



## ARAŞTIRMA MAKALESİ

### Koyunlara *Corynebacterium cutis* lizatı uygulamasının serum sitokin düzeylerine etkisinin belirlenmesi

Ayşe Er<sup>1\*</sup>, Orhan Çorum<sup>1,2</sup>, Burak Dik<sup>1</sup>, Emre Bahçivan<sup>1,3</sup>, Hatice Eser<sup>1,2</sup>, Enver Yazar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Konya, <sup>2</sup>Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, <sup>3</sup>Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

Geliş: 11.02.2015, Kabul: 01.04.2015

\*aer@selcuk.edu.tr

#### Öz

**Er A, Çorum O, Dik B, Bahçivan E, Eser H, Yazar E.** Koyunlara *Corynebacterium cutis* lizatı uygulamasının serum sitokin düzeylerine etkisinin belirlenmesi.

#### Abstract

**Er A, Corum O, Dik B, Bahçivan E, Eser H, Yazar E.** Determination of the effect of *Corynebacterium cutis* lysate treatment on the cytokine levels in sheep.

**Eurasian J Vet Sci, 2015, 31, 4, 209-213**  
DOI:10.15312/EurasianJVetSci.2015413524

**Amaç:** Mevcut araştırmanın amacı koyunlara *Corynebacterium cutis* lizatı uygulamasının serum sitokin düzeyleri üzerine etkisi ile birlikte hemogram ve rutin biyokimyasal parametrelere etkisini belirlemektir.

**Aim:** The aim of this research was to determine the effect of *Corynebacterium cutis* lysate on cytokine levels including hemogram and routine biochemical parameters in sheep.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmada 10 adet erkek Merinos toklu kullanıldı. Her bir hayvana önerilen dozda (8 mg, 0.4 mL) *Corynebacterium cutis* lizatı (Ultra-corn® Inj. Susp.) subkutan yolla bir kez uygulandı. Uygulamadan önce (0. saat, kontrol) ve sonraki 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 ve 96. saatlerde v. jugularisten kan örnekleri alındı. Elde edilen serumlardan tümör nekrozis faktör alfa (TNF $\alpha$ ), interlöykin (IL)-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-10 düzeyleri ELISA okuyucusunda belirlendi. Hemogram değerleri (Alyuvar, akyuvar, platelet, hematokrit, hemoglobin) kan hücresi sayım cihazında ve biyokimyasal (Kreatin kinaz-MB, alkalin fosfataz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gamma glutamiltransferaz, total protein, albümin, kan üre nitrojen, kreatinin) değerler otoanalizörde ölçüldü.

**Materials and Methods:** In the research, 10 male yearling Merino sheep was used. Recommended dose (8 mg, 0.4 mL) of *Corynebacterium cutis* lysate (Ultra-corn® Inj.) was administered subcutaneously at a single dose to each animal. Before (0 hour, control) and after the treatments, blood samples were obtained from v. jugularis at 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 and 96 hours. Concentrations of serum Tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ), Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6 and IL-10 were determined with ELISA reader. Hemogram values (White blood cell, red blood cell, platelet, hematocrit, hemoglobin) were determined with hemocell counter, whereas biochemical values (Creatine kinase-MB, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma glutamyltransferase, total protein, albumin, blood urea nitrogen, creatinine) were analyzed with autoanalyzer.

**Bulgular:** *Corynebacterium cutis* lizatı uygulamasının sitokin düzeylerinde dalgalanmalara neden olduğu gözlemlendi (P>0.05). Hemogram parametrelerinde istatistiksel değişimlere neden olmazken, bazı biyokimyasal değerlerde (Alkalin fosfataz, total protein, albümin, kreatinin) dalgalanmalara neden olduğu tespit edildi (P<0.05).

**Results:** *Corynebacterium cutis* lysate caused fluctuations on the cytokine levels (P>0.05). Hemogram parameters did not change statistically significant, while fluctuations were determined (P<0.05) in some biochemical values (Alkaline phosphatase, total protein, albumin, creatinine).

**Öneri:** Erkek toklulara *Corynebacterium cutis* lizatı uygulamasının sitokin düzeyleri üzerine belirgin etkisinin olmadığı, pasif immünite üzerine olan etkilerinin belirlenmesi için daha detaylı araştırmalara gerek duyulduğu ifade edilebilir.

**Conclusion:** It may be stated that treatment of *Corynebacterium cutis* lysate has no impressive effect on the cytokine levels, and detailed researches are need to determine the effect of *Corynebacterium cutis* lysate on the passive immunity.

**Anahtar kelimeler:** *Corynebacterium cutis*, sitokin, koyun

**Keywords:** *Corynebacterium cutis*, cytokine, sheep



## Giriş

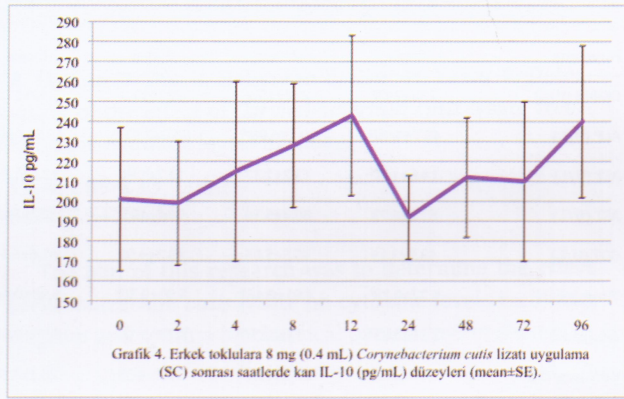
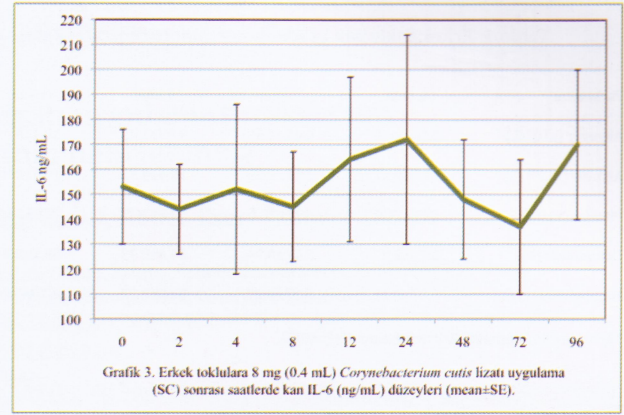
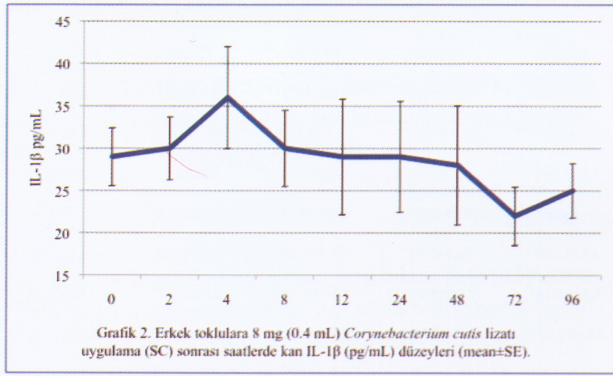
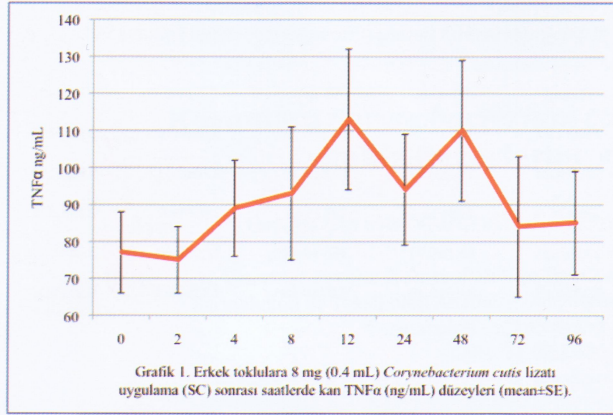
Veteriner hekimlik alanında satışa sunulan *Corynebacterium cutis lizati* (CCL) içeren ticari ürünün (Ultra-corn® Inj.), koyunların yanı sıra yeni doğan buzağı, sığır, keçi gibi ruminantlar ve kanatlılarda nonspesifik immün sistemi stimüle etmek amacıyla ile destek tedavi olarak kullanımı önerilmektedir. CCL uygulamasının stres durumları ile viral, paraziter ve bakteriyel enfeksiyonlarda canlının direncini artırdığı ve hayvanlara aşılarla birlikte uygulandığında aşının etkisini güçlendirebileceği bildirilmiştir (Anonim 2015). Yapılan araştırmalarda gebe sığırlara CCL uygulaması ile doğum sonrası uterus involusyon süresinin kısaldığı, kolostrum ile buzağı kanında yüksek immunglobulin G (IgG) oluştuğu, doğan buzağuların daha sağlıklı oldukları ve yüksek büyüme hızı gözlemlendiği belirtilmiştir. Sonuçta prepartum dönemde immunostimulan uygulamasının postpartum reproduktif performansı ve doğan buzağuların hayatta kalma oranını artırabileceği ifade edilmiştir (Amer ve Badr 2008, Amer ve Hashem 2008). Kanatlılarda aşı uygulaması ile birlikte CCL uygulamasının yüksek antikor titresi oluşumunu sağladığı belirlenmiştir (Soliman ve ark 1991). Gebe koyunlara CCL uygulamasının, serum ile kolostrumlarında yüksek IgG oluşumunu sağladığı (Tiwari ve ark 2013) ve Foot and Mouth Disease hastalığına karşı aşılanan buzağulara CCL uygulaması sonrasında buzağularda daha yüksek antikor titresi elde edildiği ifade edilmiştir (Mohamed ve ark 2013).

Canlı metabolizmasında enfeksiyon durumunda çok fazla değişiklikler oluşur ve değişimlerin bir bölümüne "akut faz cevap (AFC)" adı verilir. AFC döneminde bazı plazma proteinlerinin sentezi uyarılır. Sentezi uyarılan akut faz proteinleri, canlının daha fazla hasar görmesini engeller ve iyileşme dönemini kolaylaştırır. Ancak AFC gereğinden uzun sürdüğü durumda ise zararlı etkilere neden olmaya başlar. AFC'ta rol alan sitokinler ise metabolik değişikliklerin asıl mediatörleridir (Khovidhunkit ve ark 2000). Sitokinler canlı vücudunda özellikle kan, lenfoid doku ve epitel hücrelerinden salgılanır. Canlıda gösterdikleri etkilerine göre yangı başlatan proinflatuar [Tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-1 (IL-1, IL-6)] sitokinler (Kimura ve ark 2013) ve yangıyı önleyen antiinflatuar (IL-10) sitokinler (Tsai ve ark 2013) olarak adlandırılırlar. TNF konakçı immunitésinin regülasyonu ile yakından ilişkilidir (Qiu ve ark 2011). TNFα canlıda birçok farklı hücre tipinden salgılanmasına rağmen, özellikle monosit kökenli immün sistem hücrelerince (Makrofaj, astroglia, mikroglia, Langerhans hücreleri, Kupffer hücreleri, alveolar makrofaj) salgılanır. TNFα bakteriyel kökenli enfeksiyonlar yanında diğer enfeksiyonlarda da hemen salgılanır. Canlıda birçok farklı etkileri bulunması yanında, özellikle proinflatuar sitokin cevabın ana düzenleyicisi olarak kabul edilir (Parameswaran ve Patial 2010). İmmün sistem hücrelerince salgılanan IL-1β canlılarda siklooksijenaz-2, nitrik oksit, adezyon molekülleri, kemokinler ve IL-6 sentezini uyarır (Dinarello 2005). Yangı durumunda IL-6 anahtar rol oynar

ve C-reaktif protein, fibrinojen ile serum amiloid-A gibi faktörlerin salgılanmasını sağlar. Ayrıca T hücrelerinin olgunlaşması ile farklılaşması üzerine etkileri bulunmaktadır (Kishimoto 2006). Enfeksiyonda inflamasyonla antiinflamasyon arasındaki denge hayati öneme sahiptir. Sitokin sentezini engelleyen faktör olarak bilinen IL-10, tip 2 T-helper hücreleri, monositler, stimüle makrofajlar ve granülositlerce salgılanır. Canlıda fagositoz ve proinflatuar sitokinlerin (TNFα, IL-1β, IL-6) sentezini baskılayarak antiinflatuar etki gösterir (Mosser ve Zhang 2008, Tsai ve ark 2013). Canlılara uygulanan ilaçların beklenen olumlu etkileri yanında istenmeyen etkileri de gözlenebilmektedir. İstenmeyen etkiler klinik tablo olarak gözlenebileceği gibi kan/kan serumu veya plazmasından analizi yapılan bazı parametrelerle de tanımlanabilir. İstenmeyen etkiler uzun süreli veya yüksek dozlarda ilaç kullanımından kaynaklanabileceği gibi hedef türlerde öngörülen dozlarda kullanıldığında da gözlenebilmektedir (Kaya ve Ünsal 2002, Dogan 2011). Canlılarda kandan ölçülen bazı parametreler, bazı sistem veya organların fonksiyonelliği hakkında bilgi edinilmesini sağlar. Hemogram parametreleri (Alyuvar, akyuvar, platelet, hemoglobin, hematokrit) temelde kemik iliği fonksiyonu hakkında bilgi verirken, sıvı-elektrolit denge ile ilgili bilgiler edinilmesini de sağlar (Turgut 2000a, Kerr 2002a). Kreatin kinaz enzimi hücrelerde enerji üretiminde rol alır ve alt tiplerinden biri olan kreatin kinaz-MB (CK-MB) ise kalbe spesifik enzim olarak kabul edilir. Koyunlarda oluşabilecek kalp hasarında ilk 6 saat içinde yüksek düzeylerde ölçülebileceği ve kalp hasarında bir belirteç olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir (Ekici ve Işık 2011, Er ve ark 2013). Serumdan ölçülen ve rutin biyokimyasal parametreler olarak bilinen aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve gamma glutamiltransferaz (GGT) enzim düzeyleri karaciğer hasarlarında yüksek belirlenirken, total protein ve albümin düzeyleri karaciğer sentez yeteneği ile ilişkilendirilir. Safra kanalı hasarlarında ise alkalen fosfat (ALP) düzeyinde artış gözlenmektedir. Yüksek düzeylerde ölçülen kreatinin ve kan üre nitrojen (BUN) düzeyleri de böbrek hasarı ile ilişkilendirilir (Turgut 2000b, Kerr 2002b).

Makrofajlarca fagosite edilen CCL gibi mikroorganizma parçalarının, makrofajlarda uyarıma neden olarak TNF, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin sentezini uyarabileceği bildirilmiştir (Yılmaz ve Kaşıkçı 2013). Ayrıca ratlara gram (-) bakterilerin hücre duvarının parçası olan lipopolisakkarit uygulamasının, sistemik sitokin cevabın saatler içinde oluşmasına neden olduğu ifade edilmiştir (Er ve Yazar 2010, Er ve ark 2010). Yapılan kaynak taramalarında ise CCL uygulamasının sitokin sentezi üzerine etkisi ile ilgili bilgiye erişilememiştir. Araştırmada bakteri parçalarının uygulanması sonrasında sitokin cevabın oluştuğu bilgisi dikkate alındığında, birçok hayvan türünde ve çeşitli enfeksiyonlarda immün sistem stimulanı olarak kullanılan CCL'nin, hedef tür olarak belirtilen koyunlara uygulama sonrasında akut faz proteinleri olarak rol alan TNFα, IL-1β, IL-6 ve IL-10 sentezini uyarabileceği hipoteze edildi.





Mevcut araştırmanın amacı erkek toklulara CCL uygulamasının serum TNFα, IL-1β, IL-6 ve IL-10 düzeylerine etkisini belirlemektir. Ayrıca CCL uygulamasının hemogram ve serum organ (Kalp, karaciğer, böbrek) hasar belirteçlerine muhtemel etkilerinin ortaya konması hedeflenmiştir.

### Gereç ve Yöntem

Araştırmada 10 adet sağlıklı Merinos erkek toklu (5-7 ay, 26-33 kg) kullanıldı. Araştırma prosedürü Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Etik Kurulunca onaylandı. Her bir hayvana üretici firmanın önerdiği doz olan 8 mg (0.4 mL) *Corynebacterium cutis* lizati (Ultra-corn® Inj. Susp. Virbac Animal Healthy, Fransa) subkutan olarak bir kez uygulandı. Uygulamadan önce (0. saat, kontrol) ve sonraki 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72 ve 96. saatlerde v. jugularisten kan örnekleri alındı. Elde edilen serumlarda TNFα (Sheep TNFα ELISA kit, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd. Shanghai, China), IL-1β (Sheep IL-1β ELISA kit, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd. Shanghai, China), IL-6 (Sheep IL-6 ELISA kit, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd. Shanghai, China) ve IL-10 (Sheep IL-10 ELISA kit, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd. Shanghai, China) düzeyleri ELISA okuyucusunda (MWGt Lambda Scan 200, Bio-Tek Instruments, Winooski, VT, USA) belirlendi. Hemogram (Alyuvar, akyuvar, platelet, hematokrit, hemoglobin) değerleri kan hücresi sayım cihazı (BC-2800 Auto Hematology Analyzer, Mindray Bio-Medical Electronics, Shenzhen, China) ve biyokimyasal (Kreatin kinaz-MB, alkalen fosfat, alanin aminotransferaz,

aspartat aminotransferaz, gamma glutamiltransferaz, total protein, albümin, kan üre nitrojen, kreatinin) değerler oto-analizörde (ILab-300 plus, Instrumentation Laboratory, Milano, Italy) ölçüldü. Araştırmada elde edilen veriler ANOVA ve posthoc test olarak Scheffe ile değerlendirildi (SPSS 19.0). P<0.05 değeri istatistik açıdan önem sınırı kabul edildi.

### Bulgular

Hayvanlara 8 mg (0.4 mL) CCL uygulaması sonrasında serum TNFα, IL-1β, IL-6 ve IL-10 düzeyleri sırası ile Grafik 1, 2, 3 ve 4'te sunuldu. TNFα, IL-1β, IL-6 ve IL-10 düzeylerinin sırası ile 12, 4, 24 ve 12. saatlerde pik konsantrasyona çıktığı, sitokin düzeylerinde belirlenen değişimlerin istatistik fark oluşturacak düzeyde olmadığı belirlendi (P>0.05). CCL uygulamasının hemogram parametrelerine etkisi Tablo 1 ve biyokimyasal parametrelere etkisi Tablo 2'de sunuldu. CCL uygulamasının hemogram parametrelerine istatistik etkisi belirlenmezken (P>0.05), biyokimyasal parametrelere ALP, total protein, albümin ile kreatinin düzeylerinde istatistik dalgalanmalara neden olduğu görüldü (P<0.05).

### Tartışma

Ticari olarak satışa sunulan CCL'nin ruminantlarda (koyun, keçi, buzağı, sığır) immun sistem stimulanı olarak kullanımı önerilmektedir. Ayrıca aşılama ile birlikte uygulandığında aşının etkinliğini artırabileceği belirtilmiştir (Anonim 2015). Canlıda makrofajlarca fagosite edilen CCL'nin proinflatuar

Tablo 1. Erkek toklulara *Corynebacterium cutis* lizati (8 mg, 0.4 mL, SC) uygulamasının hemogram değerlere etkisi (mean±SE).

Parametre	0. saat	2. saat	4. saat	8. saat	12. saat	24. saat	48. saat	72. saat	96. saat
Akyuvar (x10 <sup>9</sup> /L)	8.76±0.40	9.69±0.97	9.88±1.05	10.1±0.91	11.6±1.07	9.91±0.57	10.5±0.77	10.2±0.70	10.4±0.91
Alyuvar (x10 <sup>12</sup> /L)	10.5±0.31	10.1±0.29	10.4±0.32	10.5±0.31	10.2±0.28	10.0±0.32	10.6±0.19	9.74±0.31	9.86±0.44
Platelet (x10 <sup>9</sup> /L)	241±27.9	197±20.6	218±26.5	219±25.7	228±24.5	226±13.4	235±16.2	250±48.0	219±25.6
Hematokrit (%)	35.1±0.87	33.7±0.94	34.4±0.73	34.8±0.73	33.2±0.81	33.1±0.93	35.9±0.62	32.0±0.90	32.4±1.21
Hemoglobin (g/dL)	8.87±0.26	8.37±0.27	8.68±0.22	8.79±0.24	8.38±0.19	8.46±0.28	9.07±0.18	8.23±0.22	8.21±0.32

\*Aynı satırda istatistiki fark belirlenmedi (P>0.05).

Tablo 2. Erkek toklulara *Corynebacterium cutis* lizati (8 mg, 0.4 mL, SC) uygulamasının biyokimyasal değerlere etkisi (mean±SE).

Parametre	0. saat	2. saat	4. saat	8. saat	12. saat	24. saat	48. saat	72. saat	96. saat
CK-MB (U/L)	220±24.9	232±15.3	223±11.3	248±11.2	240±14.6	244±12.1	288±11.5	282±9.44	302±12.8
ALP (U/L)	45.7±4.90 <sup>b</sup>	50.1±6.86 <sup>ab</sup>	50.0±7.91 <sup>ab</sup>	48.5±4.68 <sup>ab</sup>	78.0±7.97 <sup>ab</sup>	83.7±9.82 <sup>ab</sup>	81.7±6.82 <sup>ab</sup>	90.3±10.2 <sup>a</sup>	84.7±5.35 <sup>ab</sup>
ALT (U/L)	14.6±1.60	13.2±1.37	13.7±1.80	13.0±1.59	12.9±1.64	12.7±1.17	14.4±1.34	14.6±1.40	13.0±1.38
AST (U/L)	87.7±6.73	80.4±5.30	90.0±13.3	107±11.2	79.9±5.61	83.6±5.54	87.5±4.16	81.6±4.08	81.5±4.35
GGT (U/L)	48.5±3.19	45.5±5.05	49.3±4.98	61.6±6.14	44.3±2.85	46.1±2.57	47.4±2.82	48.9±5.08	46.8±3.40
Tprot (g/dL)	5.22±0.28 <sup>b</sup>	4.91±0.46 <sup>b</sup>	5.09±0.30 <sup>b</sup>	6.93±0.46 <sup>a</sup>	7.34±0.14 <sup>a</sup>	7.56±0.13 <sup>a</sup>	7.87±0.24 <sup>a</sup>	7.54±0.17 <sup>a</sup>	7.51±0.13 <sup>a</sup>
Alb (g/dL)	3.11±0.05 <sup>b</sup>	3.17±0.15 <sup>ab</sup>	2.78±0.18 <sup>b</sup>	3.75±0.32 <sup>a</sup>	3.14±0.07 <sup>ab</sup>	3.34±0.06 <sup>ab</sup>	3.49±0.08 <sup>ab</sup>	3.33±0.60 <sup>ab</sup>	3.35±0.05 <sup>ab</sup>
BUN (mg/dL)	29.5±2.50	33.3±2.06	32.9±4.18	25.1±1.67	28.6±2.13	30.2±2.36	29.1±1.75	36.5±4.24	28.6±0.91
Kreatinin (mg/dL)	0.86±0.04 <sup>bc</sup>	0.85±0.06 <sup>c</sup>	0.90±0.07 <sup>abc</sup>	1.36±0.05 <sup>ab</sup>	1.21±0.05 <sup>abc</sup>	1.37±0.11 <sup>a</sup>	1.29±0.06 <sup>abc</sup>	1.28±0.08 <sup>abc</sup>	0.96±0.15 <sup>abc</sup>

CK-MB: Kreatin kinaz-MB, ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gamma glutamiltransferaz, Tprot: Total protein, Alb: Albümin, BUN: Kan üre nitrojen. <sup>a, b, c</sup> Aynı satırda farklı harfler istatistiki açıdan önemlidir (P<0.05).

sitokinler olarak tanımlanan (Kimura ve ark 2013) TNF, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin sentezini uyarabileceği bildirilmesine (Yılmaz ve Kaşıkçı 2013) rağmen, mevcut araştırmada CCL uygulamasının TNF $\alpha$  (Grafik 1), IL-1 $\beta$  (Grafik 2) ve IL-6 (Grafik 3) düzeylerinde istatistiki önemi olmayan dalgalanmalara neden olduğu tespit edildi (P>0.05). TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6'nın sırası ile 12, 4 ve 24. saatlerde pik konsantrasyona çıktığı belirlendi. Mevcut araştırmada CCL, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerin sentezini engelleyerek antiinflatuar etki gösteren IL-10 (Mosser ve Zhang 2008, Tsai ve ark 2013) düzeylerinde istatistiki olmayan dalgalanmalara neden olduğu ve IL-10'un 12. saate pik düzeye çıktığı belirlendi (Grafik 4). Yapılan kaynak taramalarında CCL uygulamasının sitokin düzeylerine etkisi ile ilgili kaynağa erişilemedi. Proinflatuar sitokinlerden TNF ve IL-1 bakteriyel enfeksiyonların ana sitokinleri olarak kabul edilir (Khovidhunkit ve ark 2000) ve düzeyleri yükselen TNF ile IL-1, IL-6 ve IL-10'un salınımını indükler (Stuber ve ark 2005). Ratlarda gram (-) bakteri hücre duvarı olan lipopolisakkarit uygulamasının, saatler içinde yüksek konsantrasyonlarda sitokin sentezine neden olduğu belirtilmiştir. Ancak lipopolisakkarit yüksek düzeyde antijenik uyarıya sahip olan, septik şokları modellemek için kullanılan ve sadece deneysel modelleri oluşturmada faydalanan bir maddedir (Er ve ark 2010, Er ve Yazar 2010). CCL uygulamasının sitokinler üzerine etkisi ile ilgili veri bulunmamakla birlikte, mastit enfeksiyonlarında

CCL kullanımının nonspesifik immun sistemi stimule edebileceği (Tiwari ve ark 2013) ve sığır (Amer ve Hashem 2008) ile koyunlarda (Tiwari ve ark 2013) IgG düzeyini yükselttiği bildirilmiştir. Ayrıca kanatlı (Soliman ve ark 1991) ve sığırlara (Mohamed ve ark 2013) aşı ile birlikte CCL uygulandığında, yüksek antikor titresi belirlendiği ifade edilmiştir. Mevcut araştırmanın sonuçları değerlendirildiğinde, koyunlarda CCL uygulamasına karşı oluşması düşünülen sitokin cevabının yeterli olmadığı ifade edilebilir. Ancak moleküler düzeylerde yapılacak araştırmalarda daha farklı sonuçlar elde edilebilir.

Mevcut araştırmada CCL uygulamasının kemik iliği fonksiyonu ve sıvı-elektrolit denge ile ilgili bilgi edinilmesini (Turgut 2000a, Kerr 2002a) sağlayan hemogram parametreleri (Alyuvar, akyuvar, platelet, hemoglobin, hematokrit) üzerine istatistiki etkisinin olmadığı belirlenirken (P>0.05, Tablo 1), bazı biyokimyasal parametrelerde (ALP, total protein, albümin, kreatinin) neden olduğu istatistiki düzeyde (P<0.05, Tablo 2) değişimlerin, sağlıklı koyunlar için bildirilen değerler veya koyunlar için belirtilen referans aralıklarda olduğu tespit edildi (Bülbül 2013, Er ve ark 2014). Yapılan bir araştırmada CCL uygulamasının koyunlarda oksidatif strese neden olmadığı, hemogram ve organ (Kalp, karaciğer, böbrek) hasar parametreleri üzerine etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir (Er ve ark 2014). Araştırma sonuçları değerlendirildiğinde, koyunlarda CCL'nin tek doz uygulaması sonrasında





kısa süreli takip sürecinde de olsa güvenli olduğu ifade edilebilir.

### Öneriler

Sonuç olarak koyunlara CCL uygulamasının enfeksiyonlarda immün sistemin ilk aktörleri olarak kabul edilen ve akut faz proteinleri olan sitokin sentezi ve kan hücresi sayıları üzerine belirgin etkisinin olmadığı, immün sistem üzerinde uyarıcı etkileri olduğu bildirilen CCL'nin immün stimulan etkisinin belirlenmesi için daha detaylı moleküler düzeyde araştırmalar yapılması gerektiği ifade edilebilir.

### Teşekkür

Araştırma SUBAPK (No:14401116) tarafından desteklendi. Araştırma özeti European Pharma Congress (August 25-27, 2015 Valencia, Spain)'te poster bildiri olarak kabul edildi.

### Kaynaklar

- Amer HA, Badr AM, 2008. Influence of antepartum administration of immunopotentiators on reproductive efficacy of buffalo and viability of their newborn. *Vet Ital*, 44, 373-382.
- Amer HA, Hashem MA, 2008. Influence of prepartum administration of Viteselen and/or Ultra-Corn on reproductive performance and calves viability in buffaloes. *Global Vet*, 2, 138-145.
- Anonim 2015. <http://www.selfarma.com.tr/sn001/snsu01/ULTRACORN.jpg>. Erişim tarihi: 26.01.2015
- Bülbül A, 2013. Normal hematolojik değerler, in: *Koyun - Keçi El Kitabı*, Ed: Elmas M, Billur Yayınevi, Konya, Türkiye, pp: 509-515.
- Dinarelli CA, 2005. Interleukin-1 $\beta$ . *Crit Care Med*, 33, 460-462.
- Dogan F, 2011. Pharmacovigilance in veterinary profession. *Eurasian J Vet Sci*, 27, 19-25.
- Ekici OD, Isik N, 2011. Investigation of the cardiotoxicity of imidocarb in lambs. *Revue Med Vet*, 162, 40-44.
- Er A, Dik B, Corum O, 2014. Effect of *Corynebacterium cutis* lysate on serum oxidative stress and plasma prostaglandin F $_{2\alpha}$  metabolite levels. *Acta Sci Vet*, 42, 1209.
- Er A, Yazar E, 2010. Effects of macrolide antibiotics on blood inflammatory mediators and organ damage markers in lipopolysaccharide-induced pulmonary damage rats. *Eurasian J Vet Sci*, 26, 7-13
- Er A, Yazar E, Uney K, Elmas M, Altan F, Cetin G, 2010. Effects of tylosin on serum cytokine levels in healthy and lipopolysaccharide-treated mice. *Acta Vet Hung*, 58, 75-81.
- Er A, Dik B, Corum O, Cetin G, 2013. Cardiac safety of diclofenac at a single dose in ram. *ScientificWorldJournal*, Article ID 808731.
- Kaya S, Ünsal A, 2002. İlaçların istenmeyen etkileri, in: *Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji*, Eds: Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A, birinci cilt, üçüncü baskı, Medisan, Ankara, Türkiye, pp: 142-152.

- Kerr MG, 2002a. Haematology, in: *Veterinary Laboratory Medicine*, second edition, Blackwell Science, London, UK, pp: 3-49.
- Kerr MG, 2002b. The nitrogenous substances, in: *Veterinary Laboratory Medicine*, second edition, Blackwell Science, London, UK, pp: 101-110.
- Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C, 2000. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis*, 181, 462-472.
- Kimura H, Yoshizumi M, Ishii H, Oishi K, Ryo A, 2013. Cytokine production and signaling pathways in respiratory virus infection. *Front Microbiol*, 4, 276.
- Kishimoto T, 2006. Interleukin-6: Discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther*, 8, 1-6.
- Mohamed EM, Ibrahim EE, Mohamed FS, 2013. Effect of administration of ultracorn with bivalent Foot and Mouth disease oil vaccine in calves, *Vet World*, 6, 486-492.
- Mosser DM, Zhang X, 2008. Interleukin-10: New perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev*, 226, 205-218.
- Parameswaran N, Patial S, 2010. Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 20, 87-103.
- Qiu P, Cui X, Barochia A, Li Y, Natanson C, Eichacker PQ, 2011. The evolving experience with therapeutic TNF inhibition in sepsis: considering the potential influence of risk of death. *Expert Opin Investig Drugs*, 20, 1555-1564.
- Soliman R, Reda I, Youssef SA, Refai M, 1991. Effect of ultracorn on chicken immune response to Newcastle disease virus vaccine. *J Egypt Vet Med Ass*, 51, 387-400.
- Stuber F, Klaschik S, Lehmann LE, Schewe JC, Weber S, Book M, 2005. Cytokine promoter polymorphisms in severe sepsis. *Clin Infect Dis*, 41, 416-420.
- Tiwari JG, Babra C, Tiwari HK, Williams V, Wet S, Gibson J, Paxman A, Morgan E, Costantino P, Sunagar R, Isloor S, Mukkur T, 2013. Trends in therapeutic and prevention strategies for management of bovine mastitis: An overview. *J Vaccines Vaccin*, 4, 1-11.
- Tsai TT, Chuang YJ, Lin YS, Wan SW, Chen CL, Lin CF, 2013. An emerging role for the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in dengue virus infection. *J Biomed Sci*, 20, 40.
- Turgut K, 2000a. Eritrosit bozuklukları ve testleri, in: *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis, Bahçivanlar Yayınevi, Konya, Türkiye*, pp: 17-78
- Turgut K, 2000b. Karaciğer hastalıkları testleri, in: *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis, Bahçivanlar Yayınevi, Konya, Türkiye*, pp: 202-257.
- Yılmaz Ö, Kaşıkçı G, 2013. Factors affecting colostrum quality of ewes and immunostimulation. *Turk J Vet Anim Sci*, 37, 390-394.