



Veteriner Destek Tedavi: Tarantula Cubensis Alkolik Ekstraktı, İnaktif Parapoxvirüs Ovis ve Corynebacterium Cutis Lizatı

Devran COŞKUN

Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 56100, Siirt, Türkiye

Özet

Veteriner sahada da beşeri hekimlikte olduğu gibi radikal tedaviye ilaveten destek tedaviler kullanılmaktadır. Yapılan bu tedaviler arasında da en fazla Tarantula cubensis alkolik ekstraktı, inaktif Parapoxvirüs ovis ve Corynebacterium cutis lizatı kullanılmaktadır. Tarantula cubensis alkolik ekstraktı homeopatik ajan olarak kullanılırken, inaktif Parapoxvirüs ovis ve Corynebacterium cutis lizatı ise immunstimulan olarak kullanılmaktadır. Bu derlemede ticari olarak satışa sunulan Tarantula cubensis alkolik ekstraktı, inaktif Parapoxvirüs ovis virüsü ve Corynebacterium cutis lizatı içeren ürünlerin veteriner sahada kullanımı hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Destek tedavi, veteriner klinik

Veterinary Supportive Therapy: Tarantula Cubensis Alcoholic Extract, Inactivated Parapoxvirus Ovis and Corynebacterium Cutis Lysate

Summary

Supportive therapy is preferred in the veterinary therapy like human medicine. Tarantula cubensis alcoholic extract, inactivated Parapoxvirus ovis and Corynebacterium cutis lysate are the most used supportive therapy. Tarantula cubensis alcoholic extract is used as homeopathic agent, whereas inactivated Parapoxvirus ovis and Corynebacterium cutis lysate are used as immunostimulant agents. In this review, the use of Tarantula cubensis alcoholic extract, inactive Parapoxvirus ovis and Corynebacterium cutis lysate containing commercial products in the veterinary area have been mentioned.

Keywords: Supportive therapy, veterinary clinic

Giriş

Veteriner sahada bazı ürünler destek tedavi amaçlı olarak birçok hastalıkta kullanılabilir. Bu ürünlerden homeopatik bir ürün olan Tarantula cubensis alkolik ekstraktı (1) ve immunostimülatör ürünler olan inaktif Parapoxvirüs ovis D1701 suşu (2) ile Corynebacterium cutis lizatı (3) en fazla tercih edilen ürünlerdir.

Tarantula Cubensis Alkolik Ekstraktı

Tarantula cubensis örümceğinin alkolik ekstraktı (TCAE) veteriner sahada homeopatik ilaç olarak ruhsatlandırılmış ve satışa sunulmuştur (2). Üründe hedef türler olarak at, sığır, köpek, kedi, domuz, koyun ve keçileri belirtmiştir. Bu hayvan türlerinde

septik (mikrop ve toksinden ileri gelen) durumlar, deri yangısı, yangısal tırnak hastalıkları (panarisyum, ayak çürüğü), flegmonlar, ülserler, çıban, irinli lezyon ve pürülan nekroze olan olgular ve patolojik olarak değişen proliferatif ve nekrotik dokularda demarkasyon, rejenarasyon, antiflojistik ve resolitif etki oluşturduğu ifade edilmiştir (1).

Sığırlarda erken postpartum dönemde kullanılan TCAE'in, uterus involusyonunu hızlandırabileceği, patolojik vaginal akıntıları azaltabileceğini ve retensiyon sekondinarumu azaltabileceği veya engelleyebileceği ifade edilmiştir (4). Retensiyonu sığırlarda yapılan araştırmada kontrol grubuna

penisilin + streptomisin, kalsiyum boroglukonat ve AD₃E, deneme grubuna ise kontrol grubuna uygulan tedaviye ek olarak TCAE uygulanması yapıldığında, deneme grubundaki hayvanlarda yavru zarlarının daha erken atıldığı ve retensiyon tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmiştir (5). Mavi dil enfeksiyonlu sığırlara, deneme grubunda oksitetrasiklin ve fluniksin ile birlikte TCAE uygulandığında kontrol (oksitetrasiklin, fluniksin) grubuna göre ateşin daha erken normale döndüğünü ve reepitelizasyonun hızlandığı ifade edilmiştir (6). Klinik ve subklinik mastitis tedavisine alınan sütçü sığırlar 3 gruba ayrılmış; 1.gruba TCAE, 2.gruba meme içi antibiyotik ve 3.gruba meme içi antibiyotik + TCAE birlikte kullanıldığında, en iyi tedavinin meme içi antibiyotik + TCAE grubunda gözlemlendiği ifade edilmiştir (7). Şaplı sığırlar 2 gruba ayrılarak kontrol grubuna klasik tedavi (fluniksin, oksitetrasiklin ve lezyonlara lokal uygulamalar) uygulanırken, deneme grubuna TCAE uygulaması yapılmıştır. Araştırmada TCAE uygulamasının hastalığın sistemik belirtilerinin önemli ölçüde azaldığı ifade edilmiştir. TCAE'in vücut sıcaklığı ve solunum sayısını azaltıp, iştah ve rumen hareketlerini artırabildiği ve potansiyel olarak sığırlarda şap hastalığında tedavi amacıyla düşünülebileceği ifade edilmiştir (8). Şap hastalığı ile ilgili yapılan başka çalışmada doğal enfekte sığırlar 3 gruba ayrılarak birinci gruba klasik tedavi (Oksitetrasiklin, fluniksin, lezyonlara lokal uygulamalar), ikinci gruba tek başına TCAE ve üçüncü gruba ise klasik tedaviye ek olarak TCAE uygulandığında, ikinci ve üçüncü gruplarda daha hızlı iyileşme gözlemlendiği belirtilmiştir (9). Meme başı papillomatosisi sığırlarda, TCAE uygulamasının levamizol uygulamasından daha etkili olduğu ifade edilirken (10), bir diğer araştırmada levamizol kadar etkili olmadığı belirtilmiştir (11).

Sağlıklı koyunlarda TCAE uygulamasının oksidatif stres, hemogram, rutin biyokimyasal parametreler, sitokinler ve akut faz proteinleri üzerine etkisinin olmadığı belirlenirken (12, 13), miyokardiyal iskemi ve hipoksiye sebep olabileceği ve bu nedenle EKG'de değişimler gözlenebileceği belirtilmiştir (14).

Atlarda TCAE uygulaması sonrasında hematokrit, hemoglobin, alyuvar sayısı, total protein, glikoz, kolesterol, kan üre nitrojen, kreatinin, bilirubin, ALT ve ALP düzeylerinde artışlara neden olabileceği ifade edilirken, klinik kullanımda herhangi bir yan etkiye sahip olmadığı bildirilmiştir (15).

Meme tümürlü köpeklere TCAE uygulamasının apoptosisi düzenleyerek tümör dokusunun büyümesini yavaşatabileceği (16) ve deri kayıplı yarada reepitelizasyon, demarkasyon, antiflojistik ve rezorbsitif etkilerinden faydalanılabileceği ifade edilmiştir (17).

Üst dudakta ülser ve dilde erozyon bulunan kedide normal tedavi protokolüne ek olarak TCAE kullanıldığı ve 14 gün sonunda dilde erozyonun tamamen geçtiği dudak ülserinde de reepitelizasyon gözlemlendiği bildirilmiştir (18). Pet kliniğine gelen 22 adet gingivitisli kedi 2 gruba ayrılarak birinci gruba koamoksilav ve ikinci gruba kotrimaksazol + TCAE kullanıldığında her iki grup arasında iyileşme düzeyinde herhangi bir fark olmadığı ifade edilmiştir (19).

Tavşanlarda yapılan deneysel araştırmada süperficial digital fleksor tendon yırtıklarında TCAE uygulamasının ağrı, akut inflamasyon belirtileri ve klinik semptomları iyileştirebileceği belirlenmiştir (20). Meme tümürlü bir tavşana tedavi amacıyla antibiyotik, antiinflamatuvar ve TCAE uygulandığında tedavinin başarılı olduğu ve nüks görülmediği bildirilmiştir (21).

Ratlarda deneysel olarak oluşturulan endometritis tedavisinde medrosiprogesteron asetat, leuprolid asetat ile TCAE'nin etkinlikleri incelendiğinde, TCAE uygulanan grupta nükslerin olmadığı ifade edilmiştir (22). Ratlarda laparotomi sonrasında TCAE uygulamasının yara iyileşmesi hızlandırabileceği (23) ve aflatoksin maruz kalma sonucu gelişen oksidatif stresin TCAE ile kısmen yatıştırabileceği rapor edilmiştir (24).

İnaktif Parapoxvirüs Ovis D1701 suşu

İnaktif Parapoxvirüs ovis D1701 suşu (İPPVO) veteriner sahada immunstimulan ilaç olarak ruhsatlanmıştır (25). İlaç kedi, köpek, at, büyükbaş hayvanlar ve domuzlarda spesifik olmayan bağışıklık sistemini uyararak enfeksiyon ve/veya stres kaynaklı hastalıkların önlenmesine yardımcı olan liyofilize formda enjeksiyonluk çözelti olarak satışa sunulmuştur. Uygulanan türlerde lenfositlerin proliferasyonunu stimüle ettiği ve lenfositlerden antiviral interferonların ve interleukinlerin salınımını artırdığı prospektüsünde belirtilmiştir (3).

İnfeksiyöz bovine rhinotracheitis (IBR)'li sığırlara İPPVO uygulaması sonrasında interferon salınımının daha hızlı olduğu, klinik semptomları azalttığı, hastalığın salgınlarında düşüşler gözlemlendiği, virüsün saçılmasını önemli oranda azalttığı ve potansiyel olarak IBR enfeksiyonlarında immun sistemi güçlendirmek için kullanılabilirliği belirtilmiştir (26, 27). Enzootik pnömoni sütçü sığırlarda salgınları azaltmak ve tedavi etkinliği artırmak için antibakteriyel uygulamaya ek olarak İPPVO kullanıldığında, daha hızlı klinik iyileşme gözlemlendiği ve koruyucu olarak uygulanmasının hastalığın insidensi düşürebileceği belirtilmiştir (28). Sığırlara doğum sonrasında İPPVO uygulaması yapıldığında interferon salınımı uyardığı, bu etkisini üç hafta devam ettirebileceği

ve meme dokusu immun sistemi uyarabileceği belirtilmiştir (29). Cryptosporidiosis ve bovine papüler stomatitis ile enfekte buzağılara spiramisin ile birlikte İPPVO uygulandığında, iki hafta sonunda hastaların tam olarak iyileştikleri rapor edilmiştir (30).

Atlara İPPVO uygulamasının IFN-alfa, IFN-beta, IL-15 ile IL-18 düzeylerinde artışlara neden olabileceği belirtilmiştir (31). Streptococcus equi equi ve Equine Herpesvirus type 1 (EHV-1) ile enfekte atlara İPPVO uygulaması sonrası hastalığın klinik belirtilerinde daha hızlı iyileşme gözlemlendiği ve atlar için kullanımının güvenli olduğu ifade edilmiştir (32). Sarkoidozlu atlarda tümörün regresyonu ölçülebilir bir şekilde etkilemediği ifade edilmiştir (33). Taylara süttten kesim öncesi ve sonrası İPPVO uygulandığında solunum sistemi hastalıklarının insidensinin düştüğü (34) ve aniden süttten kesme ve transport ile oluşabilecek immun baskıyı ortadan kaldırabileceği, böylece immun baskı sonucu gelişebilecek enfeksiyonlardan korunmada etkili olabileceği bildirilmiştir (35, 36). Yapılan bir çalışmada süttten kesilmiş taylara düzeyi düşen IFN-gama, TNF-alfa ve IL-10 değerleri üzerine İPPVO uygulamasının etkili olmadığı ifade edilmiştir (37). Taylarda yapılan başka bir çalışmada İPPVO uygulaması sonrasında bazı sitokin düzeylerinin yükseldiği ve Rhodococcus. equi enfeksiyonlarının önlenmesinde faydalı olabileceği ifade edilmiştir (38).

İn vitro şartlarda köpek monosit ve nötrofillerinin İPPVO ile uyarılması sonucu hücrelerde solunum patlaması ve fagositozda artışlar olduğu ve köpeklerde immun sistemi uyarılabileceği ifade edilmiştir (39). Parvoviral enteritisli köpeklere İPPVO uygulamasının lenfosit sayısını artırdığı, ancak hemogram parametreleri, antikor titresi, virüsün saçılma oranı ve iyileşme

zamanında bir değişime neden olmadığı ifade edilmiştir (40). Generalize demodikozisli köpeklerle amitraz veya amitraz+İPPVO uygulandığında, ek olarak İPPVO uygulanan grupta daha erken dönemde iyileşme gözlemlendiği ifade edilmiştir (41).

Feline leukemia virüs ile enfekte kedilerde İPPVO uygulamasının herhangi bir olumlu etkisinin görülmediği belirlenmiştir (42). Feline calicivirüs ile enfekte kedilere İPPVO uygulamasının klinik semptomları fizyolojik sınırlar içine getirdiği ifade edilmiştir (43). Feline kronik gingivostomatitisli kedilere geleneksel tedaviye ek olarak İPPVO uygulamasının tedaviyi güçlendirebileceği belirtilmiştir (44).

Gümüş kedibalıklarında İPPVO uygulamasının hemogram tablosunu değiştirdiği ve antikor düzeyini artırdığı belirlenmiştir. İlacın immunomodulator olarak faydalı olabileceği, ancak balıklarda etki mekanizmasının anlaşılabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerektiği ifade edilmiştir (45). Furunculosis aeromonas salmonicida ile enfekte balıklara İPPVO uygulanması sonrasında enfeksiyonun şiddeti ve klinik belirtilerinde azalmalar görüldüğü rapor edilmiştir (46).

Domuzlarda nakil kaynaklı strese bağlı gelişen olumsuz üreme performansını düzeltmek için İPPVO uygulandığında total doğum sayısını önemli oranda değiştirmedeği, ancak yavrularda doğum sonrasında hayatta kalma oranı ve doğum ağırlıklarının değiştiği ifade edilmiştir (47). Domuzlardaki süten kesme sonrası diyare sendromu ve domuzların tükenmişlik sendromunda İPPVO uygulamalarının güvenli olduğu ve mortaliteyi azalttığı rapor edilmiştir (48).

Sağlıklı fareler (49) ve ratlara (50) İPPVO uygulaması sonrasında kan sitokin düzeylerinde yükselmeler gözlemlendiği belirlenmiştir. Deneysel olarak karaciğer fibrozisi oluşturulan ratlara İPPVO

uygulamasının karaciğerde IFN-gama ve IL-10 salınımını indükleyerek antifibrotik etkinlik gösterebileceği ifade edilmiştir (51). Farelerde yapılan bazı kanser modellerinde İPPVO uygulamasının tümör gelişimini yavaşlattığı belirtilmiştir (52).

Corynebacterium Cutis Lizati

Corynebacterium cutis lizati (CCL) veteriner sahada immunostimulan ilaç olarak ruhsatlandırılmıştır (53). CCL'nin endikasyonu üretici firma tarafından "sığır, koyun, keçi gibi ruminantlarda non-spesifik immunitiyi güçlendirmek amacıyla Corynebacterium cutis bakterilerinin zincirlerinden hazırlanmış, parenteral yoldan kullanıma uygun, apirojen ve steril enjeksiyonluk bir süspansiyondur. Yeni doğan buzağılarda, sığırlarda, koyunlarda ve kanatlılarda enfeksiyöz hastalıklara karşı immunostimulan olarak uygulandığı" olarak ifade edilmiştir (54).

Sığır mastitislerinin önlenmesinde CCL uygulamasının somatik hücre sayısını azaltabileceği, immunglobulin G (IgG) düzeyinde artışlara neden olabileceği ve immun sistemin yanıtı artırabileceği bildirilmiştir (55, 56). Sığırlarda şap aşısı ile birlikte CCL uygulandığında daha uzun süreli bağışıklık sağladığı ve aşı etkinliğinin potensiyalize edilebileceği ifade edilmiştir (57). 10 günlük, 5 aylık buzağılar ve gebe sığırlara doğumdan 1 ay önce CCL uygulandığında buzağılarda ölüm oranının düştüğü, viral hastalıklara karşı duyarlılığın azaldığı ve büyüme hızının arttığı belirlenmiştir. Gebe sığırlarda ise doğan buzağılarda doğum ağırlığı ile büyüme hızının yüksek olduğu ve ölüm oranının düştüğü ifade edilmiştir (58).

Gebe yaklar rastlantısal olarak 4 gruba ayrılarak, 1.grup kontrol, 2.grup vitamin E + Selenyum (VS), 3.grup CCL ve 4.grup VS + CCL olarak değerlendirilmiştir. Araştırmada VS + CCL

uygulanmasının kolostrum ve buzağlarda IgG düzeyini artırdığı, buzağlarda hayatta kalma oranını artırdığı, ancak bir adet hayvanda abort gözlemlendiği belirtilmiştir. Sonuç olarak yaklarda VS + CCL uygulamasının postpartum reproduktif parametreler üzerine olumlu etkileri olabileceği ifade edilmiştir (59). Yapılan bir başka çalışmada, doğuma tahminen 60 gün kalan mandalara CCL uygulandığında, hayvanlarda uterus involusyonunun daha hızlı görüldüğü ve ilk östrus görülme zamanının kısaldığı ifade edilmiştir (60).

Sağlıklı koyunlarda CCL uygulamasının kan prostaglandin F2 α metaboliti düzeyini artırırken, sitokinler, tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri, rutin biyokimyasal parametreler ve hemogram parametrelerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (61, 62). CCL uygulanan gebe koyunlar kontrol grup ile karşılaştırıldığında, doğum sonrası koyun ve kuzuların kanında IgG düzeyinin yüksek olduğu, ölü doğum oranının düştüğü ve kuzularda büyümenin hızlandığı ifade edilmiştir (63, 64). Koyun vebası aşısı uygulanan sağlıklı koyunlara aşı ile birlikte CCL uygulandığında, daha yüksek IgG düzeyi oluşturduğu ifade edilmiştir (65).

Newcastle aşısı ile birlikte CCL uygulanan tavuklarda (66) ve Mycoplasma gallisepticum ile deneysel olarak enfekte edilen tavuklarda josamisin ile birlikte CCL uygulandığında daha yüksek antikor titreleri elde edildiği ifade edilmiştir (67).

Sonuç ve Öneriler

Veteriner saha da beşeri hekimlikte olduğu gibi destek tedavide bazı ürünler kullanılmaktadır. Yapılan kaynak taramaları değerlendirildiğinde TCAE'nin özellikle demarkasyon gereken nekrotik veya gangrenöz vakalarda tercih edilebileceği, İPPVO ile CCL'nin ise enfeksiyöz durumlarda pasif immunitiyi güçlendirmek veya aşı ile birlikte kullanılarak immunglobulin düzeyini artırmak amacıyla kullanılabilirliği ifade edilebilir.

Kaynaklar

1. Anonim A. (2016). <http://interhas.com.tr/arsivler/urunler/theranekron-d6#toggle-id-2>, Erişim tarihi:07/11/2016.
2. Anonim B. (2016). <http://www.gkgm.gov.tr/vtu/EMDetay.aspx?ID=1222>, Erişim tarihi:07.11.16.
3. Anonim C. (2016). Zylexis, <http://www.selfarma.com.tr/?p=3211>, Erişim tarihi:21/11/2016.
4. Kaçar C, Kaya S. (2014). Uterine Infections in Cows and Effect on Reproductive Performance. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 20 (6): 975-982.
5. Hamali H, Fatehi H, Asadpour R. (2015). Effect of Theranekron on The Cows With Retained Fetal Membranes. Indian Journal of Natural Sciences. (6): 9521-9525.
6. Albay M.K, Şahinduran Ş, Kale M, Karakurum M.Ç, Sezer K. (2010). Influence of Tarantula Cubensis Extract on The Treatment of The Oral Lesions in Cattle With Bluetongue Disease. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 16 (4): 593-596.
7. Gürbulak K, Akçay A, Gümüşsoy K.S. et al. (2014). Investigation of The Efficacy of Tarantula Cubensis Extract (Theranekron D6) in The Treatment of Subclinical and Clinical Mastitis in Dairy Cows, Turkish Journal Veterinary Animal Sciences. (38): 712-718.
8. Lotfollahzadeh S, Alizadeh M.R, Mohri M, Mokhber Dezfouli M.R. (2012). The therapeutic Effect of Tarentula Cubensis Extract (Theranekron(R)) in Foot-and-Mouth Disease in Cattle: A Randomised Trial in an Endemic Setting., Homeopathy, 101, 159-164.
9. Duz E, Icen H, Arserim N.B. et al. (2012). Comparison of Classic, Theranekron and Classic-Plus Theranekron Treatment on the Foot and Mouth Disease Lesions in Cattle in Van, Diyarbakir and Ankara Regions in Turkey. Journal of Animal and Veterinary Advances. (11): 3258-3261.
10. Paksoy Z, Gülesci N, Kandemir F.M, Dinçel G.C. (2015). Effectiveness of Levamisole and Tarantula Cubensis Extract in The Treatment of Teat Papillomatosis of Cows, Indian Journal of Animal Research. 49 (5) : 704-708.
11. Cam Y, Kibar M, Atasever A, Atalay Ö, Beyaz L. (2007). Efficacy of Levamisole and Tarantula Cubensis Venom For the Treatment of Bovine Cutaneous Papillomatosis, Veterinary Record. 160, 486-488.
12. Corum O, Er A, Dik B. (2016). Investigation of The Effect of Tarantula Cubensis Extract on Acute Phase Response, Acta Scientiae Veterinariae. (44): 1414.
13. Dik B, Er A, Corum O. (2014). Koyunlarda Tarantula Cubensis Alkolik Ekstraktının (Theranekron®) Serum

Tiyobarbitürik Asit Reaktif Ürünlerine Etkisi, Eurasian Journal of Veterinary Sciences. 30 (2): 68-71.

14. Gonul R, Koenhemi L, Aydın H. et al. (2015). Tarantula Cubensis Ekstraktının Koyunlardaki Elektrokardiyografik Durum ve İz Elementler Üzerindeki Etkileri, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 41 (1), 79-83.

15. Sardari K, Mohri M, Sabzevari S, Fathi B. (2014). Effects of the Theranekron® an Alcoholic Extract of The Tarantula Cubensis" on Hematology and Serum Biochemical Properties in Horses. Iranian Journal of Veterinary Science and Technology. 3(2): 9-16.

16. Gultiken N, Guvenc T, Kaya D. et al. (2015). Tarantula Cubensis Extract Alters The Degree of Apoptosis and Mitosis in Canine Mammary Adenocarcinomas. Journal of Veterinary Science. 16(2): 213-219.

17. Gültekin Ç, Koç B. (2015). Geniş Torakolumbal Yarannın Punch Greft Uygulaması ile Sağaltımı. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 12(2): 141-146.

18. Yardımcı C, Yardımcı B. (2008). Indolent Ulcer in a Cat. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 55, 65-67.

19. Taşkaya Ş, Demirkan İ, Demirkan A.C, Korkmaz M. (2013). Kedi Gingivitis Sağaltımında Amoksisilin–Klavulanik Asit Ve Sulfadimetilprimidin–Trimetoprim Ajanlarının Klinik Etkilerinin Karşılaştırılması. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimler Dergisi. 8(3): 216-223.

20. Oryan A, Moshiri A, Raayat A.R. (2012). Novel application of Theranekron(R) Enhanced The Structural and Functional Performance of The Tenotomized Tendon in Rabbits. Cells Tissues Organs. 196(5): 442-455.

21. Küçükaslan I, Öztürk O, Ünver O. (2013) An Uncommon Case in The Domestic Rabbit (Oryctolagus cuniculus): Mammary Neoplasm, Reproductive Biology. 13 (1): 52.

22. Dolapcioglu K, Dogruer G, Ozsoy S. et al. (2013). Theranekron for Treatment of Endometriosis in A Rat Model Compared With Medroxyprogesterone Acetate and Leuprolide Acetate. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 170(1): 206-210.

23. Adib-Hashemi F, Farahmand F, Hesari S.F. et al. (2015). Anti-inflammatory and Protective Investigations on The Effects of Theranekron(R) "an Alcoholic Extract of The Tarantula Cubensis" on Wound Healing of Peritoneal in The Rat: an In Vivo Comparative Study. Diagnostic Pathology. 10(1): 19.

24. Karabacak M, Eraslan G, Kanbur M, Sarica Z.S. (2015). Effects of Tarantula cubensis D6 on Aflatoxin-induced Injury in Biochemical Parameters in Rats. Homeopathy. 104(3): 205-210.

25. Anomin D. (2016). Zylexis. <http://www.gkgm.gov.tr/vtu/EMDetay.aspx?ID=1247>. Erişim tarihi:21.11.2016.

26. Strube W, Kretzdorn D, Grunmach J, Bergle R, Thein P. (1988). The Effectiveness of The Paramunity Inducer Baypamun (PIND-ORF) for The Prevention and Metaphylaxis of an Experimental Infection With The Infectious Bovine Rhinotracheitis Virus in Cattle. Tierarztl. Prax. 17(3): 267-272.

27. Castrucci G, Frigeri F, Osburn B. et al. (1998). Further Investigations on The Efficacy of a Non-specific Defence Inducer Evaluated in Calves Exposed to Infectious Bovine Rhinotracheitis Virus. Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis., 21(2): 155-163.

28. Metzner M, Behrmann K, Klee W. (1999). Efficacy of an Immune Modulator in Enzootic Pneumonia of Dairy Calves. Journal of Veterinary Medicine Series A. 46(5): 293-299.

29. Zecconi A, Bronzo V, Casula A. et al. (1999). Efficacy of a Biological Response Modifier in Preventing Staphylococcus Aureus Intramammary Infections After Calving. Journal of Dairy Science. 82(10): 2101-2107.

30. Senturk S, Catik S, Temizel E, Ozyigit O. (2016). Outbreak of Bovine Papular Stomatitis With Concurrent Cryptosporidiosis in a Dairy Herd in Turkey. Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. 19(1): 78-83.

31. Horohov D, Breathnach C, Sturgill T. et al. (2008). In vitro and In vivo Modulation of The Equine Immune Response by Parapoxvirus Ovis. Equine Veterinary Journal. 40(5): 468-472.

32. Ons E, Van Brussel L, Lane S. et al. (2014). Efficacy of a Parapoxvirus Ovis-based Immunomodulator Against Equine Herpesvirus Type 1 and Streptococcus Equi Equi Infections in Horses. Veterinary Microbiology. 173(3): 232-240.

33. Studer U, Marti E, Stornetta D, Lazary S, Gerber H. (1996). The Therapy of Equine Sarcoid With a Non-specific Immunostimulator--the Epidemiology and Spontaneous Regression of Sarcoids. Schweiz Arch Tierheilkd. 139(9): 385-391.

34. Lindner A, Von Wittke P, Thein P, Strube W. (1993). Effect of a Paramunity Inducer on The Incidence of Diseases and The Plasma Cortisol Content in Thoroughbred Foals Before and After Weaning. Tierarztl Prax. 21(1): 47-50.

35. Ziebell K.L, Steinmann H, Kretzdorn D. et al. (1997). The Use of Baypamun N in Crowding Associated Infectious Respiratory Disease: Efficacy of Baypamun N (Freeze Dried Product) in 4–10 Month Old Horses. Journal of Veterinary Medicine Series B. 44(1-10): 529-536.

36. Dreismann G.M. (2010). Effects of The Homeopathic Preparation Engystol® ad us. vet. on Stress Induced

- Parameters in Weaning Foals. *Tierarztl Umsch.* 65(12): 484-490.
37. Adams A.A, Horohov D.W. (2013). The Effect of an Immunomodulator (parapoxvirus ovis) on Cell-Mediated Immunity (CMI) in Abruptly Weaned Foals. *Veterinary Immunology and Immunopathology.* 153(1): 118-122.
38. Ryan C, Giguère S, Fultz L, Long M.T, Crawford P.C. (2010). Effects of Two Commercially Available Immunostimulants on Leukocyte Function of Foals Following Ex vivo Exposure to *Rhodococcus equi*. *Veterinary Immunology and Immunopathology.* 138(3), 198-205.
39. Schütze N, Raue R, Büttner M, Alber G. (2009). Inactivated Parapoxvirus Ovis Activates Canine Blood Phagocytes and T Lymphocytes. *Veterinary Microbiology.* 137 (3): 260-267.
40. Proksch A, Unterer S, Truyen U, Hartmann K. (2014). Efficacy of The Paramunity Inducer PIND-ORF in The Treatment of Canine Parvovirus Infection. *The Veterinary Journal.* 202 (2): 340-347.
41. Pekmezci D, Pekmezci G, Guzel M. et al. (2014). Efficacy of Amitraz Plus Inactivated Parapoxvirus Ovis in The Treatment of Canine Generalised Demodicosis. *Veterinary Record.* 174 (22): 556.
42. Hartmann K, Block A, Ferik G. et al. (1998). Treatment of Feline Leukemia Virus-Infected Cats With Paramunity Inducer. *Veterinary Immunology and Immunopathology.* 65 (2): 267-275.
43. Traeder W, Brune A, Rehagen M. (2005). Protective Effect of The Paramunity Inducer Parapoxvirus Ovis (Zylexis®) in Kittens Experimentally Infected With Calicivirus (Strain FCV-KS 20). *Praktischer Tierarzt Hannover.* 1 (4): 230-239.
44. Winer J.N, Arzi B, Verstraete F.J. (2016). Therapeutic Management of Feline Chronic Gingivostomatitis: A Systematic Review of The Literature. *Front. Journal of Veterinary Science.* 3: 54.
45. Pavan T.R, Nied C.O, Noro M. et al. (2016). Inactivated Parapoxvirus Ovis as Inducer of Immunity in Silver Catfish (*Rhamdia quelen*). *Anais da Academia Brasileira de Ciencias.* 88 (3): 1451-1457.
46. Ortega C, Ruiz I, De Blas I. et al. (1996). Furunculosis Control Using a Paraimmunization Stimulant (Baypamun) in Rainbow Trout. *Veterinary Research.* 27 (6): 561-568.
47. Kyriakis S, Alexopoulos C, Giannakopoulos K. et al. (1996). Effect of A Paramunity Inducer on Reproductive Performance of Gilts. *Journal of Veterinary Medicine Series A.* 43 (1-10): 483-487.
48. Kyriakis S, Tzika E, Lyras D. et al. (1998). Effect of an Inactivated Parapoxvirus Based Immunomodulator (Baypamun) on Post Weaning Diarrhoea Syndrome and Wasting Pig Syndrome of Piglets. *Research in Veterinary Science.* 64 (3): 187-190.
49. Anziliero D, Weiblen R, Kreutz L, Spilki F, Flores E. (2014). Inactivated Parapoxvirus Ovis Induces a Transient Increase in The Expression of Proinflammatory, Th1-related, and Autoregulatory Cytokines in Mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 47 (2): 110-118.
50. Avci O, Bulut O, Dik I. (2016). Effects of Inactive Parapoxvirus Ovis on Cytokine Levels in Rats. *The Journal of Veterinary Medical Science.* 78 (1): 129-131.
51. Nowatzky J, Knorr A, Hirth-Dietrich C. et al. (2013). Inactivated Orf virus (Parapoxvirus ovis) Elicits Antifibrotic Activity in Models of Liver Fibrosis. *Hepatology Research.* 43 (5): 535-546.
52. Fiebig H.H, Siegling A, Volk H.D. et al. (2011). Inactivated Orf Virus (Parapoxvirus ovis) Induces Antitumoral Activity in Transplantable Tumor Models. *Anticancer Research.* 31 (12): 4185-4190.
53. Anonim E. (2017). Ruhsatlı Veteriner Tıbbi Ürünler <http://www.gkgm.gov.tr/vtu/EMDetay.aspx?ID=911>. Erişim Tarihi: 11.01.2017.
54. Anonim F. (2017). Ultra-corn. <http://www.selfarma.com.tr/?p=995>. Erişim Tarihi: 09.01.2017.
55. Tiwari J, Babra C, Tiwari H.K. et al. (2013). Trends Intherapeutic and Prevention Strategies for Management of Bovine Mastitis: An Overview. *Journal of Vaccines and Vaccination.* 4 (2): 8-11.
56. Saat N, Yuksel M, Toraman Z, Risvanli A. (2016). The Efficiency of *Corynebacterium Cutis* lysate in Cows With Subclinical Mastitis. *Research Opinions in Animal & Veterinary Sciences.* 6 (3): 108-110.
57. Mohamed E.M, Ibrahim E.E.S, Mohamed F.S. (2013). Effect of Administration of Ultra-corn With Bivalent Foot and Mouth Disease Oil Vaccine in Calves. *Veterinary World.* 6 (8): 486-492.
58. Shalaby M, Saleh S, El-Atrash S. et al. (1992). Application of *Corynebacterium Cutis* Lysate as an Immune Stimulant in Cattle. *Molecular Biotherapy.* 4 (3): 147-150.
59. Amer H.A, Hashem M.A. (2008). Reproductive Performance and Viability of Newborns in Buffaloes Treated Antepartum with Viteselen and/or Ultra-corn. *Slovenian Veterinary Research.* 45 (2): 53-60.
60. Amer H.A, Badr A.M. (2008). Influence of Antepartum Administration of Immunopotentiators on Reproductive Efficacy of Buffalo and Viability of Their Newborn. *Veterinaria Italiana.* 44 (2): 373-382.
61. Er A, Dik B, Corum O. (2014). Effect of *Corynebacterium Cutis* Lysate on Serum Oxidative Stress and Plasma Prostaglandin f2α Metabolite Levels. *Acta Scientiae Veterinariae.* 42, 1-6.

62. Er A, Corum O, Dik B. et al. (2015). Effect of Corynebacterium Cutis Lysate Treatment on The Cytokine Levels in Sheep. European Pharma Congress, 25-27 August, Valencia-Spain.
63. Yılmaz Ö, Kaşıkçı G. (2013). Factors Affecting Colostrum Quality of Ewes and Immunostimulation. Turkish Journal of Veterinary Animal Sciences. 37 (4): 390-394.
64. Yılmaz ÖT, Kaşıkçı G, Gündüz MC. (2011). Benefits of Pregnant Sheep Immunostimulation With Corynebacterium Cutis on Post-partum and Early Newborn's Life IgG Levels, Stillbirth Rate and Lamb's Weight. Small Ruminant Researc. 97 (1): 146-151.

65. Dik B, Dik I, Baheivan E, Avcı O. (2016). Corynebacterium Cutis Lysate Treatment Can Increase The Efficacies of PPR Vaccine. Journal of Interferon Cytokine Research. 36 (10): 599-606.
66. Soliman R, Reda I, Youssef S, Refai M. (1991). Studies on Factors Influencing Immune Response in Chickens. Journal of the Egyptian Veterinary Medical Association. 51, 387-400.
67. Hanafy M, Abdel-Rahman F, Soliman G. et al. (1995). Studies on The Efficacy of Combined Immunostimulant-antibiotic Therapy Against Experimental Mycoplasma Gallisepticum Infection in Chickens. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift. 102 (10): 408-409.

Yazışma Adresi:

Arş. Gör. Devran COŞKUN
Siirt Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı,
E-mail: devrancoskun@selcuk.edu.tr
devrancoskun@gmail.com