijen parçacıkları ile uyarımdan sonra kemikli balıklarda antikor oluşumu gerçekleşir. Biyokimyasal ve moleküler çalışmalarda kemikli balık türleri, tüm çeneli omurgalılarda bulunan IgM'ye benzer bir immüno globülin ihtiva eder. Son zamanlarda balıklarda IgM'nin diğer sınıflarından IgD (Stenvik and Jorgensen, 2000; Hansen and Kaattari, 2005), IgT (Danilova et al., 2005) ve IgZ (Van Ginkel ve et al., 1994) bulunmuştur.

## İMMÜNOSTİMULANTLAR

İmmünostimulant, bağışıklık sistemini harekete geçirerek kuvvetlendiren, sentetik ve doğal bazı mad-

delerdir. Stimulant maddeler, spesifik olmayan savunma mekanizmalarını veya spesifik immün cevabı yükselten bir kimyasal madde, ilaç veya bitki yada bitkisel mamuller olarak nitelendirilebilir.

Balıkları birçok hastalıklardan korumak ve ölüm oranını azaltmak için immünostimulantlar kullanılır. Fakat immünostimulantlar balığı bütün hastalıklara karşı koruyamaz.

**İmmünostimulant kullanımının gerektiği durumlar:** Hayvanın genel performansını zayıflatacak ve strese neden olacak sıcaklık ve çevre değişikliklerinde, larvalardaki yem geçişleri ve aktarma gibi dönemlerden önce, parazit ve patojenik mikroorganizmaların etkisinde kalma durumları oldukça artar. Hayvanların enfeksiyonlara daha hassas olduğu gelişim evrelerinden önce ve bu süre boyunca (karides ve deniz balığı larva dönemi, seksüel erginleşme dönemi vb.) immünostimulantlar kullanılabilir (Magnadottir, 2006).

**İmmünostimulantların yararları:** İmmünostimulantların aşağıda belirlenmiş çeşitli yararları bulunmaktadır (Magnadottir, 2005).

- Enfeksiyon kaynaklı ölüm oranlarını düşürücü ve canlılığın genel performansını artırıcı,
- Patojen kaynaklı ölüm oranlarını düşürücü,
- Virüs kaynaklı hastalıkları önleyici,
- Hastalıklara karşı direnci artırıcı,
- Juvenil balıkların ölüm oranını düşürücü,
- Antimikrobiyal maddelerin etkisini artırıcı,
- Parazitlere karşı direnci artırıcı,
- Antibiyotiklerle sinerji oluşturucu ve böylece tedavi etkinliğini güçlendirici gibi çeşitli yararları bulunmaktadır. Ancak tek başına tedavi edici etkisi yoktur. Bu bileşikler esasen koruyucu olarak canlılığın genel savunma sistemini güçlendirmek ve böylece hastalık riskini düşürmek için kullanılır.

**İmmünostimulantlarda aranan özellikler:** İmmünostimulantlarda aranan özellikler şunlardır (Abbas and Lichtman, 2007):

- 1- Konakçıya veya vücuda yabancılık
- 2- Molekül ağırlığı
- 3- Kimyasal ve yapısal komplekslik ve stabilite
- 4- Antijenik determinantlar (Epitoplar)

5- Vücuda veriliş/ giriş yolu

6- İmmünojenin miktarı

7- Konakçının genetik durumu, yaşı ve cinsiyeti.

**İmmünostimulantların veriliş yollarına göre etkileri:** Balıklarda immünostimulantlar; yeme karıştırarak, suya karıştırarak yani banyo şeklinde, enjeksiyon ve balığın vücuduna sürme tarzında kullanılmaktadır.

**Besleme:** Yeme karıştırarak verilen immünostimulantların balıklarda uzun dönemde immün tepkiyi artırmamasının nedeni hala bilinmemesine rağmen balıkların bir fonksiyonu olarak negatif feedback (metabolizma ve biyokimyasal yapısının immünostimulant madde verilmeden önceki durumuna geri dönmeye) eğilimlidir. Bu şekilde kandaki karbondioksit miktarı indirgenmiş olur. Bunun ise bağışıklık sisteminden kaynaklandığı ve bu cevabında balığın immünostimulant verilmeden önceki durumuna geriye çevirdiği düşünülmektedir. Bu yüzden etkili yöntemin uygulama süresi her immünostimulant için araştırılmaktadır. Şimdiye kadar çeşitli immünostimulantlar değişik balık türlerinde kullanılmış ve değişik yöntemlerle uygulaması yapılmıştır.

Yoshida et al. (1995)'nin çalışmasında gökkuşuğu alabalığının *Vibrio anguillarum* etkenine karşı yeme karıştırma yoluyla verilen bakterilerin hücre zarını oluşturan yapıtaşlarından peptidoglikan ile yapılan tedavide 28 gün boyunca koruma yapmasına karşın 56 gün sonunda bu korumanın ortadan kalktığını belirtmişlerdir.

Vervaeke et al. (2005)'nin çalışmasında Afrika yayın balığına yemle glukan ve oligosakkarit verilmesinden 30 gün sonra bile NBT (Nitroblue Tetrazolium) pozitif hücre sayısını artırdığını buna karşın 45 gün sonra bu artmanın devam etmediğini tespit etmişlerdir.

**Banyo:** Banyo yönteminin immünostimulant maddelerin uygulamasında kısmen etkili olduğu çoğu zaman ise etkisinin verilen maddenin yoğunluğunun ve uygulama süresinin azlığından kaynaklandığı tespit edilmiştir.

Balıklarda bulunan patojenlerin tedavisinde immünostimulantların kullanımında başarı elde etmenin anahtarı uygun doz ve zamanlamadır (Kumari and Sahoo, 2006).

Gusella et al., (2006)'nin yaptıkları çalışmada, *A. Salmonicida*'nın O-antijeninin  $\beta$ -1,3/1,6-glukan kombinasyonu, gökkuşuğu alabalığına 30 dakika immünosti-



mulantlı suya daldırma ve aşılama yöntemiyle uygulanmış ve sonuçta lökositler vasıtasıyla *A. Salmonicida*'ya karşı antikor titrelerinin arttığı ve aşılama ile adjuvant etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Findlay and Munday (2000), Atlantik salmonsu (*Salmo salar L.*)' nunda yapmış oldukları banyo yönteminde yeterli uyarımı sağlamadığını tespit etmişlerdir.

Enjeksiyon: Sakai, (1999)'nin yapmış olduğu çalışmada gökkuşağı alabalığının solungaçlarına yapılarak balıklarda solunum gücünü ve mortaliteye neden olan *Loma salmonae*'e karşı  $\beta$ -1,3 ve  $\beta$ -1,6 glukan maddelerinin etkisini araştırmış ve periton içi enjeksiyon ile verilen bu immünostimulantların balığın bu patojene karşı bağışıklık sisteminin güçlendiğini tespit etmiştir.

Antikor üretimi çoğu immünostimulant tarafından artırılabilir. Kanal yayın balığına glukan mayasının enjeksiyonundan sonra *Edwardsiella ictaluri*'nin immünizasyonun da antikor seviyesinin, kontrol grubuna göre önemli oranda arttığı tespit edilmiştir. Kitao et al., (1987)'nin yaptıkları çalışmada Atlantik salmonsuna *Aeromonas salmonicida* bakterisi ve glukan mayası karışımı enjekte edilmiş bunun da antikor üretimini artırdığı görülmüştür. *A. salmonicida* bakterisine karşı C vitamini (Alberto et al., 2005) ve spesifik olmayan makrofaj uyarıcı, FK-565 (asetiltriptid) maddesinin (Suzuki et al., 2006) kullanımında antikor üretiminin arttığı belirlenmiştir.

**Sürme:** Çeşitli kobay gruplarında deriye sürme uygulamalarında çörekotu yağının deri tabakalarından geçiş ve etkileri hesap edilerek uygulanmış ve bu geçiş ile uyarımın sağlandığı tespit edilmiştir (Altıntirim, 2010). Deri su seven (hidrofilik) ve su sevmeyen (hidrofobik) tabakalardan oluşmaktadır. Sürülen yağın deriden geçişi epidermisten geçişi oldukça hızlı olmaktadır. En üst tabaka pullar ve bunların altındaki deri tabakası sekresyonu salgılayan hücrelerin olması ve bunların yağdan oluşan bir yapılarının olması dışarıdan verilen yağın deriden geçişi için büyük bir kolaylıktır. Diğer bir etken ise deri üzerinde ki geçiş bölgelerinin, molekül büyüklüğü 500 kd (kilo dalton)'a kadar olan moleküllere izin vermesidir. Verilen yağdaki uyarıcı maddelerin toplam molekül ağırlıklarının 500 kd'dan az olmaları (ortalama 12-16 kd) geçişin doğal olarak gerçekleşeceğinin de göstergesidir. Balıklarda ki mukusun içinde bulunan IgM (immünoglobülin M) ve antibiyotik özellikteki maddeler epidermis ve dermisdeki salgı hücreleri vasıtasıyla salgılanmaktadır (Kearn, 1976).

**Balıklarda kullanılan kimyasal ve bitkisel immünostimulantlar:** Balıklarda günümüze kadar çoğu kimyasal olmak üzere çeşitli immünostimulant maddelerin bağışıklık sistemi hücreleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Balıklarda yapılan immünolojik araştırmalarda kullanılan immünostimulant maddeler kimyasal ve bitkisel maddeler olarak ikiye ayrılır.

**Balıklarda kullanılan kimyasal immünostimulantlar:** İmmünostimulantlar balık hastalıklarının kontrolü için ve kültür balıkçılığında kullanımı önemli görülmektedir. İmmünostimulant olarak kimyasal ajanlar, bakteriyel bileşikler, polisakkaritler, hayvansal veya bitkisel ekstraktlar, besleyici maddeler ve sitokinler kullanılabilir. Çoğu immünostimulant, doğal öldürücü (NK) hücreleri, lizozim ve balıklarda antikor oluşumunu uyarabilir (Anderson, 1992). Doğal öldürücü hücreler büyüme hormonu ve levamisol tarafından aktif hale getirilebilir (Thompson et al., 1993). İmmünostimulantlar, patojenlerin yıkımında bazı enzimlerin üretimindeki hücreleri aktif hale geçiren fagosit ve lenfositlerin hücre yüzeylerindeki spesifik reseptörlere bağlanırlar. Üstelik immünostimulantlar bazı kimyasal taşıyıcıların (interferon, interlökinler ve kompleman proteinleri) üretimini artırır. Bu taşıyıcılarda bağışıklık sisteminin diğer bireylerini uyarır ve T ve B lenfositlerin aktivitesini artırır (Kitao and Yoshida, 1986).

**Balıklarda kullanılan bitkisel immünostimulantlar:** Günümüzde Avrupa ve Amerika'da, veteriner ilaçları olarak da üretilmeye başlayan bitkisel mamüller, hayvanlarda özellikle koruma ve gelişimi artırma bakımından tercih edilen yan etkisiz maddeler olarak görülmektedir. Hayvanlarda görülen hastalıklara uygulanan geniş spektrumlu ilaçların hayvanların bünyelerinde birikim yaparak bunları tüketen insanları da etkilediği tespit edilmiştir. Bu etki hayvansal besinin içerdiği kimyasalların, insanların bağışıklık sistemini olumsuz etkisi olarak belirtilmiştir (Arda ve ark., 2002).

Balık üretim tesislerinde sorun olabilecek bakteriyel etkenlerin varlığında kullanılacak olan antibiyotik ve sulfonamid grubu ilaçların yeme karıştırma yoluyla verilmesinin en doğru yaklaşım olduğu bilinmektedir. Ancak bu şekildeki bir uygulamada ilaca çok fazla ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca balıkların bireysel olarak yem tüketiminin değişmesi dozda belirsizliklere neden olmaktadır. Ağız yoluyla verilen ilaçlar ya mide ve bağırsağın ön kısmında sindirim sıvılarının etkisiyle bağışıklık sisteminin bir parçası olan bağırsağın aşığı kısmına gelmeden yıkımlanmakta ya da bağırsaktan emilememektedir (Rijkers et al., 1980).

Su ürünleri yetiştiriciliği endüstrisinin hızlı geliştiği yerlerde hastalıklar patlak verir ve ekonomiyi etkiler fakat onların kontrol altına alınması zor olabilir. Bu yüzden balıkların hastalıklara karşı direncini ve bağışıklık sisteminin gücünü yükseltmede etkili olan immüno-stimulantlar kullanılır (Düğenci ve ark., 2003).

Son yirmi yıldır balık yetiştiriciliğinde karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde çeşitli kemoterapötikler kullanılmaktadır. Fakat bu süreç sonunda ilaca dirençli bakterilerin gelişmesi gibi büyük bir problem ortaya çıkmıştır (Rodriguez et al., 2003).

İmmüno-stimulant fonksiyonunun zamanlama yönetiminin etkisi çok önemli bir konudur. Genellikle antibiyotiklerin en etkili kullanıldığı an hastalıkların ortaya çıktığı andır ve bunlar ilaca dirençli bakterilerin gelişebileceği nedeniyle koruma amaçlı sık sık verilemez. Bitkisel kaynaklı ilaç ve korumaya yönelik bitki veya bitki karışımlarının etkileri günümüze kadar fazla araştırılmamıştır. Özellikle su ürünlerinde bağışıklık sistemi üzerine hayvansal kökenli immüno-stimulantların belirli sayıda kullanılmasına rağmen, bitkilerin kullanımını ile ilgili çalışma yok denecek kadar az sayıdadır.

Misva et al., (2006)'nin çalışmalarında 10, 20, 30 ve 40  $\eta\text{g/g}$  Allium sativum ve kloramfenikol (15, 20, 30 ve 40  $\text{mg/kg}$ ) maddesini besleme yoluyla vermişlerdir. 30  $\eta\text{g/g}$  Allium sativum ve 30  $\text{mg/kg}$  kloramfenikol oranlarında verilen besleme yöntemlerinde en iyi büyüme oranını tespit etmişlerdir. Kan parametreleri, eritrosit sayısı, hemoglobin oranlarında da 40  $\eta\text{g/g}$  Allium sativum, 40  $\text{mg/kg}$  kloramfenikolün diğer oranlarından daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir. Total yağ, AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanine aminotransferaz) seviyelerinde de önemli derecede azalma tespit etmişlerdir.

Yapılan bir başka çalışmada keven kökü (Astragalus radix)'nün, tilapia'nın spesifik olmayan bağışıklık sistemine etkisi araştırılmıştır. Keven kökleri belirli dozlarda yeme karıştırılarak 4 hafta süresince verilmiştir. Fagositoz özelliğini ve solunum patlaması aktivitesini artırdığı ve antibakteriyel bir özellik olan lizozim aktivitesini de artırdığını tespit etmişlerdir (Guojun et al., 2006).

Hayvanlarda yapılan bazı bitkisel kaynaklı tedavilerde çeşitli yanlış uygulamalar yapılmıştır. Bunlar gerek şimdiye kadar uygulanan yöntemlerin yetersizliği, gerekse yöntemlerin yanlış uygulanması elde edilen verilerin yanlış değerlendirilmesine neden olmuştur. Yanlış değerlendirmelerin nedenleri arasında: Bitkinin içerisindeki etken maddelerin bilinmemesi, bu etken maddelerin organizmadaki işlevlerinin tam olarak anlaşılması, kullanılan bitkinin ne oranda kullanılacağı,

bitkilerin hasta organizmaya veya ortama hangi amaçla ne oranda verileceği (örneğin; koruma, dezenfeksiyon, antibiyotik, antifungal vs.) gibi konulardır. Bu konular daha yeni anlaşılmaya ve uygulanmaya başlanmıştır. Ayrıca bitkilerle tedavilerde elde edilen sonuçların değerlendirilmesindeki hatalardan en büyüğü bitkiyi sadece bir madde olarak görme yanlılığına düşülmesi ve etkinin tamamının o maddeyle ilişkili olduğunun yanlılığıdır. Nedenine gelince bitkiler sadece bir değil onlarca etken madde ihtiva edebilmektedirler. İçerisindeki maddelerin etkilerini tek yönlü düşünmek mümkün değildir. Bunları birleştirilmiş bir vitamin, mineral, antibiyotik vs.den oluşmuş bir kapsül olarak düşünmek gerekir. İçerisinde bazı etken maddelerin diğerlerine oranla yüksek oluşu o maddenin etkisinin vücutta daha güçlü olacağını göstermiştir (Delaquis et al., 2002).

Bitkisel immüno-stimulantların kimyasal immüno-stimulantlardan farkı: Bağışıklık sistemlerinin güçlendirilmelerinde bitkisel kaynaklıların kimyasal kaynaklılara göre tercih edilmelerinin çeşitli nedenleri vardır (Poppenga, 2002).

- 1) Bitkisel immüno-stimulantlar vücut tarafından kolay absorbe edilerek vücut bariyerlerine takılmadan büyük oranda emilirler.
- 2) Bitkisel immüno-stimulantlar tek bir maddeden oluşmayıp destekleyici maddeler, vitaminler, eser elementler, antibiyotikler, antioksidanlar ve besleyici maddeler içerirler.
- 3) Bitkisel, kimyasallar gibi kalıntı bırakmadıkları gibi vücuttan atımı kolay ve hızlı olmaktadır.
- 4) Bitkilerdeki immüno-stimulantların molekül ağırlıkları hücre tarafından emilebilecek molekül ağırlığına sahiptir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Antibiyotik başta olmak üzere çeşitli dezenfektanların gelişigüzel kullanımı sonucu balıkların bağışıklık sistemi olumsuz etkilenmektedir. Özellikle yavru balıklarda bu ilaçların yan etkileri görülmektedir. İmmüno-lojik olarak ebeveynlerden gelen doğumsal bağışıklıktaki yetersizlik, balığın kolay hasta olmasına, hastalıktan kurtulma süresinin uzamasına, kullanılan ilacın normal dozunun etkisiz olmasına, etkenin patojenite gücünün artmasına neden olmaktadır. Yavru balıklarda yeterli immün gücün oluşmaması otozomal (genetik) ve otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasına da neden olmaktadır.

Balıklarda çeşitli bakteriyel hastalıkların engellenmesinde veya tedavisinde kullanılan ilaçların bağışıklık sistemini güçlendirmede başarı oranı sınırlıdır. Buna

karşın bitkilerin içinde mevcut olan doğal immünostimulant maddeler, çoğunu sentetik olarak üretmediği maddeler ve diğer tamamlayıcı maddeler (tanenler, terpenler, aldehitler, düz zincirli hidrokarbürler vs.) ile mükemmel bir bileşim oluşturmuştur.

Bitkisel immünostimulantlar vücut bariyerlerine takılmadan tamamen emilebilen maddeler içermektedir. İşletmelerde tercih edilen sentetik stimulantların balıklarda ve dolayısıyla insan vücudunda kalıntı yapma olasılığı yüksek maddelerdir. Bu nedenle su ürünlerinin, veteriner ve ziraat gibi doğal, organik tarıma yönelik mamullerin üretimine yönelmesi gerekmektedir. Buda ancak besleme ve tedavilerde bitkisel kaynakların kullanımı ile mümkün olmaktadır.

### KAYNAKLAR

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H., 2007. Temel İmmünoloji, İstanbul Medikal Yayıncılık, Editörler: Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu, Prof. Dr. Günnur Deniz. 1–223 s.
- Akaylı, T., 2001. Kültür Çipura Balıklarında (*Sparus auratus*, L 1758) Vibriosis'in ELISA ve Bakteriyolojik Yöntemlerle Teşhisi. İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Su Ürünleri Yetiştiriciliği Ana Bilim Dalı (Hastalıklar Bilim Dalı). Doktora Tezi.
- Alberto, C., Alejandro, R., Angeles, E., Jose, M., 2005. In vivo effects of propolis, a honey bee product, on gill head seabream innate immune responses. *Fish & Shellfish Immunology* 18, 71–80pp.
- Altınterim, B., 2010. "Çörekotu (*Nigella sativa*) yağının Gökkuşluğu (*Oncorhynchus mykiss*)'nın bağışıklık sistemine etkileri". Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora tezi. Fırat Üniversitesi. Elazığ.
- Anderson, D.P., 1992. Immunostimulants, adjuvants and receive carriers in fish: applications to aquaculture. *Ann. Rev. Fish Dis.* 2, 281–307 pp.
- Aoki, T., 1992. Chemotherapy and drug resistance in fish farms in Japan. *Diseases in Asian Aquaculture*, vol. 1. Fish Health Section. Asian Fisheries Society, Manila, Philippines, 519 – 529 pp.
- Arda, M., Seçer, S., Sarıeyüpoğlu, M., 2002. Balık Hastalıkları, Medisan Yayınevi, Ankara, 1-36 s.
- Buonocore, F., Randelli, E., Bird, S., Secombes, C.J., Facchiano, A., Costantini, S., 2007. Interleukin-10 expression by real-time PCR and homology modelling analysis in the European sea bass (*Dicentrarchus Labrax* L.). *Aquaculture*. 270, 512–522 pp.
- Danilova, N., Bussmann, J., Jekosch, K., Szteiner, L.A., 2005. The immunoglobulin heavy-chain locus in zebrafish: identification and expression of a previously unknown isotype, immunoglobulin Z. *Nat. Immunol.* 6, 295–302 pp.
- Das, B.K., Nayak, K.K., Fourrier, M., Collet, B., Snow, M., Ellis, A.E., 2007. Expression of Mx protein in tissues of Atlantic salmon postsmolt: an immunohistochemical study. *Fish Shellfish Immunol.* 23, 1209–1217 pp.
- Delaquis, P.J., Stanich, K., Girard, B., Mazza, G., 2002. Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of dill, cilantro, black cumin and eucalyptus essential oils. *Int. J. Food Microbiol.* 25, 74(1–2), 101–109 pp.
- Düğenci, S.K., Arda, N., Candan, A., 2003. Some medicinal plants as immunostimulant for fish. *Journal of Ethnopharmacology*. 88, 99–106 pp.
- Erganiş, O., İstanbulluoğlu, E., 1993. İmmünoloji. 17–54 s.
- Evans, D.L., Leary, J.H., Jaso-Friedmann, L., 1999. An antigen receptor (NCCRP-1) on nonspecific cytotoxic cells is a phosphoprotein associated with the JAK-STAT activation pathway. *Cell Signal.* 11, 287–292 pp.
- Findlay, V.L., Munday, B.L., 2000. Immunomodulatory effects of levamisole on the nonspecific immune system of Atlantic salmon, *Salmo salar* L. *Journal of Fish Diseases*. 23, 369 – 378 pp.
- Guojun Y., Galina J., Timea R., Pao X., Xie J., Zsigmond J., 2006. Freshwater Fisheries Research Center of Chinese Academy of Fishery Sciences. Quitang 1, Wuxi, 214081, China. Effect of two Chinese herbs (*Astragalus radix* and *Scutellaria radix*) on non-specific immune response of tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Aquaculture*. 253, 39-47 pp.
- Guselle, N.J., Markham, R.J.F., Speare, D.J., 2006. Intraperitoneal administration of  $\beta$ -1,3/1,6-glucan to rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum), protects against *Loma salmonae*. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 29, 375–381 pp.
- Hansen, J.D., Kaattari, S.L., 1996. The recombination activating gene 2 (RAG2) of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Immunogenetics*. 44, 203–211 pp.
- Kearn, G.C., 1976. Body surface of fishes. In: *Ecological aspects of parasitology*. (Ed. Kennedy, C. R.). Amsterdam, The Netherlands: North-Holland Publishing Company. 185-208 pp.
- Kitao, O.T., Yoshida, T., 1986. Effect of an immunopotentiator on *Aeromonas salmonicida* infection in rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Vet. Immunol. Immunopathol.* 12, 287–291 pp.
- Kitao, T., Yoshida, T., Anderson D.P., Dixon, O.W., Blanch, A., 1987. Immunostimulation of antibody-producing cells and humoral antibody to fish bacterin by a biological response modifier. *J. Fish Biol.* 31, 87–91pp.
- Kumari, J., Sahoo, P.K., 2006. Non-specific immune response of healthy and immunocompromised Asian catfish (*Clarias batrachus*) to several immunostimulants. *Aquaculture*. 255, 133-141 pp.
- Magnadottir, B., Lange, S., Gudmundsdottir, S., Bøgwald, J., Dalmo, R.A., 2005. Ontogeny of humoral immune parameters in fish. *Fish Shellfish Immunol.* 19, 429–439 pp.
- Magnadottir, B., 2006. Innate immunity of fish (overview). *Fish and Shellfish Immunology*. 20, 37–151 pp.
- Poppenga, R.H., 2002. Herbal medicine: Potential for intoxication and interaction with conventional drugs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 17, 6–18 pp.
- Randelli, E., Buonocore, F., Scapigliati, G., 2008. Cell markers and determinants in fish immunology. *Fish & Shellfish Immunology*. 25, 326 p.
- Rijkers, G.T., Teunissen, A.G., Van Oosterom, R., Van Muiswinkel, W.B., 1980. The immune system of cyprinid fish. The immunosuppressive effect of the antibiotic oxytetracycline in carp. *Aquaculture*. 19, 177–189 pp.

