



**KÜÇÜK RUMİNANT VEBASI (PPR) AŞISI UYGULANAN
MORKARAMAN IRKI KOYUNLARDA VİTAMİN C,
VİTAMİN D, LEVAMİZOL, PARAPOXVİRÜS OVİS VE
CORYNEBACTERİUM CUTİS LİZATİNİN İMMUN
SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ömer AYDIN

**Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ
Doktora Tezi-2020**

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KÜÇÜK RUMİNANT VEBASI (PPR) AŞISI UYGULANAN
MORKARAMAN IRKI KOYUNLARDA VİTAMİN C,
VİTAMİN D, LEVAMİZOL, PARAPOXVİRÜS OVİS VE
CORYNEBACTERİUM CUTİS LİZATININ İMMUN
SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ömer AYDIN

Veteriner İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Doktora Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ

ERZURUM

2020

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KÜÇÜK RUMİNANT VEBASI (PPR) AŞISI UYGULANAN
MORKARAMAN IRKI KOYUNLARDA VİTAMİN C, VİTAMİN D,
LEVAMİZOL, PARAPOXVİRÜS OVİS VE CORYNEBACTERİUM
CUTİS LİZATININ İMMUN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Ömer AYDIN

Tez Savunma Tarihi : 14.12.2020

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. İlker ÇAMKERTEN (Aksaray Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Başak HANEDAN (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Akın KIRBAŞ (Yozgat Bozok Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Mehmet Özkan TİMURKAN (Atatürk Üniversitesi)

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Duygu ARIKAN
Enstitü Müdürü

Doktora Tezi
ERZURUM - 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İmmun Sistem	3
2.1.1. Kalıtsal İmmun Sistem (Non-Spesifik İmmun Sistem)	3
2.1.2. Edinsel İmmun Sistem (Spesifik İmmun Sistem).....	4
2.2. İmmun Sistemi Oluşturan Organlar	4
2.3. İmmun Yanıt	5
2.3.1. Antijenler	5
2.3.2. İmmunglobulinler	6
2.3.2.1. İmmunglobulin G.....	7
2.3.2.2. İmmunglobulin M	8
2.3.2.3. İmmunglobulin A.....	8
2.3.2.4. İmmunglobulin E	9
2.3.2.5. İmmunglobulin D.....	9
2.3.3. Aktif ve Pasif İmmunité.....	10

2.3.4. Humoral ve Hücresel Yanıt	10
2.4. İmmun Yanıtta Rol Alan Hücreler.....	12
2.4.1. Makrofajlar	12
2.4.2. Lenfositler	13
2.4.3. Doğal Öldürücü (Natural Killer) Hücreler.....	14
2.4.4. Diğer Hücreler	14
2.4.4.1. Nötrofiller	14
2.4.4.2. Eozinofiller	16
2.4.4.3. Bazofiller	18
2.4.4.4. Mast Hücreleri	20
2.4.4.5. Trombositler.....	21
2.5. İmmunmodülatörler	22
2.5.1. İmmunsupresifler	22
2.5.1.1. Nonspesifik İmmunosupresifler.....	23
2.5.1.2. Spesifik İmmunosupresifler	24
2.5.2. İmmunstimülanlar	26
2.5.2.1. Vitamin C.....	27
2.5.2.2. Vitamin D	30
2.5.2.3. Levamizol	33
2.5.2.4. İnaktif Parapoxvirüs Ovis	36
2.5.2.5. Corynebacterium Cutis Lizatı	41
2.5.2.6. Diğer İmmunstimülanlar	42

2.6. Veteriner Hekimlikte Aşılar.....	43
2.6.1. Attenu (Modifiye) Canlı Aşılar.....	44
2.6.2. Ölü/İnaktif Aşılar.....	44
2.6.3. Biyoteknolojik Aşılar.....	44
2.7. Çalışmanın Amacı.....	45
3. MATERYAL ve METOT	46
3.1. Hayvan Materyalinin Seçimi	46
3.2. Aşı Seçimi ve Aşının Özellikleri	48
3.3. Grupların Oluşturulması	48
3.4. Kan Örneklerinin Alınması.....	49
3.5. Hematolojik Analizler.....	50
3.6. İmmunolojik Analizler.....	51
3.7. IgG ve IgM Ölçümü.....	52
3.7.1. Test Prensipleri	52
3.8. Biyokimyasal Analizler	53
3.9. İstatistiksel Analiz.....	54
4. BULGULAR.....	55
4.1. Klinik Bulgular	55
4.2. Hematolojik Bulgular	56
4.2.1. Total Lökosit Bulguları.....	56
4.2.2. Lenfosit Bulguları	62
4.2.3. Monosit Bulguları	68

4.2.4. Nötrofil Bulguları	71
4.3. İmmunolojik Bulgular.....	77
4.3.1. IgG Bulguları	77
4.3.2. IgM Bulguları	83
4.4. Biyokimyasal Bulgular	88
4.4.1. Globulin Bulguları	88
5. TARTIŞMA.....	94
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	126
KAYNAKLAR	129
EKLER	184
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	184
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	185
EK-3 ETİK KURUL ONAY FORMU	186

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca yardım ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten hocam Sayın Prof. Dr. M. Sinan AKTAŞ' a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Doktora eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen, anabilim dalımız öğretim üyeleri Doç. Dr. Başak HANEDAN, Dr. Öğr. Üyesi Nergis ULAŞ ve Dr. Öğr. Üyesi Şükrü DEĞİRMENÇAY hocalarıma ve Arş. Gör. Kerim Emre YANAR' a teşekkür ederim. Doktora tez sürecim boyunca tezimin analizlerini gerçekleştiren Biyokimya Anabilim dalı başkanı sayın Prof. Dr. Fatih Mehmet Kandemir hocama ve bilgisini esirgemeyen Viroloji Anabilim Dalı başkanı sayın Doç. Dr. Mehmet Özkan TİMURKAN hocama teşekkür ederim. Tez çalışmamın istatistiksel verilerinin hazırlanmasında bana yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Canan AKTAŞ ve Dr. Öğr. Üyesi Aycan Mutlu YAĞANOĞLU hocalarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim. Tezimin çalışma aşamasında desteklerini esirgemeyen Araş. Gör. M. Sertaç EROĞLU, Araş. Gör. Emre EREN ve fakültemiz öğrencilerine teşekkür ederim. Küçük Ruminant Vebası (PPR) Aşısı Uygulanan Morkaraman Irkı Koyunlarda Vitamin C, Vitamin D, Levamizol, Parapoxvirüs Ovis ve Corynebacterium Cutis Lizatının İmmun Sistem Üzerine Etkilerinin Araştırılması başlıklı çalışmamı, TDK-2018/6771 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Son olarak beni bugünlere getiren sevgili aileme, yardımını ve sabrını hiçbir zaman benden esirgemeyen sevgili eşime ve bu süreçte onları bazen ihmal etmek zorunda kaldığım canım kızlarıma çok teşekkür ederim.

Ömer AYDIN

ÖZET

Küçük Ruminant Vebası (PPR) Aşısı Uygulanan Morkaramanırkı Koyunlarda Vitamin C, Vitamin D, Levamizol, Parapoxvirüs Ovis ve Corynebacterium Cutis Lizatının İmmun Sistem Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Amaç: İmmun sistem, içerisinde birçok hücre, doku ve organı barındıran oldukça karmaşık bir yapı ve işleyişe sahip, vücudun savunma hattıdır. Birçok hastalıkla mücadelede ve korunmada immün sistemin güçlü olması, aktive olması oldukça önemlidir. Bu noktada Veteriner hekimlik alanında da immün sistem aktivatörlerinin hastalıklarla mücadele ve korunmada ve ayrıca aşılarda birlikte kullanımı her geçen gün dahada fazla artmaktadır. Bu çalışmada, Küçük Ruminant Vebası (PPR) aşısı uygulanan Morkaramanırkı koyunlarda Vitamin C, Vitamin D, Levamizol, Parapoxvirüs Ovis ve Corynebacterium Cutis Lizatının İmmun Sistem Üzerine Etkilerinin Araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmanın materyalini, aynı bakım ve besleme şartlarına tabi tutulan, 48 adet, 2-4 yaşlı Morkaramanırkı koyunlar oluşturdu. Çalışma, 1 kontrol, 5 deneme grubu olmak üzere toplamda 6 gruptan oluştu ve her grupta 8 koyun kullanıldı. 1. grup kontrol grubu olup sadece PPR aşısı uygulandı. 2. gruptaki koyunlara PPR aşısı ile birlikte 40 mg/kg tek doz derialtı yolla Vit-C uygulandı. 3. gruptaki koyunlara PPR aşısı ile birlikte 6000 IU/kg tek doz intramuskuler yolla Vit-D uygulandı. 4. gruptaki koyunlara PPR aşısı ile birlikte 5 mg/kg/gün dozda 4 gün süreyle derialtı yolla LMS uygulandı. 5. gruptaki koyunlara PPR aşısı ile birlikte 3 gün ara ile 2 kere 2 mL/koyun dozda kas içi yolla iPPVO uygulandı. 6. gruptaki koyunlara ise PPR aşısı ile birlikte her bir koyuna 1mL tek doz olacak şekilde CCL uygulandı. Çalışmanın 0., 7., 14., 21. ve 28. günlerinde koyunlardan alınan kan örneklerinde hematolojik (total lökosit, lenfosit, nötrofil ve monosit), biyokimyasal (total protein ve albümin) ve immünolojik (IgG ve IgM) analizler yapıldı. Ayrıca aynı günlerde klinik muayene bulguları (vücut ısısı, nabız, solunum, palpe edilebilen lenf yumrularının muayenesi ve ayrıca dışkıda ishal, kan ve konstipasyon varlığı) kaydedildi. Hematolojik analizler için Veteriner hemogram cihazı kullanılırken, biyokimyasal analizler için otoanalizator, immünolojik analizler için ise koyun spesifik ELISA test kitleri kullanıldı. Elde edilen total protein ve albümin değerlerinde de globülin değerleri hesaplandı.

Bulgular: Çalışma kapsamındaki tüm gruplarda total lökosit, lenfosit, monosit ve nötrofil sayılarında grup içi ve gruplar arası günlerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak önemli bir fark oluşmadı ($P>0.05$). IgG'de Vit-D grubunda 7. gün değerinin (1.68 ± 0.24), 0. (1.27 ± 0.15), 14. (1.08 ± 0.21), 21. (1.23 ± 0.23) ve 28. (1.26 ± 0.42) gün değerlerine göre önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). IgG verilerinin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırılmasında ise LMS (1.79 ± 1.18) grubu değerinin kontrol (1.21 ± 0.43), Vit-C (1.27 ± 0.51), Vit-D (1.31 ± 0.33) ve iPPVO grubu (1.38 ± 0.48) değerlerinden önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). IgM'de gruplar arası günlerin karşılaştırılmasında 7.günde belirlenen en yüksek değerin Vit-C grubunda şekillendiği (0.50 ± 0.13) ve bu yüksekliğin kontrol grubu 7. gün (0.28 ± 0.11) ve iPPVO grubu 7. gün (0.24 ± 0.03) değerlerine göre önemli olduğu belirlendi ($P<0.01$). IgM verilerinin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırılmasında ise en yüksek değerin Vit-C grubunda olduğu (0.45 ± 0.15) ve bu yüksekliğin kontrol (0.33 ± 0.22), CCL (0.34 ± 0.19) ve iPPVO grubu (0.33 ± 0.14) değerlerine göre önemli olduğu belirlendi ($P<0.05$). Globulin değerlerinin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırılmasında Vit-C (4.33 ± 0.55), Vit-D (4.33 ± 0.48), LMS (4.20 ± 0.50), iPPVO (4.24 ± 0.33) ve CCL (4.29 ± 0.29) gruplarında elde edilen verilerin kontrol grubuna göre (4.00 ± 0.33) önemli düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$).

Sonuç: Küçük Ruminant Vebası (PPR) aşısı ile birlikte belirtilen dozda LMS uygulamasının hem IgM hem de IgG değerindeki değişimlerden dolayı immün sistem üzerine olumlu etkilerinin olduğu, belirtilen dozda Vit-C uygulamasının ise sadece IgM değerindeki değişimlerden dolayı kısmen olumlu etkisinin olduğu; yine belirtilen dozlarda Vit-D, iPPVO ve CCL uygulamasının ise immün sistem üzerine herhangi bir olumlu etkisinin olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: İmmun sistem, immünstimulan, küçük ruminant vebası aşısı

ABSTRACT

Investigation of the Effects of Vitamin C, Vitamin D, Levamisole, Parapoxvirus Ovis and Corynebacterium Cutis Lysate on the Immune System in Morkaraman Sheep Infused with peste des petits ruminants (PPR) Vaccine

Aim: The immune system is the body's line of defense with a highly complex structure and function that contains many cells, tissues and organs. It is very important that the immune system is strong and activated in fighting and preventing many diseases. At this point, the use of immune system activators in the field of veterinary medicine in combating and protecting against diseases and also with vaccines is increasing day by day. In this study, it was aimed to investigate the effects of Vitamin C, Vitamin D, Levamisole, Parapoxvirus Ovis and Corynebacterium Cutis Lysate on the Immune System in Morkaraman sheep that were administered the peste des petits ruminant vaccine (PPR)

Material and Method: The material of this study was composed of 48 Morkaraman sheep that 2-4 years old, subjected to the same care and feeding conditions. The study formed 6 groups with 1 control and 5 experimental groups, and 8 sheep were used in each group. The first group was the control group and only PPR vaccine was administered. Sheep in the second group were administered a single dose of 40 mg / kg IV Vit-C along with the PPR vaccine. A single dose of 6000 IU / kg of Vit-D was administered intramuscularly to the sheep in the third group along with the PPR vaccine. The sheep in the 4th group were administered LMS subcutaneously at a dose of 5 mg/kg/day for 4 days along with PPR vaccine. In the 5th group, iPPVO was administered intramuscularly at 2 mL/sheep dose 2 times 3 days apart along with PPR vaccine. The sheep in the 6th group were administered CCL together with PPR vaccine in a single dose of 1 mL per sheep. Hematological (total leukocyte, lymphocyte, neutrophil and monocyte), biochemical (total protein and albumin) and immunological (IgG and IgM) analyzes were performed on blood samples taken from sheep on the 0, 7, 14, 21 and 28 days of the study. In addition, clinical examination findings (body temperature, pulse, respiration, examination of palpable lymph nodes as well as the presence of diarrhea, blood and constipation in the feces) were recorded on the same days. Veterinary hemogram device was used for hematological analyzes, autoanalyzer was used for biochemical analysis and sheep specific ELISA test kits were used for immunological analyzes. Globulin values were also calculated from obtained the total protein and albumin values.

Results: There was no statistically significant difference in the total leukocyte, lymphocyte, monocyte and neutrophil counts in all groups included in the study when comparing the days between the groups and between the groups ($P>0.05$). In Vit-D group in terms of IgG, according to 0. (1.27 ± 0.15), 14 (1.08 ± 0.21), 21. (1.23 ± 0.23) and 28. (1.26 ± 0.42) days values the 7. day value (1.68 ± 0.24) was determined to be significantly higher. In comparison of group-based general evaluations of IgG assay, the LMS (1.79 ± 1.18) group value determined to be significantly higher than the control (1.21 ± 0.43), Vit-C (1.27 ± 0.51), Vit-D (1.31 ± 0.33) and iPPVO group values (1.38 ± 0.48) ($P<0.01$). In the comparison of days between groups in IgM, the highest value determined on the 7th day in the Vit-C group (0.50 ± 0.13) and this value was determined to be significant according to the seventh day control (0.28 ± 0.11) and iPPVO group (0.24 ± 0.03) values ($P<0.01$). In the comparison of group-based general evaluations of IgM assay, it was determined that the highest value was in the Vit-C group (0.45 ± 0.15) and this value was significant compared to the control (0.33 ± 0.22), CCL (0.34 ± 0.19) and iPPVO group (0.33 ± 0.14) values ($P<0.05$). In the comparison of group-based general evaluations of globulin values, it was determined that the values obtained in the Vit-C (4.33 ± 0.55), Vit-D (4.33 ± 0.48), LMS (4.20 ± 0.50), iPPVO (4.24 ± 0.33) and CCL (4.29 ± 0.29) groups were significantly higher than the control group (4.00 ± 0.33) ($P<0.01$).

Conclusion: The application of LMS at the stated dose with the peste des petits ruminant (PPR) vaccine had positive effects on the immune system due to changes in both IgM and IgG values, and Vit-C application at the stated dose had a partially positive effect only due to changes in IgM value; It was concluded that the administration of Vit-D, iPPVO and CCL at the stated doses did not have any positive effect on the immune system.

Key Words: Immune system, immunostimulant, peste des petits ruminant vaccine

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ag	:	Antijen
BLV	:	Bovine leukemia virüsü
CD4⁺	:	Yardımcı T hücreler
CD8⁺	:	Sitotoksik T hücreler
CD14	:	Başkalaşım kümesi 14
CPV	:	Canine Parvovirüs
CCL	:	Corynebacterium cutis lizati
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
E. coli	:	Escherichia coli
IBD	:	Yangısal bağırsak hastalığı
IFN-γ	:	İnterferon gamma
IFN-α	:	İnterferon- α
IFN-β	:	İnterferon-beta
Ig	:	İmmunglobulin
IgA	:	İmmunglobulin A
IgD	:	İmmunglobulin D
IgE	:	İmmunglobulin E
IgE-CAI	:	IgE aracılı kronik alerjik inflamasyon
IgG	:	İmmunglobulin G
IgG1	:	İmmunglobulin G1
IgG2	:	İmmunglobulin G2
IgM	:	İmmunglobulin M
IL-1	:	İnterlökin-1
IL-2	:	İnterlökin-2

IL-3	:	İnterlökin-3
IL-4	:	İnterlökin-4
IL-5	:	İnterlökin-5
IL-6	:	İnterlökin-6
IL-8	:	İnterlökin-8
IL-10	:	İnterlökin-10
IL-12	:	İnterlökin-12
IL-18	:	İnterlökin-18
iPPVO	:	İnaktif Parapoxvirüs ovis
LMS	:	Levamisol
RNA	:	Ribonükleik asit
RSV	:	Respiratory syncytial virüs
Th1	:	Yardımcı T1 lenfosit
Th2	:	Yardımcı T2 lenfosit
TNF-α	:	Tümör Nekrozis Faktör- alfa
TNF	:	Tümör nekrozis faktör
Vit-A	:	Vitamin A
Vit-C	:	Vitamin C
Vit-D	:	Vitamin D
Vit-E	:	Vitamin E

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 3.1. Atatürk Üniversitesi Gıda ve Hayvancılık Uygulama ve Araştırma Merkez Müdürlüğü Koyunculuk Birimi.....	47
Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan Morkaraman ırkı koyunlar.	47
Şekil 3.3. Koyunlarda klinik muayene, A: Akciğerlerin muayenesi, B: Lenf yumrularının muayenesi.....	48
Şekil 3.4. Çalışma kapsamına alınan bir koyunda kan örneğinin alınması.	49
Şekil 3.5. A: Bechman Coulter soğutmalı santrifüj cihazı, B: Esco -80° C dondurucu.....	50
Şekil 3.6. Abacus Junior Vet-5 Hemogram cihazı.....	51
Şekil 3.7. A: Koyun spesifik IgG ELISA test kiti (YL biont), B: Koyun spesifik IgM ELISA test kiti (YL biont).....	51
Şekil 3.8. ELISA Cihazı (BIOTEK)	52
Şekil 3.9. ELISA test prensibi	53
Şekil 3.10. Beckman Coulter AU5800 Biyokimya cihazı.	54
Şekil 4.1. Grupların ortalama total lökosit sayıları.....	58
Şekil 4.2. Grupların ortalama lenfosit sayıları.....	64
Şekil 4.3. Grupların ortalama monosit sayıları.....	68
Şekil 4.4. Grupların ortalama nötrofil sayıları.....	72
Şekil 4.5. Grupların ortalama IgG değerleri.....	78
Şekil 4.6. Grupların ortalama IgM değerleri.....	84
Şekil 4.7. Grupların ortalama globulin değerleri.....	89

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. IgG ve IgM ELISA ölçüm prosedürü.....	53
Tablo 4.1. Koyunlara ait klinik bulgular.....	55
Tablo 4.2. Grupların ortalama total lökosit sayıları, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları.....	61
Tablo 4.3. Grupların ortalama lenfosit sayıları, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları.....	67
Tablo 4.4. Grupların ortalama monosit sayıları, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları.....	70
Tablo 4.5. Grupların ortalama nötrofil sayıları, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları.....	76
Tablo 4.6. Grupların ortalama IgG değerleri, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları.....	82
Tablo 4.7. Grupların ortalama IgM değerleri, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları.....	87
Tablo 4.8. Grupların ortalama globulin değerleri, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları.....	93

1.GİRİŞ

En basit yapılı canlılardan en karmaşık yapılı canlı olan insanlara varıncaya kadar tüm canlı türlerinde kendinden olanı tanıma, yabancı olanı ayırt etme yeteneği bulunmaktadır. Bu sayede enfeksiyöz ajanlar başta olmak üzere zararlı maddelere karşı canlı kendini koruyabilmektedir. Antijen (Ag) olarak tanımlanan bu yabancı maddelerin vücuda girişi ile başlayan ve birbirleriyle çok yakın ilişkileri olan reaksiyonların şekillendiği immun yanıt olayında birçok hücre, doku, sistem ve organ görev yapmaktadır. Bu karmaşık olaylarda görevi olan organ ve hücrelere immun sistem denir.¹ Vücudun yabancı etkenlere karşı göstermiş olduğu reaksiyonların hepsine immun yanıt denir.^{2(s.1)} İmmunitenin doğası ilk olarak Roux ve Yersin tarafından 1888’ de tanımlanmış, difteriye özel direncin serum ile aktarılabildiğini bulmuşlardır.³

İmmün hücreler kemik iliğindeki kök hücreden farklılaşarak gelişirler. Bunların etkin hücre haline dönüşebilmesi için öncelikle santral lenfoid organlarda olgunlaşmaları gerekmektedir. Bu süreç tamamlandıktan sonra, olgun T ve B lenfositler periferik lenfoid organlarda yer alarak antijenle karşılaştıklarında immun yanıt oluştururlar.^{1, 4}

Aşılama, birçok enfeksiyöz hastalığın önlenmesi ve korunmada esas yapı olarak halen güncelliğini korumaktadır.⁵ Ancak bazen aşı uygulaması bile yeterince bağışıklık sağlamayıp enfeksiyöz hastalıklar karşısında yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle hastalıklarla mücadelede nötrofiller, doğal öldürücü hücreler, T lenfositler, makrofajların aktivasyonu ve lenfokinlerin üretimi yoluyla humoral ve hücresel immun sistemi güçlendiren biyolojik ve sentetik özellikte immunstimülanlar veya immun-güçlendiriciler olarak adlandırılan bazı ajanların kullanımı, hergeçen gün dahada önem kazanmaktadır.⁶ Veteriner hekimlikte immunstimülan ajanlar, enfeksiyöz hastalıkları önlemek ve tedavi etmek, nutrisyonel eksiklikler, fiziksel ve çevresel stres tarafından

sebepe olunan immunsupresyonu güçlendirmek için kullanılmaktadır.^{7, 8} Ayrıca son zamanlarda yapılmış birkaç çalışmada da aşıların etkinliğini artırmak amacıyla da kullanılmışlardır.⁹⁻¹¹

.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. İmmun Sistem

İmmun sistem, konağı bakteri, virüs, protozoa veya mantar gibi çeşitli patojenlere karşı fiziksel bariyerler, kan ile dokulardaki fagositik hücreler ve kan kaynaklı çeşitli moleküllerle koruyan bir ağıdır. İmmun sistem, oluşan reaksiyonların hızı ve özelliğine göre kalıtsal (non-spesifik) ve edinsel (spesifik) immün sistem olmak üzere ikiye ayrılır. Kalıtsal ve edinsel immün sistemler birbirine bağlı olup immünite sağlamak için birlikte çalışırlar.¹²

2.1.1. Kalıtsal İmmun Sistem (Non-Spesifik İmmun Sistem)

Kalıtsal immün sistem iki immün sistemin ilk olanıdır ve spesifik olmayan bir biçimde patojenleri yıkımlama kapasitesine sahiptir. Bu bağışıklık biçimi omurgalılar, omurgasızlar ve ayrıca bitkilerde de bulunur.¹³ Kalıtsal immün sistem hücreleri arasında doğal öldürücü hücreler, mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller, makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücreleri içeren fagositik hücreler bulunur.¹⁴ Kalıtsal immün sistem hücreleri, patojenle ilişkili moleküler kalıpları ve hasarla ilişkili moleküler yapıları spesifik tanımlama reseptörleri yoluyla tanıyarak inflamasyona neden olan ve hasarlı alana daha fazla immün hücre çeken araçlar (sitokinler) üretirler.¹⁵ Kalıtsal immün sistemin diğer bileşenlerinden olan komplement sistemi ve sitokinler enfeksiyona neden olan patojenleri tanıyarak ve yok ederek immün sistem içerisinde görev alırlar.¹⁴ Deri bariyeri, solunum, sindirim ve üriner sistemdeki muköz membranlar, kalıtsal immün sistemin kontrolü altındadır.¹⁶ Enfeksiyöz ajanların yaklaşık % 95' i kalıtsal immün sistemle ortadan kaldırılır.¹²

2.1.2. Edinsel İmmun Sistem (Spesifik İmmun Sistem)

Edinsel immün sistem, hem T hem de B lenfositlerin antijen ile karşılaşmalarında gelişen ikincil bir cevap şeklidir. Canlıların yaşamı boyunca gelişmeye devam ederek canlıya ait olanla olmayanı ayırt eder ve farklı patojenler ile yabancı moleküllere spesifik biçimde yanıt oluşturur. Lenfositler edinsel immün savunmada önemli bir yapıtaşdır. Bu hücreler, hücrel immüniteye katkıda bulunan T lenfositleri ve humoral immüniteye katkıda bulunan B lenfositleri içerirler. Hem T hem de B lenfositler edinilmiş immün sistemde yaşamsal bir rol oynarlar.¹⁷ Hücrel immünite, antijen taşıyan hücreleri yok etme yeteneğine sahip sitotoksik T hücrelerinin (CD8+) üretilmesini kapsar. Humoral immünite, B hücrelerinin antijen-spesifik aktiviteye sahip immünoglobulinleri salgılayan plazma hücrelerine dönüşümü ile karakterizedir.¹⁸

2.2. İmmun Sistemi Oluşturan Organlar

İmmün sistemi oluşturan organlar, santral lenfoid organlar ve periferik lenfoid organlar olmak üzere 2 gruba ayrılır. Santral lenfoid organlar kemik iliği, timüs ve fabricius kesesinden oluşurken, periferik lenfoid organlar, lenf düğümleri dalak ve mukoza ile ilgili lenfoid dokulardan oluşmaktadır.

Kemik iliği vücudun en önemli hematopoietik organıdır. Genç hayvanlarda, hem düz hem de uzun kemiklerde aktif hematopoietik doku bulunur. Büyüme durdukça, uzun kemiklerin merkezi bölgelerindeki hematopoietik aktivite geriler. Yetişkinlerde ise aktif hematopoezin çoğu düz kemiklerde ve uzun kemiklerin ekstremitelerinde görülür. Uzun kemiklerin merkezi bölgesi, çok az aktif hematopoietik doku ile çoğunlukla yağ içerir.¹⁹ Timus, kemik iliğinde kök hücreden farklılaşan lenfosit öncü hücrelerinin olgunlaşarak, olgun T-lenfosit formuna dönüştüğü organdır. Timus, immün yanıt oluşmasında önemli bir organdır. Özellikle hücrel tip immün yanıt gelişiminde önemlidir.²⁰ Memelilerde bulunmayan Fabricius kesesi, kanatlılarda kalın bağırsağın son kısmında bulunan, kemik

iliğinden ayrılan lenfosit öncü hücrelerinin olgunlaştığı ve olgun B-lenfosit haline geldiği yerdir.²¹

Periferik lenfoid organlar; santral lenfoid organlarda farklılaşan ve olgunlaşan T ve B lenfositlerin yerleştiği organlardır. Vücudun birçok yerinde dağınık ve küçük gruplar halinde bulunan lenf düğümleri, lenfatik damarlar üzerinde yer alıp lenfi süzmesi ve gelen antijene karşı immun yanıt oluşturmaya başlıca görevidir.²² Dalak, batının sol üst köşesinde bulunan bir immun sistem organı olup, hem hücresel hemde humoral immun yanıt oluşturarak vücudun savunmasında görev almaktadır. Diğer taraftan kuvvetli fagositik aktivitesiyle kanı mikroorganizmalar gibi yabancı ve zararlı maddelerden temizler.²³ Mukoza altı lenfoid dokular, immunglobulin A (IgA) yapımından sorumludurlar. enfeksiyonlara karşı korunmada ve lokal immunitede mukozaya ile ilgili lenfoid dokular oldukça önemlidir.²⁴

2.3. İmmun Yanıt

2.3.1. Antijenler

İmmunojenler olarak ta adlandırılan antijenler, immun yanıt oluşturan organizma için yabancı maddelerdir. Bu yabancı maddeler, immunglobulin (Ig) olarak da bilinen antikorlar tarafından hedeflenir.¹⁸ Ag' ler protein, peptit (amino asit zincirleri) ve polisakkarit (monosakkarit zincirleri/basit şekerler) yapısındadırlar, ancak lipitler ve nükleik asitler, yalnızca proteinler ve polisakkaritlerle birleştirildiğinde Ag haline gelir. Ag' ler, kaynaklarına göre endojen kaynaklı (vücudun içinden kaynaklanan) ve eksojen kaynaklı (dış çevreden kaynaklanan) olmak üzere ikiye ayrılır.²⁵ Bakteri, virüs, parazit ve mantar gibi enfeksiyöz ajanlar ve ayrıca polen, böcek zehri ve nakledilmiş organlar antikorlar tarafından tanınabilen en yaygın Ag'lerdir. Ag olarak kabul edilen maddeler üzerinde bulunan immünolojik olarak aktif bölgelere epitop denmekte olup, bu epitoplar immun yanıt oluşturabilecek farklı bir lenfosit klonunu stimüle etme yeteneğindedirler.

Hapten olarak bilinen düşük ağırlıklı maddeler daha büyük ağırlıklı protein molekülleriyle birleştiklerinde antijen olarak işlev görmektedirler. Penisilin alerjisi örneğinde olduğu gibi proteinler antijenik hapten taşıyıcı kompleksler oluşturmak amacıyla haptenerler için taşıyıcı moleküller gibi davranırlar.^{18, 25}

2.3.2. İmmunglobulinler

İmmunglobulinler tüm memeli hayvanların serum ve doku sıvılarında bulunan glikoprotein gruplarından oluşan ve globuler proteinlerin bir ailesine ait olan antikorlardır. Ig' lerin beş sınıfı vardır. Bunlar; immunglobulin G (IgG), IgA, immunglobulin M (IgM), immunglobulin D (IgD) ve immunglobulin E (IgE)' dir. Her bir sınıf farklı boyut, elektriksel yük, amino asit içeriği ve karbonhidrat içeriğine sahiptir.²⁶ Antikorların biyolojik fonksiyonu antijenleri bağlamak ve dolayısıyla vücuttan uzaklaştırılmasını kolaylaştırmaktır. Her antikor, bir polisakkarit veya protein gibi büyük bir molekülün yüzeyindeki küçük bir kısım olan bir epitopu tanıır. Vücut bakteri, virüs ve diğer hastalık yapıcı ajanlar gibi birçok mevcut patojenden kendisini korumak için B lenfositlerin antijenleri tanıyan kısmı olan Ig' leri meydana getirir. Bu proteinler B lenfositler tarafından meydana getirilerek yüksek düzeyde antijen tanımlamada görev alırlar. Böylece Ig' lerin başlıca fonksiyonu patolojik ajanları bağlamak ve immun cevabı teşvik etmektir.²⁷ Ig' ler kan serumu, süt ve kolostrumda farklı konsantrasyonda bulunurlar. Niceliği ve niteliği canlı türlerine göre farklılaşmaktadır ve Ig sınıflarına bağlı olarak immunolojik aktiviteler ile çeşitli izotiplerde bulunurlar.²⁸

Neonatal sığır Ig konsantrasyonundaki çeşitlilik, hastalıklar ve ölüm oranıyla ilişkilendirilmektedir ve hastalık prevalansı genel olarak bu konsantrasyonla yoğun bir şekilde ilişkilendirilmiştir.²⁹ Ergin memelilerde immun sistemin en önemli belirteçlerinden biri, sirkülasyondaki antikorların seviyesidir.³⁰ Serum Ig' leri genel olarak fetal yaşamın sonuna kadar bulunmazlar ve varlıkları tam anlamıyla immunolojik

yeteneği göstermez. Sonuç olarak yeni doğanlar immun sistemlerini geliştirmek için kolostrum aracılığıyla maternal antikorları almaya ihtiyaç duyarlar.³¹⁻³⁴

2.3.2.1. İmmunglobulin G

İmmunglobulin G kanda en yüksek düzeyde (% 70-80) bulunan Ig' dir. İki ağır ikide hafif zincir yapısında bulunur. Ağır zincir gama tipinde, hafif zincir ise lambda ve kappa tipindedir. IgG lenf düğümleri, dalak, kemik iliğindeki plazma hücreleri tarafından üretilip salınırlar. IgG' ler mikrobiyal yüzeylere bağlandıklarında mikroorganizmaların kümelenerek hareketsiz kalmalarına, komplement aktivasyonu ile lizise ve opsonizasyona sebep olurlar.^{2(s.47)}

İmmunglobulin G' ler Ig moleküllerinin en küçüğü oldukları için diğer Ig' lerden daha kolay kan damarlarından geçerler. Bu durum doku ve vücut yüzeylerinin savunmasına katılacak IgG' ye izin veren, artan vaskuler permeabilite ile sonuçlanan yangıda özellikle önemlidir.^{35(s.167)} IgG' ler, komplement aktivasyonu, bakteriyel opsonizasyon ve aglütinasyon da dahil olmak üzere çok çeşitli aktiviteler gösterir ve çoğu enfeksiyöz ajan veya ürünün yüzeyindeki spesifik bölgelere bağlanıp, bunları etkisiz hale getirerek veya enfeksiyonu azaltarak etki gösterirler.³⁶ Tüm geviş getiren hayvanlarda IgG, fiziksel-kimyasal ve biyolojik özelliklerde farklılık gösteren immunglobulin G1 (IgG1) ve immunglobulin G2 (IgG2) olarak adlandırılan iki alt tipten oluşmaktadır.³⁷

Ruminantlarda, baskın süt Ig' si olan IgG1 esas olarak kandan üretilir ve aktif bir reseptör mekanizmasının aracılık ettiği meme alveoler hücrelerine aktarılır. IgG2 ya kandan üretilir ya da meme bezinin plazma veya epitel hücreleri tarafından sentezlenir ve meme salgılama hücrelerine aktarılır.³⁸ IgG antikorları aynı zamanda virüsler ve toksinlerin nötralizasyonunu içeren immun cevaba doğrudan katkı sağlar.^{39, 40} IgG

antikorlarının komplement temelli bakteriyolitik reaksiyonları etkinleştirmesi muhtemelen en önemli fonksiyonu olup, bunun dışında birçok fonksiyona sahiptir.⁴¹

2.3.2.2. İmmunglobulin M

İmmunglobulin M kanda ikinci en yüksek miktarda bulunan Ig' dir. İki ağır ve iki hafif zincirden oluşan IgM' nin ağır zinciri mü tipinde, hafif zinciri lambda ve kappa tipinden oluşur. En büyük Ig sınıfı olduğundan, damar dışına çıkamaz ve bu yüzden mukozal yüzey ve doku sıvılarındaki bağışıklık olaylarına katılımı çok azdır. Aynı zamanda ikincil cevapta da üretilir fakat IgG' nin baskınlığı tarafından maskelenmeye eğilimlidir. Küçük miktarda üretilmesine rağmen IgM komplemet aktivasyonunda, opsonizasyon, virüs nötralizasyonu ve aglütinasyonda IgG' den daha etkilidir.^{35(s.168)}

İmmunglobulin M antikorları primer bir immün yanıtla ilişkilidir ve sıklıkla bir immünojen veya patojene akut maruziyeti teşhis etmek için kullanılır. IgM antikorları diğer izotiplerden daha fazla tepki göstermeye eğilimlidir. Bu özellik IgM taşıyan B lenfositlerinin çeşitli antijenlere daha hızlı bir şekilde cevap vermesini sağlar. Nispeten düşük bağlanma özelliğinde olan IgM antikorları aynı zamanda doğal antikorlar olarak adlandırılmıştır. Bu doğal antikorların bazıları sadece bir savunma hattı olarak değil aynı zamanda immün sistemi düzenlemede de rol oynarlar.⁴² IgM' ler bakteriyel aglütinasyon, komplement fikzasyon ve opsonizasyonda etkili olan büyük moleküllerdir.⁴³

2.3.2.3. İmmunglobulin A

İmmunglobulin A kanda düşük konsantrasyonda bulunmasına rağmen, mukozalarda işlev yapan bir Ig' dir. İki ağır ve iki hafif zincirden oluşmuş olup, ağır zinciri alfa tipinde, hafif zinciri ise lambda ve kappa tipindedir. IgA mukoza yüzeyindeki, bölgesel lenfoid dokularda ve derideki plazma hücreleri tarafından üretilmektedirler.

Sekretorik IgA mukozal membranlarda önemli görevler yapar. Mukoza yüzeyindeki mikroorganizmalara bağlanır ve onların toksinlerini denature ederler.^{2(s.48-49)}

İmmunglobulin A, doğrudan nötralizasyon yoluyla veya mukozal yüzeye bağlanmanın önlenmesi aracılığıyla mukozal yüzeylerin toksinlerden, virüs ve bakterilerden korunmasında kritik öneme sahiptir. Hücre içi IgA, bakteriyel veya viral enfeksiyonları önlemede ve bunların neden olduğu hastalık durumunda önemlidir.⁴⁴ IgA, dış salgıların hepsinde olmasa da çoğunda baskın Ig' dir ve birçok türde viral solunum yolu enfeksiyonlarına karşı korunmada büyük öneme sahiptir.⁴⁵

2.3.2.4. İmmunglobulin E

İmmunglobulin E kanda en düşük konsantrasyonda bulunan bir Ig' dir. İki ağır ve iki hafif zincirden oluşmakta olup, ağır zincir epsilon, hafif zincir ise lambda veya kappa tipindedir. IgE' nin en önemli özelliği özel reseptör bulunduran mast hücreleri ve bazofillere bağlanmasıdır.^{2(s.49)} En kısa yarılanma ömrüyle en düşük serum konsantrasyonunda olmasına rağmen, IgE çok güçlü bir Ig' dir. IgE aşırı duyarlılık ve alerjik reaksiyonların yanı sıra paraziter enfestasyonlarda cevap ile de ilişkilendirilmiştir.⁴⁶ Deride IgE aracılı kronik alerjik inflamasyon (IgE-CAI), bazofillerin enflamatuvar bölgelere girdiği, atopik dermatit, alerjik rinit ve astım dahil olmak üzere çeşitli alerjik inflamasyon türlerinde rapor edilmiştir.⁴⁷⁻⁴⁹

2.3.2.5. İmmunglobulin D

İmmunglobulin D at, sığır, koyun, domuz, köpek, kemirgen ve primatlarda bulunmaktadır ancak tavşan ve kedilerde henüz belirlenememiştir. IgD iki ağır delta zinciri ve iki hafif zincir yapısından oluşmaktadır.^{35(s.169)} İlkel omurgalılarda IgD' nin yakın zamanda bulunması immunolojik fonksiyonlarda balıklardan insanlara varan kapsamlı canlı türlerinde görevinin olduğunu göstermektedir.⁵⁰ IgD antijenik uyarımdan

önce aktifleşmiş B lenfositlerin çoğunun yüzeyinde transmembran antijen reseptörü olarak IgM ile birlikte bulunur.^{51, 52} IgD aynı zamanda kalıtsal immun sistem hücrelerinden olan bazofillerin yüzeyinde, mukozal sekresyonlarda bulunur ve ayrıca kanda henüz mekanizması tam olarak anlaşılmamış fonksiyonlarda da görev almaktadır.^{53, 54} Sirkülasyondaki IgD' nin fonksiyonları antikor mekanizmalarına katıldığı tam olarak bilinmediğinden belirlenemiştir.⁵⁵

2.3.3. Aktif ve Pasif İmmünite

Aktif veya edinilmiş immünite, bir hastalık etkenine maruz kalma veya antijene karşı koruyucu antikorların transferi yoluyla gerçekleşir. Aktif immünite, hastalık etkenine maruz kalma ve gerçek hastalıkla enfeksiyon (doğal bağışıklık ile sonuçlanır) veya aşılama yoluyla hastalık etkeninin öldürülmüş veya zayıflamış bir formuna maruz kalma (aşı kaynaklı bağışıklık) yoluyla gerçekleşebilir. Her iki durumda da, gelecekte bu hastalıkla temas edilirse, bağışıklık sistemi onu tanıır ve hafıza B ve T lenfositlerin varlığı sayesinde savaşmak için gereken antikorlar hemen üretilir. Bir kez geliştiğinde uzun süre devam eder ve bazen ömür boyu sürer.

Pasif immünite, aktif immunitenin aksine, bir bireyden diğer bireye transfer edilen immünitedir.⁵⁶ Pasif immünite, birkaç haftadan 3 veya 4 aya kadar süren, anında ancak kısa süreli koruma sağlar. Maternal antikorlar fetüse plasenta yoluyla veya anne sütünden yavrunun bağırsağına aktarıldığında doğal olarak ortaya çıkar.⁵⁷ Gebelik boyunca fötusa antikor geçişinde plasentaları bariyer görevi gören hayvan türleri için pasif immun transfer kolostrumun absorpsiyonuna ve sindirilmesine bağlıdır.^{58, 59}

2.3.4. Humoral ve Hücresel Yanıt

Humoral immun yanıt B lenfositlerin ürettiği antikorlar tarafından düzenlenir. Sekrete edilmiş antikorlar mukozal sıvılara ve kan sirkülasyonuna girerler. Bu antikorlar

sindirim, solunum ve üriner sistem gibi mukozal organların lümenlerinde, plazmadan oluşan hücre dışı sıvılarda, kanda ve hücre dışında bulunan mikrobiyel toksinleri ve mikropları etkisiz hale getirir ve bertaraf ederler. Antikorların en önemli fonksiyonlarından birisi kan dolaşımına girişten bağlantılı dokularda ve hücrelerde kolonize olmaya kadar mukozal yüzeylerde bulunan enfeksiyöz ajanları durdurmaktır.⁶⁰

Humoral immün yanıt, immün sistem içerisindeki savunma hattını oluşturmaktadır. Plazma hücreleri tarafından üretilmiş ve salınmış olan antikorlar hedeflerine bağlanmak ve bulmak için vücut içerisinde gezinen çözünebilir moleküllerdir. Bir antikorun bir mikrobiyal epitopa bağlanması, çeşitli yollarla mikrobiyal yayılmayı engeller veya önler: Bunlar; immobilizasyon, konak hücrelere mikrobiyal bağlanmanın önlenmesi, artan fagositozun teşvik edilmesi ve diğer çözünebilir moleküller veya doğal öldürücü hücreler ve eozinofiller gibi lökositler tarafından hedefteki mikroorganizmaların öldürülmesidir.⁶¹ Sığırlarda humoral immün yanıt veya antikor sentezi parenteral olarak uygun antijenik materyalin belirli bir miktarıyla uyarıldığında, sıklıkla yaklaşık beş günlük bir süreden sonra başlar. Antijene bu ilk yanıt birincil yanıt olarak bilinir. İkinci bir antijen enjeksiyonu, daha kısa bir sürenin ardından daha fazla antikor sentezi ile sonuçlanır. İkinci cevapta ilk cevaptaki en yüksek değerden daha hızlı bir şekilde antikor titresine ulaşılır. İkincil cevap antijenle ilk etkileşim halindeki küçük lenfositlerin sayısının artmasının sonucuyla immünolojik hafızanın ortaya çıkmasıdır. İmmünolojik bellek yıllar boyunca devam edebilir ancak aktif immün cevap sadece antijen varlığında sürdürülebilir.⁶²

Hücrel immün yanıt, enfeksiyöz ajanların konakçı hücrelerde korunup korunmadığını ve dolayısıyla humoral bağışıklık erişiminin ötesinde olup olmadıklarını belirleyerek mikrobiyal gizliliğin azaltılmasına yöneliktir. Hücrel immün yanıt hücreler arası savunma hattıdır. Hücrel immün yanıtın iki temel formu vardır: yardımcı T

hücreleri (CD4⁺) tarafından aracı olunan gecikmiş tip aşırı duyarlılık ve CD8⁺ hücreleri tarafından aracılık yapılan hücre temelli lizistir. Gecikmiş tip aşırı duyarlılıkta bazı T lenfositler enfeksiyon hattını oluşturarak çoğunluğunu makrofaj ve diğer lökositlerin oluşturduğu öncülerle hücre içinde ve vücutta dolaşan enfeksiyöz ajanları yok ederler. Bunun aksine CD8⁺ hücreler ise enfeksiyöz veya hücre içerisinde saklanan enfeksiyöz ajanları aktif bir şekilde öldürerek hücreler arasında direkt olarak mücadele ederler.⁶³

2.4. İmmun Yanıtta Rol Alan Hücreler

İmmun yanıtta rol alan hücreler, makrofajlar, lenfositler, doğal öldürücü hücreler ve diğer hücreler (nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, mast hücreleri ve trombositler) şeklinde sınıflandırılmaktadır.

2.4.1. Makrofajlar

Makrofajlar, hücresel artıkları, yabancı maddeleri, mikropları, kanser hücrelerini ve yüzeyinde sağlıklı vücut hücrelerine özgü protein türlerine sahip olmayan diğer her şeyi fagositoz adı verilen bir süreçte yutan ve sindiren bağışıklık sisteminin bir tür beyaz kan hücreleridirler.⁶⁴ Kemik iliğinde üretilen makrofajlar, 10-15 mikron büyüklüğünde, tek çekirdekli, geniş sitoplazmalı, sitoplazmalarında lizozomları bulunan hücrelerdir.⁶⁵

Esasen tüm dokularda bulunur ve buralarda bir amip hareketiyle potansiyel patojenler için dolaşırlar. Vücutta çeşitli isimlerle anılan değişik formlar alırlar (örneğin, monositler, histiyositler, Kupffer hücreleri, alveolar makrofajlar, mikroglia vb), ancak hepsi mononükleer fagosit sisteminin bir parçasıdır. Fagositozun yanı sıra, spesifik olmayan savunmada (kalıtsal bağışıklık) kritik bir rol oynarlar ve ayrıca lenfositler gibi diğer bağışıklık hücrelerini toplayarak spesifik savunma mekanizmalarının başlatılmasına yardımcı olurlar.^{64, 65} Makrofajlar immün yanıtta rolleri itibarıyla fagositik makrofajlar ve antijen sunucu hücreler olmak üzere ikiye ayrılırlar.⁶⁶

2.4.2. Lenfositler

Lenfositler immun sistemin ana bileşenleridir ve immun sistem organlarının hepsi lenfositleri ya üretir ya da ihtiva ederler. Bu organlar birincil ve ikincil olmak üzere ikiye ayrılır. Birincil tip organlar kontrol edici veya düzenleyici bir işleve sahiptir ve kuşlarda bursa fabrisius ile timüs, memelilerde ise timüs ve kemik iliğidir.⁶⁷ İkincil tip organlar ise immun yanıtın gerçek etkilerini oluşturan organlardır.³ Bu organlar lenf nodülleri, hemolenf nodülleri, kemik iliği, dalak, mukozal lenfoid dokular ve tonsillerden oluşur.^{2(s.35-38)} Lenfositler hem kalıtsal hemde edinsel gelişen immun fonksiyonlarda rol oynarlar.⁶⁸ Kendinden olmayan yabancı moleküllere doğal maruz kalma ile meydana gelen uzun süreli immunitenin, Ag spesifik olarak belirlenen edinsel immun yanıtın birçok özelliğini barındırırlar. Öncelikli olarak dolaşımda veya özelleşmiş lenfoid organlar içerisinde lokalize olarak vücudun birçok yerinde bulunurlar.⁶⁹ İnaktif lenfositler küçüktür (6-10 mm), az miktarda sitoplazmaya ve yoğun çekirdeğe sahip hiçbir özelliği olmayan hücrelerdir.⁷⁰ İnaktif lenfositler deoksiribonükleik asiti (DNA) sentezleyemedikleri için ve sınırlı miktarda ribonükleik asiti (RNA) kopyalamaları nedeniyle nispeten daha az aktif formdadırlar.⁷¹ İmmun sistem kendinden olanla olmayan arasındakini ayırt etme kabiliyetini sürdürürken çevredeki Ag' lerin geniş kitlesini tanıyabilmelidir. B hücre reseptörleri, adapte edilebilir yapılar üzerine temellendirilen etkileşimler aracılığıyla antijenleri (örneğin: proteinler, karbonhidratlar, lipidler veya nükleik asitler gibi) tanıyan yüzey bağlı Ig' lerdir.⁷² T hücre reseptörleri major doku uygunluk kompleksi moleküllerini kullanarak antijeni ortaya çıkaran hücreler tarafından sunulan küçük linear peptit yapılarını tanımlarlar.⁷³

Görünümleri birbirine benzeyen ve ışık mikroskopunda ayırt edilemeyen farklı iki lenfosit tipi vardır ki bunlar B ve T lenfositler olarak adlandırılır. Aralarında yakın bir işbirliği bulunan B ve T lenfositlerin olgunlaşmaları ve işlevleri ise farklıdır. B lenfositler,

öncül hücrelerden kemik iliğindeki olgunlaşmamış hücelere farklılaşırlar.^{74, 75} B lenfositler, işlenmemiş veya doğal antijenleri tanır, başka bir deyişle hücre dışı alanlarda bütün proteinleri, bakteri hücre duvarı bileşenlerini, viral partikülleri ve diğer molekülleri tanıyabilir veya hücre yüzeylerinde tanımlayabilirler.^{72, 76} Ag ile etkileşime geçen B lenfositler antikor sentezlemeye başlarlar ve morfolojik olarak farklılaşarak plazma hücrelerine dönüşürler.³ T lenfositler immun sistemin en önemli hücreleridir ve doğrudan antikora bağımlı olmayan ve hücrelerin yönettiği ve katıldığı özgül immüniteyi oluştururlar. Yani hücresel tipte immun yanıtta sorumludurlar. Kemik iliğinde yapılan T öncü hücreler timusta olgun T lenfosit haline gelirler. Bu olgunlaşma sırasında T lenfosit yüzeyinde pekçok reseptör yerleşir.⁴ Tüm T lenfositlerde bulunan ortak yüzey molekülleri yanında bu alt gruplardaki farklı yüzey molekülleri onların ayırt edilmesinde kullanılır. T lenfositler antikor salmaz, ancak etkileşimin ardından lenfokinler olarak bilinen faktörleri sentezler ve salgırlarlar.³

2.4.3. Doğal Öldürücü (Natural Killer) Hücreler

Veteriner hekimlik alanında hayvanlarda doğal öldürücü hücreler üzerine kapsamlı bir araştırma çok fazla bulunmamakla beraber bu hücreler, çeşitli parazitlere ve bakterilere karşı inhibitör aktivitelerinin yanı sıra tümör hücresi tahribatı ve B hücresi regülasyonundaki rollerinden dolayı yüksek düzeyde immünolojik özelliğe sahip olduğu anlaşılmıştır. Doğal öldürücü hücreler, büyük granüllü lenfosit olarak da adlandırılmaktadır.⁷⁷

2.4.4. Diğer Hücreler

2.4.4.1. Nötrofiller

Kan lökositlerinin başlıca baskın sınıfı polimorfonükleer nötrofil granülositler diğer adıyla nötrofil lökositlerdir. Kemik iliğinin hemopoietik aktivitesinin yaklaşık üçte ikilik kısmı nötrofil üretimine ayrılmıştır. Nötrofiller birçok karnivor türünde kan

lökositlerinin % 60 ile % 75, atlarda yaklaşık % 50, sığır, koyun ve laboratuvar kemirgenlerinde ise % 20 ile % 30 kadarını oluşturur. Fakat normal olarak bu oran kan dolaşımında toplam lökosit sayısının sadece % 1 ile % 2' sini oluşturur. Çok büyük çoğunluğu karaciğer, dalak, akciğerler ve kemik iliğindeki kılcal damarlar içerisinde bulunmaktadır.^{35(s.32)}

Nötrofiller kalıtsal immun sisteminin başlıca etkileyici hücreleridir. Kemik iliğinde olgunlaşıp daha sonrada farklılaşarak kan dolaşımına katılırlar. Kan dolaşımında sadece birkaç saatte yarı ömürlerini tamamlarlar.⁷⁸ Nötrofil ifadesi morfolojilerini ve boyama karakterini yansıtmaktadır.⁷⁹ Olgun nötrofiller kemik iliğini terk eder, dolaşıma girer ve hücre yüzeyindeki müsinlere bağlanan endotel hücrelerinin yüzeyinde E- veya P- selektin tanımlanmasına neden olan enflamatuvar mediatörler tarafından enfeksiyon bölgesine taşınırlar.⁸⁰

Nötrofillerin başlıca fonksiyonları arasında fagositoz ve hücre içi veya hücre dışı patojenlerin öldürülmesi, dokuların yeniden şekillendirilmesi, diğer proinflamatuvar lökositlerin toplanmasını ve aktivasyonunu düzenleyebilen kemotaktik, immunmodülatör moleküllerin salgılanması bulunur.⁸¹⁻⁸⁴ Çeşitli otoimmün hastalıklarla nötrofillerin ilişkisi nedeniyle (örneğin; rheumatoid arthritis, lupus, multiple skleroz, chorn hastalığı ve vaskulitis) edinsel immunitenin düzenlenmesinde potansiyel rol oynayan nötrofillere olan ilgiyi yeniden artırmıştır.⁸⁵⁻⁹⁰ Yaklaşık 50 yıl önce, koyunlarda bağışıklık hücrelerinin hareketini inceleyen Smith ve arkadaşları, nötrofillerin görevinin yangısal dokularda apoptozisle sınırlı olmadığını, ayrıca bu hücrelerin hayvanların periferik lenf bezlerinde de tespit edilebileceğini keşfetmişlerdir.⁹¹

Aktif nötrofillerin, lenfositlerin göçünü, aktivasyon ve fonksiyonlarını doğrudan uyaran çok sayıda immunmodülatör molekül salgılayabileceği belirtilmektedir.⁹²⁻⁹⁴ Daha

da 6nemlisi n6trofiller direkt n6trofil-lenfosit etkileşimler aracılığıyla lenfositlerin d6zenleyici fonksiyonlarını etkileyebilirler ve dendritik h6crelerin 6zelliklerini sergiyelen n6trofil alt tiplerini (Maj6r histokompatibilite kompleks II, başkalaşım k6mesi 80 ve 86 gibi) aktive edebilirler. Ayrıca *in vivo* ve *in vitro* şekilde CD4⁺ ve CD8⁺ h6crelerinin her ikisine de dış kaynaklı antijenleri sunma kapasitesine sahiptirler.⁹⁵⁻⁹⁸ N6trofiller diğerk immun sistem h6creleriyle karşılaştırıldığında kısa yaşam s6relerine sahip olmasına rağmen lenfoid dokuları i6erisine ge6ebilir ve edinsel immun cevabı şekillendirmek i6in katkı sağlayabilirler. Yakın zamandaki kanıtlar dendritik h6creler ve makrofajlara ilaveten n6trofillerin hem sağlık hem de hastalıklarda kalıtsal ve edinsel immunit6 arasında h6cresel bir bağlantıda rol alacağı d6ř6ncesini desteklemektedir. N6trofiller sekonder lenfoid organlara girdikten sonra, sitokin 6retimi ve diğerk bağışıklık h6creleri ile doğrudan h6cre-h6cre etkileşimi yoluyla immunmod6lat6r h6creler olarak g6rev yapabilirler. B6ylece, n6trofiller ayrıntılı bir şekilde h6cresel ve humoral tepkileri d6zenleyebilir ve lenfosit fonksiyonları 6zerinde d6zenleyici etki yapabilirler.⁹⁹ Ayrıca, n6trofillerin, diğerk l6kositlerin ortama 6ağırılması i6in proenflamatuar sitokinler ve kemokinler 6rettiği ve interferon gamma (IFN-γ)'nın 6retilmesi yoluyla yardımcı T1 lenfosit (Th1) enflamatuar tepkilerinin gelişimine katkıda bulunduğu g6r6lm6řt6r.¹⁰⁰

2.4.4.2. Eozinofiller

Ge6mişte eozinofillerin gran6l t6revli sitotoksik proteinleri ortama bırakmasıyla parazitik enfestasyonlarda ve alerjik reaksiyonlarda rol oynayan yıkıcı son aşama h6creler olarak g6rev aldığı d6ř6n6lm6řt6r. Bununla birlikte, artan sayıda deneysel g6zlem, eozinofillerin, aynı zamanda 6eşitli enflamatuar ve fizyolojik immun yanıtlara katılan 6ok fonksiyonlu l6kositler olduğunu g6stermektedir.¹⁰¹ Eozinofillerin helmint enfestasyonları karşısında korunmada ve alerjik hastalıkların patogeneğinde rol oynayan 6ok fonksiyonlu proinflamatuar l6kosit olduğu belirtilmektedir.^{102, 103}

Eozinofiller genel olarak büyük temel protein yapıları, eozinofil katyonik protein, eozinofil peroksidaz ve nörotoksin türevli eozinofili içeren toksik sitoplazmik granül bileşenlerine ilaveten pleotropik sitokinler, kemokinler ve lipid aracılarını saldıkları için genel olarak proinflamatuvar hücreler oldukları düşünülmektedir.^{104, 105} Kana salınan eozinofiller timus, meme bezi, uterus ve gastrointestinal sisteme göç ederler.¹⁰² Eozinofiller aynı zamanda, yangısal bağırsak hastalığının (IBD) yanı sıra eozinofilik gastrointestinal hastalık olarak adlandırılan eozinofilik özafagitis, eozinofilik gastritis, eozinofilik enteritis ve eozinofilik kolitis gibi çok sayıda gastrointestinal hastalıklarla da ilişkilidir.¹⁰⁶

Eozinofillerin antiparazitik fonksiyonları helmintler karşısında *in vitro* antikor bağımlı hücresel toksisite kabiliyetlerine ilaveten^{107, 108} helmint enfestasyonları süresince etkilenen dokular ve kan sirkülasyonunda eozinofillerin başlıca artışı üzerine temellendirilmiştir.¹⁰⁹ Parazit enfestasyonuna sahip fare modelleri enfeste dokulara eozinofillerin birikimini ve büyük temel proteinler gibi toksik sitoplazmik granüllerin yayılımı tarafından oluşan parazit ölümlerini göstermiştir.¹¹⁰ Eozinofiller yangısal hastalıkların gelişmesi ve parazitik enfestasyonlar karşısında hücre savunmasını kapsayan son aşamadaki etkileyici yapı olarak düşünülmüştür. Eozinofillerin bakteri ve virüs enfeksiyonlarına karşı konakçı cevabında geniş bir rol üstlenen ve bağırsak immun sisteminin potansiyel bir düzenleyicisi olarak görev yapan çok fonksiyonlu bir lökosit olduğu görülmüştür.^{101, 111} Eozinofiller, reaktif oksijen türlerinin üretimi, hava yolu epitel hücrelerinin parçalanması ve dökülmesi, epitel hücrelerini yeniden şekillendiren faktörlerin sentezi gibi yüksek sitotoksik etkiler gösteren katyonik granül proteinleri içerir.¹¹² Ayrıca eozinofiller, aktivasyon süresince sentezlenen ve salgılanan ya da önceden şekillenmiş çeşitli sitokinler, kemokinler, büyüme faktörlerinin kaynağıdır.¹¹³ Eozinofiller, parazitik helmint, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, doku hasarı, tümör

bağışıklığı ve alerjik hastalıklar dahil olmak üzere çok sayıda enflamatuvar sürecin patogeneğinde yer alan çok fonksiyonlu lökositlerdir.^{104, 114, 115} Farklı uyaranlara cevap olarak, eozinofiller, dolaşımdan yangısal odaklara alınır ve burada bir dizi mekanizma yoluyla immün yanıtları ayarlarlar.¹¹⁶ Eozinofiller, antijen sunan hücreler gibi hareket ederek antijene özgü immün yanıtları başlatabilirler. Ayrıca toksik granül proteinlerini ve lipid mediatörlerini serbest bırakarak doku hasarına ve fonksiyon bozukluğuna neden olan başlıca tetikleyici hücreler olarak görev yapabilirler.¹⁰³ Eozinofiller mikroortamın fonksiyonunu düzenlemede otokrin, parakrin veya jukstakrin rolü ortaya çıkaran nispeten küçük miktarlarda üretilerek genel olarak ölçülü bir şekilde ortaya çıkan sitokinlerden meydana gelir. Eozinofiller astım gibi eozinofil ilişkili hastalıkların çeşitliliğinde yeniden şekillenen dokular ile bağlantılı olan dönüştürücü büyüme faktörü beta gibi sitokinlerin başlıca üreticileridir.¹¹⁷ İnterlökin-3 (IL-3), interlökin-5 (IL-5) ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör bu üç sitokin eozinofil gelişmesini düzenlemede özellikle önemlidir.¹¹⁸⁻¹²¹ Bu sitokinler arasında IL-5 eozinofiller için en spesifik olanıdır ve eozinofillerin seçici olarak farklılaşmasından sorumludur.¹²² IL-5 ayrıca eozinofillerin kemik iliğinden periferik dolaşıma salınımını uyarır.¹²³

2.4.4.3. Bazofiller

Bazofiller kısa bir yaşam ömrü olan en az sayıdaki granülositlerdir. Perifer kan lökositlerinin % 1' inden daha azını temsil ederler. Diğer granülositler gibi, bazofillerde hematopoietik kökenlidir ve son aşamada kemik iliğinde farklılaşarak olgun granülosit halini alırlar. Bazofiller kan damarlarından çevre dokulara sızabilir ve dışarıdaki yapılara geçebilirler.¹²⁴ IL-3, *in vitro* bazofillerin yaşamını ve üremesini teşvik eder ayrıca *in vivo* bazofiliye sebep olabilirler.¹²⁵⁻¹²⁷

Bazofiller mast hücreleriyle çok az bir bağlantısı olduğu düşünüldüğünden immunolojik çalışmalarda ihmal edilmiştir. Fakat yakın zamanda bazofiller için analitik

donanımlardaki ilerlemelerle alerjik reaksiyonlarda bazofillerin önemli bir yerinin olduğu görülmüştür. Bazofiller sitokinler, kemokinler ve proteazları içeren çeşitli aracılardan sekresyonu ve yangısal tarafa geçmesiyle hem IgE bağımlı hem de IgE bağımsız alerjik yangılarda önemli rol oynarlar. Bazofillerin, çeşitli uyarılara cevap olarak büyük miktarlarda interlökin-4 (IL-4) ürettiği bilinmektedir. Bazofil kaynaklı IL-4'ün makrofaj, kalıtsal lenfoid hücreleri, fibroblastlar ve endotelial hücrelerini içeren çeşitli hücre tipleri üzerinde rol oynayarak alerjik yangıda çok yönlü bir rol oynadığı yakın zamanda gösterilmiştir.¹²⁸ Bazofillerin, IgE-CAI' den başka IgE' ye bağlı deri alerjisi modellerinde önemli rol oynadığı görülmüştür.^{129, 130} Aynı şekilde tekrarlanmış parazitik enfestasyon durumlarında, IgE temelli bazofiller enfeksiyon bölgesine geçer ve IgE' ye bağımlı durumlarda parazitler karşısında koruyucu immunitiyi geliştirmede önemli rol oynarlar.^{131, 132} Deri enfeksiyonuna ilaveten bazofiller, IgE temelli solunum yolu enfeksiyonlarının birçok türünde rol oynamaktadırlar. Yakın zamandaki çalışmalarda alerjik rinitte bazofillerin azalmasının rinitis semptomlarını ilerlettiği görülmüştür.^{133, 134}

Bazofiller antijen uyarımıyla IgE' den başka kalıtsal immün ilişkili çeşitli stimülasyonlara cevap vermektedir.¹³⁵ Bazofilin yaşamı için önemli bir sitokin olan IL-3, temel olarak IL-3 reseptörü ile ilişkili olan Fc reseptörü ortak g-zinciri ile etkileşime girerek bazofillerde IL-4 üretimini indükler.¹³⁶ İnterlökin-1 (IL-1) sitokin ailesinin üyeleri olan interlökin-18 (IL-18) ve interlökin-33 aynı zamanda bazofillerde IL-4 üretimine sebep olur.¹³⁷

Son zamanlarda yapılmış çalışmalarda bazofillerin T lenfositler, B lenfositler, monositler ve makrofajları içeren diğer immün sistem hücreleriyle etkileşimleri aracılığıyla immün düzenlemeye katkı sağladığı belirlenmiştir.¹³⁵ Bazofiller edinilmiş bağışıklığın düzenlenmesinde özellikle yardımcı T2 lenfosit (Th2) farklılaşmasında¹³⁸⁻¹⁴²

ve humoral hafıza cevabının arttırılmasında, bir rol oynarlar.^{143, 144} Denzel ve ark.¹⁴³ bazofillerin IL-4 ve interlökin-6 (IL-6)' yı üreterek humoral immun cevapta önemli rol oynadığını göstermişlerdir. Bazofiller antijen spesifik IgE ve bazofiller üzerinde yüksek duyarlılıklı IgE reseptörleri aracılığıyla birincil bağışıklıktan sonra etkili bir şekilde antijenleri yakalayabilirler.^{143, 145} Ayrıca özel sitokinler ve proteazların üretimiyle yangıyı genişletme ve başlatma potansiyeline sahiptirler. Aynı zamanda dendritik hücre işbirliğinde Th2 lenfositlerinin farklılaşmasına sebep olabilirler. Ayrıca M2 makrofajları teşvik ederek yangının çözülmesinde önemli rol oynamaktadırlar.¹²⁸

2.4.4.4. Mast Hücreleri

Başlıca sitoplasmik granüller ile karakterize edilen mast hücreleri hemapoiyetik kökenlidir ve başkalaşım kümesi 34 hemapoiyetik kök hücrelerinden elde edilir. Mast hücreleri neredeyse tüm damarlı dokularda kaldıkları, olgunlaştıkları ve en sonunda farklılaşmak için dokulara göç ettikleri sirkülasyondaki progenitorlerden elde edilirler.¹⁴⁶ Mast hücreleri kalıtsal ve edinsel bağışıklığa aracılık eder ve fibroblastlar ile fibrozlu dokularda işbirliği içerisinde dokuları yeniden şekillendirmeye ve yangıya sebep olurlar.¹⁴⁷ Kalıtsal immun sistemin hücreleri olan mast hücreleri damar genişlemesi, damar homestazisi, kan damarlarının şekillenmesi, yara iyileşmesi, parazitlere ve zehirlere karşı direnç gibi birçok önemli süreçte rol oynarlar.¹⁴⁸⁻¹⁵²

Mast hücreleri nötrofil göçünü,¹⁵³⁻¹⁵⁵ dendritik hücre fonksiyonunu ve T lenfosit yayılımını¹⁵⁶⁻¹⁵⁹ etkiler. Bahsedilen pozitif fonksiyonların aksine, mast hücreleri ve ürünlerinin, yıllardan beri alerji, astım, anafilaksi, fibrozis, otoimmun ve metabolik bozukluklar, gastrointestinal bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi çeşitli patofizyolojik işlemlere katıldığı bilinmektedir.^{148, 149, 160} Olgun mast hücrelerinin en önemli özelliği sitoplasmik granüllerinde çok zengin bir içeriğinin bulunmasıdır. Bu granüller içinde, mast hücreleri hücre aktivasyonundan sonra saniyeler içinde yayılabilen

histamin, serotonin, heparin, proteoglikanlar, sitokinler ve proteazlar gibi önceden şekillenmiş olan araçların büyük miktarlarını depo ederler.^{161, 162}

Farklı immün ve immün olmayan uyaranlara cevap olarak ortaya çıkabilen mast hücre aktivasyonu, vücuttaki fizyolojik ve patolojik süreçleri değiştiren farklı mediatörlerin salgılanmasına neden olarak degranülasyonu teşvik eder. Sinirlere ve kan damarlarına yakın olduklarından, mast hücreleri sadece otokrin değil aynı zamanda parakrin ve sistemik etkilere sahiptirler.¹⁴⁸ Mast hücreleri belirli tümörlerin temel dokularına geçebildikleri için,¹⁶³⁻¹⁶⁵ insan ve fareler üzerinde yürütülen birçok çalışma tümör immunolojisinde mast hücrelerinin rolü üzerine odaklanmıştır. Bazı çalışmalarda tümör ilerlemesi üzerine mast hücrelerinin hiçbir etkisinin olmadığı ortaya çıkmışken,¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ diğer araştırmalar da ise mast hücrelerinin pozitif rolünün olduğu belirtilmiş ve mast hücrelerinin farelerde tümör büyümesinin gerilemesinden sorumlu olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hastalar için prognozun iyi olması mast hücrelerinin varlığıyla ilişkilendirilmiştir.¹⁶⁹⁻¹⁷²

Farelerde ve insanlarda mast hücreleri, antijenleri ilerletip sunabilmekte ve T lenfositlerin klonal genişlemesini aktive etmekte ve uyarmaktadırlar.¹⁷³⁻¹⁷⁵ Ayrıca mast hücreleri dendritik hücreler, doğal öldürücü hücreler, doğal öldürücü T hücreleri, granülositler, monositler, makrofajlar, düzenleyici T ve B lenfositler gibi diğer çeşitli immun hücrelerin göçünü, olgunlaşmasını ve işlevini de etkilemektedirler.^{152, 176-179}

2.4.4.5. Trombositler

Trombositler, işlevi (pıhtılaşma faktörleri ile birlikte) kan damarı hasarından kaynaklanan kanamaya pıhtılaşarak tepki verip kan pıhtılaşmasını başlatan bir kan bileşenidir. Trombositlerin hücre çekirdeği yoktur; kemik iliğinin megakaryositlerinden türetilen ve daha sonra dolaşıma giren sitoplazma parçalarıdır.¹⁸⁰ Dolaşan aktive

edilmemiş trombositler, bikonveks diskoid (lens şekilli) yapılardır. Aktive olmuş trombositlerin yüzeylerini kaplayan hücre zarı çıkıntıları vardır. Trombositler yalnızca memelilerde bulunur.¹⁸¹

Trombositlerin önemli bir işlevi kesintiye uğramış endotel bölgesinde kanamayı durdurma süreci ile hemostaza katkıda bulunmaktır. Sahada toplanırlar ve kesinti fiziksel olarak çok büyük olmadıkça deliği tıkarlar. İlk olarak, trombositler kesintiye uğramış endotelin dışındaki maddelere bağlanırlar (yapışma). İkincil olarak, şekil değiştirirler, reseptörleri çalıştırır ve kimyasal haberciler salgırlar (aktivasyon). Üçüncül olarak, reseptör köprüleri yoluyla birbirlerine bağlanırlar (agregasyon).¹⁸² Bazı araştırmacılar, sonraki retraksiyon ve trombosit inhibisyonunu sürecin tamamlanmasına dördüncü ve beşinci adımlar olarak tanımlarlar. Son adım ise yara onarımıdır.¹⁸³ Trombositler ayrıca hem doğuştan gelen hem de adaptif intravasküler immün yanıtlara katılırlar.¹⁸⁴

2.5. İmmunmodülatörler

İmmunmodülatör etkili bileşikler, immunsupresyon etkili bileşikler ve immunistimulan etkili bileşikler olmak üzere 2 başlık altında toplanmaktadır.

2.5.1. İmmunsupresifler

İmmunsupresyon organizmanın ya kendi mekanizması ya da dış faktörlerden dolayı immün sistemin etkisinin veya aktivasyonun azalması olarak tanımlanmaktadır.¹⁸⁵ İmmunsupresif etkili bileşikler; etki şekline göre; nonspesifik immunsupresyon oluşturan; radyasyon, kortikosteroidler, sitotoksik ilaçlar (alkilleyici ajanlar, folik asit antagonistleri, DNA sentez inhibitörleri) ve seçici immunsupresyon oluşturanlar (kalsinörin inhibitörleri, rapamisin inhibitörleri, inosin monofosfat dehidrojenaz inhibitörleri, leflunomide, lenfositlerin tükenmesi, intravenöz Ig tedavisi) olmak üzere iki gruba ayrılırlar.^{35(s.468-473)}

2.5.1.1. Nonspesifik İmmunosupresifler

Radyasyon, kemik iliği kök hücrelerinin apoptozuna ve stromal hasara neden olur, bu da miyelosupresyon ve karakteristik patolojik ve radyografik kemik iliği değişikliklerine neden olmaktadır.¹⁸⁶

İmmunosupresif ajan olarak kortikosteroidlerin etkisi ilk kez 1953' te Dempster tarafından canine doku reddi modellerinde gösterilmiştir. Medewar ve Morgan ayrıca steroidlerin lokal ve sistemik kullanımıyla tavşanlarda deri naklinin ömrünü önemli bir şekilde uzattığını göstermişlerdir.¹⁸⁷ Kortikosteroidlerin immun sistem üzerine başlıca iki ana immunsupresif etkisi vardır. Birincisi; retiküloendotelial sistemde CD4⁺ T lenfositlerinin tutulmasına neden olurlar, ikincisi ise; lenfokinler ve sitokinlerin inhibisyonuyla lenfositlerin hem çoğalması hem de fonksiyonlarını yavaşlatırlar.¹⁸⁸

Sitotoksik ilaçlar nükleik asit sentezini ve aktivitesini durdurarak hücresel bölünmeyi engellerler. Halen kullanılmakta olan başlıca sitotoksik ilaçlar alkilleyici ajanlar, folik asit antagonistleri ve DNA sentez inhibitörleridir.^{35(s.469)}

Alkilleyici ajanların en önemlisi siklofosfamidtir ve özellikle immünokompetan hücreleri ayırmak için istirahat halindeki ve bölünen hücreler üzerinde toksik etki oluşturmaktadır. Siklofosfamid hem B hem de T lenfosit cevabını özellikle de kalıtsal immun cevabı bozmakta, mitojen ve antijen kaynaklı hücre bölünmesini ve IFN- γ üretimini engellemekte ve B lenfositlerin antijen reseptörlerini yeniden oluşturmalarını önlemektedir.^{35(s.469)} Siklofosfamid 1950' lerin sonundan beri çeşitli kanser türleri karşısında geniş spektrumlu aktivitesi ve teropatik etkisinden dolayı kemoterapide en fazla kullanılan alkilleyici ajandır.¹⁸⁹ Siklofosfamid' in antitümör etkisi uygulanan immunsupresyon ve sitotoksik etkilerle sonuçlanan doz oranına bağlıdır.¹⁹⁰

Metotreksat folik asit metabolizması ve işlevi üzerindeki antagonistik etkisi nedeniyle farmakolojik olarak antimetabolit diye sınıflandırılır. Yakın zamanda Metotreksat rheumatoid arthritis' in tedavisinde ikinci basamak ilaçlar arasında önemli bir rol almıştır. Hem kısa hem de uzun vadeli çalışmalarda etkinliği kanıtlanmıştır. Yangısal romatizmal durumlarda Metotreksat' ın düşük dozlarının kullanılmasıyla hastalık aktivitesini baskılama mekanizması hala tam olarak anlaşılmış değildir.¹⁹¹ Metotreksat dihidrofolat redüktaza bağlanır ve tetrahidrofolat sentezini bloke eder, timidin ve pürin nükleotidlerinin sentezini inhibe eder. Sonuç olarak, antikor oluşumunu baskılar.^{35(s.469)}

Azatiyoprin, pürin metabolizmasını antagonize ve DNA, RNA ve proteinlerin sentezini inhibe etmektedir. Ayrıca hücrel metabolizmayı engeller ve mitozu inhibe eder. Azatiyoprin, nükleik asit sentezi üzerindeki etkilerine ek olarak, bağışıklık sistemini de çeşitli şekillerde etkiler. Bunlar; monositlerin ve langerhans hücrelerinin sayısını geri dönüşümlü olarak azaltması, gamma globulin sentezini, T lenfosit fonksiyonunu bozması ve CD4+T hücrelerine ve de baskılayıcı B lenfositlerinin fonksiyonuna bağlı B lenfositlerin tepkilerini etkileyebilmesidir.^{192, 193}

Azatiyoprin organ reddinden korunmak için sıklıkla nakillerden sonra, rheumatoid arthritis gibi otoimmün durumlar ve IBD' yi tedavi etmek için kullanılan bir immunsupresif ilaçtır.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶

2.5.1.2. Spesifik İmmunsupresifler

Siklosporin Norveç' te bulunan toprak mantarı türü olan *Tolypocladium inflatum*' dan elde edilmektedir. Tacrolimus kedi ve köpeklerde deneysel amaçla kullanılan, Japonya' da bulunmuş filament bir bakteri olan *Streptomyces tsukubaensis*' den elde edilmiş bir makrolid antibiyotik türüdür. Bu bileşiklerin her ikisi de, hücre içi protein

ailesi üyelerine, immünofilinlere bağlanır ve lenfositlerdeki sinyal yollarına müdahale eden kompleksler oluşturur. Siklosporin ve takrolimus farklı immünofilin gruplarına bağlanmaktadır.¹⁹⁷

Yeni bir makrolid immunsupresif ilaç olan rapamisin, doku nakil sonrası immunsupresyon ve otoimmün hastalığın tedavisi için giderek daha fazla kullanılmakta olan bir ilaçtır.¹⁹⁸ Rapamisin (aynı zamanda genel olarak Sirolimus olarak ta bilinir) 1972’ de Rapa Nui adasında bulunan *Streptomyces hygroscopicus*’ dan izole edilen doğal bir üründür.¹⁹⁹ Çalışmalar makrolid bir lakton olan Tacrolimus’ a benzerliğini göstermiştir.²⁰⁰ Süregelen çalışmalarda rapamisinin antibakteriyel aktivite, antifungal ve immunsupresif etki gibi birçok özelliği ortaya çıkarılmıştır. Rapamisin antijen kaynaklı T ve B lenfosit çoğalması ve de antikor oluşumunu inhibe etmektedir.²⁰¹

Mikofenolat mofetil diğer immunsupresif ilaçlardan daha fazla B lenfositlerin antikor üretimini engelleyen ve lenfositler için göreceli olarak seçici bir immunsupresif ajandır.²⁰² IgA temelli çeşitli glomerular hastalıklarda proteinüriyi azaltmada etkili olabileceği ileri sürülmüştür.^{203, 204} Aktive olan lenfositlerde bulunup dinlenme halindeki lenfositlerde bulunmayan purin enzim inositol monofosfat dehidrojenazı tercihen durdurduğu için aktive olmuş lenfositlerde seçici olarak rol üstlenmektedir. Bu durum guanozin monofosfat üretiminin azalmasına neden olur ve DNA’ nın sentezi önlenir. Mikofenolat mofetil bu yüzden hem T hem de B lenfositlerinin çoğalmasını, T lenfosit farklılaşmasını, antikor oluşumunu ve dendritik hücre olgunlaşmasını engeller.^{35(s.473)}

Leflunomid, rheumatoid arthritis’ te kullanım için onaylanmış bir immunsupresandır.²⁰⁵ Bilinen diğer immunsupresif ilaçlara göre farklı yapısal ve fonksiyonel immunsupresif etkileri olan leflunomid önemli bir biçimde T ve B lenfosit çoğalmasını inhibe etmektedir.²⁰⁶ 1998’ den beri leflunomid, rheumatoid arthritis tedavisi

için onaylanmış ve deneysel miyastenia gravis,²⁰⁷ deneysel otoimmün ensefalit²⁰⁸ ve deneysel otoimmün nörin dahil olmak üzere hayvan modelindeki diğeri otoimmün hastalıklarda terapötik etkiler göstermiştir.²⁰⁹ Leflunomid' in yüksek konsantrasyonda kullanılması, sitokin ve büyüme faktörü reseptörüne bağılı tirozin kinaz aktivitesini inhibe etmektedir.^{210, 211} Kontakt alerji ve inflamatuvar beyin hastalığına sahip rodent farelerde yürütölen çalışmalar leflunomid' in düzenleyici T lenfositlerini indüklediğini desteklemektedir.^{212, 213} Leflunomid öncelikli olarak geleneksel tedavilere dirençli durumlarda veya glikokortikoidlerin kullanımının kontraendike olduğı durumlarda kullanılmaktadır.²¹⁴

Antilenfosit serum uygulaması hem hücresel hem de humoral immun reaksiyonları baskılayabilir fakat hücresel immun sistem üzerinde daha fazla baskılayıcı bir özelliğı vardır. Fareler üzerinde yapılan deneylerde doku nakillerinin yaşam sürelerinin antilenfosit serumun mililitre gibi çok düşük dozlarda kullanılmasıyla bile uzatılabileceğı görölmüştür.^{215, 216}

İntravenöz Ig tedavisi dermatomyositis/ polymyositis ve juvenile rheumatoid arthritis' i içeren birçok romatizmal hastalığın tedavisi için sitotoksik ilaçlara alternatif olarak kullanılan bir tedavidir. İntravenöz Ig tedavisinin etki mekanizması antikor blokajının, T lenfosit supresyonunda artışın ve azalmış antikor sentezinin şekillenmesinden ibarettir.²¹⁷

2.5.2. İmmunstimölanlar

Veteriner hekimlik alanında koruyucu yöntemlere artan bir şekilde ilgi gösterilmektedir. Nonspesifik immünstimölanların enfeksiyöz hastalıklardan aşılara olan immün cevabı artırmaya kadar etkili bir koruma sağladığı görölmüştür.^{218, 219}

İmmünstimülanlar bu yüzden ekonomik kayıpları ve enfeksiyöz hastalıkları önlemede/azaltmada yaygın olarak kullanılmaktadır.²²⁰

2.5.2.1. Vitamin C

Vitamin C (Askorbik asit) tüm memelilerde en fazla ve muhtemelen en önemli suda çözünen vitamindir.²²¹ Buzağılar ve kuzular yaklaşık üç haftalık yaşa kadar Vit-C'yi sentezleyemezler. Vit-C antioksidan olması nedeniyle immün sistem hücrelerinin yapılarını korumaktadır.^{222, 223} Vit-C seviyesi enfeksiyöz hastalıklarda iştah ve özellikle protein alımı azalması nedeniyle düşer. Bunun sonucu olarak immün sistem baskılanır.²²⁴ Vit-C eksikliği sıklıkla enfeksiyöz etkenlere karşı dirençte azalmayla sonuçlanır.^{225, 226} Vit-C' nin artan doku yararlanımından dolayı buna karşı ihtiyaçta artmaktadır.²²⁷

Optimum Vit-C seviyelerinin sürdürülmesi, konsantrasyon değişimlerine karşı Vit-C'yi biriktiren lökositler için özellikle önemlidir. Mononükleer lökositler vücutta daha yüksek oranda hücresel Vit-C'ye sahiptirler. Bu oran daha az düzeyde granülositlerde bulunur.²²⁸ Stres ve hastalıklar Vit-C' nin lökositlerdeki seviyelerini azaltır.²²⁹ Deksametazonun nötrofil fonksiyonları üzerine etkilerinin araştırıldığı sığırlar üzerinde yapılan bir çalışmada Vit-C uygulamasıyla deksametazonun nötrofil fonksiyonu üzerindeki zararlı etkilerinin azaldığı bildirilmiştir.²³⁰ Vit-C uygulanan genç buzağılarda göbek enfeksiyonları, peritonitis, pnömoni, enteritis, solunum hastalıkları, yaralar ve ölüm oranları azalmaktadır.²³¹

Vitamin C kollejen, karnitin, kateşolamin ve peptit nörohormonlarının enzimatik biyosentezinde kofaktör olarak rol oynar. Aynı zamanda reaktif oksijen ve nitrojen türlerini kararlı moleküllere indirgediği için oksidanların zararlı etkilerini önler.²³²

Diyet Vit-C insanlar ve bazı hayvanlar için gereklidir. Ancak birçok memeli örneğin ruminantlar, domuzlar, atlar, köpekler ve kediler karaciğerlerinde glikozdan Vit-

C' yi sentezleyebilirler buna ilaveten birçok kuş türü de karaciğer ve böbreğinde Vit-C' yi sentezleyebilmektedir.²³³

Vitamin C aynı zamanda protein, DNA ve nitrik oksidin oksidasyonunu önleyen bir vitamindir.²³⁴ İmmun fonksiyon çeşitli şekillerde Vit-C tarafından etkilenir. Vit-C oksidatif tepkimeler ile ilişkili serbest radikaller tarafından sebep olunan oksidatif stres karşısında nötrofilleri korur,²³⁵ lökositlerin kemotaktik cevabını²³⁶ ve viral saldırılar karşısında hücreleri koruyan interferon üretimini uyarır.²³⁷ Aynı zamanda nitrozamin gibi potansiyel karsinogenlerin oluşumlarını önler.²³⁸

Vitamin C, immün sistem etkinliğinin en uygun formda şekillenmesi için önemlidir.²³⁹ Bakteri ve virüsler gibi patojenik organizmalar enfekte olan hücrelerde serbest radikallerin artmasına sebep olur ve bununla eş zamanlı olarak Vit-C seviyelerinde ve immün fonksiyonlarda bir azalış şekillenir.²⁴⁰ Vit-C ayrıca, stres ile ilgili hormonların düzenlenmesindeki rolü ile bağışıklık sistemini düzenlemektedir.

Birçok çalışmada, sığırlarda ve diğer ruminantlarda hastalıklar ve stres sırasında kanda Vit-C seviyesinin azaldığı kesin olarak belgelenmiştir.^{241, 242} Stres ve hastalıklar boyunca Vit-C seviyesindeki düşüş azalmış iç sentez, artan talep veya her ikisinin birlikte kombinasyonunun sonucu olabilmektedir.²⁴³ Hipofiz ve adrenal bezlerde yüksek Vit-C konsantrasyonu bulunabilir daha sonra bu oranı dalak, karaciğer, beyin ve yetişkin sığırların böbreklerinde bulunan oran izler.²⁴⁴ Timus, korpus luteum, retina, testisler, tiroid bezleri, lenf nodülleri, pankreas, salya bezleri aynı zamanda yüksek Vit-C konsantrasyonuna sahiptir.²⁴⁵

Vitamin C insanlarda kollejenin biyosentezi için lizin ve prolinin hidroksilasyonunda gerekli olan güçlü bir indirgeyici ajandır.²⁴⁶ Kollejen ve dolayısıyla Vit-C kemik, diş, kan damarlarının yapılanması ve yara iyileşmesini destekler. Vit-C dopamin hidroksilazın bir kofaktörü olarak görev almasının yanı sıra beyinde kritik

fonksiyonlara sahiptir ve dolayısıyla katekolamin biyosentezine katılır. Vit-C membran fosfolipidlerinin peroksidasyonunu baskılar ve beyinde serbest radikallerin temizleyicisi olarak rol oynar.²⁴⁷ Vit-C bovine granülosa hücrelerinde dopaminden norepinefrinin biyosentezi için dopamin beta monooksijenazın yardımcı substratı olarak rol oynar.²⁴⁸ Aynı zamanda adrenal bezlerde aldosteronun sentezi için indirgeyici bir ajan olarak görev yapar.²⁴⁹ Myeloid leukemia hücre kültürüne yüksek dozlarda Vit-C eklenmesinin hücre içerisinde oksidatif hasara neden olacağı rapor edilmiştir ve bu durum yüksek dozlardaki Vit-C konsantrasyonlarının prooksidant bir rol oynayabileceğini göstermektedir.²⁵⁰ Vit-C nötrofiller içerisindeki bakterilerin oksidatif yolla öldürülmesini destekler.^{251, 252} Aynı zamanda normal lenfosit üremesini destekler, interferon üretimini uyarır²⁵³ ve mononuklear lökositlerin baskılayıcı aktivitesini azaltır.²⁴⁶ Develerde düşük kan Vit-C seviyelerinde enfeksiyöz hastalıklar karşısında develerin direncinin azalabileceği belirtilmektedir.²⁵⁴ Buzağılar üzerine yapılan birçok çalışmada pnömoni²⁵⁵ ve enterik enfeksiyonlarda plazma Vit-C seviyelerinde önemli bir azalışın olduğu kanıtlanmıştır.²²⁵ Vit-C' nin immunstimulan etkisi buzağılarda rapor edilmiştir.²⁵⁶ İmmun fonksiyonlar üzerine Vit-C' nin etkisi yaş ile birlikte değişmektedir.²⁵⁷ Kötü beslenme şartlarına sahip boğalara 3-4 gün aralıklarla 2,2-4,4 mg/kg dozda Vit-C' nin derialtı uygulanmasının boğaların performansını artırdığı belirtilmektedir.²⁵⁸ Benzer dozlar aynı zamanda gebe kalma oranını artırmak için ineklerde de önerilmiştir.²⁵⁹ Theileriosis²⁶⁰ ve fasciolosis²⁶¹ dahil olmak üzere birçok paraziter hastalıkta Vit-C seviyesinde düşüşler kaydedilmiştir. Lundquist ve Phillips²⁶² buzağılarda Vit-C sentezinin iki ile üç hafta arasında başladığını, Bouda ve ark.²⁶³ ise Vit-C' nin yetişkin seviyelerine buzağıların üç aylık yaştan sonra ulaşabildiklerini belirtmişlerdir. Bu yüzden genç hayvanlar Vit-C alımı için süte bağımlıdırlar fakat sütteki oranda göreceli olarak düşük konsantrasyondadır.²⁶⁴ McDowell²⁶⁵ diyet Vit-C' nin rumende kolaylıkla yıkımlandığından ruminantların

askorbik asit sentezi bozulduğu zaman diğer hayvanlardan daha fazla Vit-C eksikliğine eğilimli olduklarını, ruminantlar için Vit-C ihtiyacının çoğunlukla karaciğerde askorbik asit sentezine bağlı olduğunu belirtmiştir. Vit-C' nin antienflamatuar etkilerinin olduğu, bu etkilerini de makrofajlar tarafından üretilen, dokuları yıkımlayan, makrofaj ve nötrofilleri yangı bölgesine çeken reaktif oksijen türlerini ortamdan temizleyerek gösterdiği bildirilmektedir.^{266, 267} Vit-C, tümör nekrozis faktör- alfa (TNF- α), IL-1 ve IL-6 gibi yangısal sitokinlerin üretiminde kritik rol oynayan transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa beta' nın aktivasyonunu inhibe eder.^{268, 269}

2.5.2.2. Vitamin D

Vitamin D kalsiyum dengesi, büyüme ve birçok hücre tipinin farklılaşmasında önemli rol oynar.²⁷⁰ Kalıtsal ve edinsel immün sistemde rol oynayan makrofajlar, dendritik hücreler, T ve B lenfositler Vit-D reseptörlerine sahiptirler. Ayrıca bu hücreler kendileri Vit-D' yi üretebildikleri gibi 1,25 dihidroksivitamin D uyarımına da karşılık vermektedirler.²⁷¹ Lenfositler, monositler ve lenfoid orijinli kötü huylu hücrelerde 1,25 dihidroksivitamin D reseptörünün bulunması 1,25 dihidroksivitamin D' nin bu hücrelerin aktivasyonu, mitozisi ve farklılaşması için önemli olduğunu göstermiştir.²⁷²

Ratlarda ve farelerdeki çalışmalar Vit-D eksikliğinin makrofaj fonksiyonlarında bozulmayla sonuçlandığını, bu bozukluğun ise 1,25 dihidroksivitamin D ile düzelebileceğini göstermiştir.²⁷³ Kemik dokunun yanı sıra aktif Vit-D reseptörleri hipofiz, ovaryumlar, deri, mide, pankreas, timüs, meme dokusu, böbrek, paratiroid bezleri ve lenfositler gibi birçok dokuda belirlenmiştir. Farklı dokularda Vit-D reseptörlerinin varlığı kemik ve kalsiyum metabolizması üzerine bilinen etkilerinin yanı sıra Vit-D' nin bazı farklı fonksiyonlara da sahip olduğunu göstermektedir. Vit-D dendritik hücrelerde olgunlaşma, farklılaşma ve göçü sağlar, Th1 hücrelerinde aktivasyonu baskılar, düzenleyici T hücrelerini uyarır, myeloid ve akyuvar hücrelerini aktive eder. Tüm bunlar

Vit-D' nin önemli bir immunmodulator olduğunu ve enfeksiyonlar karşısında şekillenen bazı süreçleri kontrol ettiğini göstermektedir.^{274, 275}

Vitamin D eksikliğinin insanlarda tüberküloza, otitis mediaya, influenzaya ve üst solunum yolları enfeksiyonlarına eğilimi artırdığı rapor edilmiştir. Diğer taraftan; sığırların serum 25 hidroksivitamin D seviyesinin tüberküloz ve malignant catarrhal fever gibi hastalık durumlarında azaldığı rapor edilmiştir.²⁷⁶⁻²⁷⁸ 1,25 dihidroksivitamin D' nin tüm bilinen biyolojik etkileri reseptör temelli olduğu için, immun sistem hücrelerinin immun hücre fonksiyonlarını düzenlemek için 1,25 dihidroksivitamin D reseptörlerine sahip olması gerekmektedir.²⁷⁹ Anemi ve azalmış kemik iliği hücreleri yoğun Vit-D eksikliğindeki insanlarda ve ratlarda rapor edilmiştir.²⁸⁰ 25 hidroksivitamin D seviyelerindeki değişikliklerin sirkülasyondaki lökositler,²⁸¹ Ig' ler,²⁸² sitokinler²⁸³ ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Vitamin D uygulaması aynı zamanda başlangıç olarak düşük 25 hidroksivitamin D seviyelerindeki sağlıklı yetişkinlerde sitokin seviyelerini artırmaktadır.²⁸⁴

Escherichia coli (*E. coli*) J5' e karşı serum IgG ve IgG1 antikorlarının, sadece aşı alan sığırlarla karşılaştırıldığında 1,25 dihidroksivitamin D' nin ilavesi ile önemli ölçüde arttığı görülmüş, 1,25 dihidroksivitamin D' nin *E. coli* J5 aşısı gibi aşılarla karşı humoral cevabı artırmada potansiyel olarak yararlı olduğu ve aşılarda koruyucu özelliğini ileri düzeyde artırabileceği ileri sürülmüştür.²⁸⁵ 1,25 dihidroksivitamin D' nin birincil işlevi kalsiyum homeostazını²⁸⁶ korumak olsa da, 1,25 dihidroksivitamin D, T ve B lenfositleri ve de makrofaj tepkilerini ayarlayan doğal bir immunmodulator olduğu belirtilmektedir.^{287, 288} 1,25 dihidroksivitamin D' nin antiproliferatif olduğu, IFN- γ ve interlekin-2 (IL-2) üretimini engellediği, IL-4, IL-5 ve interlekin-10 (IL-10) üretimini arttırdığı ve Ig sentezini uyardığı yapılan *in vitro* çalışmalarda belirlenmiştir.^{289, 290} *In vitro* çalışmalar 1,25 dihidroksivitamin D tedavisiyle proinflamatuvar sitokin

tanımlanmasının ya artacağını²⁹¹ ya da baskılanacağını göstermektedir.²⁹² *Respiratory syncytial virüs*' ün (RSV), antijen sunan hücrelerde (dendritik hücreler, makrofajlar, B lenfositler, fibroblastlar, glial hücreler, pankreatik β hücreleri, timik epitel hücreleri, troid epitelial hücreler, vasküler endotelial hücreler)²⁹³ ve solunum epitel hücrelerinde çok çeşitli enflamatuar mediatörleri uyardığı^{294, 295} *in vitro* çalışmalarda ise Vit-D' nin bu sitokinleri baskılayabileceği gösterilmiştir.^{296, 297} Bu bilgilere dayanarak yüksek Vit-D diyeti alanlarda RSV' ye cevapta proinflamatuar sitokinlerin seviyelerinin azaldığı belirlenmiştir. Tahmin edileceği gibi, RSV enfeksiyonu, akciğer lezyonları olmayan Vit-D tedavi gruplarındaki seviyelerle karşılaştırıldığı zaman RSV ile enfekte buzağların akciğer lezyonlarında önemli bir şekilde interlekin-8 (IL-8), İnterlekin-12p40 ve IFN- γ mesajcı RNA seviyelerini içeren yangısal sitokinlerin seviyelerinin arttığı görülmüştür.²⁹⁸ Total T lenfosit popülasyonu Vit-D reseptörlerini içerir ve bu reseptörlerin seviyeleride 1,25 dihidroksivitamin D' nin uygulanması ve aktive edilmesiyle artmaktadır. Vit-D reseptörleri önemli bir miktarda CD4⁺ hücrelerde bulunmasına rağmen, CD8⁺ hücrelerde en yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Üstelik B lenfositler Vit-D reseptörlerinin belirli bir miktarını içermezler.²⁹⁹ Vit-D eksikliği rheumatoid arthritis, systemic sclerosis ve systemic lupus erythematosus gibi birçok otoimmün hastalıklarla da bağlantılıdır. Vit-D reseptörleri için genler 1988 yılında keşfedilmiştir ve bu reseptör genleri paratiroid hücreleri, pankreatik hücreler, makrofajlar, keratinositler, özel sinir hücreleri ve böbrek tübüler hücrelerini içeren birçok dokunun hücrelerinde bulunmaktadır.³⁰⁰ Vit-D' nin fonksiyonlarından bir diğeri de dendritik hücreler, lenfositler, makrofajlar içinde monositlerin farklılaşmasını artırmaktır. Bu hücreler nonspesifik immun sistemin savunmasının ilk hattını oluşturur ve enfeksiyonun kontrolünde önemli bir rol oynarlar.³⁰¹ Birçok çalışma da Vit-D veya Vit-D reseptörü eksikliğinin kalıtsal ve edinsel immun fonksiyonları değiştirdiği görülmüştür. Raşitizm veya kronik böbrek hastalığı gibi Vit-D

eksikliğiyle ilişkili hastalıklara sahip olan hastalarda tekrarlayan enfeksiyonlar şekilleneceği bilinmektedir.^{302, 303} Vit-D' nin makrofajların ve polimorfnükleer lökositlerin lizozomları içerisinde bulunan antimikrobiyal peptitleri, katalisidini aktive edebileceği de belirtilmektedir.³⁰⁴

2.5.2.3. Levamizol

Levamizol, Thienpont ve ark.³⁰⁵ tarafından sentetik bir antihelmintik olan tetramizolün levorotatör formu olarak ilk kez tanımlanmıştır. 1971' den beri tetramizol (LMS hidroklorid' in yağlı izomeridir) farelerde brusella aşısının koruyucu etkisini artıran bir immunmodülatör ilaç olarak kabul edilmektedir.³⁰⁶ LMS immunmodulator, antikanserojen ilaçları destekleme, deri hastalıklarının tedavisi ve hayvanlarda kilo almayı sağladığı için yakın zamanlarda daha fazla ilgi çekmiştir.³⁰⁷ LMS, duyarlı parazitlerde parasempatik ve sempatik gangliyonları uyaran antihelmintik bir ilaçtır.^{308,}

309

Levamizolün periferik T lenfositlerde hücre temelli immun fonksiyonları ve monositler tarafından fagositozisi düzenlediği varsayılmaktadır.^{309, 310} Sığırlarda immun sistem aktivitesinden dolayı kuru dönem boyunca LMS' nin haftalık enjeksiyonları mastitis, fetal ölümleri ve endometritis oranını önemli ölçüde azaltmaktadır.³¹¹ LMS' nin uygulanmasının koyun çiçeğine karşı tedaviyi destekleyici ve önleyici etkilere sahip olduğu belirtilmektedir.³¹² LMS, hücre temelli immun tepkiye neden olmakta, normal ve deprese olmuş immun sistemleri uyarmaktadır. Bu nedenle, LMS hem immunoregulator hem de immunstimulan olarak tanımlanmaktadır.³¹³

Sığırlarda kuru dönem boyunca altı hafta süreyle haftalık aralıklarla 2,5 mg/kg dozda LMS' nin intramüsküler olarak uygulanmasından sonra endometritisin oranı önemli bir şekilde % 24,3' den % 6,4' e düştüğü rapor edilmiştir.³¹¹ Diğer bir çalışmada 350 sütçü sığira doğumun beklenen tarihinden 7 gün önce 5 mg/kg dozda LMS

uygulanmış ve doğumdan 10-15 gün sonra doz tekrarlanmıştır ve uygulama yapılmayan sığırlarda endometritis oranı % 27,1 iken uygulama yapılan grupta bu oran % 8,8' e düşmüştür.³¹⁴ Ayrıca, hem LMS hem de yağ adjuvanları ile formüle edilmiş aşı ile immunize edilmiş farelerin, yağ formülasyonundaki aşı kadar erken bir şekilde humoral tepkiye neden olan tuz formüllü aşı ile immunize edilmiş farelere kıyasla daha yüksek IgM ve IgG antikor seviyeleri ürettiği rapor edilmiştir.³¹⁵ Sığırlar ve domuzlar üzerinde yapılmış araştırmalarda LMS' nin hem primer hemde sekonder immun cevabı ve mitojen ajanlara karşılık vermek için lenfositlerin kabiliyetini etkileyebildiği bilinmektedir.³¹⁶ Sığırların immun cevaplarını düzenlemede sürekli tedaviden ziyade LMS' nin aralıklarla tedavisinin daha etkili olacağı bildirilmiştir.³¹⁷ İn vitro çalışmalar da boyanmış mitojenlerle uyarılan sığır lenfositlerinin blastojenik aktivitesinin LMS' nin çeşitli konsantrasyonlarıyla arttığı görülmüştür.³¹⁸ LMS *Canine parvovirüs* (CPV) aşısıyla birlikte kullanıldığı zaman, parvovirüs karşısında antikor üretimini, lenfositlerin çoğalmasını ve fagositik aktivitesini artırmıştır.³¹⁹ LMS ve *Brucella abortus* S19 aşısı uygulanan düvelerde antikor titresi sadece aşı uygulananlardan daha yüksek olduğu belirlenmiştir.³²⁰

Sığırlarda Infectious bovine rhinotracheitis, *herpes virüs*, şap hastalığı virüsü ve brucellosis' e karşı immunmodulator olarak LMS kullanılan çalışmalarda olumlu sonuçlar rapor edilmiştir.³²¹ LMS, cüzzam, bazı kanserler de dahil olmak üzere insanlarda birçok hastalıkta bağışıklığı artırmak için yaygın olarak kullanılmıştır.³²² LMS T lenfositlerle ferritinin etkileşimini bozma özelliğine sahiptir. Bu yüzden insan immünyetmezlik virüs enfeksiyonu ve ilişkili fırsatçı komplikasyonlar gibi ferritinin aşırı miktarda şekillendiği durumlarda tedavide faydalı sonuçlar vermektedir.³²³

Genellikle LMS' nin doğrudan B lenfositleri etkilemediği fakat T lenfositler ve makrofajları etkileyerek dolaylı yoldan humoral immun cevabı etkileyebileceğine

inanılmıştır³²⁴ ve bu immün sistemi güçlendirme durumu immünolojik olarak etkilenmiş hücrelerde belirgindir.³²⁵ LMS' nin immün sistemi baskılanmış kişilerde gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarını ve immün cevabı artırdığı görülmüştür.³⁰⁶ LMS' nin etki şekli baskılayıcı T lenfosit aktivitesi ve CD4⁺ hücrelerini düzenleyerek T lenfosit aktivitesini desteklemesidir.³²⁶ Bir hipoteze göre immünmodülatör olarak LMS' nin etki şeklinin tip 1 sitokinlerin ortaya çıkması aracılığıyla hücre temelli immün sistemin artırılmasıdır.³²² Olusi ve ark.³²⁷ LMS' nin yetersiz beslenmiş ratlarda hücre temelli immün cevabı görünüş olarak düzenlediğini rapor etmişlerdir. Diğer çalışmada hasta insanlarda semptomları azaltarak T hücre oluşumunu artırmada LMS ve interferon- α (IFN- α)' nin artan etkisi rapor edilmiştir.³²⁸ Çeşitli hayvan ve insan çalışmaları, LMS' nin mevcut serum Ig seviyelerini veya spesifik antikor üretimini etkilediğini göstermiştir.^{329, 330} LMS' nin humoral immün sistem üzerindeki etkisi, T lenfositlerinin aktivasyonu, baskılayıcı T lenfosit fonksiyonunun ve muhtemelen makrofaj fonksiyonunun azalması, özellikle T ve B lenfosit işbirliğini gerektiren tepkilerde açıklanabilir.³³¹ LMS mitojenlere karşı cevapta B lenfositlerinin çoğalmasını artırmaz ve direkt olarak antikor üretimi üzerine etkisi yoktur. Fakat B lenfosit aktivitesi patolojik olarak artarsa, LMS Ig taşıyan veya eritrosit antikor komplemant hücrelerinin sayısını azaltarak ve antikor seviyelerinin normalleşmesini sağlayarak B lenfositlerinin normal seviyelere gelmesini sağlamaktadır.³³² LMS bir imidazol halkası içerir ve bu parça lenfositlerde siklik adenozin monofosfat seviyelerini azaltarak veya siklik guanozin monofosfat seviyelerini artırarak immün düzenlemeyi sağladığı öne sürülmüştür.³³³ İn vivo şartlarda LMS, timomimetik bir ajan gibi davranır. LMS' nin efektör lenfositler, polimorfnükleer hücreler ve makrofajlar üzerindeki timopoietin reseptör bölgeleriyle etkileşime girdiği ve hücrede siklik nükleotit oranını değiştirerek hücre metabolizmasını etkilediği öne sürülmüştür.³³⁴ LMS enfeksiyonların yoğunluğunu ve sıklığını azaltır ve

birçok hastada immun fonksiyonları düzenler.³³⁵ Undiandeye ve ark.⁶ PPR aşısı uygulanan keçilere aşı ile birlikte LMS uygulamasının immun sistem üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada sadece aşı uygulanan hayvanlara kıyasla aşı ile birlikte LMS uygulanan keçilerde daha uzun bir immunité sağlandığı sonucuna varmışlardır. Bozic ve ark.³³⁶ LMS' nin hücre temelli immunitéye katılan hücrelerin aktivasyonu ile domuzlarda kolibasillozise karşı immunstimülatör aktiviteyi başlattığını göstermişlerdir. Kumar ve ark.³³⁷ LMS uygulamasını takiben muhtemelen kemik iliğı kök hücrelerinin çoğalmasını artıran timüs ve dalak gibi lenfoid organların fonksiyonlarındaki artışın sonucu olarak lenfositlerde artış belirlemişlerdir. Sharma ve ark.³³⁰ hemorajik septisemi aşısıyla birlikte LMS uygulanan buzağılarda antikor titresinin daha yüksek olduğunu ve bunun sonucu olarak humoral immun yanıtın daha iyi şekillendiğini belirtmişlerdir. Krakowski ve ark.³³⁸ gebe kısıraklara 2.5 mg/kg dozda derialtı LMS uygulanmasıyla kısırakların kolostrumunda ve ayrıca taylorların kan serumlarında yüksek düzeyde Ig seviyesi şekillendiğini bildirmişlerdir.

2.5.2.4. İnaktif Parapoxvirüs Ovis

Orf hastalığı genellikle tehlikesiz ve kendini sınırlandıran, başlıca hem koyun ve keçileri hem de çeşitli ruminantları ve memelileri etkileyen dünya çapında en fazla yayılım gösteren viral hastalıklardan birisidir. Hastalık etkeni olan orf virüs, sporadik olarak diğer türlerde de çapraz enfeksiyon kabiliyetinde olan, zoonotik karaktere sahip parapoxvirüs genusunun bir üyesidir. Orf virüsünün konağın immun sisteminin kurtulma kabiliyeti onu çeşitli hastalıkların (kronik viral hastalıklar, tümör ve karaciğer fibrozisi içeren) tedavisi ve önlenmesi için önemli adaylardan biri yapmaktadır.³³⁹

İnaktif Parapoxvirüs ovis akut ve kronik viral enfeksiyonlu hayvanlarda antiviral aktivitenin yanında insan immun sistem hücreleri üzerinde güçlü etkiler gösterir. İPPVO, antijen sunan hücreleri, başkalaşım kümesi 14 (CD14) ve muhtemelen Toll benzeri

reseptör sinyalleri üzerinden aktive eder ve antiviral aktivitenin esas aracısı olarak tanımlanan IFN- γ salınımını tetikler.³⁴⁰ İPPVO' in kullanılması, insan *herpes simplex* virüsüyle enfekte olan farelerde ve insan *hepatit B virüs* enfeksiyonlu genetik yapısı değiştirilmiş fare modellerinde, genital herpes hastalığına sahip bir gine domuzunda güçlü antiviral aktiviteye neden olmuştur.³⁴¹ Orf virüsünün koruyucu etkileri IL-18, interlökin-12 (IL-12)' nin salınmasıyla Th1 hücreler baskın immun cevabın başlamasına neden olmaktadır. Orf virüsünün koruyucu etkileri, IL-12, IL-18 ve IFN- γ ' nin salımı ile bir Th1 ile biten bağışıklık tepkisinin uyarılmasıyla tanımlanmaktadır.³⁴²

Fare, sığır, domuz, at, köpek ve kedilerde attunue koyun parapoxvirüsünün koruyucu veya tedavi amacıyla kullanılmasıyla Aujeski hastalık virüsü, *Bovine herpesvirüs tip-1*, *Vesicular stomatitis virüs*, *Equine herpesvirüs*, *Feline herpesvirüs*, *Canine adenovirüs tip 2*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* veya *Pasteurella multocida* gibi yoğun bakteriyel ve viral ajanlar tarafından sebep olunan klinik semptomları azaltacağı kanıtlanmıştır.^{343, 344}

İnaktif Parapoxvirüs ovis' in enfeksiyöz dönem süresince immun sistemle karmaşık etkileşimlerine ilaveten kalıtsal immun cevabı stimüle ettiği uzun zamandır bilinmektedir. İPPVO uygulanmasının *Pseudomonas aeruginosa*' ya karşı farelerin ölüm oranını azalttığı belirtilmiştir.³⁴⁵ Ayrıca birkaç çalışmada farklı patolojik durumlarda iPPVO' nun bağışıklık artırıcı etkisi araştırılmıştır.^{341, 346} Periferik kan mononükleer hücrelerinin uyarımı ve IL-2, IFN- α ve IFN- γ salınımıyla sonuçlanan çoğalma iPPVO ile stimüle edilen domuz kan hücrelerinde gözlemlenmiştir.³⁴⁷ İPPVO ayrıca, insan immun hücreleri tarafından sitokin salgılanması üzerinde güçlü bir etkiye bulunmuş, yangısal ve Th1 sitokinlerin (IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-18), antienflamatuar ve Th2 sitokinlerin (IL-4, IL-10) salınımına neden olmuştur.³⁴² TNF- α , IL-2 ve granülosit makrofaj koloni

uyarıcı faktörün artması aynı zamanda immun hücrelerin *in vitro* iPPVO uyarımıyla gösterilmiştir.³⁴⁸

İnaktif Parapoxvirüs ovis uygulaması birçok sitokin (interferon-I α , interferon-beta (IFN- β), IL-12 ve IFN- γ) tanımlanmasında geçici ve koordineli bir artışa neden olur ve virüslere, gram negatif (*E. coli*) ve maya türü olan *Candida albicans*' a dayanıklılığı artırır.^{348, 349} iPPVO stimülasyonu hem *in vitro* hem de *in vivo* laboratuvar hayvan modellerinde güçlü antiviral aktivite göstermektedir. İmmunmodülatör olarak kullanımı canine meme tümörleri, kedi lösemi, *equine sarcoidosis*, gökkuşağı alabalıklarında furunculosis gibi birçok hastalıkta tavsiye edilmektedir.^{341, 350} iPPVO' nun immunmodülatör özelliklerine doğal öldürücü hücreler ile nötrofillerin aktivasyonu ve katılımıyla sonuçlanan kalıtsal immun cevabın aktive olması aracılık eder.³⁵¹

İnaktif Parapoxvirüs ovis lökositler aracılığıyla sitokinlerin düzenlenmesini ve uyarılmasını sağlar.³⁵² İmmunmodülatör olarak iPPVO' nun atlarda enfeksiyöz hastalıkların yoğunluğunu sınırladığı ve hücre temelli immunitiyi artırdığı görülmüştür.³⁵³ Spesifik enfeksiyonların tedavisi için antiviral immunoterapi olarak iPPVO' nun etkisi kanıtlanmıştır.³⁵⁴ Weber ve ark.³⁴¹ *herpes simplex virüs* ile öldürücü dozda intranazal uygulamadan sonra iPPVO ile intraperitoneal tedavi edilen Balb/c farelerde hastalıktan korunulduğunu göstermişlerdir. Horohov ve ark. üç doz iPPVO ile tedavi edilen atlarda ilk dozun uygulanmasından 24 saat sonra interferon gen ekspresyonunda bir artış şekillendiğini ve daha sonra ise düşüş yaşandığını, iPPVO' nun *in vitro* interferon üretimini uyardığını ve daha sonra artan sitokin ekspresyonu iPPVO' nun immunmodülatör aktivitesini açıkladığını belirtmişlerdir.³⁵¹ *In vivo* ve *in vitro* olarak polimorf nükleer lökositlerde iPPVO' nun immunmodulator etkisini gösteren çok az bir bilgi vardır. Bununla birlikte, *in vitro* deneyler, iPPVO' nun canine kan lökositlerinde

bakterilere yönelik hem fagositik hem de T lenfosit bağımlı immun mekanizmaları uyardığını göstermiştir.³⁵⁵

İn vitro çalışmalar iPPVO' nun *Listeria monocytogenes* karşısında monositler ve nötrofillerde fagositozisin oranını ve canine fagositik hücreleri aktive ederek canine fagositik hücrelerde reaktif oksijen türlerinin üretimini artırdığını ortaya çıkarmıştır.³⁵⁵ Belirli viral bileşenlerin Toll benzeri reseptör tanımlanması yoluyla monositleri veya diğer antijen sunan hücreleri aktive etmesi Parapoxvirüs ovis' in ileri sürülen etki mekanizmasıdır. Bu durumu T hücreleri ve/veya doğal öldürücü hücreler tarafından IFN- γ ' nın yayılımını da içeren tip 1 interferon ve IL-18' i kapsayan çeşitli sitokinlerin saçılımı izler.³⁴²

Güncel araştırmalar diğer türlerde gösterildiği gibi iPPVO' nun at kanındaki periferel kan mononükleer hücreler tarafından sitokinlerin üretimini stimüle ettiğini göstermiştir.³⁴² Böylece, Parapoxvirüs ovis ile at kanındaki periferel kan mononükleer hücrelerinin *in vitro* uyarılması tip 1 interferon genlerinin (IFN- α ve IFN- β) transkripsiyonunu önemli bir şekilde yükseltmiştir. Tip I interferonlar, kalıtsal immun cevabın kritik araçları ve doğrudan antiviral özelliklere sahip olduğu için, bu immunmodülatörün bazı antiviral etkilerinden sorumlu olabilmektedir.³⁵⁶ Poxvirüsler özellikle onları immunojen yapan kompleks yapılara sahiptirler.³⁵⁷ Savunma sisteminin etkilerinden kurtulmak için poxvirüsler çeşitli genlere sahiptirler. Bunlar TNF- α ,³⁵⁸ interlekin-1beta,³⁵⁹ IFN α / β ,³⁶⁰ IFN- γ ³⁶¹ ve çeşitli kemokinler için hücre reseptörleriyle yüksek oranda benzerlik gösteren çözülebilir proteinleri kodlarlar³⁶² ve etkili bir şekilde immun cevabı inhibe ederler. Şayet genler silinirse veya virüsler inaktif olurlarsa güçlü, hücre temelli ve yangısal immun reaksiyonlar gelişir.³⁵⁷

İnaktif Parapoxvirüs ovis' in immunstimulan kapasitesi hakkındaki ilk rapor 1978 yılında yayınlanmıştır. Bu raporla *Pseudomonas aeruginosa* ile enfekte olan farelerde

ölüm oranının iPPVO D1701 suşu³⁶³ ile hazırlanmış aşıyla azaltılabileceği gösterilmiştir.³⁶⁴ Domuzlarda uygulanan iPPVO' nun immunstimulan kapasitesi hakkındaki ayrıntılı çalışmalar iPPVO uygulamasının ekonomik olarak önemli stres temelli hastalıkları önleyebildiğini göstermiştir. Bu hastalıklar; mastitis metritis süt kesen sendromu,³⁶⁵ süttten kesim sonrası diyare sendromu veya domuz tükenmişlik sendromudur.³⁶⁶ İPPVO atların solunum sistemi hastalıkları ve diğer hastalıklarının önlenmesi için immunmodülatör olarak kullanılır.³⁴⁹ İPPVO' nun kalabalık durumlarda atlar arasında solunum sistemi salgınlarının yoğunluğunu sınırlandırmada etkili olduğu görülmüştür.³⁵⁰ Nowatzky ve ark.³⁶⁷ fareler üzerinde yaptığı çalışmaya göre karbontetraklorür ve domuz serumu kullanılarak oluşturulan karaciğer fibrozisinin iPPVO kullanılarak önleneceğini bulmuşlardır.

Fareler üzerindeki önceki çalışmalar iPPVO' nun antijen sunan monosit/makrofajlarda lokal başkalaşım kümesi 95 protein aracılı apoptozise neden olduğunu göstermiştir. Bu durumun immun sistemin aktivasyonu ile sonuçlanacağı belirtilmektedir.³⁶⁸ Veteriner alanında, ORF virüsü hastalıkları önleyici ve immunmodülatör preperatın yeni bir tipi olarak kullanılmaktadır. Aktif veya iPPVO preperatları doz bağılı immunmodulator fonksiyonlara sahiptirler. Bu yüzden ORF virüs temelli çeşitli enfeksiyöz hayvan hastalıkları için kullanılan ilaçlar geliştirilmiştir. Örneğin, iPPVO atlarda stres ilişkili enfeksiyonları baskılamak için kullanılmıştır ve tedavi gruplarında stres ilişkili enfeksiyonların sıklığında % 40 oranında önemli bir azalma klinik verilerde gösterilmiştir.³⁵¹ İPPVO farelerde, Th1 sitokinlerin (IL-12, IL-18 ve IFN- γ) düzenlenmesi, CD14 ve Toll benzeri reseptör aracılı aktivasyonu, antienflamatuvar Th2 ilişkili sitokinlerin yayılması gibi sitokin cevabının spontan olarak şekillenen düzenlenmesine neden olmaktadır.³³⁹ Canlı veya iPPVO birçok tümör modelinde antitümör immun cevaba neden olur.³⁶⁹ Rintoul tarafından yürütülen bir

çalışmayla ORF virüsünün kolorektal kanser ve melanomanın büyümesini engellediği doğrulanmış ve ORF virüsünün IFN- γ ve granzyme B sitokinlerinin sekresyonunu uyarak ve doğal öldürücü hücrelerini aktive ederek antitümör bir rol oynayabildiği kanıtlanmıştır.³⁷⁰

İnaktif Parapoxvirüs ovis kalabalık koşullar altındaki buzağuların profilaktik tedavisi sığırların solunum sistemi hastalığı kompleksinin klinik semptomlarının yoğunluğunu azaltmada önemli ve kayda değer bir etkiye sahiptir. iPPVO ile tedavi sonrası antibiyotik tedavileri gerektiren buzağuların yanı sıra hastalıklı hayvanların tedavi süresi azalmaktadır.³⁷¹

2.5.2.5. Corynebacterium Cutis Lizatı

Corynebacterium cutis lizatı preparatları hızlı bir şekilde makrofajlar tarafından alınan immunstimülatörlerden birisidir. Makrofajlar tarafından sindirildikten sonra, sitokin sentezi tetiklenir. Sitokin saçılımını takiben lenfokin sentezi lenfositlerin aktivasyonu tarafından teşvik edilir.³⁷² CCL' nin uygulanması makrofajlar tarafından tümör nekrozis faktör (TNF), IL-1 ve IL-6' nın sekresyonunu uyarmaktadır ve sekonder lenfosit fonksiyonlarını etkileyerek lenfokin, IL-2 ve IFN- γ salınımına neden olur. Böylece immun sistem yeniden aktive olur.³⁷³ Shalaby ve ark.³⁷² yaptıkları çalışmaya göre 10 günlük buzağılara CCL' nin uygulanmasından sonra yeni doğan buzağuların vücut ağırlığının ilk ayında ve aynı zamanda gebeliğin son ayında gebe sığırlara aynı ajanın kullanılmasından sonra CCL' nin yararlı etkilerini rapor etmişlerdir. CCL' nin uygulanması fagositozisi, lenfosit dönüşüm indeksini, total lökosit sayısını, lenfositleri, monositleri, antikor titresini, Ig' leri artırmasıyla ve ölüm oranına karşı koruma sağlamasıyla sığır, kümes hayvanları ve bizonlarda belirli bir şekilde bağışıklık artırıcı etkiye sebep olmaktadır.^{372, 374} CCL sığırlarda, yeni doğmuş buzağılarda, koyunlarda ve kümes hayvanlarında enfeksiyonlar karşısında immunstimulan olarak ve stresli

zamanlarda vücut direncini artırmak için kullanılmaktadır.³⁷⁵ CCL' nin mastitisli sığırlarda immun sistemi destekleyebildiği, gebe koyun ve sığırlarda CCL kullanımının yüksek doğum ağırlığına neden olduğu ve ölü doğum oranlarını düşürdüğü ayrıca bir aşı ile birlikte uygulandığı zaman immun cevabı uyardığı, antikor titresinin yükselmesini sağladığı, viral hastalıklar karşısında buzağılarda dayanıklılığı artırdığı ve böylece ölüm oranlarını azalttığı belirtilmektedir.³⁷⁶⁻³⁷⁸

Corynebacterium cutis lizatının hayvanların bağışıklık sistemini artırmasından dolayı subkutan enjeksiyonunun sütçü sığırların sütünde somatik hücre sayısını³⁷⁹ azalttığına dair raporlar vardır.³⁷² Amer ve Hashem³⁷⁷ sığırlarda beklenen doğum tarihinden 60 gün önce CCL' nin iki doz uygulamasından sonra yeni doğan buzağuların yaşama gücü ve sığırların postpartum üreme etkinliği, reproduktif performansı üzerine pozitif etkilerinin olduğunu belirlemişlerdir. Yılmaz ve ark.³⁸⁰ yaptıkları çalışmada gebeliğin 140. gününde CCL içeren ticari bir marka olan Ultracorn®' dan 2 mL kas içi uygulamış, CCL uygulanan gruptaki kuzularda ölü doğum oranının azaldığını, kuzuların canlı ağırlık kazancının arttığını, kolostrumun antikor seviyesinin arttığını belirleyerek CCL' nin immunstimülasyon için kullanılabileceği sonucuna varmışlardır. Dik ve ark.¹¹ koyunlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında PPR aşısı ile birlikte CCL uygulanmasının sitokinlerde önemli değişimlere neden olabileceğini ve PPR aşısının etkisini güçlendirebileceğini göstermiştir.

2.5.2.6. Diğer İmmunstimülanlar

Yukarıda bahsedilen bildirimler haricinde, avridin, maleik anhidrid-divinil eter, tiyabendazol, izoprinosin, mycobacterial fraksiyon, Vitamin A (Vit-A), Vitamin E (Vit-E), selenyum gibi bileşiklerde immunstimulan olarak kullanılmaktadır.³⁸¹

2.6. Veteriner Hekimlikte Aşılar

Aşılama bir patojen etkene karşı edinilmiş immun sistemin uyarılmasına neden olan, bir antijen materyalinin uygulanmasıdır. Aşılar birçok enfeksiyöz etkene karşı hastalıkları önleyici veya azaltıcı etki göstermektedir.³⁸² Aşılar hastalık yapıcı mikroorganizmalara benzeyen patojenler içermektedir ve aşılarda kullanılan patojen ya patojenin kendisi, toksinleri veya yüzey proteinlerinden oluşmaktadır. Bu patojenler vücudun immun sistemi tarafından tehdit olarak görüldüğü için yıkımlanırlar ve gelecekte bu hastalık etkeniyle karşılaşılınca immun sistem tarafından kolaylıkla tanınırlar.^{383, 384}

İleri jenerasyon hayvan aşıları subunit aşı veya inaktif bakteri/virüslerden oluşmaktadırlar. Hayvan ve insan aşılarında kullanılabilen yeni ve güçlü etkili adjuvantlara acil bir şekilde gereksinim duyulmaktadır. Adjuvantlar aşı dağılım sistemi ve immunstimülatör adjuvantlar olarak iki sınıfa ayrılmaktadırlar. Aşı dağılım sistem adjuvantları emülsiyon, mikropartiküller, immunstimülan kompleksler, lipozomlardan oluşmaktadır. İmmunstimülatör adjuvantlar ise lipopolisakkarit, monofosforil lipid A, sentetik oligodeoksinükleotitlerden oluşmaktadır.³⁸⁵

Aşı uygulamaları başlangıç uygulaması veya başlangıç dozunun ardından iki veya üç doz şeklinde rapel doz uygulaması şeklinde uygulanır. Aşının ilk doz uygulaması özellikle dendritik hücreler ve kalıtsal immun sistemi aktive etmektedir. Aynı aşının tekrarlanmış uygulamaları ise hem B ve T lenfositleri hem de hafıza immun hücrelerini aktive etmektedir.³⁸⁶

Veteriner hekimlikte kullanılan aşılar genel olarak attenuue (modifiye) canlı aşılar, ölü/inaktif aşılar, ve Biyoteknolojik aşılar olarak 3 kategoriye ayrılmaktadır.³⁸⁷

2.6.1. Attenu (Modifiye) Canlı Aşılar

Attenu (modifiye) canlı aşılar göreceli olarak diğer aşı formülasyonlarına benzerler ve canlıda potansiyel ve uzun immun yanıtı neden olurlar. Modifiye canlı aşılar da çok az bir inokülasyon gerekir ve ayrıca herhangi adjuvant kullanılmasına gerek yoktur.³⁸⁸ Modifiye canlı aşılar hem hücresel hem de humoral immun yanıtı artırmada çok etkilidirler. Aynı zamanda uygulama yapılan bölgede yoğun yangısal durumlara ve sistemik hastalık durumlarına sebep olabilmektedirler.^{389, 390} *Canine adenovirüs tip-1 ve tip-2, Canine parvovirüs, Canine parainfluenza* aşıları Veteriner hekimlik alanında kullanılan attenu aşılarıdır.³⁸⁷

Attenu canlı aşılar virüslerde daha az gen yapısı ve aşı oluşum aşamasında daha kontrollü olduklarından dolayı genel olarak bakterilerden ziyade virüslerden elde edilmektedirler.³⁹¹

2.6.2. Ölü/İnaktif Aşılar

Ölü veya inaktif aşılar sıcak ya da kimyasal işlemlerden geçmiş bir patojen tarafından oluşturulan aşılarıdır. Bu aşı tipinde kullanılan patojen etken canlıda üremez ancak aşıda kullanılan patojenin hücresel bütünlüğü korunmaktadır. İn vitro koşullar altında ölü aşılar virülens faktörleri ve epitop kısmının varlığından dolayı aynı zamanda humoral immun sistemi de uyarma potansiyeline sahiptirler.³⁸⁸ Modifiye canlı aşılar gibi ölü/inaktif aşılar da uygulama sonrası uygulama bölgesinde ağrı, kızarıklık ve şişkinlik gibi yan etkiler görülebilmektedir.^{392, 393} Veteriner hekimlikte kullanılan başlıca inaktif aşılar Bordetella, Leptospirosis, Borreliosis hastalığına karşı kullanılmaktadır.³⁸⁷

2.6.3. Biyoteknolojik Aşılar

Yakın zamanki yıllarda geliştirilmiş olan biyoteknolojik aşılar DNA ve vektör aşıları, rekombinant protein subunit ve natif aşılarından meydana gelmektedir. Diğer

inaktif aşılar da olduğu gibi subunit aşılar da gerekli bağışıklığın oluşturulabilmesi için uygun bir adjuvantın kullanılması gerekmektedir. DNA aşıları genel olarak adjuvant ilavesiz kullanılabilirler ve ayrıca güçlü hücresel immun yanıtlara neden olurlar. DNA, vektör ve rekombinat subunit aşılar daha az yan etki oluştururlar ve marker aşı olarak kullanılmaktadırlar. Marker aşılarının öne çıkan özelliği hastalık eradikasyonu ve kontrol durumlarında aşılardan ve hasta olan hayvanların ayırt edilebilmesidir. Biyoteknik aşılar Veteriner hekimlikte başlıca *E.coli*, *Streptococcus pneumoniae* ve toksinlere karşı kullanılmaktadır.³⁹⁴

2.7. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada küçük ruminant vebası aşısı (PPR) uygulanan Morkaraman ırkı koyunlarda Vit-C, Vit-D, LMS, iPPVO ve CCL' nin immun sistem üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

3. MATERİYAL ve METOT

3.1. Hayvan Materyalinin Seçimi

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü, Veteriner Fakültesi Birim Etik Kurulu tarafından 2018/54 no' lu karar ile etik kurallara uygunluk yönünden onaylandı. Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi, Gıda ve Hayvancılık Uygulama ve Araştırma Merkez Müdürlüğü Koyunculuk Birimi' nde bulunan, aynı bakım ve besleme şartlarına tabi tutulmuş, sağlıklı 48 adet, 2-4 yaşlı, Morkaraman ırkı koyunlar kullanıldı. (Şekil 3.1 ve 3.2)

Koyunların ortalama vücut ağırlıkları 58-60 kg olup, *ad libitum* besleme yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce tüm koyunlara 1 cc/50 kg tek doz antiparaziter bir ilaç (1 mL' de 10 mg İvermektin içeren ticari bir ürün, İvomec®) ve 1 cc/20 kg tek doz uzun etkili bir antibiyotik (1 mL' de 100.000 IU benzilpenisilinbenzatin, 100.000 IU Benzilpenisilinprokain ve 250 mg Dihidrostreptomisin sülfat içeren ticari bir ürün, Hipracilin Retard®) uygulandı. Bu uygulamalardan bir hafta sonra koyunlarda sağlık kontrolü (vücut ısısı, nabız, solunum, palpe edilebilen lenf yumrularının muayenesi yapıldı, ayrıca dışkı ishal, kan ve konstipasyon yönünden incelendi) yapıldı ve sağlıklı olanlar çalışmaya dahil edildi (Şekil 3.3).



Şekil 3.1. Atatürk Üniversitesi Gıda ve Hayvancılık Uygulama ve Araştırma Merkez Müdürlüğü Koyunculuk Birimi.



Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan Morkaraman ırkı koyunlar.



Şekil 3.3. Koyunlarda klinik muayene, A: Akciğerlerin muayenesi, B: Lenf yumrularının muayenesi.

3.2. Aşı Seçimi ve Aşının Özellikleri

Çalışmada koyun-keçi vebası hastalığına (PPR) karşı kullanılan vero cell line hücre kültürlerinde hazırlanan canlı attunüe (beher doz aşı attenüe PPR 75/1, $10^{2.5}$ DKID₅₀/doz, Pet-S Etvac®) aşidan 1 mL deri altı yolla uygulandı.

3.3. Grupların Oluşturulması

Çalışma, bir kontrol ve 5 deneme olmak üzere toplamda 6 gruptan oluştu ve herbir grupta 8 koyun kullanıldı.

Grup I (Kontrol grubu): Bu gruptaki koyunlara sadece PPR aşısı uygulandı (beher doz aşı Attenüe PPR 75/1 $10^{2.5}$ DKID₅₀/doz içeren bir ürün, Pest-S Etvac®).

Grup II (Vit-C grubu): Bu gruptaki koyunlara PPR aşısı ile birlikte 40 mg/kg tek doz derialtı yolla Vit-C uygulandı (1 mL 'sinde 200 mg askorbik asit ihtiva eden ticari bir ürün, Vitce®).²³⁰

Grup III (Vit-D grubu): Bu gruptaki koyunlara PPR aşısı ile birlikte 6000 IU/kg tek doz intramuskuler yolla Vit-D uygulandı (1 mL 'sinde 1.000.000 IU kolekalsiferol (Vitamin D₃) içeren ticari bir ürün, Egevet-D3®).³⁹⁵

Grup IV (LMS grubu): Bu gruptaki koyunlara PPR aşısı ile birlikte 5 mg/kg/gün dozda 4 gün süreyle derialtı yolla LMS uygulandı (1 mL’ sinde 100 mg LMS’ ye eşdeğer LMS HCl içeren ticari bir ürün, Levamis %10[®]).⁶

Grup V (iPPVO grubu): Bu gruptaki koyunlara PPR aşısı ile birlikte 3 gün ara ile 2 kere 2 mL/koyun dozda kas içi yolla iPPVO uygulandı (1 mL’ sinde minimum 230 ünite interferon iPPVO D 1701 suşu içeren ticari bir ürün, Zylexis[®]).³⁹⁶

Grup VI (CCL grubu): Bu gruptaki koyunlara PPR aşısı ile birlikte 1 mL/koyun tek doz CCL derialtı yolla uygulandı (1 mL’de 20 mg CCL içeren ticari bir ürün, Ultracorn[®]).¹¹

3.4. Kan Örneklerinin Alınması

Tüm gruptaki koyunların *V. jugularislerinden* 0. (deneme öncesi), 7., 14., 21. ve 28. günlerde 10 mL’ lik hem serum tüplerine (Becton Dickinson Co., USA), hem de EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit)’ lı tüplere (Becton Dickinson Co., USA) kan örnekleri alındı (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Çalışma kapsamına alınan bir koyunda kan örneğinin alınması.

Serum tüplerine alınan kan örnekleri pıhtılaşmak üzere 30 dakika süre ile oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarı' nda bulunan soğutmalı santrifüj cihazında (Bechman Coulter, USA) 10 dak/ 3000 rpm' de santrifüj edildi (Şekil 3.5).

Elde edilen serumlar ependorf tüplere alındıktan sonra Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarı' nda bulunan derin dondurucuda (Esco Lexicon® ULT freezer, USA) -80 °C' de analizler yapılincaya kadar muhafaza edildi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. A: Bechman Coulter soğutmalı santrifüj cihazı, B: Esco -80° C dondurucu.

3.5. Hematolojik Analizler

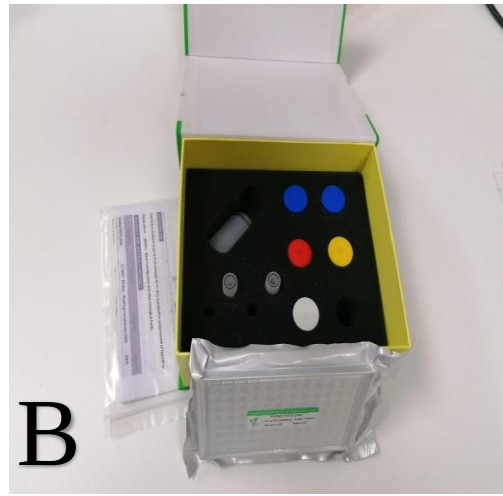
Tüm gruplardaki koyunlardan 0. (deneme öncesi), 7., 14., 21. ve 28. günlerde EDTA' lı tüplere alınan kan örneklerinden hematolojik analizler yapıldı. Bu analiz için Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarı' nda bulunan hemogram cihazı (Abacus Junior Vet-5®, Austria) kullanıldı (Şekil 3.6). Yapılan analizlerde total lökosit, lenfosit, monosit, nötrofil sayıları belirlenerek kayıt altına alındı.



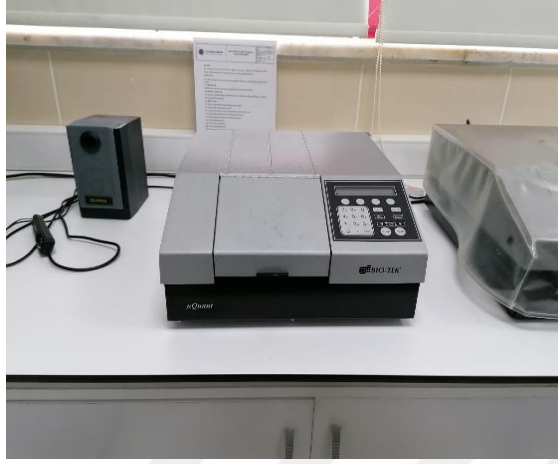
Şekil 3.6. Abacus Junior Vet-5 Hemogram cihazı.

3.6. İmmunolojik Analizler

Tüm gruplardaki koyunlardan 0. (deneme öncesi), 7., 14., 21. ve 28. günlerde alınan serum örneklerinde IgG ve IgM düzeyleri, koyun spesifik ELISA test kiti kullanılarak ölçüldü (IgM, katalog no: YLA0006SH, IgG, katalog no: YLA0003SH, YL biont) (Şekil 3.7). Bu analiz için Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı' nda bulunan ELISA cihazı (BIOTEK, USA) kullanıldı. (Şekil 3.8)



Şekil 3.7. A: Koyun spesifik IgG ELISA test kiti (YL biont), B: Koyun spesifik IgM ELISA test kiti (YL biont).

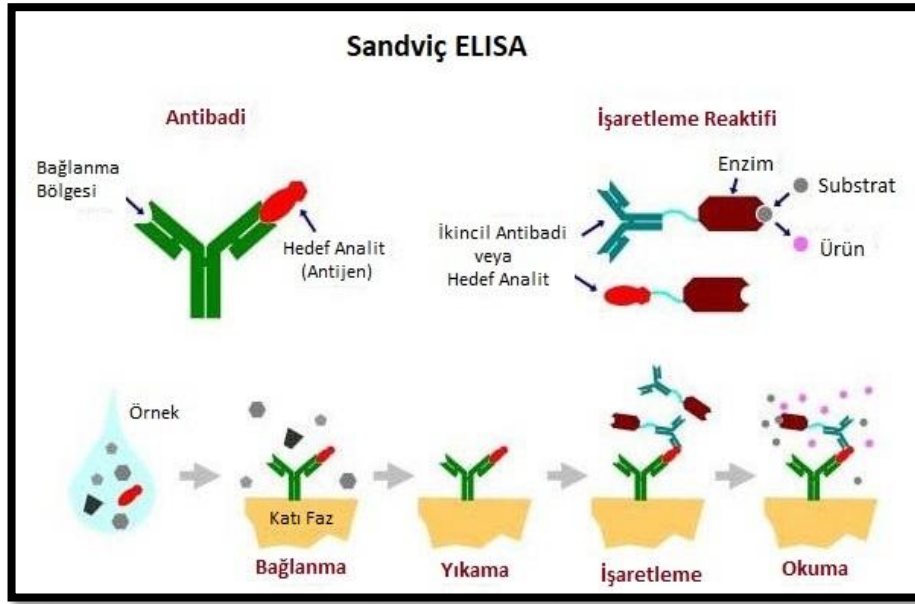


Şekil 3.8. ELISA Cihazı (BIOTEK).

3.7. IgG ve IgM Ölçümü

3.7.1. Test Prensibi

Sandviç ELISA prensibi esasına dayanan testte antikorla kaplı pleyt kuyucukları üzerine önce serum ve daha sonra Biyotin ile işaretli ikinci antikor eklendi. Serumdaki antijen bu şekildeki iki antikorla bağlanmış oldu. Oluşan kompleks üzerine Sitreptavidin-HRP eklenerek kompleks işaretlendi ve pleyt 37° C’ de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda kromojen A ve B eklenerek renk oluşumu sağlandı. Reaksiyon durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon sonlandırıldı ve oluşan renk 450 nm dalga boyunda ölçülerek sonuçlar standart eğriye göre hesaplandı. Sandviç ELISA test prensibi Şekil 3.9’ da, IgG ve IgM ELISA ölçüm prosedürü ise Tablo 3.1’ de verildi.



Şekil 3.9. ELISA test prensibi.

Tablo 3.1. IgG ve IgM ELISA ölçüm prosedürü.

	Kör(μL)	Std (μL)	Örnek(μL)
Standard	-	50	-
Örnek	-	-	40
Antibadi	-	-	10
Sreptividin HRP	-	50	50
37°C de 1 saat inkübasyon ve sonra 3 kez yıkama			
Kromojen A	50	50	50
Kromojen B	50	50	50
37°C de 10 dk inkübasyon			
Reaksiyon	50	50	50
Sonlandırıcı			
450 nm’de okuma ve standart grafiğe göre hesaplama			

3.8. Biyokimyasal Analizler

Tüm gruplardaki koyunlardan 0. (deneme öncesi), 7., 14., 21. ve 28. günlerde alınan serum örneklerinde total protein ve albumin düzeyleri ise Atatürk Üniversitesi

Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı' nda (Beckman Coulter AU5800, USA) yapıldı (Şekil 3.10). Globulin değerleri total protein- albumin= globulin eşitliğiyle bulundu.



Şekil 3.10. Beckman Coulter AU5800 Biyokimya cihazı.

3.9. İstatistiksel Analiz

Çalışma kapsamında elde edilen hematolojik (Total lökosit, lenfosit, monosit, nötrofil), İmmunolojik (IgG ve IgM) ve biyokimyasal (globülin) parametrelerin her bir grubun kendi içinde günler arası, grupların günler arası ve grupların genel ortalamalarının karşılaştırmalarında varyans analizi Genel Linear Model prosedürü ile, önemli bulunan verilerin önem kontrolleri SPSS istatistik bilgisayar programı (version 20) kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar Duncan çoklu karşılaştırma testi ile belirlendi ($P<0.05$).

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Çalışma kapsamına dahil edilen koyunlarda yapılan klinik muayenede herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamış olup, deneme süresince (0., 7., 14., 21. ve 28. günler) vücut ısısı, nabız, solunum, palpe edilebilen lenf yumrularının muayenesi, dışkıının ishal, kan ve konstipasyon varlığı yönünden değerlendirilmesi yapılmış ve elde edilen klinik bulgular Tablo 4.1’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Koyunlara ait klinik bulgular.							
Değerler	Günler	Vit-C	Vit- D	LMS	iPPVO	CCL	Kontrol
Vücut Isısı (°C)	0	39.2	39,1	39.0	38,9	39.2	39.1
	7	39.0	39.0	39.1	39.0	39.1	39.1
	14	39.1	38,8	39.2	39.4	38.9	38.8
	21	39.0	39,1	39.2	39.1	39.2	38.9
	28	39,1	39,1	39.1	39.1	39.1	38.9
Nabız (P/dk)	0	81	80	80	81	79	78
	7	80	77	82	81	80	81
	14	79	82	83	81	78	81
	21	82	81	79	79	81	81
	28	78	81	83	80	80	82
Solunum (R/dk)	0	25	25	26	24	25	24
	7	26	26	26	24	26	24
	14	25	26	28	25	25	26
	21	26	26	24	23	25	25
	28	25	25	25	24	25	26
Lenf	0	N	N	N	N	N	N
Yumrularının	7	N	N	N	N	N	N
Muayenesi	14	N	N	N	N	N	N
	21	N	N	N	N	N	N
	28	N	N	N	N	N	N
Dışkı (ishal, kan, konstipasyon)	0	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	7	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	14	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	21	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	28	Y	Y	Y	Y	Y	Y

N: normal, Y: yok Vit-C: Vitamin C, Vit-D: Vitamin D, iPPVO: İnaktif Parapoxvirüs ovis,

CCL: Corynebacterium cutis lizati, LMS: Levamizol

4.2. Hematolojik Bulgular

4.2.1. Total Lökosit Bulguları

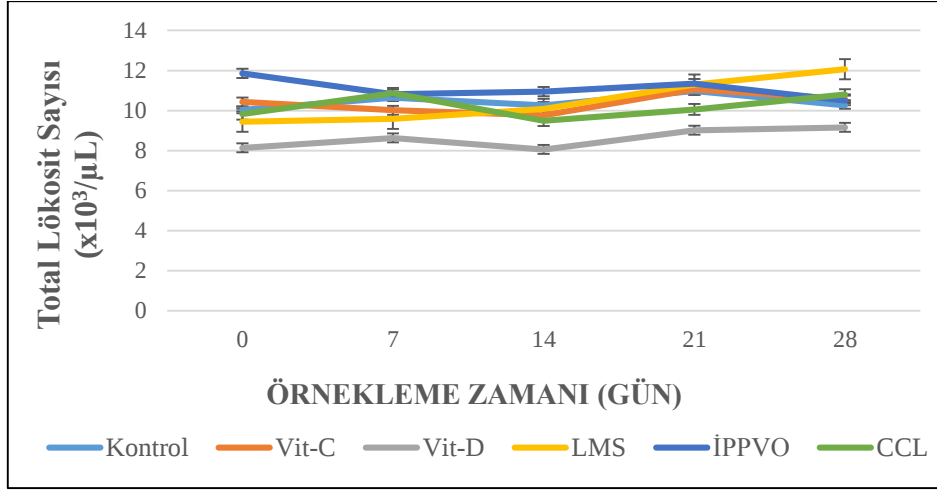
Grupların ortalama total lökosit sayıları, grup içi ve arasındaki ve grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.2’ de, grupların hem günler hemde gruplar arası ortalama total lökosit sayıları Şekil 4.1’ de gösterildi.

Kontrol grubu total lökosit değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. gün (10.02 ± 1.47) değerine göre 7. (10.64 ± 1.19) ve 21. (10.98 ± 1.38) gün değerlerinde artış, 14. (10.25 ± 0.91) ve 28. (10.25 ± 2.19) gün değerlerinde ise hafif bir artış belirlendi. Fakat bu artışların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) tespit edildi.

Vitamin C grubunda total lökosit değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. gün değerine göre (10.43 ± 3.87) 7. (10.01 ± 3.77) ve 14. (9.76 ± 3.11) gün değerlerinde sayısal azalışın şekillendiği ancak bu azalışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. Sıfırıncı (10.43 ± 3.87) gün değerine göre karşılaştırıldığında 21. (11.05 ± 4.63) gün değerinde bir fark olmadığı ($P > 0.05$) ancak rakamsal olarak bir artışın şekillendiği belirlendi. Sıfırıncı güne göre (10.43 ± 3.87) 28. (10.58 ± 3.61) gün değerinde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P > 0.05$). Benzer şekilde 7. (10.01 ± 3.77) güne göre değerlendirildiğinde 14. gün değerinde (9.76 ± 3.11) hafif bir azalışın görüldüğü fakat bu azalışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) tespit edildi. Ayrıca 7. gün (10.01 ± 3.77) değeriyle karşılaştırıldığında 21. (11.05 ± 4.63) ve 28. (10.58 ± 3.61) gün değerlerinde artışın olduğu fakat bu artışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) görüldü. Ondördüncü (9.76 ± 3.11) gün değerine göre 21. (11.05 ± 4.63) ve 28. (10.58 ± 3.61) gün değerlerinde artışın olduğu fakat bu artışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. Yirmibirinci (11.05 ± 4.63) gün değerine göre karşılaştırıldığında 28. (10.58 ± 3.61) günde azalışın şekillendiği fakat bu azalışın da önemli olmadığı ($P > 0.05$) görüldü.

Vitamin D grubunda total lökosit değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. gün değerine göre (8.13±2.78) 7. (8.63±1.88), 21. (9.01±2.32) ve 28. (9.16±1.65) gün değerinde artışın şekillendiği ancak bu artışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Sıfırıncı güne göre (8.13±2.78) değerlendirildiğinde 14. (8.05±1.95) gün değerinde bir farklılık olmadığı görüldü ($P>0.05$). Yedinci (8.63±1.88) güne göre 14. (8.05±1.95) günde bir azalışın olduğu fakat bu azalışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Yine 7. gün (8.63±1.88) değerine göre karşılaştırıldığında 21. (9.01±2.32) ve 28. (9.16±1.65) gün değerlerinde bir artışın şekillendiği ancak bu artışın da önemli olmadığı ($P>0.05$) görüldü. Benzer şekilde 14. (8.05±1.95) gün değerine göre 21. (9.01±2.32) ve 28. (9.16±1.65) gün değerlerinde artışın şekillendiği ancak bu artışında anlamlı olmadığı ($P>0.05$) görüldü. Yirmibirinci (9.01±2.32) güne göre 28. (9.16±1.65) günde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$).

Levamisol grubunda total lökosit değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. gün değerine göre (9.44±3.69) 7. (9.58±1.81) gün değerinde bir farklılık olmadığı ($P>0.05$), 14. (10.07±2.03), 21. (11.29±2.25) ve 28. (12.06±4.25) günlerde ise anlamlı bir farklılık olmadığı ($P>0.05$) ancak rakamsal bir artışın olduğu belirlendi. Bulgular 7. (9.58±1.81) güne göre değerlendirildiğinde 14. (10.07±2.03), 21. (11.29±2.25) ve 28. (12.06±4.25) gün değerlerinde artışın olduğu ancak bu artışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) görüldü. Aynı şekilde 14. (10.07±2.03) gün değerine göre 21. (11.29±2.25) ve 28. (12.06±4.25) günlerde artış belirlendiği ancak bu artışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) görüldü. Yirmibirinci (11.29±2.25) güne göre 28. (12.06±4.25) günde artış oluştu fakat bu artışında anlamlı olmadığı belirlendi ($P>0.05$).



Şekil 4.1. Grupların ortalama total lökosit sayıları.

İnaktif Parapoxvirüs ovis grubunda total lökosit değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. güne göre (11.85±3.80) 7. (10.82±2.29), 14. (10.94±2.10), 21. (11.34±2.22) ve 28. (10.50±2.07) günlerde anlamlı olmayan ($P>0.05$) ancak rakamsal olarak bir azalış belirlendi. Yedinci (10.82±2.29) güne göre 14. (10.94±2.10) günde bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$). Yine 7. (10.82±2.29) gün değerine göre 21. (11.34±2.22) günde artış ve 28. (10.50±2.07) günde ise azalış tespit edildi ancak bu artış ve azalış anlamlı bir farklılık oluşturmadı ($P>0.05$). Bulgular 14. (10.94±2.10) güne göre değerlendirildiğinde 21. (11.34±2.22) günde artış, 28. (10.50±2.07) günde ise azalış görülürken bu artış ve azalışlarda yine anlamlı bir farklılık ($P>0.05$) oluşmadı. Yirmibirinci (11.34±2.22) gün değerine göre 28. (10.50±2.07) günde bir fark olmadığı ($P>0.05$) ancak rakamsal olarak bir azalışın olduğu görüldü.

Corynebacterium cutis lizati grubunda total lökosit değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. gün değerine göre (9.82±2.70) 7. (10.86±3.44) ve 28. (10.79±3.04) gün değerlerinde artış görülürken, 21. (10.05±3.60) günde ise hafif bir artış oluştu fakat bu artışlar bir anlam ($P>0.05$) oluşturmadı. Sıfırıncı güne göre (9.82±2.70) 14. (9.49±2.43) günde önemli olmayan ($P>0.05$) bir azalış görüldü. Yedinci (10.86±3.44) güne göre 14. (9.49±2.43) ve 21. (10.05±3.60) günde anlamlı olmayan ($P>0.05$) bir azalış

tespit edildi. Yine 7. (10.86 ± 3.44) güne göre 28. (10.79 ± 3.04) günde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P > 0.05$). Ondördüncü (9.49 ± 2.43) gün değerine göre 21. (10.05 ± 3.60) ve 28. (10.79 ± 3.04) günde artış oluştu fakat bu artışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. Yirmibirinci (10.05 ± 3.60) güne göre 28. (10.79 ± 3.04) gün değerinde önemli olmayan ($P > 0.05$) ancak rakamsal olarak bir artışın şekillendiği görüldü.

Total lökosit düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında Vit-C (10.43 ± 3.87), İPPVO (11.85 ± 3.80) gruplarının 0. gün değerleri kontrol grubunun 0. gün değerine göre (10.02 ± 1.47) arttığı fakat bu artışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. Vit-D (8.13 ± 2.78) ve LMS (9.44 ± 3.69) gruplarının 0. gün değerleri kontrol grubunun 0. gün değerine göre (10.02 ± 1.47) azaldığı ancak bu azalışında anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) görüldü. CCL (9.82 ± 2.70) grubunun 0. gün değeri kontrol grubunun 0. gün değeriyle (10.02 ± 1.47) karşılaştırıldığında rakamsal olarak çok az bir azalmanın olduğu ancak bu azalışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) görüldü. Vit-C (10.01 ± 3.77), Vit-D (8.63 ± 1.88) ve LMS (9.58 ± 1.81) gruplarının 7. gün değerleri kontrol grubunun 7. gün değerine (10.64 ± 1.19) göre azaldığı ancak bu azalışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. İPPVO (10.82 ± 2.29) grubunun 7. gün değeri ile kontrol grubunun 7. gün değeri (10.64 ± 1.19) arasında hem istatistiksel hem de rakamsal olarak bir fark olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. CCL (10.86 ± 3.44) grubunun 7. gün değeri kontrol grubunun 7. gün değerine (10.64 ± 1.19) göre çok az bir artış gösterdiği fakat bu artışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) görüldü. Vit-C (9.76 ± 3.11) ve Vit-D (8.05 ± 1.95), CCL (9.49 ± 2.43) gruplarının 14. gün değerleri kontrol grubunun 14. gün değerine (10.25 ± 0.91) göre azaldığı ancak bu azalışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) görüldü. LMS (10.07 ± 2.03) grubunun 14. gün değeri kontrol grubunun 14. gün değeriyle (10.25 ± 0.91) karşılaştırıldığında hem istatistiksel hem de sayısal olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($P > 0.05$). İPPVO (10.94 ± 2.10) grubunun 14. gün değeri kontrol grubunun 14. gün değerine göre (10.25 ± 0.91) arttığı ancak bu

artışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Vit-C (11.05 ± 4.63) grubunun 21. gün değeri kontrol grubunun 21. gün değerine göre (10.98 ± 1.38) karşılaştırıldığında hem istatistiksel hem de rakamsal olarak anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$). Vit-D (9.01 ± 2.32) ve CCL (10.05 ± 3.60) gruplarının 21. gün değerleri kontrol grubunun 21. gün değerine göre (10.98 ± 1.38) azalış gösterdiği ancak bu azalışın anlamlı olmadığı görüldü ($P>0.05$). LMS (11.29 ± 2.25) ve iPPVO (11.34 ± 2.22) gruplarının 21. gün değerleri kontrol grubunun 21. gün değerine göre (10.98 ± 1.38) artış gösterdiği ancak bu artışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) görüldü. Vit-C (10.58 ± 3.61), LMS (12.06 ± 4.25) ve CCL (10.79 ± 3.04) gruplarının 28. gün değeri kontrol grubunun 28. gün değerine göre (10.25 ± 2.19) arttığı, ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P>0.05$) bulundu. İPPVO (10.50 ± 2.07) grubunun 28. gün değeri kontrol grubunun 28. gün değerine göre (10.25 ± 2.19) hafif bir artış gösterdiği fakat bu artışın anlamlı olmadığı görüldü ($P>0.05$). Vit-D (9.16 ± 1.65) grubunun 28. gün değeri kontrol grubunun 28. gün değerine göre (10.25 ± 2.19) azalış gösterdiği, ancak bu azalışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P>0.05$) bulundu.

Total lökosit için grup bazlı genel değerlendirmede, PPR aşısı ile birlikte iPPVO uygulanan grupta total lökosit düzeyinin (11.09 ± 2.49), Vit-D grubuna göre (8.59 ± 2.09) önemli düzeyde yüksek ($P<0.01$), Vit-C (10.36 ± 3.65), LMS (10.49 ± 3.00), CCL (10.20 ± 2.96) ve kontrol grubuna göre (10.43 ± 1.45) ise istatistiksel olarak önemli olmasada ($P>0.05$) sayısal olarak daha yüksek olduğu belirlendi. Yine Vit-C (10.36 ± 3.65), LMS (10.49 ± 3.00), CCL (10.20 ± 2.96) gruplarının total lökosit düzeylerinin Vit-D (8.59 ± 2.09) grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek ($P<0.01$) olduğu belirlendi. Vit-D (8.59 ± 2.09) grubu düzeyinin kontrol grubu değerine göre (10.43 ± 1.45) sayısal olarak daha düşük olduğu ayrıca bu iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olduğu ($P<0.01$) bulundu.

Tablo 4.2. Grupların ortalama total lökosit sayıları, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları.

Gruplar								
Parametre	Gün	Vit-C $\bar{X} \pm SD$	Vit-D $\bar{X} \pm SD$	LMS $\bar{X} \pm SD$	iPPVO $\bar{X} \pm SD$	CCL $\bar{X} \pm SD$	Kontrol $\bar{X} \pm SD$	P
Total Lökosit Sayısı ($\times 10^3/\mu L$)	0	10.43 $\pm$ 3.87	8.13 $\pm$ 2.78	9.44 $\pm$ 3.69	11.85 $\pm$ 3.80	9.82 $\pm$ 2.70	10.02 $\pm$ 1.47	>0.05
	7	10.01 $\pm$ 3.77	8.63 $\pm$ 1.88	9.58 $\pm$ 1.81	10.82 $\pm$ 2.29	10.86 $\pm$ 3.44	10.64 $\pm$ 1.19	>0.05
	14	9.76 $\pm$ 3.11	8.05 $\pm$ 1.95	10.07 $\pm$ 2.03	10.94 $\pm$ 2.10	9.49 $\pm$ 2.43	10.25 $\pm$ 0.91	>0.05
	21	11.05 $\pm$ 4.63	9.01 $\pm$ 2.32	11.29 $\pm$ 2.25	11.34 $\pm$ 2.22	10.05 $\pm$ 3.60	10.98 $\pm$ 1.38	>0.05
	28	10.58 $\pm$ 3.61	9.16 $\pm$ 1.65	12.06 $\pm$ 4.25	10.50 $\pm$ 2.07	10.79 $\pm$ 3.04	10.25 $\pm$ 2.19	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
Grup Bazlı Genel Değerlendirme		10.36 $\pm$ 3.65 ^b	8.59 $\pm$ 2.09 ^a	10.49 $\pm$ 3.00 ^b	11.09 $\pm$ 2.49 ^b	10.20 $\pm$ 2.96 ^b	10.43 $\pm$ 1.45 ^b	<0.01

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. Vit-C; PPR aşısı ile birlikte Vitamin C uygulanan grup, Vit-D; PPR aşısı ile birlikte Vitamin D uygulanan grup, LMS; PPR aşısı ile birlikte levamizol uygulanan grup iPPVO; PPR aşısı ile birlikte İnaktif Parapoxvirus ovis uygulanan grup, CCL; PPR aşısı ile birlikte Corynebacterium cutis lizati uygulanan grup, Kontrol; sadece PPR aşısı uygulanan grup

4.2.2. Lenfosit Bulguları

Grupların ortalama lenfosit sayıları, grup içi ve arasındaki ve ayrıca grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.3' de grupların ortalama lenfosit sayıları Şekil 4.2' de gösterildi. Kontrol grubu lenfosit değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. gün değerine göre (6.90±0.78) 7. (7.01±0.89) ve 14. (6.94±0.88) gün değerlerinde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$). Sıfırıncı güne göre (6.90±0.78) 21. (7.31±1.24) günde artış belirlendi fakat bu artış anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Yine 0. güne göre (6.90±0.78) 28. (6.57±1.62) günde anlamlı olmayan ($P>0.05$) bir azalış şekillendi.

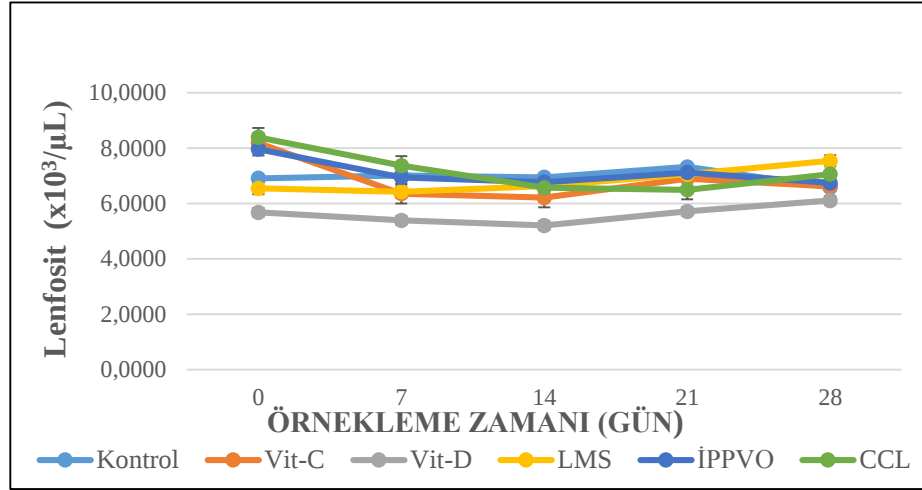
Vitamin C grubunda lenfosit değerleri günler arasında karşılaştırıldığında 0. gün değerine göre (8.18±3.04) 7. (6.35±2.12), 14. (6.20±1.86), 21. (6.89±2.82) ve 28. (6.61±2.28) günlerde azalış şekillendiği ancak bu azalışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) bulundu. Yedinci (6.35±2.12) gün değerine göre 14. (6.20±1.86) gün değerinde bir farklılık olmadığı ($P>0.05$), 21. (6.89±2.82) günde artış ve 28. (6.61±2.28) günde ise hafif bir artışın olduğu görüldü fakat bu artışlar önemli bulunmadı ($P>0.05$). Ondördüncü gün değerine göre (6.20±1.86) 21. (6.89±2.82) ve 28. (6.61±2.28) günlerde anlamlı olmayan ($P>0.05$) bir artış oluştu. Yirmibirinci (6.89±2.82) gün değerine göre 28. (6.61±2.28) günde hafif bir azalış şekillendi fakat bu azalış anlamlı bulunmadı ($P>0.05$).

Vitamin D grubunda lenfosit değerleri günler arasında karşılaştırıldığında 0. gün değerine göre (5.67±2.16) 7. (5.38±1.58) gün değerinde hafif bir azalış belirlenirken, 14. (5.20±1.51) gün değerinde azalış görüldü fakat bu azalışlar anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Sıfırıncı gün değerine göre (5.67±2.16) 21. (5.71±1.53) gün değerinde bir farklılık belirlenmediği ($P>0.05$), 28. (6.10±1.44) gün değerinde ise anlamlı olmayan ($P>0.05$) bir artış görüldü. Yedinci (5.38±1.58) gün değerine göre 14. (5.20±1.51) günde anlamlı bir farklılık oluşmadığı ($P>0.05$), 21. (5.71±1.53) ve 28. (6.10±1.44) günlerde ise anlamlı olmayan ($P>0.05$) bir artış görüldü. Bulgular 14. (5.20±1.51) güne göre

değerlendirildiğinde 21. (5.71 ± 1.53) ve 28. (6.10 ± 1.44) günlerde artış görüldü ancak bu artış bir anlam oluşturmadı ($P > 0.05$). Yirmibirinci (5.71 ± 1.53) güne göre 28. (6.10 ± 1.44) günde anlamlı olmayan ($P > 0.05$) bir artış şekillendi.

Levamisol grubunda lenfosit değerleri günler arasında karşılaştırıldığında 0. gün değerine göre (6.54 ± 2.39) 7. (6.42 ± 1.27) ve 14. (6.63 ± 1.13) gün değerlerinde bir farklılık olmadığı ($P > 0.05$), 21. (7.05 ± 1.12) ve 28. (7.53 ± 2.29) günlerde ise anlamlı olmayan ($P > 0.05$) bir artış tespit edildi. Yedinci (6.42 ± 1.27) gün değerine göre 14. (6.63 ± 1.13) gün değerinde hafif bir artış oluştu ancak bu artış anlamlı bulunmadı ($P > 0.05$). Yine 7. (6.42 ± 1.27) gün değerine göre 21. (7.05 ± 1.12) ve 28. (7.53 ± 2.29) gün değerlerinde anlamlı olmayan ($P > 0.05$) bir artış belirlendi. Ondördüncü (6.63 ± 1.13) gün değerine göre 21. (7.05 ± 1.12) ve 28. (7.53 ± 2.29) gün değerlerinde artış oluştu ancak bu artış anlamlı bulunmadı ($P > 0.05$). Yirmibirinci (7.05 ± 1.12) güne göre 28. (7.53 ± 2.29) günde anlamlı olmayan ($P > 0.05$) bir artış belirlendi.

İnaktif Parapoxvirüs ovis grubunda lenfosit değerleri günler arasında karşılaştırıldığında 0. gün değerine göre (7.96 ± 2.42) 7. (6.94 ± 1.39), 14. (6.77 ± 1.41), 21. (7.11 ± 1.26), 28. (6.73 ± 1.31) günlerde azalış şekillendiği, ancak bu azalışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. Yedinci (6.94 ± 1.39) güne göre 14. (6.77 ± 1.41) ve 21. (7.11 ± 1.26) günlerde farklılık olmadığı ($P > 0.05$), 28. (6.73 ± 1.31) günde ise hafif bir azalış olduğu ancak bu azalışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) görüldü. Ondördüncü (6.77 ± 1.41) güne göre 21. (7.11 ± 1.26) gün değerinde anlamlı olmayan ($P > 0.05$) bir artış tespit edildi. Yine 14. (6.77 ± 1.41) güne göre 28. (6.73 ± 1.31) günde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P > 0.05$). Yirmibirinci (7.11 ± 1.26) güne göre 28. (6.73 ± 1.31) gün değerinde anlamlı olmayan bir azalış ($P > 0.05$) bulundu.



Şekil 4.2. Grupların ortalama lenfosit sayıları.

Corynebacterium cutis lizati grubunda lenfosit değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. gün değerine göre (8.38±1.50) 7. (7.36±2.53), 14. (6.56±1.62), 21. (6.49±2.25) ve 28. (7.05±1.49) günlerde azalış şekillendiği, ancak bu azalışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Yedinci (7.36±2.53) güne göre 14. (6.56±1.62), 21. (6.49±2.25) ve 28. (7.05±1.49) günlerde anlamlı olmayan ($P>0.05$) bir azalış tespit edildi. Ondördüncü (6.56±1.62) gün değerine göre 21. (6.49±2.25) günde anlamlı bir farklılık oluşmazken ($P>0.05$), 28. (7.05±1.49) günde ise anlamlı olmayan ($P>0.05$) bir artış belirlendi. Bulgular 21. (6.49±2.25) gün değerine göre karşılaştırıldığında 28. (7.05±1.49) günde artış görüldü ancak bu artış bir anlam oluşturmadi ($P>0.05$).

Lenfosit düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında Vit-C (8.18±3.04), iPPVO (7.96±2.42), CCL (8.38±1.50) gruplarının 0. gün değerleri kontrol grubunun 0. gün değerine göre (6.90±0.78) arttığı, ancak bu artışın anlamlı olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Vit-D (5.67±2.16) ve LMS (6.54±2.39) gruplarının 0. gün değerleri kontrol grubunun 0. (6.90±0.78) gün değeriyle karşılaştırıldığında sayısal olarak azalış gösterdiği fakat bu azalışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Vit-C (6.35±2.12), Vit-D (5.38±1.58), LMS (6.42±1.27) gruplarının 7. gün değerleri kontrol grubunun 7. gün değerine göre (7.01±0.89) azalış gösterdiği ancak bu azalışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) bulundu.

İnaktif Parapoxvirüs ovis (6.94 ± 1.39) grubunun 7. gün değeri ile kontrol grubunun 7. gün değeri (7.01 ± 0.89) arasında hem istatistiksel hem de rakamsal olarak bir fark olmadığı belirlendi ($P > 0.05$). CCL (7.36 ± 2.53) grubunun 7. gün değeri kontrol grubunun 7. gün değeriyle (7.01 ± 0.89) karşılaştırıldığında artış olduğu ancak bu artışın anlamlı olmadığı görüldü ($P > 0.05$). Vit-C (6.20 ± 1.86), Vit-D (5.20 ± 1.51) LMS (6.63 ± 1.13), CCL (6.56 ± 1.62) gruplarının 14. gün değerleri kontrol grubunun 14. gün değeriyle (6.94 ± 0.88) karşılaştırıldığında azalış görüldüğü ancak bu azalışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. İPPVO (6.77 ± 1.41) grubunun 14. gün değeri kontrol grubunun 14. gün değeri (6.94 ± 0.88) arasında hem rakamsal hem de istatistiksel olarak bir fark olmadığı bulundu ($P > 0.05$). Vit-C (6.89 ± 2.82), Vit-D (5.71 ± 1.53), CCL (6.49 ± 2.25) gruplarının 21. gün değeri kontrol grubunun 21. gün değeriyle (7.31 ± 1.24) karşılaştırıldığında azaldığı, ancak bu azalışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. LMS (7.05 ± 1.12) ve İPPVO (7.11 ± 1.26) gruplarının 21. gün değeri kontrol grubunun 21. gün değeriyle (7.31 ± 1.24) karşılaştırıldığında anlamlı olmayan ($P > 0.05$) hafif bir düşme belirlendi. Vit-C (6.61 ± 2.28) ve İPPVO (6.73 ± 1.31) gruplarının 28. gün değerleri kontrol grubunun 28. gün değeriyle (6.57 ± 1.62) karşılaştırıldığında hem rakamsal hemde istatistiksel açıdan bir fark belirlenmedi ($P > 0.05$). Vit-D (6.10 ± 1.44) grubunun 28. gün değeri kontrol grubunun 28. gün değerine (6.57 ± 1.62) göre azaldığı ancak bu azalışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. LMS (7.53 ± 2.29) ve CCL (7.05 ± 1.49) gruplarının 28. gün değerleri kontrol grubunun 28. gün değerine göre (6.57 ± 1.62) arttığı ancak bu artışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) görüldü.

Lenfosit için grup bazlı genel değerlendirmede, PPR aşısı ile birlikte CCL uygulanan grupta lenfosit düzeyinin (7.17 ± 1.95), Vit-D grubuna (5.61 ± 1.61) göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek ($P < 0.01$), kontrol (6.95 ± 1.09) grubuna göre ise istatistiksel olarak önemli olmasada ($P > 0.05$) sayısal olarak hafif düzeyde yüksek

olduğu belirlendi. CCL grubu değeri (7.17 ± 1.95) Vit-C (6.85 ± 2.44) ve LMS (6.83 ± 1.70) grubu değeri göre istatistiksel olarak önemli olmasada ($P > 0.05$) sayısal olarak daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca CCL grubu değeriyle (7.17 ± 1.95) iPPVO grubu değeri (7.10 ± 1.60) arasında hem sayısal hem de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P > 0.05$). Yine Vit-C (6.85 ± 2.44), LMS (6.83 ± 1.70), iPPVO grubu düzeyinin (7.10 ± 1.60) Vit-D grubundan (5.61 ± 1.61) istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu ($P < 0.01$) belirlendi. Ayrıca Vit-D grubu değeri (5.61 ± 1.61) kontrol grubu değeri (6.95 ± 1.09) sayısal olarak daha düşük olduğu ve bu iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın oluştuğu ($P < 0.01$) belirlendi.

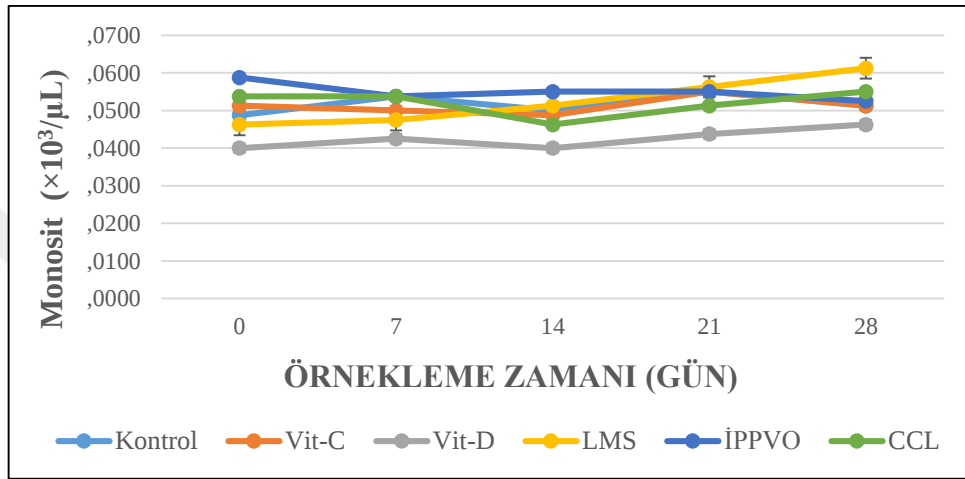
Tablo 4.3. Grupların ortalama lenfosit sayıları, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları.

Gruplar								
Parametre	Gün	Vit-C $\bar{X} \pm SD$	Vit-D $\bar{X} \pm SD$	LMS $\bar{X} \pm SD$	iPPVO $\bar{X} \pm SD$	CCL $\bar{X} \pm SD$	Kontrol $\bar{X} \pm SD$	P
Lenfosit ($\times 10^3/\mu L$)	0	8.18 $\pm$ 3.04	5.67 $\pm$ 2.16	6.54 $\pm$ 2.39	7.96 $\pm$ 2.42	8.38 $\pm$ 1.50	6.90 $\pm$ 0.78	>0.05
	7	6.35 $\pm$ 2.12	5.38 $\pm$ 1.58	6.42 $\pm$ 1.27	6.94 $\pm$ 1.39	7.36 $\pm$ 2.53	7.01 $\pm$ 0.89	>0.05
	14	6.20 $\pm$ 1.86	5.20 $\pm$ 1.51	6.63 $\pm$ 1.13	6.77 $\pm$ 1.41	6.56 $\pm$ 1.62	6.94 $\pm$ 0.88	>0.05
	21	6.89 $\pm$ 2.82	5.71 $\pm$ 1.53	7.05 $\pm$ 1.12	7.11 $\pm$ 1.26	6.49 $\pm$ 2.25	7.31 $\pm$ 1.24	>0.05
	28	6.61 $\pm$ 2.28	6.10 $\pm$ 1.44	7.53 $\pm$ 2.29	6.73 $\pm$ 1.31	7.05 $\pm$ 1.49	6.57 $\pm$ 1.62	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
Grup Bazlı Genel Değerlendirme		6.85 $\pm$ 2.44 ^b	5.61 $\pm$ 1.61 ^a	6.83 $\pm$ 1.70 ^b	7.10 $\pm$ 1.60 ^b	7.17 $\pm$ 1.95 ^b	6.95 $\pm$ 1.09 ^b	<0.01

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. Vit-C; PPR aşısı ile birlikte Vitamin C uygulanan grup, Vit-D; PPR aşısı ile birlikte Vitamin D uygulanan grup, LMS; PPR aşısı ile birlikte levamizol uygulanan grup iPPVO; PPR aşısı ile birlikte İnaktif Parapoxvirus ovis uygulanan grup, CCL; PPR aşısı ile birlikte Corynebacterium cutis lizati uygulanan grup, Kontrol; sadece PPR aşısı uygulanan grup

4.2.3. Monosit Bulguları

Grupların ortalama monosit sayıları, grup içi ve arasındaki ve ayrıca grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.4’ de grupların ortalama monosit sayıları Şekil 4.3’ de gösterildi. Monosit değerleri grupların herbirinde günler arasında hem istatistiksel hem de sayısal değerler açısından anlamlı bulunmadı. ($P>0.05$)



Şekil 4.3. Grupların ortalama monosit sayıları.

Monosit değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında denemenin tüm günlerinde deneme grupları ile kontrol grubu arasında hem istatistiksel hem de sayısal açıdan anlamlı bir farklılık bulunmadı ($P>0.05$).

Monosit için grup bazlı genel değerlendirmede, PPR aşısı ile birlikte İPPVO uygulanan grupta monosit düzeyi (0.06 ± 0.01), Vit-D (0.04 ± 0.01) grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek ($P<0.01$) bulundu, kontrol (0.05 ± 0.01), Vit-C (0.05 ± 0.02), LMS (0.05 ± 0.02) ve CCL (0.05 ± 0.01) grubuna göre ise hem istatistiksel hem de rakamsal olarak anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Ayrıca Vit-C (0.05 ± 0.02), LMS (0.05 ± 0.02) ve CCL (0.05 ± 0.01) gruplarının monosit düzeylerinin Vit-D (0.04 ± 0.01) grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek ($P<0.01$) olduğu görüldü.

Vitamin D (0.04 ± 0.01) grubu değeri kontrol grubu değerine göre (0.05 ± 0.01) sayısal olarak anlamlı olmasada, bu iki grup arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde bir farklılık ($P < 0.01$) oluştu.



Tablo 4.4. Grupların ortalama monosit sayıları, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları.

Gruplar								
Parametre	Gün	Vit-C $\bar{X} \pm SD$	Vit-D $\bar{X} \pm SD$	LMS $\bar{X} \pm SD$	iPPVO $\bar{X} \pm SD$	CCL $\bar{X} \pm SD$	Kontrol $\bar{X} \pm SD$	P
Monosit ($\times 10^3/\mu L$)	0	0.05 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	>0.05
	7	0.05 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	>0.05
	14	0.04 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	>0.05
	21	0.05 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	>0.05
	28	0.05 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
Grup Bazlı Genel Değerlendirme		0.05 $\pm$ 0.02 ^b	0.04 $\pm$ 0.01 ^a	0.05 $\pm$ 0.02 ^b	0.06 $\pm$ 0.01 ^b	0.05 $\pm$ 0.01 ^b	0.05 $\pm$ 0.01 ^b	P<0.01

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. Vit-C; PPR aşısı ile birlikte Vitamin C uygulanan grup, Vit-D; PPR aşısı ile birlikte Vitamin D uygulanan grup, LMS: PPR aşısı ile birlikte levamizol uygulanan grup iPPVO; PPR aşısı ile birlikte İnaktif Parapoxvirus ovis uygulanan grup, CCL; PPR aşısı ile birlikte Corynebacterium cutis lizati uygulanan grup, Kontrol; sadece PPR aşısı uygulanan grup

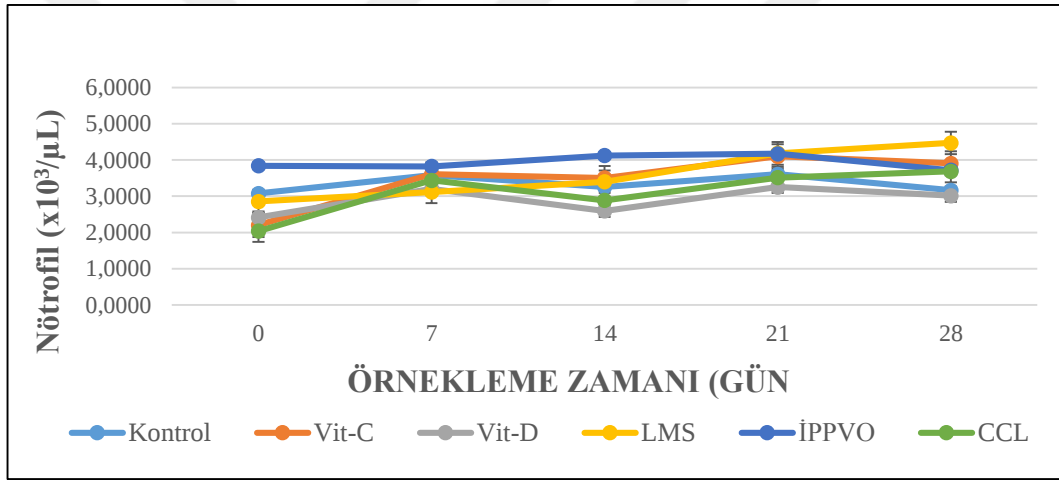
4.2.4. Nötrofil Bulguları

Grupların ortalama nötrofil sayıları, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.5’ de grupların ortalama nötrofil sayıları Şekil 4.4’ de gösterildi. Kontrol grubu nötrofil değerleri günler arası karşılaştırıldığında 7. (3.58 ± 0.72) günde 0. gün (3.07 ± 0.79) değerine göre bir artış olduğu ancak bu artışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. Ondördüncü (3.26 ± 0.75) günde 0. gün (3.07 ± 0.79) değerine göre hem istatistiksel hemde rakamsal bir farklılık olmadığı ($P > 0.05$) görüldü. Yirmibirinci (3.60 ± 0.92) gün değerinin 0. gün (3.07 ± 0.79) değerine göre artış gösterdiği ancak bu artışın anlamlı olmadığı görüldü ($P > 0.05$). Yirmisekizinci (3.16 ± 0.83) gün değeri 0. gün (3.07 ± 0.79) değerine göre hem istatistiksel hemde sayısal olarak anlamlı bir farklılık ($P > 0.05$) oluşturmadı.

Vitamin C grubunda nötrofil değerleri günler arasında karşılaştırıldığında 0. gün değerine göre (2.20 ± 1.01) 7. (3.61 ± 1.71), 14. (3.50 ± 1.37), 21. (4.10 ± 1.86) ve 28. (3.90 ± 1.41) gün değerlerinde bir artış olduğu ancak bu artışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. Yedinci (3.61 ± 1.71) gün değerine göre 14. (3.50 ± 1.37) gün değerinde bir farklılık oluşmadı ($P > 0.05$). Yine 7. (3.61 ± 1.71) gün değerine göre 21. (4.10 ± 1.86) gün değerinde artış oluşurken, 28. (3.90 ± 1.41) gün değerinde ise hafif bir artış tespit edildi, ancak bu artışlar anlamlı bulunmadı ($P > 0.05$). Ondördüncü (3.50 ± 1.37) gün değerine göre 21. (4.10 ± 1.86) ve 28. (3.90 ± 1.41) günlerde anlamlı olmayan ($P > 0.05$) bir artış belirlendi. Yirmibirinci (4.10 ± 1.86) gün değerine göre 28. (3.90 ± 1.41) günde hafif bir azalışın olduğu ancak bu azalışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) görüldü.

Vitamin D grubunda nötrofil değerleri günler arasında karşılaştırıldığında 0. gün değerine göre (2.41 ± 0.94) 7. (3.20 ± 0.50) gün değerinde artış şekillendiği ancak bu artışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) görüldü. Sıfırıncı (2.41 ± 0.94) güne göre 14. (2.59 ± 0.51) günde bir farklılık olmadığı ($P > 0.05$), 21. (3.25 ± 0.99) ve 28. (3.01 ± 0.73) gün

değerlerinde ise bir farklılık olmadığı ($P>0.05$) ancak rakamsal olarak bir artışın şekillendiği belirlendi. Yedinci (3.20 ± 0.50) güne göre değerlendirildiğinde 14. (2.59 ± 0.51) günde sayısal bir azalış belirlendiği, ancak bu azalışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) görüldü. Yedinci (3.20 ± 0.50) güne göre 21. (3.25 ± 0.99) ve 28. (3.01 ± 0.73) günlerde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$). Ondördüncü (2.59 ± 0.51) gün değerine göre karşılaştırıldığında 21. (3.25 ± 0.99) ve 28. (3.01 ± 0.73) günlerde artış oluştu, ancak bu artışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) görüldü. Yirmibirinci (3.25 ± 0.99) güne göre 28. (3.01 ± 0.73) günde hafif bir azalış elde edildi fakat bu azalışta bir anlam belirlenmedi ($P>0.05$).



Şekil 4.4. Grupların ortalama nötrofil sayıları.

Levamisol grubunda nötrofil değerleri günler arasında karşılaştırıldığında 0. gün değerine göre (2.85 ± 1.35) 7. (3.11 ± 0.87) gün değerinde hafif bir artış şekillendiği fakat bu artışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Sıfırıncı (2.85 ± 1.35) güne göre 14. (3.39 ± 1.23), 21. (4.18 ± 1.34) ve 28. (4.47 ± 2.07) günlerde artış oluştuğu, ancak bu artışın anlamlı olmadığı görüldü ($P>0.05$). Yedinci (3.11 ± 0.87) güne göre 14. (3.39 ± 1.23) günde hafif bir artış, 21. (4.18 ± 1.34) ve 28. (4.47 ± 2.07) günlerde ise artış belirlendi ancak bu artışlar anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Ondördüncü (3.39 ± 1.23) güne göre 21. (4.18 ± 1.34) ve 28. (4.47 ± 2.07) günlerde anlamlı olmayan ($P>0.05$) bir artış şekillendi. Yirmibirinci

(4.18±1.34) güne göre 28. (4.47±2.07) günde hafif bir artış görüldü ancak bu artış anlamlı bulunmadı ($P>0.05$).

İnaktif Parapoxvirüs ovis grubunda nötrofil değerleri günler arasında karşılaştırıldığında 0. gün değerine göre (3.84±2.20) 7. (3.82±1.12) gün değerinde bir farklılık olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Sıfırıncı gün (3.84±2.20) değerine göre 14. (4.12±1.34) gün değerinde çok az bir artış, 21. gün (4.17±1.20) değerinde ise artış şekillendiği, ancak bu artışların anlamlı olmadığı ($P>0.05$) görüldü. Ayrıca 0. (3.84±2.20) güne göre 28. gün (3.71±1.11) değerinde bir farklılığın olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Yedinci (3.82±1.12) gün değerine göre 14. (4.12±1.34) ve 21. (4.17±1.20) gün değerinde anlamlı olmayan ($P>0.05$) bir artış belirlendi. Yine 7. (3.82±1.12) güne göre 28. (3.71±1.11) günde herhangi bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$). Ondördüncü (4.12±1.34) güne göre 21. (4.17±1.20) günde bir farklılık oluşmazken ($P>0.05$), 28. (3.71±1.11) günde bir farklılık oluşmadığı ($P>0.05$) ancak sayısal açıdan bir azalışın meydana geldiği görüldü. Yirmibirinci (4.17±1.20) gün değerine göre 28. (3.71±1.11) günde bir azalış kaydedildi ancak bu azalış anlamlı bulunmadı ($P>0.05$).

Corynebacterium cutis lizati grubunda nötrofil değerleri günler arasında karşılaştırıldığında 0. gün değerine göre (2.04±0.86) 7. (3.43±1.03), 14. (2.88±1.01), 21. (3.51±1.44) ve 28. (3.68±1.78) gün değerlerinde artış şekillendiği ancak bu artışların anlamlı olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Yedinci (3.43±1.03) güne göre 14. (2.88±1.01) günde azalış görüldü, ancak bu azalış anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Yine 7. (3.43±1.03) güne göre 21. (3.51±1.44) günde bir farklılık olmadığı ($P>0.05$), 28. (3.68±1.78) günde ise bir fark olmadığı ($P>0.05$), ancak rakamsal olarak hafif bir artışın şekillendiği belirlendi. Ondördüncü (2.88±1.01) güne göre 21. (3.51±1.44) ve 28. (3.68±1.78) günlerde artış belirlendi, ancak bu artış anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Yirmibirinci

(3.51±1.44) gün değerine göre 28. (3.68±1.78) gün değerinde herhangi bir farklılık belirlenmedi ($P>0.05$).

Nötrofil değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında Vit-C (2.20±1.01), Vit-D (2.41±0.94), CCL (2.04±0.86) gruplarının 0. gün değerleri kontrol grubunun 0. gün değerine göre (3.07±0.79) azaldığı, ancak bu azalışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. LMS (2.85±1.35) grubunun 0. gün değeri kontrol grubunun 0. gün değerine (3.07±0.79) göre hafif bir düzeyde azaldığı ancak bu azalışın önemli olmadığı ($P>0.05$) bulundu. İPPVO (3.84±2.20) grubunun 0. gün değeri kontrol grubunun 0. gün değeriyle (3.07±0.79) karşılaştırıldığında önemli olmayan ($P>0.05$) bir artış belirlendi. Vit-C (3.61±1.71) ve CCL (3.43±1.03) gruplarının 7. gün değerleri ile kontrol grubunun 7. gün değeri (3.58±0.72) arasında hem rakamsal hem de istatistiksel açıdan bir farklılık olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Vit-D (3.20±0.50) ve LMS (3.11±0.87) gruplarının 7. gün değeri kontrol grubunun 7. gün değerine (3.58±0.72) göre azalış gösterdiği ancak bu azalışın önemli olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. İPPVO (3.82±1.12) grubunun 7. gün değeri kontrol grubunun 7. gün değerine (3.58±0.72) göre hafif bir artış gösterdiği, fakat bu artışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) görüldü. Vit-C (3.50±1.37) grubunun 14. gün değerinde kontrol grubunun 14. gün değerine (3.26±0.75) göre rakamsal düzeyde az bir artışın görüldüğü, bu artışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Vit-D (2.59±0.51) ve CCL (2.88±1.01) gruplarının 14. gün değeri kontrol grubunun 14. gün değerine (3.26±0.75) göre azalış gösterdiği, bu azalışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. İPPVO (4.12±1.34) grubunun 14. gün değeri kontrol grubunun 14. gün değerine (3.26±0.75) göre arttığı, bu artışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) bulundu. LMS (3.39±1.23) grubunun 14. gün değeri ile kontrol grubunun 14. gün (3.26±0.75) değeri arasında hem sayısal hem de istatistiksel açıdan bir fark olmadığı belirlendi ($P>0.05$). Vit-C (4.10±1.86), LMS (4.18±1.34), iPPVO (4.17±1.20) gruplarının 21. gün değerleri kontrol grubunun 21. gün

değerine göre (3.60 ± 0.92) arttığı, ancak bu artışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. Vit-D (3.25 ± 0.99) grubunun 21. gün değeri kontrol grubunun 21. gün değerine göre (3.60 ± 0.92) azaldığı, bu azalışın anlamlı olmadığı görüldü ($P > 0.05$). CCL (3.51 ± 1.44) grubunun 21. gün değeri ile kontrol grubunun 21. gün değeri (3.60 ± 0.92) arasında hem rakamsal hem de istatistiksel açıdan bir farklılık olmadığı belirlendi ($P > 0.05$). Vit-C (3.90 ± 1.41), LMS (4.47 ± 2.07), iPPVO (3.71 ± 1.11) ve CCL (3.68 ± 1.78) gruplarının 28. gün değerleri kontrol grubunun 28. gün değerine (3.16 ± 0.83) göre arttığı, ancak bu artışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. Vit-D (3.01 ± 0.73) grubunun 28. gün değeri ile kontrol grubunun 28. gün değeri (3.16 ± 0.83) arasında hem rakamsal hem de istatistiksel olarak bir farklılık olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi.

Nötrofil değerleri için grup bazlı genel değerlendirmede, PPR aşısı ile birlikte iPPVO uygulanan grupta nötrofil düzeyinin (3.94 ± 1.40), Vit-C grubu (3.47 ± 1.58), Vit-D grubu (2.90 ± 0.80), CCL grubu (3.11 ± 1.35) ve kontrol grubuna (3.34 ± 0.80) göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek ($P < 0.01$), LMS (3.60 ± 1.50) grubuna göre ise istatistiksel olarak önemli olmasada ($P > 0.05$) sayısal olarak daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca LMS (3.60 ± 1.50) grubu nötrofil düzeyinin Vit-D (2.90 ± 0.80) grubundan istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu görüldü ($P < 0.01$).

Tablo 4.5. Grupların ortalama nötrofil sayıları, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları.

Gruplar								
Parametre	Gün	Vit-C $\bar{X} \pm SD$	Vit-D $\bar{X} \pm SD$	LMS $\bar{X} \pm SD$	iPPVO $\bar{X} \pm SD$	CCL $\bar{X} \pm SD$	Kontrol $\bar{X} \pm SD$	P
Nötrofil ($\times 10^3/\mu L$)	0	2.20 $\pm$ 1.01	2.41 $\pm$ 0.94	2.85 $\pm$ 1.35	3.84 $\pm$ 2.20	2.04 $\pm$ 0.86	3.07 $\pm$ 0.79	>0.05
	7	3.61 $\pm$ 1.71	3.20 $\pm$ 0.50	3.11 $\pm$ 0.87	3.82 $\pm$ 1.12	3.43 $\pm$ 1.03	3.58 $\pm$ 0.72	>0.05
	14	3.50 $\pm$ 1.37	2.59 $\pm$ 0.51	3.39 $\pm$ 1.23	4.12 $\pm$ 1.34	2.88 $\pm$ 1.01	3,26 $\pm$ 0,75	>0.05
	21	4.10 $\pm$ 1.86	3.25 $\pm$ 0.99	4.18 $\pm$ 1.34	4.17 $\pm$ 1.20	3.51 $\pm$ 1.44	3.60 $\pm$ 0,92	>0.05
	28	3.90 $\pm$ 1.41	3.01 $\pm$ 0.73	4.47 $\pm$ 2.07	3.71 $\pm$ 1.11	3.68 $\pm$ 1.78	3.16 $\pm$ 0.83	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
Grup Bazlı Genel Değerlendirme		3.47 $\pm$ 1.58 ^{ab}	2.90 $\pm$ 0.80 ^a	3.60 $\pm$ 1.50 ^{bc}	3.94 $\pm$ 1.40 ^c	3.11 $\pm$ 1.35 ^{ab}	3.34 $\pm$ 0.80 ^{ab}	P<0.01

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. Vit-C; PPR aşısı ile birlikte Vitamin C uygulanan grup, Vit-D; PPR aşısı ile birlikte Vitamin D uygulanan grup, LMS: PPR aşısı ile birlikte levamizol uygulanan grup iPPVO; PPR aşısı ile birlikte İnaktif Parapoxvirus ovis uygulanan grup, CCL; PPR aşısı ile birlikte Corynebacterium cutis lizati uygulanan grup, Kontrol; sadece PPR aşısı uygulanan grup

4.3. İmmunolojik Bulgular

4.3.1. IgG Bulguları

Grupların ortalama IgG değerleri, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.6’ da grupların ortalama IgG değerleri şekil 4.5’ de gösterildi.

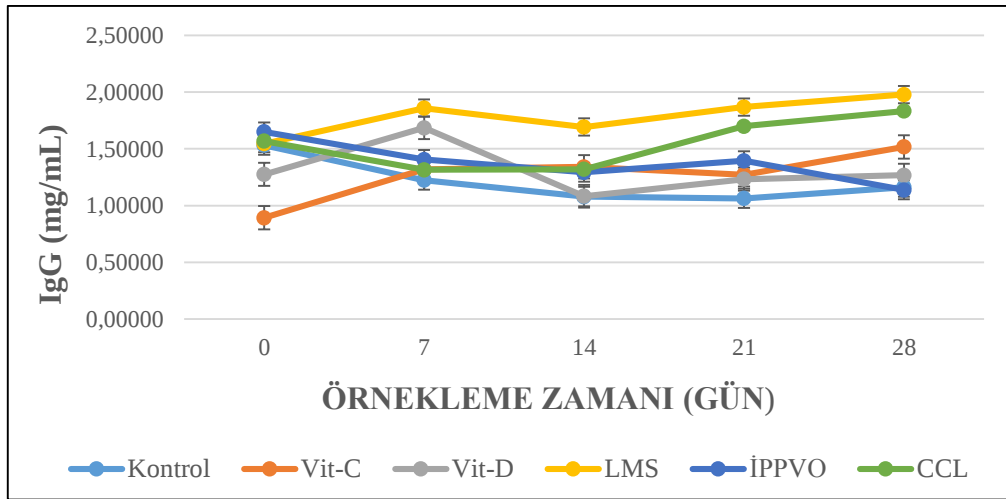
Kontrol grubu IgG değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 0. gün değerine göre (1.53±0.31) 7. (1.22±0.37), 14. (1.07±0.33), 21. (1.06±0.62) ve 28. (1.16±0.36) gün değerlerinde azalış belirlendi, ancak bu azalışlar anlamlı bulunmadı ($P>0.05$).

Vitamin C grubunda IgG değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 0. gün değerine göre (0.89±0.20) 7. (1.31±0.68), 14. (1.34±0.49), 21. (1.27±0.38) ve 28. (1.51±0.57) gün değerlerinde artış şekillendi, ancak bu artışlar anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Yedinci (1.31±0.68) güne göre 14. (1.34±0.49) ve 21. (1.27±0.38) günlerde anlamlı bir farklılık şekillenmedi ($P>0.05$), 28. (1.51±0.57) gün değerinde ise hafif bir artış oluştu fakat bu artışta anlamlı bir farklılık şekillenmedi ($P>0.05$). Ondördüncü (1.34±0.49) gün değerine göre 21. (1.27±0.38) ve 28. (1.51±0.57) günlerde anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($P>0.05$). Yirmibirinci (1.27±0.38) gün değeriyle karşılaştırıldığında 28. (1.51±0.57) günde hafif bir artış elde edildi, ancak bu artış anlamlı görülmedi ($P>0.05$).

Vitamin D grubunda IgG değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 0. gün değerine göre (1.27±0.15) 7. (1.68±0.24) gün değerinde artış belirlendi ve bu artış anlamlı bulundu ($P<0.01$). Sıfırncı (1.27±0.15) gün değerine göre 14. (1.08±0.21), 21. (1.23±0.23) ve 28. (1.26±0.42) gün değerlerinde anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($P>0.05$). Yedinci (1.68±0.24) gün değerine göre 14. (1.08±0.21), 21. (1.23±0.23) ve 28. (1.26±0.42) gün değerlerinde azalış şekillendi ve bu azalış anlamlı bulundu ($P<0.01$). Ondördüncü (1.08±0.21) gün değerine göre 21. (1.23±0.23) ve 28. (1.26±0.42) günlerde

anlamli bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$). Aynı şekilde 21. (1.23 ± 0.23) gün değerine göre 28. (1.26 ± 0.42) gün değerinde anlamlı bir farklılık şekillenmedi ($P>0.05$)

Levamisol grubunda IgG değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 0. gün değerine göre (1.54 ± 0.34) 7. (1.85 ± 1.31) gün değerinde artış belirlendi, ancak bu artış anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Sıfırinci (1.54 ± 0.34) gün değerine göre 14. (1.69 ± 1.22) gün değerinde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$), 21. (1.86 ± 1.39) ve 28. (1.97 ± 1.55) gün değerlerinde ise anlamlı olmayan ($P>0.05$) bir artış şekillendi. Yedinci (1.85 ± 1.31) gün değeriyle karşılaştırıldığında 14. (1.69 ± 1.22), 21. (1.86 ± 1.39) ve 28. (1.97 ± 1.55) gün değerlerinde anlamlı farklılık şekillenmedi ($P>0.05$). Ondördüncü (1.69 ± 1.22) güne göre 21. (1.86 ± 1.39) günde anlamlı bir farklılık oluşmazken ($P>0.05$), 28. (1.97 ± 1.55) günde ise anlamlı olmayan ($P>0.05$) hafif bir artış şekillendi. Yirmibirinci (1.86 ± 1.39) gün değeriyle karşılaştırıldığında 28. (1.97 ± 1.55) günde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$).



Şekil 4.5. Grupların ortalama IgG değerleri.

İnaktif Parapoxvirus ovis grubunda IgG değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 0. gün değerine göre (1.64 ± 0.66) 7. (1.40 ± 0.43) gün değerinde hafif bir azalış, 14. (1.29 ± 0.49) günde ise azalış görüldü, 21. (1.39 ± 0.35) günde hafif bir azalma ve 28.

(1.13±0.36) gün değerinde ise azalma belirlendi, ancak bu azalışlar anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Yedinci (1.40±0.43) gün değeriyle karşılaştırıldığında 14. (1.29±0.49), 21. (1.39±0.35) gün değerlerinde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$), ancak 28. (1.13±0.36) gün değerinde ise hafif bir azalma şekillendi fakat bu azalış anlamlı bir farklılık oluşturmadi ($P>0.05$). Ondördüncü (1.29±0.49) güne göre 21. (1.39±0.35) ve 28. (1.13±0.36) günlerde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$). Yirmibirinci (1.39±0.35) güne göre 28. (1.13±0.36) günde hafif bir düşme kaydedildi, ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0.05$).

Corynebacterium cutis lizati grubunda IgG değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 0. gün değerine göre (1.56±0.97) 7. (1.31±0.27) ve 14. (1.31±0.65) gün değerlerinde hafif bir azalış elde edildiği, ancak bu azalışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Sıfırinci (1.56±0.97) güne göre 21. (1.69±1.16) gün değerinde anlamlı bir farklılığın olmadığı ($P>0.05$), 28. (1.83±1.01) gün değerinde ise bir fark olmadığı ($P>0.05$) ancak rakamsal olarak hafif bir artışın şekillendiği belirlendi. Yedinci (1.31±0.27) güne göre 14. (1.31±0.65) günde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$). Yedinci (1.31±0.27) güne göre 21. (1.69±1.16) ve 28. (1.83±1.01) günlerde anlamlı olmayan ($P>0.05$) bir artış görüldü. Ondördüncü (1.31±0.65) güne göre 21. (1.69±1.16) ve 28. (1.83±1.01) günlerde artış şekillendi, ancak bu artış anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Yirmibirinci (1.69±1.16) gün değerine göre 28. (1.83±1.01) günde anlamlı bir farklılık şekillenmedi ($P>0.05$).

Immunglobulin G düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında; Vit-C (0.89±0.20) grubunun 0. gün değeri kontrol grubunun 0. gün değerine göre (1.53±0.31) azaldığı ve bu azalışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) bulundu. Vit-D (1.27±0.15) grubunun 0. gün değeri kontrol grubunun 0. gün değerine göre (1.53±0.31) hafif düzeyde azaldığı, ancak bu azalışın anlamlı olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. LMS (1.54±0.34), iPPVO (1.64±0.66),

CCL (1.56 ± 0.97) gruplarının 0. gün değerleriyle kontrol grubunun 0. gün değeri (1.53 ± 0.31) arasında hem rakamsal hem de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P > 0.05$). Vit-C (1.31 ± 0.68), iPPVO (1.40 ± 0.43) ve CCL (1.31 ± 0.27) gruplarının 7. gün değeriyle kontrol grubunun 7. gün değeri (1.22 ± 0.37) arasında hem rakamsal hemde istatistiksel olarak bir fark olmadığı belirlendi ($P > 0.05$). Vit-D (1.68 ± 0.24) ve LMS (1.85 ± 1.31) grubunun 7. gün değeri kontrol grubunun 7. gün değerine (1.22 ± 0.37) göre arttığı, ancak bu artışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) görüldü. Vit-C (1.34 ± 0.49), iPPVO (1.29 ± 0.49), CCL (1.31 ± 0.65) gruplarının 14. gün değeri kontrol grubunun 14. gün değerine göre (1.07 ± 0.33) hafif düzeyde arttığı, bu artışın anlamlı olmadığı belirlendi ($P > 0.05$). Vit-D (1.08 ± 0.21) grubunun 14. gün değeriyle kontrol grubunun 14. gün değeri (1.07 ± 0.33) arasında hem sayısal hemde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P > 0.05$). LMS (1.69 ± 1.22) grubunun 14. gün değeri kontrol grubunun 14. gün değerine (1.07 ± 0.33) göre arttığı, bu artışında anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) tespit edildi. Vit-C (1.27 ± 0.38) grubunun 21. gün değeri kontrol grubunun 21. gün değerine göre (1.06 ± 0.62) hafif düzeyde yükseldiği, ancak bu yükselişin anlamlı olmadığı belirlendi ($P > 0.05$). Vit-D (1.23 ± 0.23) grubunun 21. gün değeriyle kontrol grubunun 21. gün değeri (1.06 ± 0.62) arasında hem rakamsal hemde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P > 0.05$). LMS (1.86 ± 1.39), iPPVO (1.39 ± 0.35) ve CCL (1.69 ± 1.16) grubunun 21. gün değeri kontrol grubunun 21. gün değerine göre (1.06 ± 0.62) arttığı, ancak bu artışın farklılık oluşturmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. Vit-C (1.51 ± 0.57), LMS (1.97 ± 1.55), CCL (1.83 ± 1.01) grubunun 28. gün değeri kontrol grubunun 28. gün değerine göre (1.16 ± 0.36) arttığı, ancak bu artışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. Vit-D (1.26 ± 0.42) ve iPPVO (1.13 ± 0.36) grubunun 28. gün değeriyle kontrol grubunun 28. gün değeri (1.16 ± 0.36) arasında hem rakamsal hemde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olmadığı ($P > 0.05$) tespit edildi.

İmmunglobulin G için grup bazlı genel değerlendirmede, PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grupta IgG düzeyinin (1.79 ± 1.18), kontrol grubu (1.21 ± 0.43), Vit-C grubu (1.27 ± 0.51), Vit-D grubu (1.31 ± 0.33) ve iPPVO grubuna (1.38 ± 0.48) göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek ($P < 0.01$), CCL grubuna göre (1.55 ± 0.85) ise istatistiksel olarak önemli olmasa da ($P > 0.05$) sayısal olarak daha yüksek olduğu belirlendi.



Tablo 4.6. Grupların ortalama IgG değerleri, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları.

Gruplar								
Parametre	Gün	Vit-C $\bar{X} \pm SD$	Vit-D $\bar{X} \pm SD$	LMS $\bar{X} \pm SD$	iPPVO $\bar{X} \pm SD$	CCL $\bar{X} \pm SD$	Kontrol $\bar{X} \pm SD$	P
IgG (mg/mL)	0	0.89±0.20	1.27±0.15 ^A	1.54±0.34	1.64±0.66	1.56±0.97	1.53±0.31	>0.05
	7	1.31±0.68	1.68±0.24 ^B	1.85±1.31	1.40±0.43	1.31±0.27	1.22±0.37	>0.05
	14	1.34±0.49	1.08±0.21 ^A	1.69±1.22	1.29±0.49	1.31±0.65	1.07±0.33	>0.05
	21	1.27±0.38	1.23±0.23 ^A	1.86±1.39	1.39±0.35	1.69±1.16	1.06±0.62	>0.05
	28	1.51±0.57	1.26±0.42 ^A	1.97±1.55	1.13±0.36	1.83±1.01	1.16±0.36	>0.05
P		>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
Grup Bazlı Genel Değerlendirme		1.27±0.51 ^a	1.31±0.33 ^a	1.79±1.18 ^b	1.38±0.48 ^a	1.55±0.85 ^{ab}	1.21±0.43 ^a	P<0.01

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. Vit-C; PPR aşısı ile birlikte Vitamin C uygulanan grup, Vit-D; PPR aşısı ile birlikte Vitamin D uygulanan grup, LMS: PPR aşısı ile birlikte levamizol uygulanan grup iPPVO; PPR aşısı ile birlikte İnaktif Parapoxvirus ovis uygulanan grup, CCL; PPR aşısı ile birlikte Corynebacterium cutis lizati uygulanan grup, Kontrol; sadece PPR aşısı uygulanan grup

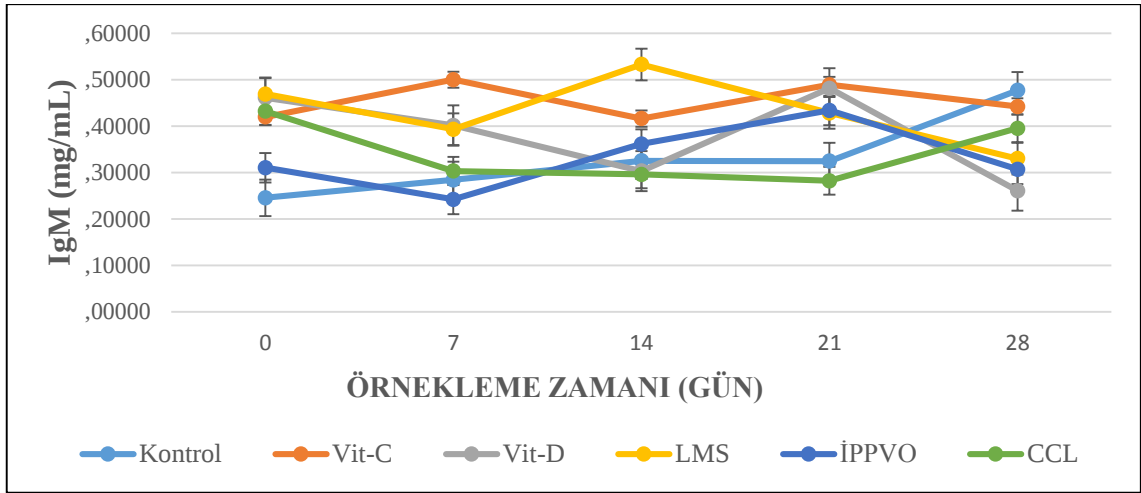
4.3.2. IgM Bulguları

Grupların ortalama IgM değerleri, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.7’ de grupların ortalama IgM değerleri şekil 4.6’ da gösterildi.

Kontrol grubu IgM değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 0. gün (0.24 ± 0.06) değeriyle 7. (0.28 ± 0.11), 14. (0.32 ± 0.15), 21. (0.32 ± 0.10) günler arasında hem rakamsal hemde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$). Sıfırncı (0.24 ± 0.06) gün değerine göre 28. (0.47 ± 0.43) gün değerinde hafif bir artış tespit edildi, ancak bu artış anlamlı bulunmadı ($P>0.05$).

Vitamin C grubunda IgM değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 0. (0.42 ± 0.09), 7. (0.50 ± 0.13), 14. (0.41 ± 0.15), 21. (0.48 ± 0.21) ve 28. (0.44 ± 0.13) günler arasında hem rakamsal hemde istatistiksel açıdan bir farklılığın olmadığı ($P>0.05$) belirlendi.

Vitamin D grubunda IgM değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 0. gün değeriyle (0.46 ± 0.20) 7. (0.40 ± 0.14), 14. (0.30 ± 0.09), 21. (0.48 ± 0.44) gün değerlerinde anlamlı bir farklılık şekillenmedi ($P>0.05$). Sıfırncı (0.46 ± 0.20) gün değerine göre 28. (0.26 ± 0.07) gün değerinde ise anlamlı olmayan ($P>0.05$) bir azalış belirlendi. Yedinci (0.40 ± 0.14) gün değerine göre 14. (0.30 ± 0.09), 21. (0.48 ± 0.44) ve 28. (0.26 ± 0.07) gün değerlerinde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$). Aynı şekilde 14. (0.30 ± 0.09) gün değerine göre 21. (0.48 ± 0.44) ve 28. (0.26 ± 0.07) gün değerlerinde anlamlı bir farklılık şekillenmedi ($P>0.05$). Yirmibirinci (0.48 ± 0.44) gün değerine göre 28. (0.26 ± 0.07) gün değerinde anlamlı olmayan ($P>0.05$) hafif bir azalış görüldü.



Şekil 4.6. Grupların ortalama IgM değerleri.

Levamisol grubunda IgM değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 0. gün (0.46 ± 0.26), 7. (0.39 ± 0.06), 14. (0.53 ± 0.29), 21. (0.42 ± 0.06) ve 28. (0.33 ± 0.07) gün değerleri arasında sadece 14. (0.53 ± 0.29) gün değerine göre 28. (0.33 ± 0.07) gün değerinde hafif bir azalış şekillendiği, ancak bu azalışında istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. Diğer günler arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmadı ($P > 0.05$).

İnaktif Parapoxvirüs ovis grubunda IgM değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 0. gün (0.31 ± 0.08), 7. (0.24 ± 0.03), 14. (0.36 ± 0.09), 21. (0.43 ± 0.24) ve 28. (0.30 ± 0.10) gün değerleri arasında anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P > 0.05$).

Corynebacterium cutis lizati grubunda IgM değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 0. gün (0.43 ± 0.31), 7. (0.30 ± 0.05), 14. (0.29 ± 0.09), 21. (0.28 ± 0.07) ve 28. (0.39 ± 0.23) gün değerleri arasında anlamlı bir farklılık şekillenmedi ($P > 0.05$).

İmmünglobulin M düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında; LMS (0.46 ± 0.26) ve Vit-D (0.46 ± 0.20) grubunun 0. gün değeri kontrol grubunun 0. gün değerine göre (0.24 ± 0.06) hafif düzeyde arttığı ve bu artışın anlamlı olmadığı ($P > 0.05$) bulundu. Diğer grupların 0. gün değerleri arasında anlamlı bir farklılık şekillenmeyip, sadece sayısal

olarak çok az düzeyde farklılıkların olduğu belirlendi. Vit-C grubunun 7. gün IgM değerinin (0.50 ± 0.13), kontrol grubu (0.28 ± 0.11), CCL grubu (0.30 ± 0.05) ve iPPVO grubu (0.24 ± 0.03) 7. gün değerlerinden daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak önemli olduğu ($P < 0.01$), Vit-D (0.40 ± 0.14) ile LMS (0.39 ± 0.06) grubu 7. gün değerlerinden ise istatistiksel olarak önemli olmasa da ($P > 0.05$) sayısal olarak çok az da olsa yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca Vit-D (0.40 ± 0.14) ile LMS (0.39 ± 0.06) grubu 7. gün IgM değerleri arasında hem sayısal hem de istatistiksel olarak bir fark yokken ($P > 0.05$), Vit-D (0.40 ± 0.14) ve LMS grubu (0.39 ± 0.06) 7. gün değerlerinin iPPVO (0.24 ± 0.03) ve kontrol grubu (0.28 ± 0.11) 7. gün değerinden çok az da olsa yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak önemli olduğu ($P < 0.01$) belirlendi. Hem Vit-D (0.40 ± 0.14) hem de LMS grubu (0.39 ± 0.06) IgM 7. gün değerleriyle CCL grubunun (0.30 ± 0.05) 7. gün değeri arasında hem sayısal olarak hemde istatistiksel olarak bir fark olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. Vit-C (0.41 ± 0.15), Vit-D (0.30 ± 0.09), LMS (0.53 ± 0.29), iPPVO (0.36 ± 0.09) ve CCL (0.29 ± 0.09) ve kontrol (0.32 ± 0.15) grubu 14. gün değerleri arasında istatistiksel bir farklılık olmadığı ($P > 0.05$) sayısal olarak ise sadece LMS grubu (0.53 ± 0.29) değerinin kontrol grubuna göre (0.32 ± 0.15) hafif bir artış gösterdiği diğer gruplar ile kontrol grubu (0.32 ± 0.15) arasında ise sayısal artışın olmadığı belirlendi. Vit-C (0.48 ± 0.21), Vit-D (0.48 ± 0.44), LMS (0.42 ± 0.06), iPPVO (0.43 ± 0.24), CCL (0.28 ± 0.07) ve kontrol (0.32 ± 0.10) grubu 21. gün değerleri arasında istatistiksel bir farkın olmadığı ($P > 0.05$) ve sayısal olarakta deneme grubu değerleri ile kontrol grubu değeri (0.32 ± 0.10) arasında da sayısal olarak bir farklılığın oluşmadığı belirlendi. Vit-C (0.44 ± 0.13), Vit-D (0.26 ± 0.07), LMS (0.33 ± 0.07), iPPVO (0.30 ± 0.10), CCL (0.39 ± 0.23) ve kontrol (0.47 ± 0.43) grubu 28. gün değerleri arasında istatistiksel bir farkın olmadığı ($P > 0.05$), sayısal olarak ise sadece Vit-D grubu değerinin (0.26 ± 0.07) kontrol grubu değerine (0.47 ± 0.43) göre sayısal olarak hafif bir düzeyde düştüğü görüldü.

İmmunglobulin M için grup bazlı genel değerlendirmede, PPR aşısı ile birlikte Vit-C uygulanan grupta IgM düzeyinin (0.45 ± 0.15), kontrol grubu (0.33 ± 0.22), CCL grubu (0.34 ± 0.19) ve iPPVO grubuna (0.33 ± 0.14) göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek ($P < 0.05$) olduğu, LMS (0.43 ± 0.18) ve Vit-D grubuna göre (0.38 ± 0.24) ise hem sayısal olarak hem de istatistiksel olarak önemli olmadığı ($P > 0.05$) belirlendi. Yine LMS (0.43 ± 0.18) grubu IgM düzeyinin kontrol (0.33 ± 0.22), CCL (0.34 ± 0.19) ve iPPVO (0.33 ± 0.14) gruplarından istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek ($P < 0.05$) olduğu belirlendi.



Tablo 4.7. Grupların ortalama IgM değerleri, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları.

Gruplar								
Parametre	Gün	Vit-C $\bar{X} \pm SD$	Vit-D $\bar{X} \pm SD$	LMS $\bar{X} \pm SD$	iPPVO $\bar{X} \pm SD$	CCL $\bar{X} \pm SD$	Kontrol $\bar{X} \pm SD$	P
IgM (mg/mL)	0	0.42±0.09	0.46±0.20	0.46±0.26	0.31±0.08	0.43±0.31	0.24±0.06	>0.05
	7	0.50±0.13 ^c	0.40±0.14 ^{bc}	0.39±0.06 ^{bc}	0.24±0.03 ^a	0.30±0.05 ^{ab}	0.28±0.11 ^a	<0.01
	14	0.41±0.15	0.30±0.09	0.53±0.29	0.36±0.09	0.29±0.09	0.32±0.15	>0.05
	21	0.48±0.21	0.48±0.44	0.42±0.06	0.43±0.24	0.28±0.07	0.32±0.10	>0.05
	28	0.44±0.13	0.26±0.07	0.33±0.07	0.30±0.10	0.39±0.2	0.47±0.43	>0.05
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
Grup Bazlı Genel Değerlendirme		0.45±0.15 ^b	0.38±0.24 ^{ab}	0.43±0.18 ^b	0.33±0.14 ^a	0.34±0.19 ^a	0.33±0.22 ^a	P<0.05

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. Vit-C; PPR aşısı ile birlikte Vitamin C uygulanan grup, Vit-D; PPR aşısı ile birlikte Vitamin D uygulanan grup, LMS: PPR aşısı ile birlikte levamizol uygulanan grup iPPVO; PPR aşısı ile birlikte İnaktif Parapoxvirus ovis uygulanan grup, CCL; PPR aşısı ile birlikte Corynebacterium cutis lizati uygulanan grup, Kontrol; sadece PPR aşısı uygulanan grup

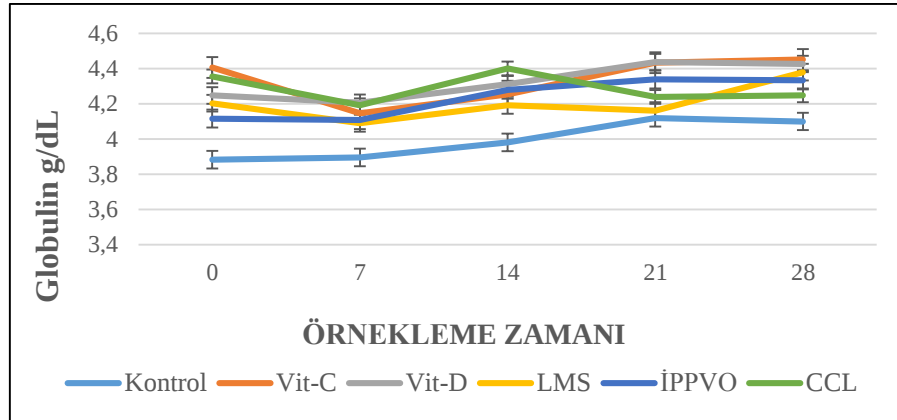
4.4. Biyokimyasal Bulgular

4.4.1. Globulin Bulguları

Grupların ortalama globulin değerleri, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 4.8’ de grupların ortalama globulin değerleri şekil 4.7’ de gösterildi.

Kontrol grubu globulin değerleri günler arası karşılaştırıldığında 0. güne göre (3.88 ± 0.36) 7. (3.90 ± 0.30) gün ve 14. (3.98 ± 0.34) gün değerinde anlamlı bir farklılık şekillenmedi ($P > 0.05$). Sıfırıncı güne göre (3.88 ± 0.36) 21. (4.12 ± 0.34) ve 28. (4.10 ± 0.35) gün değerinde rakamsal olarak hafif bir artış görüldü, bu artışta anlamlı bulunmadı ($P > 0.05$).

Vitamin C grubunda globulin değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 0. gün değerine göre (4.40 ± 0.39) 7. (4.14 ± 0.26) gün değerinde hafif bir düşüş şekillendi, bu düşüş ise anlamlı bulunmadı ($P > 0.05$). Sıfırıncı (4.40 ± 0.39) gün değerine göre 14. (4.25 ± 0.50), 21. (4.43 ± 0.72) ve 28. (4.45 ± 0.79) gün değerlerinde bir anlamlılık oluşmadı ($P > 0.05$). Yedinci (4.14 ± 0.26) gün değerine göre 14. (4.25 ± 0.50) günde anlamlı bir farklılık şekillenmedi ($P > 0.05$), 21. (4.43 ± 0.72) günde anlamlı olmayan ($P > 0.05$) hafif bir artış oluştu. Yedinci (4.14 ± 0.26) gün değerine göre 28. (4.45 ± 0.79) gün değerinde anlamlı olmayan ($P > 0.05$) artış şekillendi. Ondördüncü (4.25 ± 0.50) gün değerine göre 21. (4.43 ± 0.72) gün değerinde anlamlı bir farklılık şekillenmezken ($P > 0.05$), 28. (4.45 ± 0.79) günde ise anlamlı olmayan ($P > 0.05$) hafif bir artış belirlendi. Yirmibirinci (4.43 ± 0.72) gün değerine göre 28. (4.45 ± 0.79) günde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P > 0.05$).



Şekil 4.7. Grupların ortalama globulin değerleri.

Vitamin D grubunda globulin değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 0. gün değerine göre (4.25±0.44) 7. (4.21±0.48), 14. (4.31±0.47), 21. (4.44±0.55) ve 28. (4.43±0.51) gün değerlerinde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$). Yedinci (4.21±0.48) gün değerine göre 14. (4.31±0.47) gün değerinde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$), 21. (4.44±0.55) ve 28. (4.43±0.51) gün değerlerinde ise anlamlı olmayan ($P>0.05$) hafif bir artış oluştu. Ondördüncü (4.31±0.47) güne göre 21. (4.44±0.55) ve 28. (4.43±0.51) gün değerlerinde bir farklılık şekillenmedi ($P>0.05$), aynı şekilde 21. (4.44±0.55) gün değerine göre de 28. (4.43±0.51) gün değerinde anlamlı farklılık görülmedi ($P>0.05$).

Levamisol grubunda globulin değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 0. gün değerine göre (4.20±0.55) 7. (4.09±0.53), 14. (4.19±0.44), 21. (4.16±0.56) ve 28. (4.38±0.51) gün değerlerinde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$). Yedinci (4.09±0.53) gün değerine göre 14. (4.19±0.44) ve 21. (4.16±0.56) gün değerlerinde anlamlı farklılık oluşmazken ($P>0.05$), 28. (4.38±0.51) gün değerinde anlamlı olmayan ($P>0.05$) hafif bir artış şekillendi. Ondördüncü (4.19±0.44) gün değerine göre 21. (4.16±0.56) ve 28. (4.38±0.51) gün değerlerinde anlamlı farklılık oluşmadı ($P>0.05$).

Yirmibirinci (4.16 ± 0.56) gün değerine göre 28. (4.38 ± 0.51) günde anlamlı olmayan ($P > 0.05$) hafif bir yükseliş şekillendi.

İnaktif Parapoxvirüs ovis grubunda globulin değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 0. gün değerine göre (4.11 ± 0.28) 7. (4.10 ± 0.35) ve 14. (4.28 ± 0.30) gün değerlerinde anlamlı bir farklılık oluşmazken ($P > 0.05$), 21. (4.33 ± 0.35) ve 28. (4.33 ± 0.35) gün değerlerinde anlamlı olmayan ($P > 0.05$) hafif bir artış şekillendi. Yedinci (4.10 ± 0.35) gün değerine göre 14. (4.28 ± 0.30) günde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P > 0.05$), 21. (4.33 ± 0.35) ve 28. (4.33 ± 0.35) gün değerinde anlamlı olmayan ($P > 0.05$) hafif bir artış şekillendi. Ondördüncü (4.28 ± 0.30) gün değerine göre 21. (4.33 ± 0.35) ve 28. (4.33 ± 0.35) gün değerlerinde anlamlı farklılık oluşmadı ($P > 0.05$). Yirmibirinci (4.33 ± 0.35) güne göre 28. (4.33 ± 0.35) günde de herhangi bir farklılık görülmedi ($P > 0.05$).

Corynebacterium cutis lizati grubunda globulin değerleri günler arası karşılaştırıldığında; 0. gün değerine göre (4.36 ± 0.30) 7. (4.19 ± 0.24), 14. (4.40 ± 0.27), 21. (4.24 ± 0.34) ve 28. (4.24 ± 0.30) gün değerlerinde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P > 0.05$). Yedinci (4.19 ± 0.24) güne göre 14. (4.40 ± 0.27) günde anlamlı olmayan ($P > 0.05$) hafif bir artış şekillendi, 21. (4.24 ± 0.34) ve 28. (4.24 ± 0.30) günlerde ise herhangi bir farklılık belirlenmedi ($P > 0.05$). Ondördüncü (4.40 ± 0.27) gün değerine göre 21. (4.24 ± 0.34) ve 28. (4.24 ± 0.30) gün değerlerinde anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P > 0.05$). Yirmibirinci (4.24 ± 0.34) gün değerine göre 28. (4.24 ± 0.30) gün değerinde anlamlı bir farklılık görülmedi ($P > 0.05$).

Globulin düzeyleri gruplar arası karşılaştırıldığında; Vit-C (4.40 ± 0.39), Vit-D (4.25 ± 0.44), LMS (4.20 ± 0.55), CCL (4.36 ± 0.30) gruplarının 0. gün değerleri kontrol grubunun 0. gün değerine göre (3.88 ± 0.36) sayısal olarak artış, iPPVO grubunun

(4.11±0.28) 0. gün değeri kontrol grubunun 0. gün değerine göre (3.88±0.36) ise hafif düzeyde bir artış gösterdi, ancak bu artışlar anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Vit-C (4.14±0.26) grubu 7. gün değerinin kontrol grubu 7. gün değerine göre (3.90±0.30) hafif düzeyde arttığı, Vit-D (4.21±0.48) grubu 7. gün değerinde kontrol grubu 7. gün değerine (3.90±0.30) göre arttığı görüldü, ancak bu artışların anlamlı olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. LMS (4.09±0.53) grubu 7. gün değeri kontrol grubu 7. gün değerine (3.90±0.30) göre anlamlı bir farklılık göstermedi ($P>0.05$). İPPVO (4.10±0.35) ve CCL (4.19±0.24) grubu 7. gün değeri kontrol grubu 7. gün değerine (3.90±0.30) göre hafif düzeyde artış gösterdi, bu artışlar anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Vit-C (4.25± 0.50) ve LMS (4.19±0.44) grubu 14. gün değerleri kontrol grubunun (3.98±0.34) 14. gün değerine göre hafif düzeyde artış gösterdi, bu artışların ise anlamlı olmadığı bulundu ($P>0.05$). Vit-D (4.31±0.47), iPPVO (4.28±0.30) ve CCL (4.40±0.27) gruplarının 14. gün değerleri kontrol grubunun 14. gün değerine (3.98±0.34) göre artış gösterdi, bu artışlar ise anlamlı görülmedi ($P>0.05$). Vit-C (4.43±0.72) ve Vit-D (4.44±0.55) grubu 21. gün değerleri kontrol grubu (4.12±0.34) değerine göre artış gösterdi, ancak bu artışlar anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). LMS (4.16±0.56) grubu 21. gün değeri kontrol grubu 21. gün değerine (4.12±0.34) göre anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). İPPVO (4.33±0.35) grubu 21. gün değeri kontrol grubu 21. gün değerine (4.12±0.34) göre hafif düzeyde artış gösterdi ancak bu artışta anlamlılık şekillenmedi ($P>0.05$). CCL (4.24±0.34) grubu 21. gün değeri kontrol grubu 21. gün değerine (4.12±0.34) göre anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). Vit-C (4.45±0.79) ve Vit-D (4.43±0.51) grubu 28. gün değerleri kontrol grubu (4.10±0.35) 28. gün değerine göre artış gösterdi bu artışlar anlamlı bulunmadı ($P>0.05$). LMS (4.38±0.51) ve iPPVO (4.33±0.35) grubu 28. gün değerleri kontrol grubu 28. gün değerine (4.10±0.35) göre hafif düzeyde artış gösterdi ve bu artışlarda anlamlılık belirlenmedi

($P>0.05$). CCL (4.24 ± 0.30) grubu 28. gün değeri kontrol grubu 28. gün değerine (4.10 ± 0.35) göre anlamlı bulunmadı ($P>0.05$).

Globulin için grup bazlı genel değerlendirmede, PPR aşısı ile birlikte Vit-C (4.33 ± 0.55), Vit-D (4.33 ± 0.48), LMS (4.20 ± 0.50), iPPVO (4.24 ± 0.33) ve CCL (4.29 ± 0.29) gruplarındaki globulin düzeylerinin kontrol grubuna (4.00 ± 0.33) göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu ($P<0.01$) belirlendi. Diğer gruplar arasında ise istatistiksel ve sayısal olarak anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$).



Tablo 4.8. Grupların ortalama globulin değerleri, grup içi ve arasındaki, grup bazlı istatistiksel karşılaştırmaları.

Gruplar								
Parametre	Gün	Vit-C $\bar{X} \pm SD$	Vit-D $\bar{X} \pm SD$	LMS $\bar{X} \pm SD$	iPPVO $\bar{X} \pm SD$	CCL $\bar{X} \pm SD$	Kontrol $\bar{X} \pm SD$	P
Globulin (g/dL)	0	4.40± 0.39	4.25±0.44	4.20±0.55	4.11±0.28	4.36±0.30	3.88±0.36	>0.05
	7	4.14±0.26	4.21±0.48	4.09±0.53	4.10±0.35	4.19±0.24	3.90±0.30	>0.05
	14	4.25± 0.50	4.31±0.47	4.19±0.44	4.28±0.30	4.40±0.27	3.98±0.34	>0.05
	21	4.43±0.72	4.44±0.55	4.16±0.56	4.33±0.35	4.24±0.34	4.12±0.34	>0.05
	28	4.45±0.79	4.43±0.51	4.38±0.51	4.33±0.35	4.24±0.30	4.10±0.35	>0.05
	P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
Grup Bazlı Genel Değerlendirme		4.33±0.55 ^b	4.33±0.48 ^b	4.20±0.50 ^b	4.24±0.33 ^b	4.29±0.29 ^b	4.00±0.33 ^a	P<0.01

Aynı sütundaki farklı büyük harfler, grup içerisinde günler arasındaki istatistiksel farkı göstermektedir. Aynı satırdaki farklı küçük harfler, aynı günde gruplar arasındaki ve gruplar arası genel değerlendirmedeki istatistiksel farkı göstermektedir. Vit-C; PPR aşısı ile birlikte Vitamin C uygulanan grup, Vit-D; PPR aşısı ile birlikte Vitamin D uygulanan grup, LMS: PPR aşısı ile birlikte levamizol uygulanan grup iPPVO; PPR aşısı ile birlikte İnaktif Parapoxvirus ovis uygulanan grup, CCL; PPR aşısı ile birlikte Corynebacterium cutis lizati uygulanan grup, Kontrol; sadece PPR aşısı uygulanan grup

5. TARTIŞMA

İmmun sistem, fonksiyonu yabancı maddeleri tanımlamak ve ortadan kaldırmak olan oldukça gelişmiş bir yapıya sahip biyolojik bir sistemdir. Bu işlevi yerine getirirken vücudun kendinden olanla kendinden olmayan yapılarını ayırt etmek zorundadır. İmmun sistemin bu fonksiyonu yerine getirebilmesi için ise güçlü bir öğrenme, hafıza ve tanımlama kapasitesine sahip olması gerekmektedir.³⁹⁷ İmmun sistem vücudun enflamatuvar ve doku onarım süreçlerini bir arada kapsayan bir sistemdir. Tümör oluşumları sırasında ortaya çıkan veya vücuda uygun olmayan anormal hücrelere yanıtı başlatabilir. Böylesine güçlü bir biyolojik sistem, normal vücut dokusuna yanlışlıkla zarar vermemek için bağışıklık tepkilerinin gerekli olmadığına durmasını sağlamak için dikkatli bir yönetim ve tüm düzenleyici mekanizmaları barındırması gerekmektedir.³⁹⁸

Mikroorganizmalar karşısındaki savunma ilk başta kalıtsal immunitenin aktive olmasıyla sağlanır, daha sonraki savunma ise edinilmiş immunité ile devam ettirilir. kalıtsal immunitenin başlıca bileşenleri epitel yüzeyinde üretilen epitel ve antimikrobiyel kimyasallar, fagositik hücreler (nötrofiller, makrofajlar), dentritik hücreler, doğal öldürücü hücreler, diğer doğmasal lenfoid hücreler, komplement sistem elemanları ve diğer yangısal mediatörleri içeren kan proteinleri gibi fiziksel ve kimyasal bariyerlerdir.³⁹⁹ Edinilmiş veya spesifik bağışıklık tepkileri, bir antijene önceden maruz kalmanın sonucunda elde edilir; bunlara lenfositler (T ve B lenfositler) ve antikorlar aracılık eder ve esas olarak IL-2, IL-4 ve IFN- γ gibi lenfosit türevli sitokinler tarafından düzenlenir. Edinilmiş immün sistem hücresel immunité ve humoral immunité diye iki kısma ayrılmaktadır.⁴⁰⁰ Hücresel immunité T lenfositler tarafından düzenlenir.⁴⁰¹ Humoral immunité ise B lenfositlerde üretilen sekrete edilmiş antikorlar tarafından oluşturulan immunitenin bir tipidir. Humoral immunité extraselüler patojenler karşısında spesifik etkilere sahip bir sistemdir. Salgılanan antikorlar, istilacı patojenlerin

yüzeylerindeki antijenlere bağlanarak yok edilmek üzere makrofajlara sunarlar.⁴⁰² Serum elektroforeze tabi tutulduğunda serum proteinleri 4 büyük bölüme ayrılır. Serum proteinlerinin en negatif yüklü kısmı albumindir. Serum proteinlerinin diğer 3 büyük kısmı ise alfa, beta ve gamma globulin kısımlarıdır. IgM beta globulinlerle taşınırken birçok Ig gamma globulinlerde bulunmaktadır.^{35(s.166)}

Hayvanlarda immün sistemi aktive etmek için birçok ürün kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları iPPVO, CCL, Vit-C, Vit-D, Vit-E, selenyum, çinko, ekinezya purpurea, Vit-A, LMS, β gluklanlar, çeşitli sitokinler vb. Veteriner hekimliğinde kullanılmaktadır. Sunulan çalışmada koyunlarda PPR aşısı ile birlikte Vit-C, Vit-D, LMS, iPPVO, CCL uygulamasının immün sistem üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Vitamin C antioksidan ajan olarak bilinmektedir ve hayvanlarda stres durumlarını kontrol etmede sıklıkla kullanılmaktadır.⁴⁰³ Pardue ve ark.⁴⁰⁴ belirli çevre ve fiziksel koşullar altında hayvanlar tarafından üretilen Vit-C' nin ihtiyacı karşılamak için yetersiz kalabileceğini rapor etmişlerdir. Vit-C serbest radikal zincir oluşumunu ve yayılımını sınırlandıran, önleyen ve sonuç olarak nötrofil ve lenfositleri oksidatif zarardan koruyan serbest radikal temizleyici antioksidan olarak bilinmektedir.⁴⁰⁵

Vitamin C uygulanan hayvanlarda yapılmış ve hematolojik parametrelerin değerlendirildiği çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Şöyleki; Kassab ve Mohammed⁴⁰³ koyunlara transporttan önce Vit-C uygulamasının eritrosit ve total lökosit sayılarında artışlara neden olduğunu belirlemiş, eritrosit sayılarındaki artışın nedeninin Vit-C' nin etkisiyle eritrosit osmotik kırılabilirliğindeki değişikliklerden dolayı oluşabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Seifi ve ark.⁴⁰⁶ buzaşılarda Vit-C uygulamasının hematolojik parametreler, serum biyokimyası ve büyüme performansı üzerine etkilerini araştırdıkları bir çalışmada Vit-C uygulanan buzaşılarda lenfosit ve monosit sayılarında bir azalma şekillendiğini, bu durumun ise biyolojik bir açıklamasının olmadığını ve rastgele bir etki olduğunu belirtmişlerdir. Abejide ve ark.⁴⁰⁷ su ve yem kısıtlaması yapılan koyunlarda canlı ağırlık, heyecan skoru ve hematolojik parametreler üzerine Vit-C' nin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında Vit-C uygulanan koyunlarda total lökosit ve nötrofil sayılarında herhangi bir farklılık oluşmadığını, lenfosit sayısının ise yükseldiğini belirlemişlerdir. Hesta ve ark.⁴⁰⁸ sağlıklı köpekler üzerinde Vit-C' nin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında Vit-C uygulanan köpeklerde hematolojik parametrelerde herhangi bir değişiklik olmadığını belirlemişlerdir. Zhao ve ark.⁴⁰⁹ süttten kesilen domuz yavrularında performans, demir durumu, immun fonksiyonlar üzerine Vit-C' nin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında diyet Vit-C' nin artan seviyeleriyle total lökosit, lenfosit, monosit, nötrofil sayılarında linear bir azalış olduğunu belirlemişlerdir. Egbuniwe ve ark.⁴¹⁰ sıcak ve kuru mevsim süresince betain ve Vit-C alan broiler tavuklarda davranış ve hematolojik parametrelerdeki değişimleri araştırdıkları çalışmalarında Vit-C uygulanan grupta total lökosit sayısında herhangi bir değişiklik olmadığını belirlemişlerdir. Kim ve ark.⁴¹¹ Holştein ırkı buzaşılarda yaz mevsiminde Vit-C' nin hematolojik, biyokimyasal ve kortizol profili üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında Vit-C uygulamasıyla total lökosit ve lenfosit sayılarının etkilenmediğini, nötrofil (15. günde), sayısının ise önemli olmayan düzeyde düşük olduğunu belirlemişlerdir. Wang ve ark.⁴¹² domuzlarda yaptıkları çalışmalarında Vit-C alan dişi domuzlarda yüksek lenfosit sayısı, yine Vit-C alan süttten kesim dönemindeki domuz yavrularında ise, total lökosit ve lenfosit sayılarında bir farklılık olmadığını belirlemişlerdir. Hashem ve ark.'nın⁴¹³ yaz mevsimi boyunca Rahmani koyunlarının reproduktif ve fiziksel cevabı üzerine Vit-C ve Vit-A' nın

etkilerini araştırdıkları çalışmalarında hematolojik parametreleri de değerlendirmiş, Vit-C uygulaması yapılan koyunlarda daha yüksek total lökosit sayısı elde etmişlerdir. Konwar ve ark.'nın⁴¹⁴ bufalolarda Vit-C'nin hematolojik, biyokimyasal parametreler ve hormonlar üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada Vit-C uygulanan grupta total lökosit, nötrofil ve monosit sayılarında anlamlı bir fark oluşmadığını belirlemişlerdir. Yine aynı çalışmada lenfosit sayıları Vit-C uygulanan gruplarda kontrol grubundan daha yüksek olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki lenfosit sayısının düşükluğünün sebebi ise Hangalapura ve ark.'nın⁴¹⁵ glikokortikoidlerin yüksek seviyesi nedeniyle IL-2 sekresyonunun ve lenfosit proliferasyonunun azalması ve aynı zamanda lenfositlerin apoptozise duyarlılığının artmasından dolayı sirkülasyondaki lenfosit değerlerinin azalması şeklindeki yorumlarına dayandırılmıştır.

Sunulan alışmada PPR aşısı ile birlikte Vit-C uygulanan grupta hematolojik parametrelerde grup içi günler arası karşılaştırmada ve PPR aşısıyla birlikte Vit-C uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubunun günler arası karşılaştırılmasında total lökosit ve lenfosit sayılarında istatistiksel olarak önemli olmayan ($P>0.05$) ancak sayısal olarak artış ve azalışların şekillendiği, PPR aşısı ile birlikte Vit-C uygulanan grupta grup içi günler arası karşılaştırmada ve PPR aşısıyla birlikte Vit-C uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubunun günler arası karşılaştırılmasında monosit sayılarında hem istatistiksel ($P>0.05$) hem de sayısal olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi. PPR aşısı ile birlikte Vit-C uygulanan grupta günler arası karşılaştırmada nötrofil sayılarında 0. gün değerine göre 21. ve 28. günlerde istatistiksel olarak anlamlı olmayan ancak sayısal olarak artışın şekillendiği ve benzer şekilde PPR aşısı ile birlikte Vit-C uygulanan grup nötrofil sayıları sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmasa da ($P>0.05$) PPR aşısı ile birlikte Vit-C uygulanan grupta sayısal olarak

daha fazla artışın şekillendiği belirlendi. Ayrıca PPR aşısı ile birlikte Vit-C uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu hematolojik verilerinin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırmasında total lökosit, lenfosit, monosit ve nötrofil sayılarında istatistiksel olarak önemli bir farklılığın olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Yine aynı grupta çalışma süresince klinik bulgulara herhangi bir anormalliğin de şekillenmediği belirlendi. Vit-C' nin immun sistemin çeşitli bileşenlerini etkilediği, bu etkilerden bazılarının lökositlerin özellikle de nötrofil, lenfosit ve fagositlerin hem üretimini⁴¹⁶ hem de fonksiyonunu⁴¹⁷ uyardığı bilinmektedir. Sunulan çalışmadan elde edilen veriler, bu bilgilerle kısmen de olsa örtüşse de, genel olarak bağışıklık sistemini güçlendirdiği bilinen Vit-C' nin immun sistemin hematolojik bileşenleri üzerine etkilerinin incelendiği ve yukarıda detayları verilmiş çalışmalarda elde edilmiş sonuçlar oldukça farklılık göstermektedir. Farklı sonuçların ortaya çıkışının muhtemel nedenlerinin ise Vit-C' nin farmakokinetiği ile uygulama yapılan canlının gereksinimlerinin anlaşılabilmesi ve konu ile ilgili yapılmış çalışmaların dizaynlarının farklılığı olarak değerlendirilmiştir.

Vitamin C' nin Ig' ler üzerine etkilerinin araştırıldığı değişik çalışmalar yapılmış ve birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Seifi ve ark.⁴⁰⁶ neonatal buzağların hematoloji, serum biyokimyası ve büyüme performansı üzerine Vit-C' nin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında Vit-C' nin Ig konsantrasyonu üzerine önemli bir etkisinin olmadığını ve çalışmada kullanılan buzağların immun sistemlerinde Vit-C' nin etkisinin değişken olduğunu belirtmişlerdir. Blair ve Cummins kolostrumdan mahrum bırakılan ve soğuk kış ayları boyunca metal barınaklarda sınırlı bir şekilde tutulan buzağlarda Vit-C' nin oral yolla uygulanmasının IgG konsantrasyonunda artışa neden olduğunu göstermişlerdir.²³¹ Cummins ve Brunner metal barınaklarda bakılan buzağlarda plazma Vit-C artışıyla plazma IgG seviyelerinin arttığını fakat küçük kafeslerde bakılan

buzagaşlarda artan Vit-C seviyesinin aksine IgG seviyelerinin azaldığını rapor etmişlerdir.²⁵⁶ Wang ve ark.'nın⁴¹⁸ ördek yavrularında antioksidan durum ve büyüme performansı üzerine Vit-C'nin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında yeme 400 mg/kg veya 800 mg/kg Vit-C ilavesiyle IgM ve IgA düzeylerinin önemli ölçüde arttığını belirlemişlerdir. IgG düzeyinin ise 150-800 mg/kg Vit-C takviyesi ile arttığı ifade edilmiştir. Hesta ve ark.⁴⁰⁸ sağlıklı köpeklerde Vit-C'nin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında serum IgA ve IgG üzerine hiçbir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Tyler ve ark.⁴¹⁹ Holstein ırkı sığırlarda transporttan sonra askorbil 2 fosfatın immun fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında askorbil 2 fosfat alan ve almayan gruplarda IgG düzeylerinin normal sınırlar içerisinde olduğunu bildirmişlerdir. Kennes ve ark.⁴²⁰ Vit-C uygulamasının 70 yaş üstü insanlarda IgG ve IgM düzeyleri üzerine hiçbir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Wang ve ark.⁴¹² domuzlar üzerinde yaptıkları bir araştırmada Vit-C uygulanan domuzlarda yüksek total protein, albumin, IgG ve lenfosit sayısı elde edildiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada Vit-C alan domuzların yavruları almayanların yavrularından daha yüksek IgG konsantrasyonuna sahip oldukları belirtilmiştir. Kobaylarda yapılmış çalışmalarda intraperitoneal Vit-C uygulamalarının izole periferik kan lökositlerinin mitotik aktivitesinde artışa ve aşılama süresince humoral antikor artışına neden olduğu belirlenmiştir.⁴²¹⁻⁴²³ İnsanlarda yapılmış bir çalışmada Vit-C uygulaması ile serum antikor seviyeleri (IgA, IgG ve IgM) arasında pozitif bir etkileşim olduğu belirtilirken⁴²⁴ yine insanlarda yapılmış başka bir çalışmada ise bir ilişki olmadığı belirtilmiştir.⁴²⁵

Sunulan çalışmada PPR aşısı ile birlikte Vit-C uygulanan grupta IgG değerleri grup içi günler arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli olmasa da ($P>0.05$) sayısal olarak genel bir artışın şekillendiğı belirlendi. PPR aşısı ile Vit-C uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu verileri günler arası karşılaştırıldığında ise

PPR aşısı ile Vit-C uygulanan grupta 0. gün değerleri haricinde diğer günlerde istatistiksel olarak önemli olmasa da ($P>0.05$) sayısal bir artışın şekillendiği belirlendi. IgG değerleri ile benzer şekilde bu çalışmadaki IgM değerleri yönüyle PPR aşısı ile birlikte Vit-C uygulanan grupta grup içi günler arasındaki karşılaştırmada 14. gün haricindeki diğer günlerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($P>0.05$) sayısal olarak bir artışın şekillendiği belirlendi. PPR aşısıyla birlikte Vit-C uygulanan grup ile sadece PPR aşısının uygulandığı kontrol grubu IgM değerleri günler arası karşılaştırıldığında ise 28. gün haricinde diğer günlerde istatistiksel olarak önemli olmasa da ($P>0.05$) PPR aşısıyla birlikte Vit-C uygulanan grup değerlerinin sayısal olarak daha yüksek ve hatta bu yüksekliğin 7. günde istatistiksel olarak önemli olduğu ($P<0.01$) belirlendi. Ayrıca PPR aşısı ile birlikte Vit-C uygulanan grupta globulin değerleri grup içi günler arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($P>0.05$) sayısal olarak genel bir artışın şekillendiği (7. ve 14. gün hariç) belirlendi. PPR aşısı ile birlikte Vit-C uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu globulin verileri günler arası karşılaştırıldığında ise PPR aşısı ile birlikte Vit-C uygulanan grupta tüm günlerde istatistiksel olarak önemli olmasa da ($P>0.05$) sayısal bir artışın şekillendiği belirlendi. Ayrıca PPR aşısı ile birlikte Vit-C uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu Ig verilerinin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırmasında IgG değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir fark yokken ($P>0.05$), IgM değerlerinde ise istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu ($P<0.05$) belirlendi. Sunulan çalışmada Vit-C uygulanan grupta Ig'lerden elde edilen veriler, literatür bildirimlerinde de^{423, 426} belirtildiği gibi Vit-C uygulamasının humoral immun sistemi uyardığı, bu etkisini ise Huijskens ve ark.⁴²⁷ ve Tanaka ve ark.'nın⁴²⁸ belirttiği gibi lenfosit proliferasyonunu artırarak ve/veya olgunlaşmamış lenfositlerin olgunlaşması ile farklılaşmasını artırıp antikor üretimini de artırarak gerçekleştirmiş olması muhtemeldir.

Vitamin D' nin çeşitli hücre tiplerinde immunmodülatör aktivite gösterdiği belirtilmiştir.⁴²⁹ Bağışıklık aktivasyonunun, çeşitli *in vitro* ve *in vivo* deneylerde lökositlerde Vit-D üretimine ve de Vit-D reseptörlerinin artışına neden olduğu bildirilmektedir.²⁷² Kan serumunda 25 hidroksivitamin D₃ konsantrasyonunda azalma ile görülen Vit-D eksikliğinde enfeksiyonlara karşı direncin azaldığı uzun zamandan beri bilinmektedir.⁴³⁰ Vit-D' nin mikrobiyal öldürmeyi teşvik ederek, sitokin üretimini düzenleyerek, hücre farklılaşmasını ve daha birçok fonksiyonu etkileyerek immun cevabın mücadelesini veya enfeksiyonlar karşısında immun cevabı ayarladığı bilinmektedir.⁴³¹ 1,25 dihidroksivitamin D₃' ün başlıca fonksiyonu kalsiyum hemostazisini sürdürmek olmasına rağmen²⁸⁶, 1,25 dihidroksivitamin D₃ T ve B lenfositleri ve ayrıca makrofaj cevabını ayarlama özelliğinde olan doğal bir immunmodülatördür.^{287, 288} 1,25 dihidroksivitamin D₃' ün antiproliferatif bir özelliği olduğu, IFN- γ , IL-2 üretimini inhibe ettiği, IL-4, IL-5 ve IL-10 üretimini artırdığı ve Ig sentezini uyardığıda bildirilmiştir.^{289, 432, 433}

Vitamin D uygulanan canlılarda yapılan çalışmalarda hematolojik parametrelerde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Konowalchuk ve ark.⁴³⁴ sağlıklı domuz yavrularında yüksek 25 hidroksivitamin D konsantrasyonunda daha yüksek lökosit, granülosit ve lenfosit sayıları elde etmiş, Vit-D uygulamasının immun sistemi aktive etmesiyle lökosit parametrelerinde bu değişimin oluşabileceğini belirtmişlerdir. Fakat Rosenberg ve ark.⁴³⁵ sağlıklı domuz yavruları üzerindeki araştırmalarında Vit-D' nin total lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit sayıları üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Rong ve ark.⁴³⁶ tarafından sığırlarda yapılan bir çalışmada 1,25 dihidroksivitamin D uygulanan grubun monosit değerlerinin kontrol grubuna kıyasla biraz daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Fakat bu yükseliş istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Vitamin D₃' ün monositler üzerinde indirekt bir etkisinin olabileceği ifade edilmiştir. Aynı çalışmada total lökosit

sayısı kontrol grubuyla kıyaslandığında 1,25 dihidroksivitamin D uygulanan grupta daha yüksek bulunmuştur. Bu duruma periparturient dönemdeki sığırlarda Vit-D' nin immun fonksiyonları artırmasından dolayı oluşabileceği belirtilmiştir. Ayrıca Rong ve ark.⁴³⁶ Vitamin D₃ uygulamasının deney gruplarında nötrofil sayılarını artırdığını belirlemiş, bunun da sebebinin periparturient periyotta Vit-D düzeyi düşük olduğu zaman Vit-D uygulamasının nonspesifik immun reaksiyonları artırmasıyla oluşabileceği ileri sürülmüş, Vitamin D₃ uygulamasının nonspesifik immun reaksiyonları artırdığı sonucuna varmışlardır. Bella ve ark.⁴³⁷ diyabetik fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada Vit-D uygulamasının total lökosit ve mononükleer hücre sayısında artışa neden olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmalarının sonucunda Vit-D uygulamasının hematolojik parametreleri iyileştirebileceğini ileri sürmüşlerdir. Anyakudo ve ark.⁴³⁸ diyabetik ve sağlıklı albino ratlar üzerindeki çalışmalarında Vit-D uygulamasının total lökosit sayısı, nötrofil %, lenfosit %, monosit % değerleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Tabatabaeizadeh ve ark.⁴³⁹ insanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada yüksek doz Vit-D uygulamasının nötrofil sayılarını önemli ölçüde azalttığını belirtmişlerdir. Rashid ve Yüksek¹⁰ koyunların Ig seviyeleri üzerine çeşitli immunstimülanların etkilerini araştırdıkları çalışmalarında enterotoksemi aşısı ile birlikte Vitamin AD₃E uygulanan gruptaki koyunlarda total lökosit sayısının deneyin sonunda azaldığını, fakat bu azalışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirlemişlerdir. Aynı çalışmada enterotoksemi aşısı ile birlikte Vitamin AD₃E uygulanan grupta lenfosit, nötrofil ve monosit sayılarında istatistiksel olarak önemli bir değişiklik bulunmamıştır. Greilberger ve ark.⁴⁴⁰ fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada Vitamin D₃ uygulamasının total lökosit, lenfosit, nötrofil, monosit sayılarında önemli bir değişikliğe neden olmadığını belirlemişlerdir. Joka ve ark.⁴⁴¹ ürosepsisli hastaların prognozu üzerine Vit-D' nin etkisini araştırdıkları çalışmalarında denemenin başlangıcında Vit-D grubu ile

kontrol grubu arasında önemli bir farklılık bulunmamasına rağmen uygulamanın ardından 24., 48. ve 72. saatlerde Vit-D grubundaki hastalarda total lökosit sayısının azaldığını, kontrol grubundaki hastalarda ise halen normalden yüksek değerlerde kaldığını belirlemişler ve Vit-D' nin immun sistem düzenleyici olarak ürosepsisli hastalarda total lökosit sayısını düzenleyici etkisinin olabileceğini bildirmişlerdir. Grégoire-Pelchat ve ark.⁴⁴² orak hücre anemisi hastalığına sahip çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmalarında Vit-D seviyeleri yeterli olan çocuklarda, yetersiz olanlara göre daha düşük total lökosit, retikülosit ve nötrofil sayısı elde etmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda Vit-D ile lökosit ve nötrofil sayıları arasındaki ters orantının orak hücre anemisi hastalığında Vit-D' nin antienflamatuar özelliği sayesinde gerçekleştiğini ileri sürmüşlerdir. Wang ve ark.⁴⁴³ akut felç hastası olan bireylerde yangısal marker ve serum Vit-D arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında Vit-D seviyesinin total lökosit sayısı ve nötrofil-lenfosit oranı üzerine etkisinin olmadığını belirlemişlerdir. Titmarsh ve ark.⁴⁴⁴ hospitalize edilen kedilerde lökosit sayıları ile Vit-D arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında nötrofil olan kedileri, nötrofil değerleri referans aralığında olan kedilerle karşılaştırdıklarında daha düşük serum 25 hidroksivitamin D konsantrasyonlarına sahip olduklarını bildirmişlerdir. Ayrıca monosit ve lenfosit sayıları referans aralığının üst sınır değerinin altında ve üstünde bir değere sahip olan kediler arasında serum Vit-D değerleri karşılaştırıldığında herhangi bir farklılığın olmadığını, lökosit sayılarının yangı dışında diğer faktörler tarafından da etkilenebileceğini belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada nötrofil sayılarının hospitalizasyon ve kan alma gibi stres durumlarında adrenalin salınımına cevap olarak artabileceği de ifade edilmiştir. Titmarsh ve ark.⁴⁴⁵ kronik enteropatili köpeklerde sistemik ve gastrointestinal yangıyla Vit-D düzeyinin ilişkisini inceledikleri çalışmalarında düşük Vit-D düzeyinde yüksek nötrofil ve monosit sayısı görülürken düşük oranda lenfosit sayısı elde etmişler, düşük Vit-D düzeyi ve sistemik

yangı arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Ernst ve ark.⁴⁴⁶ hipertansif hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada Vit-D' nin hemoglobin, hematokrit, eritrosit ve total lökosit sayısı üzerine etkisinin olmadığını belirtmişlerdir.

Bu çalışmada PPR aşısı ile birlikte Vit-D uygulanan grupta total lökosit sayısı grup içi günler arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmayıp ($P>0.05$), en yüksek sayısal değer 28. günde olduğu, benzer durumun lenfosit sayılarında da elde edildiği belirlendi. Bu grupta monosit değerlerinde günler arası karşılaştırmada hem sayısal hem de istatistiksel olarak önemli bir fark oluşmayıp ($P>0.05$), nötrofil değerlerinde ise istatistiksel olarak önemli olmayan ($P>0.05$) ancak sayısal olarak az bir artış şekillendiği ve bu artışın ise 21. günde en fazla olduğu belirlendi. PPR aşısı ile birlikte Vit-D uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu verileri günler arası karşılaştırıldığında total lökosit, lenfosit, monosit ve nötrofil değerlerinde önemli bir fark olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Ayrıca PPR aşısı ile birlikte Vit-D uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu hematolojik verilerinin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırmasında total lökosit, lenfosit ve monosit sayılarının PPR aşısı ile birlikte Vit-D uygulanan grupta daha düşük olduğu ve bu düşüklüğün istatistiksel olarak önemli olduğu ($P<0.01$), nötrofil sayılarında ise istatistiksel olarak önemli bir farklılığın olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Total lökosit, lenfosit ve monosit sayılarında ortaya çıkan farkın, PPR aşısı ile birlikte Vit-D uygulanan gruptaki ilgili parametrelerin deneme öncesi değerlerinin sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu deneme öncesi değerlerinden daha düşük olmasıyla ilgili olabileceği değerlendirildi. Yine aynı grupta çalışma süresince klinik bulgularda herhangi bir anormalliğin de şekillenmediği belirlendi. Sunulan çalışmadan elde edilen veriler, Rosenberg ve ark.⁴³⁵, Ernst ve ark.⁴⁴⁶, Wang ve ark.⁴⁴³, Rashid ve Yüksek¹⁰, Greilberger ve ark.⁴⁴⁰ tarafından yapılan çalışmalara benzer şekilde Vit-D uygulamasının total lökosit,

lenfosit, monosit ve nötrofil gibi hematolojik parametreler üzerine bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Yapılan bu çalışmada Vit-D uygulanan grupta hemogram verileri incelendiğinde yukarıda detayları verilmiş çalışmalar ile benzerlik gösterdiği gibi farklılıklarda içermektedir. Bu durumun oluşma sebebinin uygulanan Vit-D' nin dozunun farklılığından, araştırmada kullanılan materyalin farklılığından ve bireysel olarak hayvanlardaki mevcut Vit-D düzeylerindeki farklılıklardan kaynaklanmış olabileceği muhtemeldir.

Vitamin D' nin Ig' ler üzerine etkilerinin araştırıldığı farklı çalışmalar yapılmış olup, birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yue ve ark.⁴⁴⁷ sağlıklı sütçü sığırların immun parametreleri ve plazma metabolizması üzerine Vit-D' nin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında lökosit sayılarının, somatik hücre sayısının, plazma ve sütteki Ig konsantrasyonunun ve ayrıca antijen uyarımlı sitokin üretiminin farklı Vit-D kaynakları tarafından değişmediği sonucuna varmışlardır. Yue ve ark.⁴⁴⁷ araştırmalarında Ig parametrelerinin değişmemesinin sebebini B lenfositlerinin çoğunun sağlıklı sığırlarda aktif olmaması nedeniyle 25 hidroksivitamin D' nin muhtemelen Ig sekresyonu üzerine etkili olmadığına dayandırmışlardır. Chen ve ark.⁴⁴⁸ tarafından systemic lupus erythematosus ve rheumatoid arthritis' li insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada 1,25 dihidroksivitamin D₃' ün B lenfosit düzeyinin ayarlanmasında önemli bir rolünün olabileceğini ve ayrıca Vit-D eksikliğinin düzeltilmesinin hem osteopeniyi düzelttiğini hem de systemic lupus erythematosus gibi otoimmun hastalıklar karşısında B lenfositlerin aşırı aktivasyonunu baskılayabileceğini belirtmişlerdir. Reinhardt ve ark.²⁸⁵ *E. coli* J5 aşısı uygulanan sığırlarda 1,25 dihidroksivitamin D uygulamasının antikor titresi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında serum IgG ve IgG₁ titrelerinin aşı ile birlikte 1,25 dihidroksivitamin D alan sığırlarda daha fazla arttığını bildirmişlerdir. 1,25 dihidroksivitamin D ile *E. coli* J5 aşısı uygulanan gruplarda IgM değerinin düşme

eğiliminde olduğunu, bu sonucun ortaya çıkma sebebinin ise 1,25 dihidroksivitamin D' nin hücre temelli immun cevapla birlikte antikor cevabını destekleyerek sitokin profilini değiştirme özelliğinden kaynaklanmış olabileceğini bildirmişlerdir. Reinhardt ve ark.²⁸⁵ çalışmalarının sonucunda 1,25 dihidroksivitamin D' nin *E. coli* J5 gibi aşılarda kullanıldığı zaman humoral immun cevabı artırmada faydalı olduğu ve aşının koruyucu etkinliğini ileri düzeyde artırabileceğini bildirmişlerdir. Rong ve ark.⁴³⁶ tarafından doğum öncesi dönemdeki sığırlarda Vitamin D₃' ün T lenfosit alttipleri ve Ig' ler üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada 1,25 dihidroksivitamin D uygulanan grupta IgM değerleri açısından periferik kan mononükleer hücrelerinde daha fazla artışın meydana geldiği belirtilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada 1,25 dihidroksivitamin D uygulanan grupta Ig seviyelerinin de yükseldiği bildirilmiştir. Bu durumun şekillenmesi Vit-D' nin hücre temelli immun cevabı inhibe ederken humoral immun sistemi aktive etmesi ve böylece olası bir şekilde Vitamin D₃' ün humoral immun sistemle ilişkisi olan IL-4 üretimini artırması, plazmositlerin üretimini ve Ig sentezini artırarak etki göstermesiyle açıklanmıştır. İnsanlarda yapılan bir çalışmada Vitamin D₃ konsantrasyonu ile serum IgG seviyeleri arasında pozitif yönde bir korelasyon elde edildiği bildirilmiştir.⁴⁴⁹ Lemire ve ark.⁴⁵⁰ yaptıkları bir çalışmada 1,25 dihidroksivitamin D' nin IgG ve IgM düzeyleri üzerine inhibitör etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir. Bu durumun ise 1,25 dihidroksivitamin D' nin Ig üreten B lenfositler ve CD4⁺ hücreler üzerindeki antiproliferatif etkilerinden dolayı olduğu ifade edilmiştir.

Bu çalışmada PPR aşısı ile birlikte Vit-D uygulanan grupta grup içi günler arası karşılaştırmada IgG' nin 7. gün değerinde çalışmanın diğer günlerine göre önemli bir artış ($P<0.01$) olduğu görüldü. Diğer günler arasında ise anlamlı bir farklılık oluşmadı ($P>0.05$). PPR aşısı ile birlikte Vit-D uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu verileri günler arası karşılaştırıldığında ise istatistiksel bir farklılık

oluşmayıp ($P>0.05$), sayısal olarak ise (0. gün haricinde) PPR aşısı ile birlikte Vit-D uygulanan grupta daha yüksek bir IgG değeri elde edildi. IgM değerlerinde ise PPR aşısı ile birlikte Vit-D uygulanan grupta grup içi günler arası karşılaştırmada istatistiksel bir farklılık oluşmayıp ($P>0.05$), sayısal olarak artış ve azalışların şekillendiği belirlendi. PPR aşısı ile birlikte Vit-D uygulanan grup ile sadece PPR aşısının uygulandığı kontrol grubu IgM değerleri günler arası karşılaştırıldığında ise PPR aşısı ile Vit-D uygulanan grupta IgM değerlerinin sayısal olarak (14.ve 28. günler haricinde) daha yüksek olduğu ve ayrıca 7. günde de bu iki grup arasında anlamlı bir farklılığın şekillendiği ($P<0.01$) görüldü. Ayrıca PPR aşısı ile birlikte Vit-D uygulanan grupta globulin değerleri grup içi günler arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmayıp ($P>0.05$), sayısal olarak çok az bir değişim olduğu belirlendi. PPR aşısı ile birlikte Vit-D uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu globulin değerleri günler arası karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık oluşmasa da ($P>0.05$) PPR aşısıyla birlikte Vit-D uygulanan grubun sayısal olarak çalışmanın tüm günlerinde sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu verilerinden daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca PPR aşısı ile birlikte Vit-D uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu Ig verilerinin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırmasında IgG ve IgM değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Sunulan çalışmada Vit-D uygulanan gruptaki IgG ve IgM değerlerindeki değişimin nedeninin Rashid ve Yüksek' in¹⁰ belirttiği gibi hücresel immun sistemden ziyade humoral immun sistemin aktive olmasıyla şekillenebileceği düşünülmüştür.

Levamisol, duyarlı bağırsak parazitlerinde parasempatik ve sempatik ganglionları stimüle eden antihelmintik bir ilaçtır. LMS aynı zamanda bir immunmodülatördür ve farklı hayvan türlerinde aşılama öncesinde 2,5 mg/kg tekrarlayan dozda kullanıldığında immunstimulan özelliği açığa çıkmaktadır.⁴⁵¹ LMS T lenfosit aktivasyonunu,

çoğalmasını ve devamlılığını artırarak T lenfosit cevabını artırdığı ve ayrıca çeşitli antijenler karşısında antikor oluşumunu uyardığı belirtilmektedir. LMS aynı zamanda dendritik hücre olgunlaşmasını, nötrofillerin kemotaktik ve hareketliliğini artırır. Monosit ve makrofajların fonksiyonlarını düzenler.^{8, 452}

Levamisol ile bağışıklık sisteminin güçlendirilmesine yönelik yapılan çalışmalarda hematolojik parametreler için farklı sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin; Undiandeye ve ark.⁶ PPR aşısı ile birlikte LMS uygulamasının immun sistem üzerine etkinliğini araştırdıkları çalışmada LMS ile birlikte aşı uygulanan grupta lenfosit ve monosit sayısının önemli bir oranda arttığını belirtmiş, lenfositlerde ortaya çıkan bu durumun LMS' nin etkisiyle lenfoid organların fonksiyonlarındaki artışın sonucu olarak ortaya çıkabileceğini ifade etmişlerdir. Bozic ve ark.³³⁶ LMS' nin hücre temelli immuniteye katılan hücrelerin aktivasyonu ve bir araya gelmesini sağlayarak domuzlarda kolibasillozis karşısında immunmodülatör özelliğini ortaya koyduğunu göstermişlerdir. Ayrıca Kumar ve ark.³³⁷ LMS uygulamasının ardından muhtemelen kemik iliği kök hücrelerinin çoğalmasına neden olan timus ve dalak gibi lenfoid organların fonksiyonlarının artması sonucu lenfositlerde bir artış gözlemlemişlerdir. Asif ve ark.⁴⁵³ LMS' nin oral olarak uygulanmasından sonra Sahiwal ırkı düvelerde total lökosit ve nötrofil sayılarında önemli bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir. Zia-ul-Rahman ve ark.⁴⁵⁴ bufalo düveleri üzerindeki çalışmalarında LMS uygulamasından sonraki ilk gün total lökosit sayılarında bir artışın şekillendiğini ve uygulamadan 7 ve 14 gün sonrada doz öncesi seviyelere geri dönen bir total lökosit sayısını rapor etmişlerdir. Zia-ul-Rahman ve ark.⁴⁵⁴ çalışmalarında LMS uygulamasından sonraki 7. ve 14. günlerde nötrofil yüzdesinde azalış ve lenfosit yüzdesinde bir artışın olduğunu belirtmişler ve ayrıca çalışmalarının 7. ve 14. gününde monosit yüzdelерinde bir artışın şekillendiğini bildirmişlerdir. Goranov ve Bonovska⁴⁵⁵ LMS enjeksiyonuyla nötrofillerin fagositik

aktivitelerinde bir artış belirlemelerine rağmen koyunlarda total lökosit sayılarında herhangi bir değişiklik olmadığını belirlemişlerdir. Bisalla ve ark.⁴⁵⁶ koyunlarda akut deneysel *Trypanosoma congolense* enfeksiyonunun patogenezi ve hastalığın seyri üzerine LMS' nin etkisini araştırdıkları çalışmalarında LMS grubunda diğer gruplara göre lenfosit sayısında önemli oranda artış olduğunu belirlemişlerdir. Nötrofil ve monosit sayılarında ise istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığını, lökosit sayılarında gözlemlenen bu artışın Wauwe ve Janssen' nin⁴⁵⁷ belirttiği gibi lökositler üzerinde LMS' nin kolinerjik etkisinden, olgunlaşmamış lökositleri olgun forma dönüştürme ve ayrıca T lenfosit farklılaşmasını uyarma özelliğinden dolayı olabileceğini bildirmişlerdir. Mohri ve ark.⁴⁵⁸ kolostrumla beslenen neonatal buzağılarda sağlık, serum proteinleri ve nonspesifik immunsistem üzerine LMS' nin oral uygulanmasının etkilerini araştırdıkları çalışmalarında LMS uygulanan deney grubu ile kontrol grubu arasında total lökosit sayılarında önemli bir farklılık oluşmadığını belirtmişlerdir. Deney gruplarında 14. günde nötrofil ve 21. günde de monosit sayılarını kontrol grubuna göre önemli bir şekilde daha yüksek bulmuşlardır. Nalini-Kumari ve Choudhuri⁴⁵⁹ bufalo buzağılarında sığır vebası aşısıyla birlikte LMS' nin etkisini araştırdıkları çalışmalarında LMS uygulamasıyla nötrofil sayılarındaki azalışla birlikte lenfosit yüzdesinde önemli bir artış ve total lökosit sayılarında önemli olmayan bir artışı rapor etmişlerdir. Qureshi ve ark.⁴⁶⁰ bufalolarda geç gebelik boyunca çeşitli immunmodülatörlerin hematolojik profile etkilerini araştırdıkları çalışmalarında lökosit endekslerinin sonuçları diğer gruplar ile karşılaştırıldığında LMS uygulanan bufalolarda daha yüksek total lökosit sayısı elde etmişlerdir. Bilandžić ve ark.⁴⁶¹ LMS' nin domuzlarda Ig ve lökosit sayılarına etkilerini araştırdıkları çalışmada LMS uygulanan domuzlarda son doz uygulamasından hemen sonra total lökosit sayısında önemli bir artışın şekillendiğini ve bu artışın uygulamadan sonraki 4., 5. ve 6. günlerde de devam ettiğini tespit etmişlerdir. Aynı zamanda LMS uygulamasından sonraki 5., 6.

ve 7. günlerde önemli bir şekilde nötrofil granülositlerin yüzdesinin arttığını bildirmişlerdir. Çalışma süresi boyunca LMS uygulanan gruba kontrol grubunu kıyasladıklarında lenfosit ve monosit sayılarında önemli bir farklılık olmadığını belirlemişlerdir. Pekmezci ve Cakiroglu⁴⁶² Holşttein ırkı buzağılarda yaptıkları bir çalışmada uygulamayı takip eden 1., 8., 15. ve 22. günlerde total lökosit ve lenfosit sayılarında LMS ve kontrol grubu arasında bir farklılık oluşmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca 15. günde LMS grubunda monosit sayısında önemli bir artışın şekillendiği ifade edilmiştir. Fakat bu artışta normal referans değerler arasında olduğu belirtilmiştir. Mahmoud ve Ahmed⁴⁶³ kuzular üzerinde tek terapötik ve yüksek doz (20 mg/kg) LMS' nin klinik, hematolojik ve böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında 20 mg/kg dozda LMS' nin uygulandığı grupta total lökosit sayısının kontrol ve tek doz 7,5 mg/kg dozda LMS uygulanan gruba göre daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Bunun da nedenini Vojtic' in⁴⁶⁴ ifade ettiği gibi LMS' nin T lenfosit farklılaşmasını ve lökositlerin olgunlaşmasını artıran immunstimulan aktivitesinden kaynaklandığına dayandırmışlardır. Abdullah ve Başbuğan⁴⁶⁵ koyunlarda şap aşısı ile birlikte kullanılan immunstimulan ilaçların Ig' ler üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında çalışmanın 21. gününde LMS grubunda total lökosit sayısının azaldığını ancak bu azalışın istatistiksel olarak önemli olmadığını belirtmişlerdir. LMS grubunda araştırmanın 21. gününde lenfosit sayısının arttığı ve nötrofil sayısının azaldığı ancak istatistiksel olarak önemli olmadığı bildirilmiştir. Chethan ve ark.⁴⁶⁶ domuz rotavirüsüne karşı bağırsak hasarını önlemek ve immun sistemi stimüle etmek için LMS uyguladıkları çalışmada destek tedavisine ek olarak LMS uygulanan grupta total lökosit ve nötrofil sayılarının arttığını bildirmişlerdir. Lenfosit sayılarında ise LMS grubunda araştırmanın 3. gününde 0. güne göre hem sayısal olarak bir azalış hemde istatistiksel olarak bir farklılık elde etmişlerdir. 5. günde ise 0. güne göre sadece sayısal olarak bir azalış

bulmuşlardır. Total lökosit ve nötrofil sayılarında destek tedavisi uygulanan gruba göre LMS uygulanan grupta çalışmanın 5. gününde hem istatistiksel bir farklılık hemde sayısal olarak bir artış belirlemişlerdir. Findlay ve Munday⁴⁶⁷ Atlantik somon balıklarının nonspesifik immun sistemleri üzerine LMS' nin immunmodulator etkisini araştırdıkları çalışmalarında LMS ve kontrol grubu arasında lökosit sayılarında önemli bir farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir. Rashid ve Yüksek¹⁰ koyunlarda Ig' ler üzerine enterotoksemi aşısıyla birlikte çeşitli immunstimulanların etkilerini araştırdıkları çalışmalarında aşı ile birlikte LMS kullanılan grupta total lökosit ve lenfosit sayılarında 0. gün değerine göre 35. günde istatistiksel olarak anlamlı olan bir azalış şekillendiğini belirlemişlerdir. LMS grubunda monosit ve nötrofil sayılarında ise istatistiksel olarak önemli olmayan bir azalma belirlemişlerdir. Stelletta ve ark.⁴⁵¹ koyunlarda mavidil aşısının etkinliği üzerine LMS uygulamasının etkisini araştırdıkları çalışmalarında LMS ile birlikte aşı uygulanan grupta aşı uygulamasından 48 saat sonra monosit sayısında belirgin bir artış şekillendiğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grupta total lökosit sayıları grup içi günler arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmayıp ($P>0.05$), deneme öncesine göre diğer günlerde giderek artan şekilde sayısal bir artış olduğu, benzer durumun lenfosit ve nötrofil sayılarında da elde edildiği belirlendi. Bu grupta monosit değerlerinde ise günler arası karşılaştırmada hem sayısal hem de istatistiksel olarak önemli bir fark oluşmadığı ($P>0.05$) belirlendi. PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu verileri günler arası karşılaştırıldığında total lökosit, lenfosit, monosit ve nötrofil sayılarında önemli bir fark olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Ayrıca PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu hematolojik verilerinin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırmasında total lökosit, lenfosit, monosit ve nötrofil

sayılarında istatistiksel olarak önemli bir farklılığın olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. Yine aynı grupta çalışma süresince klinik bulgulara herhangi bir anormalliğin de şekillenmediği belirlendi. PPR aşısı ile birlikte LMS uygulaması yapılan bu grupta hematolojik parametrelerde her ne kadar istatistiksel olarak önemli olmasa da sayısal değişimlerin muhtemel nedenleri, Bourne ve ark.'nın⁴⁶⁸ belirttiği gibi LMS' nin lökositler üzerinde kolinerjik etkisi ve pasif haldeki lökositlerde protein ve nükleik asit sentezini artırması ve dolayısıyla lökosit sayısında artışa neden olması ve Vojtic' in⁴⁶⁴ belirttiği gibi LMS' nin T lenfosit farklılaşmasını ve lökositlerin olgunlaşmasını artırıcı etkisinden kaynaklanmış olabileceği değerlendirilmiştir.

Levamisolün Ig' ler üzerine etkilerinin araştırıldığı değişik çalışmalarda genel olarak Ig değerlerinin artışının şekillendiği bildirilmiştir. Krakowski ve ark.'nın³³⁸ çalışmalarına göre LMS uygulanan kısıraklardan doğan tayların kan serumlarındaki IgG düzeyleri kontrol grubundaki kısırakların taylarından daha yüksek düzeyde bulunmuştur. IgM düzeylerinde ise hem LMS hemde kontrol grubundaki kısıraklardan doğan taylar arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır. Yine deney grubundaki kısırakların kolostrumu ile kontrol grubundaki kısırakların kolostrumundaki IgG değerleri karşılaştırıldığında LMS grubundaki kısırakların kolostrumundaki IgG düzeyi iki kat daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Benzer şekilde LMS uygulanan kısırakların kolostrumundaki IgM düzeylerinde de artışın şekillendiği belirlenmiştir. Temizel ve ark.⁴⁶⁹ Saanen keçilerinde öldürülmüş *Mycoplasma* aşısı antijeni tarafından sebep olunan antijen oluşturucu cevap üzerine LMS ve ranitidinin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında LMS ile ranitidin gruplarında deneyin 42. gününde kontrol grubuna göre daha yüksek antikor titresi oluştuğunu bildirmişlerdir. Maaten ve ark.⁴⁷⁰ *bovine leukemia virüsü* (BLV) üzerine LMS' nin etkisini araştırdıkları çalışmalarında enfekte olan koyun ve sığırlarda LMS' nin tavsiye edilen antihelmentik dozunda ve de tekrarlanmış dozlarda

BLV ilişkili immun cevap veya BLV çoğalmasında etkili olmadığını bildirmişlerdir. BLV ile enfekte olan hayvanlarda immünolojik cevabı uyarmak için LMS' nin etkisiz kalmasını BLV enfeksiyonunun belirli bir şekilde immunsupresyon yapmaması ve dolayısıyla LMS' nin immunsupresyonlu durumlarda özellikle daha etkili olduğundan, bu hastalıkta etki etmemesinin nedeni olarak ileri sürülmüştür. Diğer bir sebep ise LMS' nin T lenfosit stimülatörü olduğu bilindiği halde BLV enfeksiyonu ve bovine leukosis' in özellikle B lenfosit hücreler ile bağlantısının olması olarak belirtilmiştir. Bilandžić ve ark.⁴⁷¹ adrenokortikotropik hormon ve LMS uygulanan domuzlarda Ig değişimlerinin araştırılması için yaptıkları çalışmada 2,5 mg/kg dozda LMS' nin kullanıldığı grupta kan serumunda IgG konsantrasyonunda bir artış, IgM konsantrasyonunda ise herhangi bir değişikliğin şekillenmediğini bildirmişlerdir. Bilandžić ve ark.⁴⁶¹ LMS' nin domuzlarda Ig ve lökosit sayılarına etkilerini araştırdıkları çalışmada LMS uygulamasının ardından 5., 6., 7., 11. ve 14. günde serum IgG konsantrasyonunun önemli bir şekilde yükseldiğini, serum IgM seviyelerinin ise değişmediğini bildirmişlerdir. Pekmezci ve Çakiroğlu⁴⁶² Holstein ırkı buzağılarda yaptıkları bir çalışmada IgM seviyelerinde tedavi grupları arasında 0., 1., 8. ve 15. günlerde hiçbir farklılık belirlememiş, fakat LMS ve Vit-E gruplarında Ig konsantrasyonlarının yükselme eğiliminde olduğunu belirtmişlerdir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tedavi gruplarında deneyin 22. gününde serum IgM seviyesinde yükseliş elde edildiği bildirilmiştir. LMS ve Vit-E gruplarının ortalama serum IgG seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 1., 8., 15. ve 22. günlerde yükseldiği bildirilmiştir. Abdullah ve Başbuğan⁴⁶⁵ tarafından koyunlarda şap aşısı ile birlikte çeşitli immunstimülan ilaçların Ig' ler üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada LMS grubunda IgM seviyelerinin arttığı ancak istatistiksel olarak önemli olmadığı, IgG seviyelerinin ise hem sayısal olarak arttığı hem de istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç verdiği vurgulanmıştır. Çalışmanın sonucunda LMS veya çinkonun şap aşısı ile birlikte

koyunlarda kullanılması özellikle IgG, IgM ve IgE seviyeleri üzerine olumlu etkilerinin olduğu ve koruyuculuğun daha erken başlayacağı belirtilmiştir. Chethan ve ark.⁴⁶⁶ domuz rotavirüsüne karşı bağırsak hasarını önlemek ve immun sistemi stimüle etmek için LMS uyguladıkları çalışmada IgG değerlerinde LMS grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir sayısal artışın şekillendiğini bildirmişlerdir. Zhang ve ark.⁹ *Riemerella anatipestifer* bakterisine karşı aşılanmış ördek yavrularında LMS uygulamasının immun sistem üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarına göre LMS ile birlikte aşı uygulanan grupta sadece aşı uygulanan gruba göre özellikle 37. ve 44. günlerde daha yüksek antikor titresinin elde edildiğini, LMS' nin daha uzun bir periyot için IgG' nin sekresyonunu artırarak yağlı adjuvant inaktif aşılarda etkinliğini artırabileceğini belirtmişlerdir. El-Hawary ve Abd El-Hady⁴⁷² bufalo ve yavrularının kan bileşenlerini, sağlık ve immun durumlarını güçlendirmek için immunmodulatorler kullandıkları çalışmalarında LMS uygulanan gruptaki bufalolarda IgG ve IgM konsantrasyonlarının arttığını belirlemişlerdir. Sattar ve ark.⁴⁷³ LMS uyguladıkları sığır ve bu sığırların yavrularında Ig konsantrasyonlarının arttığını bildirmişlerdir. Amer ve Badr³⁷⁶ bufalolarda LMS kullanımından sonra kolostrum ve yavrularının kan serumlarında IgG konsantrasyonunun arttığını belirtmişlerdir. Stelletta ve ark.⁴⁵¹ tarafından koyunlarda mavidil aşısı üzerine LMS uygulamasının etkisini araştırdıkları çalışmalarında LMS ile birlikte aşı uygulanan grupta daha yüksek spesifik antikor artışı elde edildiği belirtilmiştir. Rashid ve Yüksek¹⁰ koyunlarda Ig' ler üzerine enterotoksemi aşısıyla birlikte çeşitli immunstimulanların etkilerini araştırdıkları çalışmalarında LMS grubunda IgM değerleri için 0. gün değerine göre 35. gün değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış, IgG değeri için ise 35. günde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artışın şekillendiğini ifade etmişlerdir. IgM değerlerindeki bu artış LMS' nin aşı ile birlikte kullanıldığı zaman daha iyi ve daha uzun bir immunité sağladığı şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmalarının sonucunda

immunstimulanların etkileri bakımından IgM ve IgG sonuçlarına dayandırılarak en etkin immunstimulanın LMS daha sonra ise sırasıyla çinko ve Vitamin AD₃E olduğu belirtilmiştir.

Sunulan bu çalışmada PPR aşısıyla birlikte LMS uygulanan grupta IgG değerleri grup içi günler arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmasada ($P>0.05$) deneme günleri arasında genel olarak artış eğiliminin olduğu görüldü. PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu verileri günler arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmasa da ($P>0.05$), PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grubun değerlerinin deneme günlerinin hepsinde sayısal olarak daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grup ile sadece PPR aşısının uygulandığı kontrol grubu IgG değerlerinin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırmasında ise PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grupta IgG düzeyinin daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak önemli olduğu ($P<0.01$) belirlendi. PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grupta IgM değerleri grup içi günler arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmazken ($P>0.05$), deneme süresince sayısal olarak da iniş ve çıkışların şekillendiği görüldü. PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu IgM verileri günler arası karşılaştırıldığında ise 28. gün haricinde diğer günlerde PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grup IgM düzeylerinin daha yüksek olduğu ve hatta 7. gündeki farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu ($P<0.01$) belirlendi. Ayrıca PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grup ile sadece PPR aşısının uygulandığı kontrol grubu IgM değerlerinin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırmasında ise PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grupta IgM düzeyinin daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak önemli olduğu ($P<0.05$) belirlendi. Diğer taraftan Ig değişimlerini destekleyecek şekilde PPR aşısı ile

birlikte LMS uygulanan grupta globulin düzeylerinde grup içi günler arası karşılaştırma yapıldığında istatistiksel bir farklılık oluşmasa da ($P>0.05$), sayısal olarak deneme günleri ilerledikçe artışın şekillendiği belirlendi. PPR aşısıyla birlikte LMS uygulanan grup ile sadece PPR aşısının uygulandığı kontrol grubu globulin düzeyleri günler arası karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmasa da ($P>0.05$), LMS grubu verilerinin denemenin tüm günlerinde kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grup ile sadece PPR aşısının uygulandığı kontrol grubu globulin değerlerinin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırmasında PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grupta globulin düzeyinin daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak önemli olduğu ($P<0.01$) belirlendi. Elde edilen bu veriler, Stelletta ve ark.⁴⁵¹, Kang ve ark.⁴⁷⁴, Ocal ve ark.⁴⁷⁵ Pekmezci ve Cakiroglu⁴⁶², Sadigh-Eteghad ve ark.⁴⁷⁶ Fu ve ark.⁴⁷⁷ ve Abdullah ve Başbuğan' nın⁴⁶⁵ bildirimleriyle uyumlu olarak LMS' nin IgG ve IgM gibi Ig düzeylerinin artışına neden olarak immun sistemi güçlendirdiğini göstermektedir. LMS' nin immun sisteme olumlu yansımaları ise T ve B lenfositler üzerine olan etkilerinden kaynaklandığı belirtilmektedir.⁴⁷⁸

İnaktif Parapoxvirus ovis, birçok türde güçlü immunmodülatör aktivite gösterdiği için Veteriner hekimlik alanında bulaşıcı hastalıkların önlenmesi ve/veya tedavisi için immunstimülatör biyolojik bir ajan olarak kullanılmakta³⁵⁵ ve iPPVO' ya olan ilgi her geçen gün daha da artmaktadır.⁴⁷⁹ Mayr ve Mayr⁴⁸⁰ iPPVO' nun konakçada immunmodülatör etkilerinin olduğunu ilk kez göstermişlerdir. Daha sonra iPPVO' nun immunstimülatör etkisi hem deneysel hem de klinik uygulamalarda çeşitli patojenler karşısında, farklı hayvan türlerinde gösterilmiştir.^{480, 481} Kronik enfeksiyöz hastalıklar, immunsupresyon, patojen varlığı ve hatta kanserle ilişkili olayları içeren çeşitli

durumlarda iPPVO' nun proliferatif ve terapötik araç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir.^{369, 482}

İnaktif Parapoxvirüs ovis' in hematolojik parametreler, IgG ve IgM üzerine etkilerine dair yapılan literatür taramalarında çok fazla bir veriye rastlanmamış olup sadece birkaç çalışmada bu değerler üzerine bilgiler elde edilmiştir. Pekmezci ve ark.⁴⁸³ demodicosis' li köpeklere amitraz ile birlikte iPPVO uygulamasıyla daha hızlı bir iyileşme elde edildiğini ancak total lökosit, monosit ve granülosit sayılarında gruplar arasında değişiklik oluşmadığını bildirmişlerdir. Lenfosit sayısının ise amitraz ile birlikte iPPVO uygulanan grupta sadece amitraz uygulanan gruba göre çalışmanın 10. gününde daha yüksek, benzer şekilde amitraz ve iPPVO uygulanan grubun 10. günde lenfosit sayılarının 1. güne göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Proksch ve ark.⁴⁸⁴ CPV enfeksiyonunun tedavisinde iPPVO' nun etkisini araştırdıkları çalışmalarında iPPVO uygulanan köpeklerde total lökosit ve nötrofil sayılarında gruplar arasında önemli olmayan farklılıkların şekillendiği, lenfosit sayılarında ise araştırmanın 0. ile 7. gün değerleri arasında istatistiksel olarak önemli olan bir artışın oluştuğunu belirlemişlerdir. Pekmezci ve ark.⁴⁸³ ile Proksch ve ark.⁴⁸⁴ lenfosit sayısındaki artışı, İPPVO' nun nonspesifik immunstimülasyon etkisinden kaynaklanmış olabileceği şeklinde yorumlamışlardır.

Pavan ve ark.⁴⁸⁵ gümüş yayın balıklarında immunstimulan olarak iPPVO' nun etkilerini araştırdıkları çalışmalarında iPPVO' nun etkisiyle nötrofillerin sayısında artış tespit edildiğini bildirmişlerdir. Bu durumda enjeksiyon yerinde iPPVO ile etkileşime geçen monositlerden sürekli olarak sitokinlerin yayılması sonucuyla oluşabileceğini ifade etmişlerdir.

Bu çalışmada PPR aşısı ile birlikte iPPVO uygulanan grupta total lökosit, lenfosit, monosit ve nötrofil sayılarının grup içi günler arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmayıp ($P>0.05$), tüm günlerdeki sayıların deneme öncesindeki sayılara yakın olduğu belirlendi. PPR aşısı ile birlikte iPPVO uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu verileri günler arası karşılaştırıldığında total lökosit, lenfosit, monosit ve nötrofil değerlerinde önemli bir fark olmadığı ($P>0.05$), değerlerin sayısal olarak ta birbirine yakın olduğu belirlendi. Bu hematolojik parametrelerin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırılmasında ise sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubuna göre PPR aşısı ile birlikte iPPVO uygulanan grupta yalnızca nötrofil değerinde elde edilen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($P<0.01$). Yine aynı grupta çalışma süresince klinik bulgulara herhangi bir anormalliğin de şekillenmediği belirlendi. İPPVO' nun nötrofil sayılarını, interferon, interlökin ve TNF' lerin üretimini artıran kimyasal türevli bir preperat olduğu bildirilmiştir.⁴⁸⁶ Dolayısıyla sunulan çalışmadaki nötrofil sayısındaki artış, bu bildirimle örtüşmektedir. Bu çalışmadan ve konu ile ilgili yapılmış diğer çalışmalardan iPPVO uygulamasının hematolojik parametreler üzerine etkileri noktasında farklı sonuçların ortaya çıkmasının çalışmaların dizayn farklılıkları, doz ve uygulama şekillerinin farklılığı gibi nedenlerden kaynaklanmış olabileceği değerlendirilmiş olup, konu ile ilgili daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Terzić ve ark.⁴⁸⁷ domuz kolerası hastalığına karşı aşılanmış domuzlar üzerinde yaptıkları çalışmada attenuue ORF virüs D1701' in adjuvant olarak kullanımıyla erken dönemde (aşılardan sonraki 4. ve 10. günlerde) IgG ve IgM konsantrasyonlarında artış şekillendiğini belirlemişlerdir. Proksch ve ark.⁴⁸⁴ CPV enfeksiyonunun tedavisinde iPPVO' nun etkisini araştırdıkları çalışmalarında, iPPVO grubunda 0 ile 7. ve 0. ile 14. gün arasında antikor titrelerinde önemli bir artış şekillendiğini, kontrol ve iPPVO grubu

arasında ise denemenin her bir günü için antikor seviyelerinde önemli bir farklılığın olmadığını belirlemişlerdir. Schütze ve ark.⁴⁸⁸ yaptıkları bir çalışmada iPPVO uygulanan köpeklerin serumlarında IgG' nin uygulamadan 2 hafta ve 2 ay sonra istatistiksel olarak önemli bir oranda artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Joshi ve ark.⁴⁸⁹ gebe domuzların *Porcine epidemic diarrhea virüsü*' ne karşı bağışıklığının artırılmasına yönelik çalışmalarında ORF virüs ile immunité sağlanmış grupta *Porcine epidemic diarrhea virüsü*' ne karşı pasif immunitenin sağlandığı ve ayrıca bu virüse spesifik IgG konsantrasyonunda artış olduğunu bildirmişlerdir. Pavan ve ark.⁴⁸⁵ tarafından gümüş yayın balıklarında immunstimülan olarak iPPVO' nun etkilerinin araştırıldığı çalışmada balıklara inoküle edilen sığır serum albumini ile birlikte iPPVO uygulanan grupta sadece sığır albumini uygulanan gruba göre daha yüksek anti sığır albumin antikor titresini elde edildiği bildirilmiştir. Gülyaz ve ark.⁴⁹⁰ tarafından koyunlarda şap aşısı karşısında immunité üzerine ektima aşısının etkisini araştırdıkları çalışmalarında şap aşısı ile birlikte ektima inaktif antijenin uygulandığı grupla karşılaştırıldığında sadece şap aşısı kullanılan grubun daha yüksek bir antikor titresini gösterdiği, ORF virüsünün aşı uygulamasında T lenfosit aktivasyonunu bozduğu belirtilmiştir. Ayrıca ORF virüs antijeninin antijen işleyen hücreler ve monositlerde apoptozise neden olduğu ifade edilmiştir. Gülyaz ve ark.⁴⁹⁰ ektima inaktif antijeni kullandıkları grupta daha düşük antikor titresinin oluşmasının sebebini Friebe ve ark.' nin³⁴² poxvirüslerin, viral IL-10, granülosit-makrofaj koloni stimülasyon faktörü ve IL-2 baskılayıcı protein dahil olmak üzere konakçı bağışıklık savunmasından kurtulmak için çok çeşitli hücresel proteinleri aktive ettiğini, ayrıca bu virüsün bir antienflamatuar interleokin olan IL-4' ün salgılanmasına da neden olduğunu, poxvirüsler tarafından aktive olan IL-10' un en önemli antienflamatuar sitokin olduğu ve hücresel tepkileri çeşitli şekillerde bastırdığını ifade eden görüşlerine dayandırmışlardır.

Sunulan çalışmada PPR aşısı ile birlikte iPPVO uygulanan grupta IgG değerleri grup içi günler arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($P>0.05$) sayısal olarak genel bir azalışın şekillendiği belirlendi. PPR aşısı ile birlikte iPPVO uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu verileri günler arası karşılaştırıldığında ise PPR aşısı ile birlikte iPPVO uygulanan grupta 28. gün değerleri haricinde diğer günlerde istatistiksel olarak önemli olmasa da ($P>0.05$) sayısal bir artışın şekillendiği belirlendi. PPR aşısıyla birlikte iPPVO uygulanan grup ile sadece PPR aşısının uygulandığı kontrol grubu IgG değerlerinin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırmasında ise PPR aşısıyla birlikte iPPVO uygulanan grupta IgG düzeyinin istatistiksel olarak önemli olmasa da ($P>0.05$) sayısal olarak daha yüksek olduğu görüldü. IgM değerleri için PPR aşısı ile birlikte iPPVO uygulanan grupta grup içi günler arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı ($P>0.05$) ve sayısal olarak inişler çıkışlar şekillendiği görüldü. PPR aşısıyla birlikte iPPVO uygulanan grup ile sadece PPR aşısının uygulandığı kontrol grubu IgM değerleri günler arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli olmayan ($P>0.05$), bazı günlerde (0.,14., 21.) iPPVO grubunda bazı günlerde ise (7. ve 28.) kontrol grubunda fazla olmak üzere sayısal farklılıkların şekillendiği belirlendi. PPR aşısıyla birlikte iPPVO uygulanan grup ile sadece PPR aşısının uygulandığı kontrol grubu IgM değerlerinin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırmasında ise hem istatistiksel ($P>0.05$) hem de sayısal olarak bir fark olmadığı görüldü. Ayrıca PPR aşısı ile birlikte iPPVO uygulanan grupta globulin değerleri grup içi günler arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($P>0.05$) sayısal olarak genel bir artışın şekillendiği belirlendi. PPR aşısı ile birlikte iPPVO uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu globulin verileri günler arası karşılaştırıldığında ise PPR aşısı ile iPPVO uygulanan grupta tüm günlerde istatistiksel olarak önemli olmasa da ($P>0.05$) sayısal bir

artışın şekillendiği belirlendi. PPR aşısıyla birlikte iPPVO uygulanan grup ile sadece PPR aşısının uygulandığı kontrol grubu globulin değerlerinin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırmasında ise PPR aşısıyla birlikte iPPVO uygulanan grupta globulin düzeyinin daha yüksek olduğu ve bu farkın da istatistiksel olarak önemli olduğu ($P<0.01$) belirlendi. Sunulan çalışmada iPPVO uygulanan grupta Ig'lerden elde edilen veriler, PPR aşısı ile birlikte iPPVO uygulamasının IgG ve IgM düzeylerinde anlamlı değişimlere neden olmadığını göstermektedir.

Corynebacterium cutis lizati nonspesifik immun sistemi uyaran ticari bir üründür. Stres durumunda vücut direncini artırmak ve enfeksiyonlar karşısında immunstimulan olarak sığırlarda, yeni doğan buzağılarda, koyunlarda ve kanatlılarda kullanılmaktadır.³⁷⁵

Corynebacterium cutis lizati potansiyel bir immunstimulan olup aşı ile birlikte kullanıldığında aşuya karşı immun cevabı artırdığı da rapor edilmiştir.³⁷⁸ CCL' nin immun sistemi aktive ederek hematolojik parametreler ve Ig'ler üzerine etkilerinin araştırıldığı çok az çalışma mevcut olup bu çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. CCL uygulamasıyla hematolojik parametrelerde oluşabilecek değişimlerin sitokin düzeyindeki artış ve azalışlardan kaynaklanabileceği belirtilmektedir.^{373, 491, 492} Er ve ark.⁴⁹³ CCL' nin koyunlarda sitokin düzeyleri üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında 4 gün süre ile hematolojik parametreleri de değerlendirmiş ve 0.4 ml tek doz derialtı yolla CCL uygulamasının hematolojik parametrelerde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığını belirlemişlerdir. Yine Dik ve ark.¹¹ CCL' nin PPR aşısının etkinliği üzerine yaptıkları çalışmalarında total lökosit ve lenfosit sayılarının canlı aşuya bağlı olarak hem PPR aşısı hem de aşı ile birlikte CCL uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiğini belirlemişlerdir. Sunulan çalışmada Er ve ark.⁴⁹³ tarafından yapılan bildirime benzer şekilde PPR aşısıyla birlikte CCL uygulanan grupta total lökosit, lenfosit, nötrofil ve monosit sayıları grup içi günler arası ve PPR aşısı ile

birlikte CCL uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu verilerinin günler arası karşılaştırmasında, ayrıca bu hematolojik parametrelerin gruplar arası grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırmasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık oluşmadığı belirlendi ($P>0.05$). Yine aynı grupta çalışma süresince klinik bulgulara herhangi bir anormalliğin de şekillenmediği belirlendi.

Yılmaz ve ark.³⁸⁰ koyunlarda CCL' nin etkisini araştırdıkları çalışmalarında koyunların kolostrum ve serumlarında CCL uygulamasından sonra 74. saatte başlayarak, yeni doğanlarda ise 4. haftaya kadar yükselen oranda IgG seviyesinin arttığını belirtmişlerdir. Dik ve ark.¹¹ CCL' nin PPR aşısının etkinliğini artırmasına yönelik yaptıkları çalışmada kombine tedavi uygulanan (CCL ve PPR aşısı) grupta antikor seviyesinin pik düzeye ulaşmasının uygulamadan 7 gün sonra şekillenmesine rağmen koruyucu immun cevabın çalışma süreci boyunca devam ettiğini belirtmişlerdir. Dik ve ark.¹¹ PPR aşısı ile birlikte CCL kullanımının sitokin seviyelerinde önemli değişimlere neden olduğunu ve bu durumunda PPR aşısının etkilerini güçlendirebileceğini belirtmişlerdir. CCL ile kombinasyon tedavisinin erken ve daha yüksek bir sitokin cevabına neden olabileceğini ve ayrıca aşıyla birlikte CCL' nin yüksek doz uygulamasının hastalıklar karşısında daha erken zamanda daha yüksek antikor seviyelerini sağlayabileceğini vurgulamışlardır. Saat ve ark.⁴⁹⁴ subklinik mastitisli sığırlarda CCL' nin etkisini araştırdıkları çalışmalarında CCL uygulanan mastitisli sığırların sütlerindeki IgG oranının uygulama sonrasında önemli bir oranda arttığını bildirmişlerdir. Amer ve Hashem⁴⁹⁵ Vit-E ve selenyum, CCL uygulaması ya da bunların kombinasyonu ile doğum öncesinde tedavi edilen bufalolarda reproduktif performans ve yeni doğan buzağılarda yaşama gücüne etkilerini araştırdıkları çalışmalarında selenyum-Vit-E grubu ve selenyum-Vit-E grubu ile birlikte CCL uygulanan gruptaki sığırların kolostrumunda ve yeni doğan buzağılarda IgG düzeyinin kontrol grubundan daha

yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Amer ve Badr³⁷⁶ bufalolarda reproduktif etkinlik ve buzağılarda yaşama gücü üzerine çeşitli immunstimülanların etkilerini araştırdıkları çalışmalarında IgG konsantrasyonunun CCL uygulanan gruptaki bufalo ve yavrularında kontrol grubuna göre önemli bir şekilde daha yüksek olduğunu, ayrıca kolostrum IgG konsantrasyonunun CCL uygulanan gruptaki bufalolarda kontrol grubu bufalolarına göre daha yüksek bir değer gösterdiğini ifade etmişlerdir. CCL uygulanıp IgM düzeyinin incelendiği herhangi bir çalışmaya ise rastlanmamıştır.

Bu çalışmada PPR aşısıyla birlikte CCL uygulanan grupta IgG değerleri grup içi günler arası karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık olmadığı ($P>0.05$), ancak sayısal olarak artış eğiliminin olduğu görüldü. PPR aşısı ile birlikte CCL uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu verileri günler arası karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak önemli bir farklılık şekillenmediği ($P>0.05$), fakat CCL grubunun değerlerinin daha yüksek seyrettiği ve özellikle 21. ve 28. gün değerlerinde bu artışın daha bariz bir şekilde olduğu görüldü. Ayrıca PPR aşısı ile birlikte CCL uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubunun IgG değerlerinin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırılmasında ise PPR aşısı ile birlikte CCL uygulanan grup IgG düzeyinin sayısal olarak daha yüksek olduğu ancak bu yüksekliğin istatistiksel olarak önemli olmadığı ($P>0.05$) belirlendi. PPR aşısıyla birlikte CCL uygulanan grupta IgM değerleri grup içi günler arası karşılaştırıldığında, PPR aşısıyla birlikte CCL uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu verileri günler arası karşılaştırıldığında ve ayrıca PPR aşısı ile birlikte CCL uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan grubun IgM düzeylerinin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırılmasında hem istatistiksel hem de sayısal olarak anlamlı bir farklılık elde edilmedi ($P>0.05$). Globulin düzeyleri değerlendirildiğinde PPR aşısıyla birlikte CCL uygulanan grupta grup içi günler arası karşılaştırmada ve ayrıca PPR aşısıyla birlikte CCL uygulanan grup ile sadece PPR

aşısı uygulanan kontrol grubu verileri günler arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir fark oluşmazken ($P>0.05$), PPR aşısı ile birlikte CCL uygulanan grup ile sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubunun globulin düzeylerinin grup bazlı genel değerlendirmelerinin karşılaştırılmasında hem istatistiksel hem de sayısal olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($P<0.01$). CCL' nin hem T hem de B lenfositleri aktive ederek antikor sentezini uyardığı bildirilmiştir.⁴⁹⁶ IL-1' in ya tek başına ya da IL-6 ve IL-2 gibi sitokinlerle birlikte B lenfosit çoğalmasını ve B lenfositlerin antijen sunan hücrelere dönüşümünü sağladığı, böylece antijenle aktifleşen B lenfositler üzerinde rol oynadığı bildirilmiştir.⁴⁹⁷ IL-6, T lenfositlerden türetilmiş lenfokinler olarak tanımlanmaktadır. Başlıca görevi B lenfositler tarafından antikor üretiminin teşvik edilmesidir.⁴⁹⁸ Bu bildirim ve ifadelerle uyumlu olarak bizim çalışmamızdaki CCL grubundaki IgG değerlerindeki yukarıda bahsedilen istatistiksel olarak önemli olmasa da sayısal değişimlerin muhtemel nedeni CCL uygulamasının etkisiyle sitokin sentezinin artması ve özellikle IL-1 ve IL-6 sentezinin etkisiyle IgG konsantrasyonunda artışın oluşması olarak değerlendirilmiştir. IgG düzeyinde artışı globulin düzeylerindeki değişimler de desteklemektedir.

Çalışma kapsamında değerlendirilen parametrelerin grup bazlı genel değerlendirmeleri yönüyle kontrol grubu ile deneme grupları karşılaştırıldığında PPR aşısı ile birlikte Vit-D uygulanan grupta total lökosit, lenfosit ve monosit sayılarının hem sadece PPR aşı uygulanan kontrol grubu hem de diğer deneme gruplarına göre daha düşük olduğu ve bu düşüklüğün istatistiksel olarak önemli olduğu ($P<0.01$), PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grup ve PPR aşısı ile birlikte iPPVO uygulanan grupta nötrofil sayılarının sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubuna göre yüksek olduğu ayrıca iPPVO değerindenki yüksekliğinde istatistiksel olarak önemli olduğu ($P<0.01$), yine PPR aşısı ile birlikte iPPVO uygulanan gruptaki nötrofil sayılarının PPR aşısı ile birlikte Vit-

C, Vit-D ve CCL uygulanan gruplara göre de yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak önemli olduğu ($P<0.01$) belirlendi. Ig düzeylerine bakıldığında PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grupta IgG düzeyinin sadece PPR aşısı uygulanan kontrol grubu ve diğer deneme gruplarına göre daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak önemli (CCL grubu ile sadece sayısal olarak) olduğu ($P<0.01$), benzer şekilde PPR aşısı ile birlikte LMS uygulanan grupta IgM düzeyinin PPR aşısı uygulanan kontrol grubu, PPR aşısıyla birlikte iPPVO uygulanan grup ve PPR aşısıyla birlikte CCL uygulanan gruptan istatistiksel olarak önemli derecede ($P<0.05$) yüksek olduğu, aynı durumun PPR aşısı ile birlikte Vit-C grubunda da olduğu belirlendi. Bu verilerden deneme grupları karşılaştırıldığında PPR aşısı ile birlikte uygulanan immünstimulanlar içerisinde immün sistem üzerine en olumlu sonuçların LMS uygulanan grupta elde edildiği belirlendi.

Rashid ve Yüksek¹⁰ şap aşısı uyguladıkları koyunlarda çeşitli immünstimulanların etkilerini araştırdıkları çalışmada 35 günlük bir periyotta kontrol grubu Ig parametrelerinde anlamlı bir farklılık şekillenmediğini belirlemişlerdir. Yine Gülyaz ve ark.⁴⁹⁰ tarafından koyunlarda şap hastalığı karşısında immünite üzerine ektima aşısı virüsünün etkilerini araştırdıkları çalışmalarında sadece aşısı ve aşısı ile birlikte kombine tedavi uygulanan gruplar arasında 30. ve 60. günlerde anlamlı bir farklılık oluşmadığı belirtilmiştir. Aynı sonuçlar 28 günlük takip yapılan bu çalışmada da elde edilmiş olup, farklılıkların ortaya konulabilmesi için daha uzun süreli bir takip gerektiği değerlendirilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Küçük ruminant vebası (PPR) aşısı uygulanan Morkaraman ırkı koyunlarda Vit-C, Vit-D, LMS, iPPVO ve CCL' nin immun sistem üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışma, beş farklı immunstimülanın karşılaştırmalı olarak bir çalışmada değerlendirilmiş olması yönüyle bilime ve pratiğe katkı sağlayacak nitelikte olduğu sonucuna varıldı.

2. Koyunlara PPR aşısıyla birlikte 40 mg/kg tek doz derialtı yolla Vit-C uygulamasının total lökosit, lenfosit, monosit ve nötrofil gibi hematolojik parametrelerde hem grup içerisinde hem de gruplar arası grup bazlı genel değerlendirmede önemli değişikliklere neden olmadığı belirlendi. IgG düzeyinde hem grup içerisinde hem de gruplar arası grup bazlı genel değerlendirmede kontrol grubuna göre önemli bir fark oluşmadığı, IgM düzeyinde ise gruplar arası karşılaştırmada 7. günde ve ayrıca grup bazlı genel değerlendirmede kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde artışlara neden olduğu belirlendi. Dolayısıyla PPR aşısı ile birlikte 40 mg/kg dozda derialtı yolla Vit-C uygulamasının bağışıklık sistemi üzerine kısmen de olsa olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varıldı.

3. Koyunlara PPR aşısıyla birlikte 6000 IU/kg tek doz intramuskuler Vit-D uygulamasının total lökosit, lenfosit, monosit ve nötrofil gibi hematolojik parametrelerde grup içerisinde önemli değişikliklere neden olmadığı, gruplar arası grup bazlı genel değerlendirmede ise düşüşlere neden olduğu, nötrofil değerindeki azalma hariç diğerlerindeki azalmanın ise istatistiksel olarak önemli olduğu belirlendi. IgG düzeyinde grup içerisinde önemli düzeyde iniş çıkışlar şekillendiği, gruplar arası grup bazlı genel değerlendirmede kontrol grubuna göre önemli bir fark oluşmadığı, IgM düzeyinde ise hem grup içi hem de grup bazlı genel değerlendirmede kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde değişim oluşmadığı belirlendi. Dolayısıyla 6000 IU/kg tek doz

intramuskuler Vit-D uygulamasının bağışıklık sistemi üzerine herhangi bir olumlu etkisinin olmadığı sonucuna varıldı.

4. Koyunlara PPR aşısıyla birlikte 5 mg/kg/gün dozda 4 gün süreyle derialtı yolla LMS uygulamasının total lökosit, lenfosit, monosit ve nötrofil gibi hematolojik parametrelerde hem grup içerisinde hem de gruplar arası grup bazlı genel değerlendirmede kontrol grubuna göre önemli değişimlere neden olmadığı belirlendi. IgG düzeyinde grup içerisinde önemli düzeyde değişimler olmazken, grup bazlı genel değerlendirmede kontrol grubuna göre önemli düzeyde artış şekillendiği, IgM düzeyinde ise hem gruplar arası 7. günde hem de grup bazlı genel değerlendirmede kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde artış şekillendiği belirlendi. Dolayısıyla 5 mg/kg/gün dozda 4 gün süreyle derialtı yolla LMS uygulamasının bağışıklık sistemi üzerine olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varıldı.

5. Koyunlara PPR aşısıyla birlikte 3 gün ara ile 2 kere 2 mL/koyun dozda kas içi yolla iPPVO uygulamasının total lökosit, lenfosit, monosit ve nötrofil gibi hematolojik parametreler yönüyle sadece nötrofil düzeyinde grup bazlı genel değerlendirmede kontrol grubuna göre önemli düzeyde artışa neden olduğu belirlendi. Hem IgG hem de IgM düzeylerinde ise grup içi günler arası karşılaştırmada ve grup bazlı genel değerlendirmede kontrol grubuna göre önemli değişimler olmadığı belirlendi. Dolayısıyla PPR aşısıyla birlikte 3 gün ara ile 2 kere 2 mL/koyun dozda kas içi yolla iPPVO uygulamasının bağışıklık sistemi üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı sonucuna varıldı. Ancak iPPVO'nun etkilerinin daha iyi belirlenebilmesi için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

6. Koyunlara PPR aşısıyla birlikte 1 mL/koyun tek doz derialtı yolla CCL uygulamasının total lökosit, lenfosit, monosit ve nötrofil gibi hematolojik parametrelerde

hem grup içerisinde hem de gruplar arası grup bazlı genel değerlendirmede önemli değişikliklere neden olmadığı belirlendi. Hem IgG hem de IgM düzeylerinde ise grup içi günler arası karşılaştırmada ve grup bazlı genel değerlendirmede kontrol grubuna göre önemli değişimler olmadığı belirlendi. Dolayısıyla PPR aşısıyla birlikte 1 mL/koyun tek doz derialtı yolla CCL uygulamasının bağışıklık sistemi üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı sonucuna varıldı. Ancak CCL' nin etkilerinin daha iyi belirlenebilmesi için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

7. Bu çalışmada koyunlara PPR aşısı ile birlikte uygulanan Vit-C, Vit-D, LMS, iPPVO ve CCL uygulamalarından elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında, PPR aşısı ile birlikte uygulanan LMS' nin bağışıklık sistemi üzerine Vit-C, Vit-D, iPPVO ve CCL' ye kıyasla daha etkili olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Bilgehan H. *Temel Mikrobiyoloji ve Başışıklık Bilimi*, 6. Baskı. İzmir, Barış Fakülteler Kitabevi, 1993.
2. Diker S. *İmmunoloji*, 2. Baskı. Ankara, Medisan Yayınevi, 2005.
3. Wilkie BN. Review of bovine immunology for the veterinary practitioner. *Can Vet J*, 1974, 15: 243-248.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and Molecular Immunology*, 2th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1994.
5. Perrie Y, Mohammed AR, Kirby DJ, McNeil SE, Bramwell VW. Vaccine adjuvant systems: enhancing the efficacy of sub-unit protein antigens. *Int J Pharm*, 2008, 364: 272-280.
6. Undiandeye UJ, Oderinde BS, El-Yuguda A, Baba SS. Immunostimulatory effect of levamisole on the immune response of goats to peste des petits ruminants (PPR) vaccination. *World Journal of Vaccines*, 2014, 4: 88-95.
7. Ramana DBV, Saxena MJ, Ravikanth K, Adarsh, Maini S. Post vaccination immune response potentiation against Blue Tongue vaccination with Stresomix in Deccani lambs and sheep. *Br Microbiol Res J*, 2015, 8: 613-617.
8. Ali SH, Abdel-Fattah Yel S, Shaimaa AM. Biochemical, immunomodulatory and antioxidant properties of levamisole at different storage conditions and administration routes. *Pak J Biol Sci*, 2012, 15: 986-991.
9. Zhang Y, Chen H, Zeng X, Wang P, Li J, Wu W. Levamisole enhances immunity in ducklings vaccinated against *Riemerella anatipestifer*. *Microbiol Immunol*, 2014, 58: 456-462.

10. Rashid BM, Yuksek N. The Effects of immunostimulants (zinc, levamisole, vitamin AD₃E) use together with enterotoxaemia vaccine on immunoglobulins in sheep. *Turkish Journal of Veterinary Research*, 2019, 3: 57-65.
11. Dik B, Dik I, Bahcivan E, Avci O. Corynebacterium cutis lysate Treatment can increase the efficacies of PPR Vaccine. *J Interferon Cytokine Res*, 2016, 36: 599-606.
12. Daha MR. Grand challenges in molecular innate immunity. *Front Immunol*, 2011, 2: 16.
13. Medzhitov R, Janeway CA. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science*, 2002, 296: 298-300.
14. Gasque P. Complement: a unique innate immune sensor for danger signals. *Mol Immunol*, 2004, 41: 1089-1098.
15. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 2008, 454: 428-435.
16. Caruso A, Licenziati S, Corulli M, Canaris AD, De Francesco MA. Flow cytometric analysis of activation markers on stimulated T-cells and their correlation with cell proliferation. *Cytometry*, 1997, 27: 71-76.
17. Fine PE, Sterne JA, Ponnighaus JM, Rees RJ. Delayed-type hypersensitivity, mycobacterial vaccines and protective immunity. *Lancet*, 1994, 344: 1245-1249.
18. Songu M, Katılmış H. Enfeksiyondan korunma ve immün sistem. *J Med Updates*, 2012, 2: 31-42.
19. Raskin RE, Messick JB. Bone marrow cytologic and histologic biopsies: indications, technique, and evaluation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2012, 42: 23-42.
20. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran Pathologic basis of disease*, 9th ed. 2014.

21. King AS, McLelland J. *Birds, Their Structure and Function*. England, Bailliere Tindall, 1984.
22. Bacha WJ, Bacha LM. *Color Atlas of Veterinary Histology*. 2th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
23. Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5: 606-616.
24. Adair TH, Guyton AC. Modification of lymph by lymph nodes. II. Effect of increased lymph node venous blood pressure. *Am J Physiol*, 1983, 245: H616-622.
25. Gavin AL, Hoebe K, Duong B, Ota T, Martin C, Beutler B, Nemazee D. Adjuvant-enhanced antibody responses in the absence of toll-like receptor signaling. *Science*, 2006, 314: 1936-1938.
26. Atkinson DE, Boyd RDH, Sibley CP. Placental transport. In: Neill JD (ed). *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, 3rd ed. New York, Academic, 2006.
27. Janeway CA, Tavers P, Walport M, Sholmchik MJ. *Imunologia: O Sistema Imune na Saúde e na Doença*, 5th ed. Porto Alegre, Artmed, 2002: 776.
28. Hurley WL. Proteins. In: Fox PF, McSweeney PLHe (eds). *Advanced Dairy Chemistry*, 3rd ed. New York, Kluwer Academic, 2003: 421-447.
29. Corbeil LB, Watt B, Corbeil RR, Betzen TG, Brownson RK, Morrill JL. Immunoglobulin concentrations in serum and nasal secretions of calves at the onset of pneumonia. *Am J Vet Res*, 1985, 45: 773-778.
30. Campbell SG, Siegel MJ, Knowlton BJ. Sheep immunoglobulins and their transmission to the neonatal lamb. *N Z Vet J*, 1977, 25: 361-365.
31. Silverstein AM, Thorbecke GJ, Kraner KL, Lukes RJ. Fetal response to antigenic stimulus. III. gamma-globulin production in normal and stimulated fetal lambs. *J Immunol*, 1963, 91: 384-395.

32. Silverstein AM, Parshall CJ, Jr., Uhr JW. Immunologic maturation in utero: kinetics of the primary antibody response in the fetal lamb. *Science*, 1966, 154: 1675-1677.
33. Tizard I. *Veterinary Immunology*, 4th ed. London, Saunders Company, 1992: 248–257.
34. Sterzl J, Silverstein AM. Developmental aspects of immunity. In: Dixon FJ, Humphrey JH (eds). *Advances in Immunology*, 6nd ed. New York, Academic Press, 1967: 337–459.
35. Tizard IR. *Veterinary Immunology*, 9th ed. St. Louis, Elsevier Saunders, 2013.
36. Lilius EM, Marnila P. The role of colostral antibodies in prevention of microbial infections. *Curr Opin Infect Dis*, 2001, 14: 295-300.
37. Hammer DK, Kickhofen B, Schmid T. Detection of homocytotropic antibody associated with a unique immunoglobulin class in the bovine species. *Eur J Immunol*, 1971, 1: 249-257.
38. Larson BL. Proteins. In: Fox PF (ed). *Advanced Dairy Chemistry*, 2nd ed. London, Elsevier, 1992: 231–254.
39. Cavacini LA, Kuhrt D, Duval M, Mayer K, Posner MR. Binding and neutralization activity of human IgG1 and IgG3 from serum of HIV-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2003, 19: 785-792.
40. Scharf O, Golding H, King LR, Eller N, Frazier D, Golding B, Scott DE. Immunoglobulin G3 from polyclonal human immunodeficiency virus (HIV) immune globulin is more potent than other subclasses in neutralizing HIV type 1. *J Virol*, 2001, 75: 6558–6565.
41. Korhonen H, Marnila P, Gill HS. Milk immunoglobulins and complement factors. *Br J Nutr*, 2000, 84 Suppl 1: S75-S80.

42. Boes M. Role of natural and immune IgM antibodies in immune responses. *Mol Immunol*, 2000, 37: 1141-1149.
43. Pike RM. Antibody heterogeneity and serological reactions. *Bacteriol Rev*, 1967, 31: 157-174.
44. Stubbe H, Berdoz J, Kraehenbuhl JP, Corthésy B. Polymeric IgA is superior to monomeric IgA and IgG carrying the same variable domain in preventing *Clostridium difficile* toxin A damaging of T84 monolayers. *J Immunol*, 2000, 164: 1952-1960.
45. Zipursky A, Brown EJ, Bienenstock J. Lack of opsonization potential of 11S human secretory A. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1973, 142: 181-184.
46. Schroeder HW, Jr., Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125: S41-52.
47. Koshino T, Arai Y, Miyamoto Y, Sano Y, Itami M, Teshima S, Hirai K, Takaishi T, Ito K, Morita Y. Airway basophil and mast cell density in patients with bronchial asthma: relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J Asthma*, 1996, 33: 89-95.
48. Irani AM, Huang C, Xia HZ, Kepley C, Nafie A, Fouda ED, Craig S, Zweiman B, Schwartz LB. Immunohistochemical detection of human basophils in late-phase skin reactions. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, 101: 354-362.
49. Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy*, 2011, 66: 1107-1113.
50. Chen K, Cerutti A. The function and regulation of immunoglobulin D. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23: 345-352.
51. Finkelman FD, van Boxel JA, Asofsky R, Paul WE. Cell membrane IgD: demonstration of IgD on human lymphocytes by enzyme-catalyzed iodination and comparison with cell surface Ig of mouse, guinea pig, and rabbit. *J Immunol*, 1976, 116: 1173-1181.

52. Ruddick JH, Leslie GA. Structure and biologic functions of human IgD. XI. Identification and ontogeny of a rat lymphocyte immunoglobulin having antigenic cross-reactivity with human IgD. *J Immunol*, 1977, 118: 1025-1031.
53. Rowe DS, Fahey JL. A New Class of Human Immunoglobulins. Ii. Normal Serum IgD. *J Exp Med*, 1965, 121: 185-199.
54. Finkelman FD, Woods VL, Berning A, Scher I. Demonstration of mouse serum IgD. *J Immunol*, 1979, 123: 1253-1259.
55. Riesbeck K, Nordstrom T. Structure and immunological action of the human pathogen *Moraxella catarrhalis* IgD-binding protein. *Crit Rev Immunol*, 2006, 26: 353-376.
56. Marcotte H, Hammarström L. Passive immunization toward magic bullets. In: Mestecky J, Strober W, Russell MW, Kelsall BL, Cheroutre H, Lambrecht BN (eds). *Mucosal Immunology*, Elsevier, 2015: 1403–1434.
57. DuBourdieu D. Colostrum Antibodies, Egg Antibodies and Monoclonal Antibodies Providing Passive Immunity for Animals. In: *Nutraceuticals in Veterinary Medicine*, Springer, 2019: 245-257.
58. Crisman MV, Scarratt WK. Immunodeficiency disorders in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2008, 24: 299-310, vi.
59. Giguère S, Polkes AC. Immunologic disorders in neonatal foals. *Vet Clin Equine*, 2005, 21: 241-272.
60. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic Immunology: Functions and Disorders of The Immune System*, 5th ed. St. Louis, Elsevier, 2016: 4-5.
61. Doan T, Melvold R, Viselli S, Waltenbaugh C. Lymphocyte effector functions. In: Harvey RA (ed). *Lippincott's Illustrated Reviews: Immunology*, 2nd ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2013: 141.

62. Sterzl J. Studies on differentiation of immunocompetent cells using immunological inhibition. *Antibiot Chemother*, 1969, 15: 135-154.
63. Doan T, Melvold R, Viselli S, Waltenbaugh C. Lymphocyte effector functions. In: Harvey RA (ed). *Lippincott's Illustrated Reviews: Immunology*, 2nd ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2013: 148.
64. Ovchinnikov DA. Macrophages in the embryo and beyond: much more than just giant phagocytes. *Genesis*, 2008, 46: 447-462.
65. Mills CD. M1 and M2 Macrophages: Oracles of Health and Disease. *Crit Rev Immunol*, 2012, 32: 463-488.
66. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 958-969.
67. Abdou NI, Abdou NL. Bone marrow: the bursa equivalent in man?. *Science*, 1972, 175: 446-447.
68. Kaufmann SH, Sher A, Ahmed R. *Immunology of Infectious Diseases*. Washington, American Society for Microbiology (ASM), 2002
69. Mitchell R, Kumar V, Abbas A, Fausto N. *Robbins Basic Pathology*, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 2007.
70. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. *Robbins Basic Pathology*, 8th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007: 122.
71. Hwang SA, Actor JK. Lymphocytes. *eLS*, 2014.
72. Treanor B. B-cell receptor: from resting state to activate. *Immunology*, 2012, 136: 21-27.
73. Blom B, Spits H. Development of human lymphoid cells. *Annu Rev Immunol*, 2006, 24: 287-320.

74. Tonegawa S. Somatic generation of antibody diversity. *Nature*, 1983, 302: 575-581.
75. Davis MM, Bjorkman PJ. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. *Nature*, 1988, 334: 395-402.
76. Franklin EC. Structure and function of immunoglobulins. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*, 1975, 194: 77-95.
77. Evans DL, Jaso-Friedmann L. Natural killer (NK) cells in domestic animals: phenotype, target cell specificity and cytokine regulation. *Vet Res Commun*, 1993, 17: 429-447.
78. Bainton DF, Ulliyot JL, Farquhar MG. The development of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes in human bone marrow: origin and content of azurophil and specific granules. *J Exp Med*, 1971, 134: 907–934.
79. Borregaard N, Sehested M, Nielsen BS, Sengelov H, Kjeldsen L. Biosynthesis of granule proteins in normal human bone-marrow cells — gelatinase is a marker of terminal neutrophil differentiation. *Blood*, 1995, 85: 812–817
80. Delves PJ, Roitt IM. The immune system—first of two parts. *New Engl J Med.*, 2000, 343: 37–49
81. Lerman YV, Kim M. Neutrophil migration under normal and sepsis conditions. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2015, 15: 19-28.
82. Soehnlein O, Lindbom L, Weber C. Mechanisms underlying neutrophil-mediated monocyte recruitment. *Blood*, 2009, 114: 4613-4623.
83. Soehnlein O, Zernecke A, Eriksson EE, Rothfuchs AG, Pham CT, Herwald H, Bidzhekov K, Rottenberg ME, Weber C, Lindbom L. Neutrophil secretion products pave the way for inflammatory monocytes. *Blood*, 2008, 112: 1461-1471.

84. Theilgaard-Monch K, Porse BT, Borregaard N. Systems biology of neutrophil differentiation and immune response. *Curr Opin Immunol*, 2006, 18: 54-60.
85. Amulic B, Cazalet C, Hayes GL, Metzler KD, Zychlinsky A. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 459-489.
86. Cascão R, Rosário HS, Souto-Carneiro MM, Fonseca JE. Neutrophils in rheumatoid arthritis: more than simple final effectors. *Autoimmun Rev*, 2010, 9: 531–535.
87. Segal AW. The role of neutrophils in the pathogenesis of Crohn's disease. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48 Suppl 2: e12983.
88. Stephens M, Liao S. Neutrophil-lymphatic interactions during acute and chronic disease. *Cell Tissue Res*, 2018, 371: 599-606.
89. Swirski FK, Robbins CS. Neutrophils usher monocytes into sites of inflammation. *Circ Res*, 2013, 112: 744–745.
90. Woodberry T, Bouffler SE, Wilson AS, Buckland RL, Brustle A. The emerging role of neutrophil granulocytes in multiple sclerosis. *J Clin Forensic Med*, 2018, 7: E511.
91. Smith JB, McIntosh GH, Morris B. The traffic of cells through tissues: a study of peripheral lymph in sheep. *J Anat*, 1970, 107: 87–100.
92. Costa S, Bevilacqua D, Cassatella MA, Scapini P. Recent advances on the crosstalk between neutrophils and B or T lymphocytes. *Immunology*, 2019, 156: 23–32.
93. Jaillon S, Galdiero MR, Del Prete D, Cassatella MA, Garlanda C, Mantovani A. Neutrophils in innate and adaptive immunity. *Semin Immunopathol*, 2013, 35: 377-394.
94. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 519–531.
95. Beauvillain C, Delneste Y, Scotet M, Peres A, Gascan H, Guernonprez P, Barnaba V, Jeannin P. Neutrophils efficiently cross-prime naive T cells in vivo. *Blood*, 2007, 110: 2965-2973.

96. Takashima A, Yao Y. Neutrophil plasticity: acquisition of phenotype and functionality of antigen-presenting cell. *J Leukoc Biol*, 2015, 98: 489-496.
97. Blomgran R, Ernst JD. Lung neutrophils facilitate activation of naive antigen-specific CD4⁺ T cells during Mycobacterium tuberculosis infection. *J Immunol*, 2011, 186: 7110–7119.
98. Iking-Konert C, Ostendorf B, Sander O, Jost M, Wagner C, Joosten L, Schneider M, Hänsch GM. Transdifferentiation of polymorphonuclear neutrophils to dendritic-like cells at the site of inflammation in rheumatoid arthritis: evidence for activation by T cells. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64: 1436–1442.
99. Voisin MB, Nourshargh S. Neutrophil trafficking to lymphoid tissues: physiological and pathological implications. *J Pathol*, 2019, 247: 662-671.
100. Nemeth T, Mocsai A. The role of neutrophils in autoimmune diseases. *Immunol Lett*, 2012, 143: 9-19.
101. Jung Y, Rothenberg ME. Roles and regulation of gastrointestinal eosinophils in immunity and disease. *J Immunol*, 2014, 193: 999-1005.
102. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol*, 2006, 24: 147–174.
103. Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophilic leukocyte: structure and function. *Adv Immunol*, 1986, 39: 177-253.
104. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med*, 1998, 338: 1592–1600.
105. Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP. Gastrointestinal eosinophils. *Immunol Rev*, 2001, 179: 139-155.
106. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113: 11-28; quiz 29.

107. Haque A, Ouaisi A, Joseph M, Capron M, Capron A. IgE antibody in eosinophil- and macrophage-mediated in vitro killing of *Dipetalonema viteae* microfilariae. *J Immunol*, 1981, 127: 716–725.
108. Kazura JW, Grove DI. Stage-specific antibody-dependent eosinophil-mediated destruction of *Trichinella spiralis*. *Nature*, 1978, 274: 588-589.
109. Klion AD, Nutman TB. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 113: 30–37.
110. O'Connell AE, Hess JA, Santiago GA, Nolan TJ, Lok JB, Lee JJ, Abraham D. Major basic protein from eosinophils and myeloperoxidase from neutrophils are required for protective immunity to *Strongyloides stercoralis* in mice. *Infect Immun*, 2011, 79: 2770–2778.
111. Hogan SP, Waddell A, Fulkerson PC. Eosinophils in infection and intestinal immunity. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29: 7-14.
112. Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: form and function. *J Biol Chem*, 2014, 289: 17406-17415.
113. Davoine F, Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Front Immunol*, 2014, 5: 570.
114. Gleich GJ, Loegering DA. Immunobiology of eosinophils. *Annu Rev Immunol*, 1984, 2: 429-459.
115. Weller PF. Eosinophils: structure and functions. *Curr Opin Immunol*, 1994, 6: 85-90.
116. Kita H. The eosinophil: a cytokine-producing cell? *Allergy Clin Immunol*, 1996, 97: 889–892.
117. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol*, 2004, 25: 477-482.

118. Lopez AF, Begley CG, Williamson DJ, Warren DJ, Vadas MA, Sanderson CJ. Murine eosinophil differentiation factor. An eosinophil-specific colony-stimulating factor with activity for human cells. *J Exp Med*, 1986, 163: 1085-1099.
119. Lopez AF, Sanderson CJ, Gamble JR, Campbell HD, Young IG, Vadas MA. Recombinant human interleukin 5 is a selective activator of human eosinophil function. *J Exp Med*, 1988, 167: 219-224.
120. Rothenberg ME, Pomerantz JL, Owen WF, Jr., Avraham S, Soberman RJ, Austen KF, Stevens RL. Characterization of a human eosinophil proteoglycan, and augmentation of its biosynthesis and size by interleukin 3, interleukin 5, and granulocyte/macrophage colony stimulating factor. *J Biol Chem*, 1988, 263: 13901-13908.
121. Takatsu K, Takaki S, Hitoshi Y. Interleukin-5 and its receptor system: implications in the immune system and inflammation. *Adv Immunol*, 1994, 57: 45-90.
122. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood*, 1992, 79: 3101-3109.
123. Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA, Jose PJ, Williams TJ. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo. *J Exp Med*, 1995, 182: 1169-1174.
124. Piccinni MP, Macchia D, Parronchi P, Giudizi MG, Bani D, Alterini R, Grossi A, Ricci M, Maggi E, Romagnani S. Human bone marrow non-B, non-T cells produce interleukin 4 in response to cross-linkage of Fc epsilon and Fc gamma receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88: 8656-8660.
125. Galli SJ. Mast cells and basophils. *Curr Opin Hematol*, 2000, 7: 32-39.
126. Valent P, Schmidt G, Besemer J, Mayer P, Zenke G, Liehl E, Hinterberger W, Lechner K, Maurer D, Bettelheim P. Interleukin-3 is a differentiation factor for human basophils. *Blood*, 1989, 73: 1763-1769.

127. Lantz CS, Boesiger J, Song CH, Mach N, Kobayashi T, Mulligan RC, Nawa Y, Dranoff G, Galli SJ. Role for interleukin-3 in mast-cell and basophil development and in immunity to parasites. *Nature*, 1998, 392: 90-93.
128. Miyake K, Karasuyama H. Emerging roles of basophils in allergic inflammation. *Allergol Int*, 2017, 66: 382-391.
129. Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Protective role of STAT6 in basophil-dependent prurigo-like allergic skin inflammation. *J Immunol* 2015, 194: 4631-4640.
130. Cheng LE, Sullivan BM, Retana LE, Allen CD, Liang HE, Locksley RM. IgE-activated basophils regulate eosinophil tissue entry by modulating endothelial function. *J Exp Med*, 2015, 212: 513-524.
131. Wada T, Ishiwata K, Koseki H, Ishikura T, Ugajin T, Ohnuma N, Obata K, Ishikawa R, Yoshikawa S, Mukai K, Kawano Y, Minegishi Y, Yokozeki H, Watanabe N, Karasuyama H. Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks. *J Clin Invest*, 2010, 120: 2867–2875.
132. Obata-Ninomiya K, Ishiwata K, Tsutsui H, Nei Y, Yoshikawa S, Kawano Y, Minegishi Y, Ohta N, Watanabe N, Kanuka H. The skin is an important bulwark of acquired immunity against intestinal helminths. *J Exp Med*, 2013, 210: 2583-2595.
133. Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, Ishii KJ, Kawagoe T, Imoto Y, Fujieda S, Yasuda M, Hisa Y, Akira S, Nakanishi K, Yoshimoto T. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130: 184-194 e111.
134. Shiraishi Y, Jia Y, Domenico J, Joetham A, Karasuyama H, Takeda K, Gelfand EW. Sequential engagement of FcεRI on Mast Cells and Basophil Histamine H₄ Receptor and FcεRI in Allergic Rhinitis. *J Immunol*, 2013, 190: 539-548.
135. Yamanishi Y, Karasuyama H. Basophil-derived IL-4 plays versatile roles in immunity. *Semin Immunopathol*, 2016, 38: 615-622.

136. Hida S, Yamasaki S, Sakamoto Y, Takamoto M, Obata K, Takai T, Karasuyama H, Sugane K, Saito T, Taki S. Fc receptor c-chain, a constitutive component of the IL-3 receptor, is required for IL-3-induced IL-4 production in basophils. *Nat Immunol*, 2009, 10: 214-222.
137. Kroeger KM, Sullivan BM, Locksley RM. IL-18 and IL-33 elicit Th2 cytokines from basophils via a MyD88- and p38alpha-dependent pathway. *J Leukoc Biol*, 2009, 86: 769-778.
138. Otsuka A, Nakajima S, Kubo M, Egawa G, Honda T, Kitoh A, Nomura T, Hanakawa S, Sagita Moniaga C, Kim B, Matsuoka S, Watanabe T, Miyachi Y, Kabashima K. Basophils are required for the induction of Th2 immunity to haptens and peptide antigens. *Nat Commun*, 2013, 4: 1739.
139. Sokol CL, Barton GM, Farr AG, Medzhitov R. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. *Nat Immunol*, 2008, 9: 310-318.
140. Perrigoue JG, Saenz SA, Siracusa MC, Allenspach EJ, Taylor BC, Giacomini PR, Nair MG, Du Y, Zaph C, Rooijen NV, Comeau MR, Pearce EJ, Laufer TM, Artis D. Major histocompatibility complex class II-dependent basophil CD4⁺ T cell interactions promote TH2 cytokine-dependent immunity. *Nat Immunol*, 2009, 10: 697-705.
141. Sokol CL, Chu NQ, Yu S, Nish SA, Laufer TM, Medzhitov R. Basophils function as antigen-presenting cells for an allergen-induced T helper type 2 response. *Nat Immunol*, 2009, 10: 713-720.
142. Yoshimoto T, Yasuda K, Tanaka H, Nakahira M, Imai Y, Fujimori Y, Nakanishi K. Basophils contribute to TH2-IgE responses in vivo via IL-4 production and presentation of peptide-MHC class II complexes to CD4⁺ T cells. *Nat Immunol*, 2009, 10: 706-712.

143. Denzel A, Maus UA, Rodriguez Gomez M, Moll C, Niedermeier M, Winter C, Maus R, Hollingshead S, Briles DE, Kunz-Schughart LA, Talke Y, Mack M. Basophils enhance immunological memory responses. *Nat Immunol*, 2008, 9: 733-742.
144. Chen K, Xu W, Wilson M, He B, Miller NW, Bengten E, Edholm ES, Santini PA, Rath P, Chiu A, Cattalini M, Litzman J, J BB, Huang B, Meini A, Riesbeck K, Cunningham-Rundles C, Plebani A, Cerutti A. Immunoglobulin D enhances immune surveillance by activating antimicrobial, proinflammatory and B cell-stimulating programs in basophils. *Nat Immunol*, 2009, 10: 889-898.
145. Mack M, Schneider MA, Moll C, Cihak J, Brühl H, Ellwart JW, Hogarth MP, Stangassinger M, Schlöndorff D. Identification of antigen-capturing cells as basophils. *J Immunol*, 2005, 174: 735-741.
146. Galli SJ. New concepts about the mast cell. *N Engl J Med*, 1993, 328: 257-265.
147. Sismanopoulos N, Delivanis DA, Mavrommati D, Hatziagelaki E, Conti P, Theoharides TC. Do mast cells link obesity and asthma? . *Allergy*, 2013, 68: 8-15.
148. Mukai K, Tsai M, Saito H, Galli SJ. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol Rev*, 2018, 282: 121-150.
149. Krystel-Whittemore M, Dileepan KN, Wood JG. Mast cell: a multifunctional master cell. *Front Immunol*, 2015, 6: 620.
150. Zizzi A, Aspriello SD, Rubini C, Goteri G. Peri-implant diseases and host inflammatory response involving mast cells: a review. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24: 557-566.
151. Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10: 440-452.
152. Galli SJ, Nakae S, Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol*, 2005, 6: 135-142.

153. Wezel A, Lagraauw HM, van der Velden D, de Jager SC, Quax PH, Kuiper J, Bot I. Mast cells mediate neutrophil recruitment during atherosclerotic plaque progression. *Atherosclerosis*, 2015, 241: 289-296.
154. De Filippo K, Dudeck A, Hasenberg M, Nye E, van Rooijen N, Hartmann K, Gunzer M, Roers A, Hogg N. Mast cell and macrophage chemokines CXCL1/CXCL2 control the early stage of neutrophil recruitment during tissue inflammation. *Blood*, 2013, 121: 4930-4937.
155. Malaviya R, Abraham SN. Role of mast cell leukotrienes in neutrophil recruitment and bacterial clearance in infectious peritonitis. *J Leukoc Biol*, 2000, 67: 841-846.
156. Carroll-Portillo A, Cannon JL, te Riet J, Holmes A, Kawakami Y, Kawakami T, Cambi A, Lidke DS. Mast cells and dendritic cells form synapses that facilitate antigen transfer for T cell activation. *J Cell Biol*, 2015, 210: 851-864.
157. Dudeck J, Ghouse SM, Lehmann CH, Hoppe A, Schubert N, Nedospasov SA, Dudziak D, Dudeck A. Mast-Cell-Derived TNF Amplifies CD8 (+) Dendritic Cell Functionality and CD8 (+) T Cell Priming. *Cell Rep*, 2015, 13: 399-411.
158. Woidacki K, Meyer N, Schumacher A, Goldschmidt A, Maurer M, Zenclussen AC. Transfer of regulatory T cells into abortion-prone mice promotes the expansion of uterine mast cells and normalizes early pregnancy angiogenesis. *Sci Rep*, 2015, 5: 13938.
159. Dudeck A, Suender CA, Kostka SL, von Stebut E, Maurer M. Mast cells promote Th1 and Th17 responses by modulating dendritic cell maturation and function. *Eur J Immunol*, 2011, 41: 1883-1893.
160. Hodges K, Kennedy L, Meng F, Alpini G, Francis H. Mast cells, disease and gastrointestinal cancer: A comprehensive review of recent findings. *Transl Gastrointest Cancer*, 2012, 1: 138-150.

161. Ringvall M, Rönnberg E, Wernersson S, Duelli A, Henningsson F, Åbrink M, García-Faroldi G, Fajardo I, Pejler G. Serotonin and histamine storage in mast cell secretory granules is dependent on serglycin proteoglycan. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121: 1020-1026.
162. Gordon JR, Galli SJ. Release of both preformed and newly synthesized tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha)/cachectin by mouse mast cells stimulated via the Fc epsilon RI. A mechanism for the sustained action of mast cell-derived TNF-alpha during IgE-dependent biological responses. *J Exp Med*, 1991, 174: 103-107.
163. Varricchi G, Galdiero MR, Marone G, Granata F, Borriello F, Marone G. Controversial role of mast cells in skin cancers. *Exp Dermatol*, 2017, 26: 11-17.
164. Cimpean AM, Tamma R, Ruggieri S, Nico B, Toma A, Ribatti D. Mast cells in breast cancer angiogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 115: 23-26.
165. Theoharides TC, Conti P. Mast cells: the Jekyll and Hyde of tumor growth. *Trends Immunol*, 2004, 25: 235-241.
166. Ghouse SM, Polikarpova A, Muhandes L, Dudeck J, Tantcheva-Poór I, Hartmann K, Lesche M, Dahl A, Eming S, Müller W, Behrendt R, Roers A. Although abundant in tumor tissue, mast cells have no effect on immunological microenvironment or growth of HPV-induced or transplanted tumors. *Cell Rep*, 2018, 22: 27-35.
167. Antsiferova M, Martin C, Huber M, Feyerabend TB, Forster A, Hartmann K, Rodewald HR, Hohl D, Werner S. Mast cells are dispensable for normal and activin-promoted wound healing and skin carcinogenesis. *J Immunol*, 2013, 191: 6147-6155.
168. Xia Q, Wu XJ, Zhou Q, Zeng J, Hou JH, Pan ZZ, Zhang XS. No relationship between the distribution of mast cells and the survival of stage IIIB colon cancer patients. *J Transl Med*, 2011, 9: 88.

169. Siebenhaar F, Metz M, Maurer M. Mast cells protect from skin tumor development and limit tumor growth during cutaneous de novo carcinogenesis in a Kit-dependent mouse model. *Exp Dermatol*, 2014, 23: 159-164.
170. Fleischmann A, Schlomm T, Kollermann J, Sekulic N, Huland H, Mirlacher M, Sauter G, Simon R, Erbersdobler A. Immunological microenvironment in prostate cancer: high mast cell densities are associated with favorable tumor characteristics and good prognosis. *Prostate*, 2009, 69: 976-981.
171. Rajput AB, Turbin DA, Cheang MC, Voduc DK, Leung S, Gelmon KA, Gilks CB, Huntsman DG. Stromal mast cells in invasive breast cancer are a marker of favourable prognosis: a study of 4,444 cases. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 107: 249-257.
172. Hedström G, Berglund M, Molin D, Fischer M, Nilsson G, Thunberg U, Book M, Sundström C, Rosenquist R, Roos G, Erlanson M, Amini RM, Enblad G. Mast cell infiltration is a favourable prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*, 2007, 138: 68-71.
173. Lotfi-Emran S, Ward BR, Le QT, Pozez AL, Manjili MH, Woodfolk JA, Schwartz LB. Human mast cells present antigen to autologous CD4 (+) T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141: 311-321 e310.
174. Gong J, Yang NS, Croft M, Weng IC, Sun L, Liu FT, Chen SS. The antigen presentation function of bone marrow-derived mast cells is spatiotemporally restricted to a subset expressing high levels of cell surface FcεRI and MHC II. *BMC Immunol*, 2010, 11: 34.
175. Kambayashi T, Allenspach EJ, Chang JT, Zou T, Shoag JE, Reiner SL, Caton AJ, Koretzky GA. Inducible MHC class II expression by mast cells supports effector and regulatory T cell activation. *J Immunol*, 2009, 182: 4686-4695.

176. Galli SJ, Grimbaldston M, Tsai M. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 478-486.
177. Lu LF, Lind EF, Gondek DC, Bennett KA, Gleeson MW, Pino-Lagos K, Scott ZA, Coyle AJ, Reed JL, Van Snick J, Strom TB, Zheng XX, Noelle RJ. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature*, 2006, 442: 997-1002.
178. McLachlan JB, Hart JP, Pizzo SV, Shelburne CP, Staats HF, Gunn MD, Abraham SN. Mast cell-derived tumor necrosis factor induces hypertrophy of draining lymph nodes during infection. *Nat Immunol*, 2003, 4: 1199-1205.
179. Caron G, Delneste Y, Roelandts E, Duez C, Herbault N, Magistrelli G, Bonnefoy JY, Pestel J, Jeannin P. Histamine induces CD86 expression and chemokine production by human immature dendritic cells. *J Immunol*, 2001, 166: 6000-6006.
180. Laki K. Our ancient heritage in blood clotting and some of its consequences. *Ann N Y Acad Sci*, 1972, 202: 297-307.
181. Machlus KR, Thon JN, Italiano JE, Jr. Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation. *Br J Haematol*, 2014, 165: 227-236.
182. Yip J, Shen Y, Berndt MC, Andrews RK. Primary platelet adhesion receptors. *IUBMB Life*, 2005, 57: 103-108.
183. Gaertner F, Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis-At the frontline of intravascular immunity. *Semin Immunol*, 2016, 28: 561-569.
184. Hampton T. Platelets' Role in Adaptive Immunity May Contribute to Sepsis and Shock. *JAMA*, 2018, 319: 1311-1312.
185. Chatzinasiou E, Chaintoutis SC, Dovas CI, Papanastassopoulou M, Papadopoulos O. Immunosuppression in sheep induced by cyclophosphamide, bluetongue virus and

- their combination: Effect on clinical reaction and viremia. *Microbial Pathogenesis*, 2017, 104: 318-327.
186. Mauch P, Constine L, Greenberger J, Knospe W, Sullivan J, Liesveld JL, Deeg HJ. Hematopoietic stem cell compartment: acute and late effects of radiation therapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31: 1319-1339.
187. Marino IR, Doyle HR. Conventional immunosuppressive drugs. In: Thomson AW, Starzl TE, Arnold E (eds). *Immunosuppressive Drugs Developments in Anti-rejection Therapy*, 1st ed. London, Hodder Education Publishers, 1994.
188. Barshes NR, Goodpastor SE, Goss JA. Pharmacologic immunosuppression. *Front Biosci*, 2004, 9: 411-420.
189. Pass GJ, Carrie D, Boylan M, Lorimore S, Wright E, Houston B, Henderson CJ, Wolf CR. Role of hepatic cytochrome p450s in the pharmacokinetics and toxicity of cyclophosphamide: studies with the hepatic cytochrome p450 reductase null mouse. *Cancer Res*, 2005, 65: 4211-4217.
190. Singh KP, Gupta RK, Shau H, Ray PK. Effect of ASTA-Z 7575 (INN Maphosphamide) on human lymphokine-activated killer cell induction. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 1993, 15: 525-538.
191. Segal R, Yaron M, Tartakovsky B. Methotrexate: mechanism of action in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 1990, 20: 190-200.
192. Schiavo AL, Puca RV, Ruocco V, Ruocco E. Adjuvant drugs in autoimmune bullous diseases, efficacy versus safety: Facts and controversies. *Clin Dermatol*, 2010, 28: 337-343.
193. Sandborn WJ. State-of-the-art: Immunosuppression and biologic therapy. *Dig Dis*, 2010, 28: 536-542.

194. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, Gasche C, Waldhoer T, Strohmer H, Moser G. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2001, 121: 1048-1053.
195. Maltzman JS, Koretzky GA. Azathioprine: old drug, new actions. *J Clin Invest*, 2003, 111: 1122-1124.
196. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2: 731-743.
197. Moore CP. Immunomodulating agents. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2004, 34: 725-737.
198. Yoshizaki A, Yanaba K, Yoshizaki A, Iwata Y, Komura K, Ogawa F, Takenaka M, Shimizu K, Asano Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S. Treatment with rapamycin prevents fibrosis in tight-skin and bleomycin-induced mouse models of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 2476-2487.
199. Sehgal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot (Tokyo)*, 1975, 28: 727-732.
200. Abraham RT, Wiederrecht GJ. Immunopharmacology of rapamycin. *Annu Rev Immunol*, 1996, 14: 483-510.
201. Seto B. Rapamycin and mTOR: a serendipitous discovery and implications for breast cancer. *Clin Transl Med*, 2012, 1: 29.
202. Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant*, 1996, 10: 77-84.
203. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ, Jr. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis*, 1998, 31: 213-217.

204. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R, Briggs WA. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int*, 2002, 61: 1098-1114.
205. Wu JK, Harris MT. Use of Leflunomide in the Treatment of Polyomavirus BK-Associated Nephropathy. *Ann Pharmacother*, 2008, 42: 1679-1685.
206. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB. Leflunomide and methotrexate. *Curr Opin Rheumatol*, 2001, 13: 159-163.
207. Vidic-Dankovic B, Kosec D, Damjanovic M, Apostolski S, Isakovic K, Bartlett RR. Leflunomide prevents the development of experimentally induced myasthenia gravis. *Int J Immunopharmacol*, 1995, 17: 273-281.
208. Bartlett RR, Anagnostopoulos H, Ziefinski T, Mattar T, Schleyerbach R. Effects of leflunomide on immune responses and models of inflammation. *Springer Semin Immunopathol*, 1993, 14: 381-394.
209. Korn T, Toyka K, Hartung HP, Jung S. Suppression of experimental autoimmune neuritis by leflunomide. *Brain*, 2001, 124: 1791-1802.
210. Gregory CR, Silva HT, Patz JD, Morris RE. Comparative effects of malanonitrotolamide analogs of leflunomide on whole blood lymphocyte stimulation in humans, rhesus macaques, cats, dogs and rats. *Transplantation Proceedings*, 1998a, 30: 1047-1048.
211. Bianco D, Armstrong PJ, Washabau RJ. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study of human intravenous immunoglobulin for the acute management of presumptive primary immune-mediated thrombocytopenia in dogs. *J Vet Intern Med*, 2009, 23: 1071-1078.

212. Korn T, Magnus T, Toyka K, Jung S. Modulation of effector cell functions in experimental autoimmune encephalomyelitis by leflunomide--mechanisms independent of pyrimidine depletion. *J Leukoc Biol*, 2004, 76: 950-960.
213. Weigmann B, Jarman ER, Sudowe S, Bros M, Knop J, Reske-Kunz AB. Induction of regulatory T cells by leflunomide in a murine model of contact allergen sensitivity. *J Invest Dermatol*, 2006, 126: 1524-1533.
214. Bianco D, Hardy RM. Treatment of Evans' syndrome with human intravenous immunoglobulin and leflunomide in a diabetic dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2009, 45: 147-150.
215. Lance EM, Medawar PB. The use of ALS to abet the development of transplantation tolerance in adult mice. *Proc. roy. Soc. B*, 1969, 173: 447.
216. Levey RH, Medawar PB. Some experiments on the action of antilymphoid antisera. *Ann N Y Acad Sci*, 1966a, 129: 164.
217. Trentham DE. Novel immunomodulating and immunotherapies, and novel therapies and strategies for inflammatory arthropathy. *Curr Opin Rheumatol*, 1992, 4: 322-324.
218. Eid G, Zaghioul WA, Awaad AHH, Bastamy MA, Michael A. Role of *Corynebacterium cutis* as an immune stimulant on the immune response of chickens against fowl pox virus. *Vet Med J Giza*, 1995, 43: 219-229.
219. Mayr A. Paramunität und Paramunisierung. *Zbl Vet Med B*, 1982, 29: 5-23.
220. Mayr A. Introduction of paraimmunity in biological products for viral disease, Munich Symposium on Microbiology, 1981, Francis and Verlag, Munich 201-228.
221. Padilla L, Matsui T, Ikeda S, Kitagawa M, Yano H. The effect of vitamin C supplementation on plasma concentration and urinary excretion of vitamin C in cattle. *J Anim Sci*, 2007, 85: 3367-3370.

222. Bendich A. Physiological role of antioxidants in the immune system. *J Dairy Sci*, 1993, 76: 2789-2794.
223. Palludan B, Wegger I. Plasma ascorbic acid in calves. *Proceedings of Workshop on Ascorbic Acid in Domestic Animals*, The Royal Danish Agricultural Society, 1984.
224. Egbenwiyi TN, Nwaosu SC, Salami HA. Haematological values of apparently healthy sheep and goats as influenced by age and sex in arid zone of Nigeria. *Afr. J. Biomed. Res*, 2000, 3: 109-115.
225. Hemingway DC. Vitamin C in the prevention of neonatal calf diarrhea. *Can Vet J*, 1991, 32: 184.
226. Seifi HA, Mokhber Dezfuly MR, Bolurchi M. The effectiveness of ascorbic acid in the prevention of calf neonatal diarrhoea. *Zentralbl Veterinarmed B*, 1996, 43: 189-191.
227. Wilson CW. Clinical pharmacological aspects of ascorbic acid. *Ann N Y Acad Sci*, 1975, 258: 355-376.
228. Moser U. Uptake of ascorbic acid by leukocytes. *Ann N Y Acad Sci*, 1987, 498: 200-215.
229. Basu TK, Schorah CJ. *Vitamin C in Health and Disease*, Westport, Connecticut, Avi Publishing Co, 1982: 54-57
230. Roth JA, Kaeberle ML. In vivo effect of ascorbic acid on neutrophil function in healthy and dexamethasone-treated cattle. *Am J Vet Res*, 1985, 46: 2434-2436.
231. Blair L, Cummins KA. Effect of dietary ascorbic acid on blood immunoglobulin concentration in dairy calves. *J Dairy Sci*, 1984 67: 138-139.
232. Wilson JX. The physiological role of dehydroascorbic acid. *FEBS Lett*, 2002, 527: 5-9.

233. Combs GF. *The Vitamins: Fundamental Aspects In Nutrition and Health*, 3th ed. San Diego, Academic Press, 2008: 235-263.
234. Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate as an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 1989, 86: 6377-6381.
235. Wolf G. Uptake of ascorbic acid by human neutrophils. *Nutr Rev*, 1993, 51: 337-338.
236. Goetzel EJ, Wasserman SI, Gigli I, Austen KF. Enhancement of random migration and chemotactic response of human leukocytes by ascorbic acid. *J Clin Invest*, 1974, 53: 813-818.
237. Siegel BV. Enhancement of interferon production by poly(rI)-poly(rC) in mouse cell cultures by ascorbic acid. *Nature*, 1975, 254: 531-532.
238. Archer MC, Tannenbaum SR, Fan TY, Weisman M. Reaction of nitrite with ascorbate and its relation to nitrosamine formation. *J Natl Cancer Inst*, 1975, 54: 1203-1205.
239. Bendich A. Antioxidant vitamins and their functions in immune responses. In: Bendich A, Phillips M, Tengerdy RB (eds). *Antioxidant Nutrients and Their Immune Functions*, New York, Plenum Publishing Co., 1989: 408-421.
240. Beisel WR. Single nutrients and immunity. *Am J Clin Nutr*, 1982, 35: 417-468.
241. Ali AA. Influence of some disease conditions on blood serum levels of antioxidant vitamins and some trace elements of Egyptian Balady sheep in Assiut Governorate. *Assuit Vet Med J*, 2000, 42: 120–133.
242. Ranjan R, Swarup D, Naresh R, Patra RC. Enhanced erythrocytic lipid peroxides and reduced plasma ascorbic acid, and alteration in blood trace elements level in dairy cows with mastitis. *Vet Res Commun*, 2005, 29: 27-34.

243. Macleod DD, Zhang X, Ozimeck L, Kennelly JJ. Ascorbyl-2-polyphosphate as a source of ascorbic acid for dairy cattle. *Milchwissenschaft*, 1999, 54: 123-126.
244. Kolb E, Wahren M, Dobeleit G, Grundel G. The content of ascorbic acids in different tissues of cattle, normally developed piglets, splay-legged piglets, adult swine and dogs. *Arch Exp Veterinarmed*, 1989, 43: 327-334.
245. Hediger MA. New view at vitamin C. *Nat Med*, 2002, 8: 445-446.
246. Gaby SK, Singh VN. Vitamin C. In: Gaby SK, Bendich A, Singh VN, Machlin L (eds). *Vitamin Intake and Health: A Scientific Review*, New York, Marcel Dekker, 1991: 103-1043.
247. England S, Seifter S. The biochemical functions of ascorbic acid. *Annu Rev Nutr*, 1986, 6: 365-406.
248. Dhariwal KR, Black CD, Levine M. Semidehydroascorbic acid as an intermediate in norepinephrine biosynthesis in chromaffin granules. *J Biol Chem*, 1991, 266: 12908-12914.
249. Yanagibashi K, Kobayashi Y, Hall PF. Ascorbate as a source of reducing equivalents for the synthesis of aldosterone. *Biochem Biophys Res Commun*, 1990, 170: 1256-1262.
250. Osiecki M, Ghanavi P, Atkinson K, Nielsen LK, Doran MR. The ascorbic acid paradox. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400: 466-470.
251. Goldschmidt MC, Masin WJ, Brown LR, Wyde PR. The effect of ascorbic acid deficiency on leukocyte phagocytosis and killing of *actinomyces viscosus*. *Int J Vitam Nutr Res*, 1988, 58: 326-334.
252. Wang Y, Russo TA, Kwon O, Chanock S, Rumsey SC, Levine M. Ascorbate recycling in human neutrophils: induction by bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94: 13816-13819.

253. Geber WF, Lefkowitz SS, Hung CY. Effect of ascorbic acid, sodium salicylate, and caffeine on the serum interferon level in response to viral infection. *Pharmacology*, 1975, 13: 228-233.
254. Mohamed HE, Alhaidary A, Beynen AC. Ascorbic acid status of female camels during different phases of reproduction. *Trop Anim Health Pro*, 2011, 43: 279-281.
255. Jagos P, Bouda J, Dvorak R. Ascorbic acid levels in the bronchopneumonia of calves. *Vet Med (Praha)*, 1977, 22: 133-136.
256. Cummins KA, Brunner CJ. Effect of calf housing on plasma ascorbate and endocrine and immune function. *J Dairy Sci*, 1991, 74: 1582-1588.
257. Ranjan R, Ranjan A, Dhaliwal GS, Patra RC. l-Ascorbic acid (vitamin C) supplementation to optimize health and reproduction in cattle. *Vet Q*, 2012, 32: 145-150.
258. Daykin PW. *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. London, Bailliere Tindall and Cassell, 1960: 619–621.
259. Crha I, Hrubá D, Ventruba P, Fiala J, Totusek J, Visnova H. Ascorbic acid and infertility treatment. *Cent Eur J Public Health*, 2003, 11: 63-67.
260. Sangwan N, Sangwan AK. Thiamin, riboflavin and ascorbic acid in relation to tropical theileriosis in cattle. *Indian J Anim Sci*, 1999, 69: 316–317.
261. Curca D, Fotache T. Ascorbic acid content in the liver and adrenal glands of cattle with parasitic liver disease. *Lucrari Stiintifice, Institutul Agronomic “Nicolae Balcescu” C-Medicina Veterinara*, 1985, 28: 55-59.
262. Lundquist NS, Phillips PH. Certain dietary factors essential for the growing calf. *J. Dairy Sci*, 1943, 26: 1023-1030.
263. Bouda J, Jagoš P, Dvořák R, Ondrova J. Vitamin E and C in the blood plasma of cows and their calves fed from buckets. *Acta Vet Brno*, 1980, 49: 53-58.

264. Wegger I, Moustgaard J. *Age Related Variations In Plasma Ascorbic Acid In Calves*. Arsberet, K. Vet Landbohojsk. Inst. Steriliteforsk, 1982: 16.
265. McDowell LR. *Vitamins in Animal Nutrition-Comparative Aspects to Humans and Farm Animals*, 2th ed. New York, Academic Press, 1989: 365-387.
266. Bulger EM, Garcia I, Maier RV. Intracellular antioxidant activity is necessary to modulate the macrophage response to endotoxin. *Shock*, 2002, 18: 58–63.
267. Winklhofer-Roob BM, Ellemunter H, Fruhwirth M, Schlegel-Haueter SE, Khoschsorur G, van't Hof MA, Shmerling DH. Plasma vitamin C concentrations in patients with cystic fibrosis: evidence of associations with lung inflammation. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65: 1858-1866.
268. Bowie AG, O'Neill LA. Vitamin C inhibits NF-kappa B activation by TNF via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Immunol*, 2000, 165: 7180-7188.
269. Cárcamo JM, Pedraza A, Bórquez-Ojeda O, Golde DW. Vitamin C suppresses TNF α -induced NF κ B activation by inhibiting I κ B α phosphorylation. *Biochemistry*, 2002, 41: 12995-13002.
270. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4: 80-90.
271. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008, 4: 404-412.
272. Reinhardt TA, Hustmyer FG. Role of vitamin D in the immune system. *J Dairy Sci*, 1987, 70: 952-962.
273. Bar-Shavit Z, Noff D, Edelstein S, Meyer M, Shibolet S, Goldman R. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the regulation of macrophage function. *Calcif Tissue Int*, 1981, 33: 673-676.

274. Nelson CD, Reinhardt TA, Lippolis JD, Sacco RE, Nonnecke BJ. Vitamin D signaling in the bovine immune system: a model for understanding human vitamin D requirements. *Nutrients*, 2012, 4: 181-196.
275. Rosa CT, Schoeman JP, Berry JL, Mellanby RJ, Dvir E. Hypovitaminosis D in dogs with spirocercosis. *J Vet Intern Med*, 2013, 27: 1159-1164.
276. Dabak M, Dabak DO, Karapinar T, Bulut H. Vitamin D status in cattle with malignant catarrhal fever. *J Vet Med Sci*, 2012, 74: 125-128.
277. Rhodes SG, Terry LA, Hope J, Hewinson RG, Vordermeier HM. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and development of tuberculosis in cattle. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2003, 10: 1129-1135.
278. Yildiz I, Unuvar E, Zeybek U, Toptas B, Cacina C, Toprak S, Kilic A, Aydin S. The role of vitamin D in children with recurrent tonsillopharyngitis. *Ital J Pediatr*, 2012, 38: 25.
279. Reinhardt TA, Horst RL, Littledike ET, Beitz DC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptor in bovine thymus gland. *Biochem Biophys Res Commun*, 1982, 106: 1012-1018.
280. Yetgin S, Ozsoylu S. Myeloid metaplasia in vitamin D deficiency rickets. *Scand J Haematol*, 1982, 28: 180-185.
281. Mellenthin L, Wallaschofski H, Grotevendt A, Völzke H, Nauck M, Hannemann A. Association between serum vitamin D concentrations and inflammatory markers in the general adult population. *Metabolism*, 2014, 63: 1056–1062.
282. Sakem B, Nock C, Stanga Z, Medina P, Nydegger UE, Risch M, Risch L. Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and immunoglobulins in an older Swiss cohort: results of the Senior Labor Study. *BMC Med*, 2013, 11: 176.
283. He CS, Fraser WD, Gleeson M. Influence of vitamin d metabolites on plasma cytokine concentrations in endurance sport athletes and on multiantigen stimulated

cytokine production by whole blood and peripheral blood mononuclear cell cultures. *ISRN Nutr*, 2014, 2014: 820524.

284. Barker T, Rogers VE, Levy M, Templeton J, Goldfine H, Schneider ED, Dixon BM, Henriksen VT, Weaver LK. Supplemental vitamin D increases serum cytokines in those with initially low 25-hydroxyvitamin D: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Cytokine*, 2015, 71: 132–138.

285. Reinhardt TA, Stabel JR, Goff JP. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ enhances milk antibody titers to *Escherichia coli* J5 vaccine. *J Dairy Sci*, 1999, 82: 1904-1909.

286. Reinhardt TA, Horst RL, Goff JP. Calcium, phosphorus, and magnesium homeostasis in ruminants. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 1988, 4: 331-350.

287. Thomasset M. Vitamin D and the immune system. *Pathol Biol (Paris)*, 1994, 42: 163-172.

288. Bouillon R, Garmyn M, Verstuyf A, Segaert S, Casteels K, Mathieu C. Paracrine role for calcitriol in the immune system and skin creates new therapeutic possibilities for vitamin D analogs. *Eur J Endocrinol*, 1995, 133: 7-16.

289. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr*, 1995, 125: 1704-1708.

290. Nonnecke BJ, Franklin ST, Reinhardt TA, Horst RL. In vitro modulation of proliferation and phenotype of resting and mitogen-stimulated bovine mononuclear leukocytes by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Vet Immunol Immunopathol*, 1993, 38: 75-89.

291. Prehn JL, Fagan DL, Jordan SC, Adams JS. Potentiation of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Blood*, 1992, 80: 2811-2816.

292. Khoo AL, Chai LY, Koenen HJ, Oosting M, Steinmeyer A, Zuegel U, Joosten I, Netea MG, van der Ven AJ. Vitamin D3 down-regulates proinflammatory cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine*, 2011, 55: 294–300.
293. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt IM. Cells, tissues, and organs of the immune system. *Immunology*, 2013: 25.
294. Fach SJ, Meyerholz DK, Gallup JM, Ackermann MR, Lehmkuhl HD, Sacco RE. Neonatal ovine pulmonary dendritic cells support bovine respiratory syncytial virus replication with enhanced interleukin (IL)-4 And IL-10 gene transcripts. *Viral Immunol*, 2007, 20: 119-130.
295. Fach SJ, Olivier A, Gallup JM, Waters TE, Ackermann MR, Lehmkuhl HD, Sacco RE. Differential expression of cytokine transcripts in neonatal and adult ovine alveolar macrophages in response to respiratory syncytial virus or toll-like receptor ligation. *Vet Immunol Immunopathol*, 2010, 136: 55-64.
296. D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, Sinigaglia F, Panina-Bordignon P. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest*, 1998, 101: 252-262.
297. Cohen-Lahav M, Douvdevani A, Chaimovitz C, Shany S. The anti-inflammatory activity of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in macrophages. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 103: 558-562.
298. Sacco RE, Nonnecke BJ, Palmer MV, Waters WR, Lippolis JD, Reinhardt TA. Differential expression of cytokines in response to respiratory syncytial virus infection of calves with high or low circulating 25-hydroxyvitamin D3. *PLoS One*, 2012, 7: e33074.

299. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys*, 2000, 374: 334-338.
300. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*, 2008, 29: 726-776.
301. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*, 2003, 89: 552-572.
302. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol*, 2003, 49: 277-300.
303. Asaka M, Iida H, Izumino K, Sasayama S. Depressed natural killer cell activity in uremia. Evidence for immunosuppressive factor in uremic sera. *Nephron*, 1988, 49: 291-295.
304. Segalier S. Vitamin D regulation of cathelicidin in the skin: toward a renaissance of vitamin D in dermatology? *J Invest Dermatol*, 2008, 128: 773-775.
305. Thienpont D, Vanparijs OF, Raeymaekers AH, Vandenberk J, Demoen JA, Allewijn FT, Marsboom RP, Niemegeers CJ, Schellekens KH, Janssen PA. Tetramisole (R 8299), a new, potent broad spectrum anthelmintic. *Nature*, 1966, 209: 1084-1086.
306. Symoens J, Rosenthal M. Levamisole in the modulation of the immune response: the current experimental and clinical state. *J Reticuloendothel Soc*, 1977, 21: 175-221.
307. Chadwick RG, Jain S, Cohen BJ, Scott GM, Thomas HC, Sherlock S. Levamisole therapy for HBsAg-positive chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 1980, 15: 973-978.
308. Mulcahy G, Quinn PJ. A review of immunomodulators and their application in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther*, 1986, 9: 119-139.

309. Naylor PH, Hadden JW. T cell targeted immune enhancement yields effective T cell adjuvants. *Int Immunopharmacol*, 2003, 3: 1205-1215.
310. Lewinski UH, Mavligit GM, Hersh EM. Cellular immune modulation after a single high dose of levamisole in patients with carcinoma. *Cancer*, 1980, 46: 2185-2194.
311. Flesh J, Harel W, Nelken D. Immunopotentiating effect of levamisole in the prevention of bovine mastitis, fetal death and endometritis. *Vet Rec*, 1982, 111: 56-57.
312. Gokce G, Irmak K, Sural E, Uzlu E. Clinical observations on the antihelmintic and preventive effect of immunomodulators in sheep pox I. The use of levamisole for treatment and prevention in sheep pox. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 1997, 3: 211-215.
313. Spector S, Munjal I, Schmidt DE. Effects of the immunostimulant, levamisole, on opiate withdrawal and levels of endogenous opiate alkaloids and monoamine neurotransmitters in rat brain. *Neuropsychopharmacology*, 1998, 19: 417-427.
314. Tucci F, Arienzale L, Federico D. Use of levamisole as an immunomodulator in Italian Friesian cows to prevent low fertility. *Attidella Societa Italiana di Buiatria*, 1991, 23: 115-118.
315. Yin J, Jin H, Kang Y, Xiao C, Zhao L, Li X, Ding Z, Yang F, Zhu Q, Wang B. Efficacy of modified levamisole adjuvant on inactivated virus vaccine. *Viral Immunol*, 2006, 19: 525-535.
316. Kehrli ME, Jr., Roth JA. Chemically induced immunomodulation in domestic food animals. *Adv Vet Sci Comp Med*, 1990, 35: 103-119.
317. Lejan C, Asso J. Induction of immunity in calves. In: Morrow DA (ed). *Current Therapy in Theriogenology*, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1981: 224-226.
318. Babiuk LA, Misra V. Levamisole and bovine immunity: in vitro and in vivo effects on immune responses to herpesvirus immunization. *Can J Microbiol*, 1981, 27: 1312-1319.

319. Mojžišová J, Hromada R, Paulík Š, Ondrašovič M, Bajová V. Immune response and immunomodulatory effect of levamisole in immunosuppressed dogs vaccinated against parvovirus. *Bull Vet Inst Pulawy*, 2004, 48: 93-97.
320. Chukwu C. Serological response of cattle following *Brucella abortus* strain 19 vaccination and simultaneous administration of levamisole. *International journal of zoonoses*, 1985, 12: 196-202.
321. Kaneene J, Okino F, Anderson R, Muscoplat CC, Johnson D. Levamisole potentiation of antigen specific lymphocyte blastogenic response in *Brucella abortus* exposed but nonresponsive cattle. *Veterinary immunology and immunopathology*, 1981, 2: 75-85.
322. Szeto CC, Gillespie KM, Mathieson PW. Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance in the immune response of experimentally malnourished rats. *Immunology*, 2000, 100: 217-224.
323. Wigginton JM. Reversal of ferritin-mediated immunosuppression by levamisole: a rationale for its application to management of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Med Hypotheses*, 1995, 44: 85-88.
324. Pelletier M, Willoughby DA, Giroud JP. Modulating effect of levamisole on DNA synthesis in macrophages in vitro. *J Reticuloendothel Soc*, 1978, 24: 333-338.
325. Sajid MS, Iqbal Z, Muhammad G, Iqbal MU. Immunomodulatory effect of various anti-parasitics: a review. *Parasitology*, 2006, 132: 301-313.
326. Gonsette RE, Demonty L, Delmotte P, Decree J, de Cock W, Verhaeghen H, Symoens J. Modulation of immunity in multiple sclerosis: a double-blind levamisole-placebo controlled study in 85 patients. *J Neurol*, 1982, 228: 65-72.

327. Olusi SO, Jessop WJ, Shoroye A. Effects of levamisole on the immune responses of experimentally malnourished rats. *Pediatr Res*, 1979, 13: 1237-1239.
328. Printzis S, Raptopoulou-Gigi M, Orphanou-Koumerkeridou H, Lagre F, Goulis G. Immunotherapy in chronic brucellosis. Effect of levamisole and interferon; mechanisms of action and clinical value. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 1994, 16: 679-693.
329. Argani H, Akhtarishojaie E. Levamisole enhances immune responsiveness to intra-dermal and intra-muscular hepatitis B vaccination in chronic hemodialysis patients. *J Immune Based Ther Vaccines*, 2006, 4: 3.
330. Sharma LK, Jagadish S, Mulbagal AN. Effects of haemorrhagic septicaemia vaccination and levamisole administration on the humoral response in cross-bred calves. *J Vet Pharmacol Ther*, 1990, 13: 23-28.
331. Hersey P, Ho K, Werkmeister J, Abele U. Inhibition of suppressor T cells in pokeweed mitogen-stimulated cultures of T and B cells by levamisole in vitro and in vivo. *Clin Exp Immunol*, 1981, 46: 340-349.
332. Symoens J, Rosenthal M, Debrabander M, Goldstein G. Immunoregulation with levamisole. *Springer Seminars in Immunopathology*, 1979, 2: 49-68.
333. Hadden JW. Levamisole, cyclic nucleotides, and immunopharmacology. In: Chirigos MA (ed). *Modulation of Host Immune Resistance In The Prevention or Treatment of Induced Neoplasias*, Washington, Fogarty International Center Proceedings, 1977: 353.
334. Goldstein G. Mode of action of levamisole. *J Rheumatol Suppl*, 1978, 4: 143-148.
335. Griscelli C, Prieur AM, Da Guillard F. Levamisole therapy in congenital immunodeficiencies. In: Chirigos MA (ed). *Immune Modulation and Control Of Neoplasia by Adjuvant Therapy*, New York, Raven Press 1978: 165.

336. Bozic F, Bilic V, Valpotic I. Levamisole mucosal adjuvant activity for a live attenuated *Escherichia coli* oral vaccine in weaned pigs. *J Vet Pharmacol Ther*, 2003, 26: 225-231.
337. Kumar S, Dewey CE, Friendship RM, Bowland SL, Shewen PE. Improved weight gain in pigs using levamisole as an immunomodulator. *Journal of Swine Health and Production*, 1999, 7: 103-107.
338. Krakowski L, Krzyzanowski J, Wrona Z, Siwicki AK. The effect of nonspecific immunostimulation of pregnant mares with 1,3/1,6 glucan and levamisole on the immunoglobulins levels in colostrum, selected indices of nonspecific cellular and humoral immunity in foals in neonatal and postnatal period. *Vet Immunol Immunopathol*, 1999, 68: 1-11.
339. Wang R, Luo S. Orf virus: a new class of immunotherapy drugs. In: *Systems Biology*, IntechOpen, 2018.
340. Friebe A, Friederichs S, Scholz K, Janssen U, Scholz C, Schlapp T, Mercer A, Siegling A, Volk HD, Weber O. Characterization of immunostimulatory components of orf virus (parapoxvirus ovis). *J Gen Virol*, 2011, 92: 1571-1584.
341. Weber O, Siegling A, Friebe A, Limmer A, Schlapp T, Knolle P, Mercer A, Schaller H, Volk HD. Inactivated parapoxvirus ovis (orf virus) has antiviral activity against hepatitis B virus and herpes simplex virus. *J Gen Virol*, 2003, 84: 1843-1852.
342. Friebe A, Siegling A, Friederichs S, Volk HD, Weber O. Immunomodulatory effects of inactivated parapoxvirus ovis (ORF virus) on human peripheral immune cells: induction of cytokine secretion in monocytes and Th1-like cells. *J Virol*, 2004, 78: 9400-9411.

343. Kyriakis SC, Alexopoulos C, Giannakopoulos K, Tsinas AC, Saoulidis K, Kritas SK, Tsiloyiannis V. Effect of a paramunity inducer on reproductive performance of gilts. *Zentralbl Veterinarmed A*, 1996, 43: 483-487.
344. Buttner M, Mayr A. Tests on protection against viral diseases. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 1986, 9: 205-215.
345. Mayr B, Deininger S, Buttner M. Treatment of chronic stomatitis of cats by local paramunization with pind-Orf. *Zentralbl Veterinarmed B*, 1991, 38: 78-80.
346. Mayr A. Praemunitaet, praemunisierung und paraspezifische wirkung von schutzimpfungen. *MMW Munch Med Wochenschr*, 1978, 120: 239-242.
347. Fachinger V, Schlapp T, Strube W, Schmeer N, Saalmuller A. Poxvirus-induced immunostimulating effects on porcine leukocytes. *J Virol*, 2000, 74: 7943-7951.
348. Weber O, Mercer AA, Friebe A, Knolle P, Volk HD. Therapeutic immunomodulation using a virus—the potential of inactivated orf virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013, 32: 451-460.
349. Paillot R. A systematic review of the immune-modulators Parapoxvirus ovis and Propionibacterium acnes for the prevention of respiratory disease and other infections in the horse. *Vet Immunol Immunopathol*, 2013, 153: 1-9.
350. Ziebell KL, Steinmann H, Kretzdorn D, Schlapp T, Failing K, Schmeer N. The use of baypamun n in crowding associated infectious respiratory disease: efficacy of baypamun n (freeze dried product) in 4-10 month old horses. *J Vet Med Ser B* 1997, 44: 529-536.
351. Horohov DW, Breathnach CC, Sturgill TL, Rashid C, Stiltner JL, Strong D, Nieman N, Holland RE. In vitro and in vivo modulation of the equine immune response by parapoxvirus ovis. *Equine Vet J*, 2008, 40: 468-472.

352. Rush BR, Flaminio MJBF. Immunomodulation in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2000, 16: 183-197.
353. Adams AA, Horohov DW. The effect of an immunomodulator (parapoxvirus ovis) on cell-mediated immunity (CMI) in abruptly weaned foals. *Vet Immunol Immunopathol*, 2013, 153: 118-122.
354. Ulgen S, Yaramis CP, Rayaman E, Gurer US, Or ME, Sehirli AO. Effects of inactivated Parapoxvirus ovis on polymorphonuclear leukocyte function and myeloperoxidase activity in horses. *Veterinarni Medicina*, 2014, 59: 631-636.
355. Schutze N, Raue R, Buttner M, Alber G. Inactivated parapoxvirus ovis activates canine blood phagocytes and T lymphocytes. *Vet Microbiol*, 2009, 137: 260-267.
356. Haig DM, McInnes CJ. Immunity and counter-immunity during infection with the parapoxvirus orf virus. *Virus Res*, 2002, 88: 3-16.
357. Moss B. Poxviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM (eds). *Virology*, New York, Raven Press, 1996: 2079–2111.
358. Upton C, Macen JL, Schreiber M, Mcfadden G. Myxoma virus expresses a secreted protein with homology to the tumor-necrosis-factor receptor gene family that contributes to viral virulence. *Virology*, 1991, 184: 370-382.
359. Alcamí A, Smith GL. A soluble receptor for interleukin-1-beta encoded by vaccinia virus - a novel mechanism of virus modulation of the host response to infection. *Cell*, 1992, 71: 153-167.
360. Symons JA, Alcamí A, Smith GL. Vaccinia virus encodes a soluble type I interferon receptor of novel structure and broad species specificity. *Cell*, 1995, 81: 551-560.
361. Upton C, Mossman K, McFadden G. Encoding of a homolog of the IFN-gamma receptor by myxoma virus. *Science*, 1992, 258: 1369-1372.

362. Graham KA, Lalani AS, Macen JL, Ness TL, Barry M, Liu LY, Lucas A, Clark-Lewis I, Moyer RW, McFadden G. The T1/35kDa family of poxvirus-secreted proteins bind chemokines and modulate leukocyte influx into virus-infected tissues. *Virology*, 1997, 229: 12-24.
363. Mayr A, Herlyn M, Mahnel H, Danco A, Zach A, Bostedt H. Control of ecthyma contagiosum (pustular dermatitis) of sheep with a new parenteral cell culture live vaccine. *Zentralbl Veterinarmed B*, 1981, 28: 535-552.
364. Mayr A, Himmer B, Baljer G, Sailer J. Erregung Spezifische Prophylaxe und Therapie von Pseudomonas-aeruginosa Wundinfektion mittels Paramunisierung im Mäusemodell. *Zentralbl Bakt Hyg*, 1978, 1: 506–514.
365. Hammerl J, Wolf G, Berner H. Klinische Untersuchungen zur Wirkung des Paramunitätsinducers Baypamun als Prophylaxe beim MMA-Komplex der Sau. *Tieraerztl. Umsch*, 1995, 50: 383-386.
366. Kyriakis SC, Tzika ED, Lyras DN, Tsinas AC, Saoulidis K, Sarris K. Effect of an inactivated Parapoxvirus based immunomodulator (Baypamun) on post weaning diarrhoea syndrome and wasting pig syndrome of piglets. *Res Vet Sci*, 1998, 64: 187-190.
367. Nowatzky J, Knorr A, Hirth-Dietrich C, Siegling A, Volk HD, Limmer A, Knolle P, Weber O. Inactivated orf virus (parapoxvirus ovis) elicits antifibrotic activity in models of liver fibrosis. *Hepatol Res*, 2013, 43: 535-546.
368. Kruse N, Weber O. Selective induction of apoptosis in antigen-presenting cells in mice by parapoxvirus ovis. *J Virol*, 2001, 75: 4699-4704.
369. Fiebig HH, Siegling A, Volk HD, Friebe A, Knolle P, Limmer A, Weber O. Inactivated orf virus (Parapoxvirus ovis) induces antitumoral activity in transplantable tumor models. *Anticancer Res*, 2011, 31: 4185-4190.

370. Rintoul JL, Lemay CG, Tai LH, Stanford MM, Falls TJ, de Souza CT, Bridle BW, Daneshmand M, Ohashi PS, Wan Y, Lichty BD, Mercer AA, Auer RC, Atkins HL, Bell JC. ORFV: a novel oncolytic and immune stimulating parapoxvirus therapeutic. *Mol Ther*, 2012, 20: 1148-1157.
371. Ziebell KL, Kretzdorn D, Auer S, Failing K, Schmeer N. The use of Baypamun N in crowding-associated infectious respiratory disease: efficacy of Baypamun N (freeze dried product) in 2-week-old veal calves. *Zentralbl Veterinarmed B*, 1997, 44: 415-424.
372. Shalaby MA, Saleh SM, el-Atrash S, Sami AM, el-Sanousi AA, Saber MA, Reda MI. Application of *Corynebacterium cutis* lysate as an immune stimulant in cattle. *Mol Biother*, 1992, 4: 147-150.
373. Yilmaz O, Kasikci G. Factors affecting colostrum quality of ewes and immunostimulation. *Turkish J Vet Anim Sci*, 2013, 37: 390-394.
374. Soliman R, Reda I, Youssef SA, Refai MK. Effect of ultra- corn on chicken immune response to newcastle disease virus vaccine. *J Egypt Vet Med Assoc*, 1991, 51: 387-400.
375. Selfarma. <http://www.selfarma.com.tr/?p=995>. 29.04.2014.
376. Amer HA, Badr AM. Influence of antepartum administration of immunopotentiators on reproductive efficacy of buffalo and viability of their newborn. *Vet Ital*, 2008, 44: 373-382.
377. Amer HA, Hashem MA. Influence of prepartum administration of viteselen and/or ultra-corn on reproductive performance and calves viability in buffaloes. *Global Veterinaria*, 2008, 2: 138-145.
378. Mohamed EM, Ibrahim EES, Mohamed FS. Effect of administration of ultra-corn with bivalent Foot and Mouth disease oil vaccine in calves. *Veterinary World*, 2013, 6: 486-492.

379. Lee WC, Kim TJ, Lee SM, Lee YH, Kim YC, Kwon YE, Ann OJ. An observative study on the application of *Corynebacterium cutis* lysate (Ultracorn) in decreasing of somatic cell count of the bulk milk from a herd of dairy cows for milk hygiene. *Kor J Vet Pub Hlth*, 1996, 20: 349-353.
380. Yilmaz OT, Kasikci G, Gunduz MC. 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 Rum Res*, 2011, 97: 146-151.
381. Baydan E. İmmünodepresant ve imunostimulantlar. *Ankara Univ Vet Fak Derg*, 1995, 42: 45-56.
382. Kocourkova A, Honegr J, Kuca K, Danova J. Vaccine Ingredients: Components that Influence Vaccine Efficacy. *Mini Rev Med Chem*, 2017, 17: 451-466.
383. Melief CJ, van Hall T, Arens R, Ossendorp F, van der Burg SH. Therapeutic cancer vaccines. *J Clin Invest*, 2015, 125: 3401-3412.
384. Brotherton JM. HPV prophylactic vaccines: lessons learned from 10 years experience. *Future Virology*, 2015, 10: 999-1009.
385. Singh M, O'Hagan DT. Recent advances in veterinary vaccine adjuvants. *Int J Parasitol*, 2003, 33: 469-478.
386. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Immunobiology The Immune System In Health and Disease*, 5th ed. New York, Garland Publishing, 2001.
387. McVey S, Shi J. Vaccines in veterinary medicine: a brief review of history and technology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2010, 40: 381-392.
388. Ebensen T, Link C, Guzman CA. Classical bacterial vaccines. In: Kaufmann SH (ed). *Novel Vaccination Strategies*, Weinheim, Wiley-VCH, 2004: 221-242.

389. Collins DM, Kawakami RP, Wards BJ, Campbell S, de Lisle GW. Vaccine and skin testing properties of two avirulent *Mycobacterium bovis* mutants with and without an additional *esat-6* mutation. *Tuberculosis (Edinb)*, 2003, 83: 361-366.
390. Bramwell VW, Perrie Y. Particulate delivery systems for vaccines: what can we expect? *J Pharm Pharmacol*, 2006, 58: 717-728.
391. Hussein IH, Chams N, Chams S, El Sayegh S, Badran R, Raad M, Gerges-Geagea A, Leone A, Jurjus A. Vaccines through centuries: major cornerstones of global health. *Front Public Health*, 2015, 3: 269.
392. Sato Y, Sato H. Development of acellular pertussis vaccines. *Biologicals*, 1999, 27: 61-69.
393. Sidey FM, Furman BL, Wardlaw AC. Effect of hyperreactivity to endotoxin on the toxicity of pertussis vaccine and pertussis toxin in mice. *Vaccine*, 1989, 7: 237-241.
394. Buyuktanir O. Günümüzde Biyoteknolojik Bakteriyel Aşılar. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 2010, 5: 97-105.
395. Smith BS, Wright H. Effect of parenteral vitamin D3 on plasma 25-hydroxyvitamin D3 concentration in sheep. *Res Vet Sci*, 1985, 39: 59-61.
396. Gokce G, Irmak K, Sural E, Uzlu E. Koyun çiçeğinde immunmodulatorlerin sağaltıcı ve koruyucu etkileri üzerinde klinik gözlemler. II. koyun çiçeğinin sağaltımı ve korunmasında pind-orf (baypamun) kullanımı. *Kaskas Univ Vet Fak Derg*, 1997, 3: 217-221.
397. Farmer JD, Packard NH, Perelson AS. The immune system, adaptation, and machine learning. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 1986, 22: 187-204.
398. Michael JD, Ronald DS. *Veterinary Immunology: Principles and Practice*, 2th ed. Boca Raton, Taylor & Francis Group, 2014: 3.

399. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Properties and overview of immune responses. *Cellular and Molecular Immunology*, 8th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015: 2.
400. Dhabhar FS. Immune function, stress-induced enhancement. *Elsevier*, 2007, 2: 515-522.
401. Andersen MH, Schrama D, Straten P, Becker JC. Cytotoxic T cells. *J Invest Dermatol*, 2006, 126: 32-41
402. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab*, 2007, 51: 301-323.
403. Kassab AY, Mohammed AA. Ascorbic acid administration as anti-stress before transportation of sheep. *Egyptian J Anim Prod*, 2014, 51: 19–25.
404. Pardue SL, Thaxton JP, Brake J. Role of ascorbic acid in chicks exposed to high environmental temperature. *J Appl Physiol (1985)*, 1985, 58: 1511 – 1516.
405. Urban-Chmiel R, Kankofer M, Wernicki A, Albera E, Puchalski A. The influence of different doses of α -tocopherol and ascorbic acid on selected oxidative stress parameters in in vitro culture of leukocytes isolated from transported calves. *Livestock Science*, 2009, 124: 89–92.
406. Seifi HA, Mohri M, Delaramy M, Harati M. Effect of short term over-supplementation of ascorbic acid on hematology, serum biochemistry, and growth performance of neonatal dairy calves. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48: 2059-2062.
407. Abejide O, Ayo JO, Opoola E. Effects of ascorbic acid on haematological parameters, excitability scores and live weights in yankasa sheep starved of feed and water. *J Amin Prod Res*, 2013, 25: 1-9
408. Hesta M, Ottermans C, Krammer-Lukas S, Zentek J, Hellweg P, Buyse J, Janssens GP. The effect of vitamin C supplementation in healthy dogs on antioxidative capacity and immune parameters. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2009, 93: 26-34.

409. Zhao J, Li D, Piao X, Yang W, Wang F. Effects of vitamin C supplementation on performance, iron status and immune function of weaned piglets. *Arch Tierernahr*, 2002, 56: 33-40.
410. Egbuniwe IC, Ayo JO, Kawu MU, Mohammed A. Behavioral and hematological responses of broiler chickens administered with betaine and ascorbic acid during hot-dry season. *J Appl Anim Welf Sci*, 2018, 21: 334-346.
411. Kim JH, Mamuad LL, Yang CJ, Kim SH, Ha JK, Lee WS, Cho KK, Lee SS. Hemato-biochemical and Cortisol Profile of Holstein Growing-calves Supplemented with Vitamin C during Summer Season. *Asian-Australas J Anim Sci*, 2012, 25: 361-368.
412. Wang JP, Kim HJ, Chen YJ, Yoo JS, Cho JH, Kang DK, Hyun Y, Kim IH. Effects of delta-aminolevulinic acid and vitamin C supplementation on feed intake, backfat, and iron status in sows. *J Anim Sci*, 2009, 87: 3589-3595.
413. Hashem NM, Abd-Elrazek D, Abo-Elezz ZR, Latif MGA. Effect of vitamin A or C on physiological and reproductive response of Rahmani ewes during subtropical summer breeding season. *Small Rum Res*, 2016, 144: 313-319.
414. Konwar D, Amonge TK, Dutta DJ, Gogoi AK, Borah RS, Das GC, Bhuyan R, Roychoudhury R. Dietary supplementation of ascorbic acid on hemato-biochemical and hormonal parameters in swamp buffaloes. *J Anim Res*, 2017, 7: 39-47.
415. Hangalapura BN, Nieuwland MG, Buyse J, Kemp B, Parmentier HK. Effect of duration of cold stress on plasma adrenal and thyroid hormone levels and immune responses in chicken lines divergently selected for antibody responses. *Poult Sci*, 2004, 83: 1644-1649.
416. Jariwalla RJ, Harakeh S. Antiviral and immunomodulatory activities of ascorbic acid. In: Harris JR (ed). *Ascorbic Acid: Biochemistry and Biomedical Cell Biology*, New York, Plenum Press, 1996: 215-231.

417. Levy R, Shriker O, Porath A, Riesenberger K, Schlaeffer F. Vitamin C for the treatment of recurrent furunculosis in patients with impaired neutrophil functions. *J Infect Dis*, 1996, 173: 1502-1505.
418. Wang A, Xie F, Wang YH, Wu JL. Effects of vitamin C supplementation on growth performance and antioxidant status of layer ducklings. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2011, 95: 533-539.
419. Tyler PJ, Cummins KA. Effect of dietary ascorbyl-2-phosphate on immune function after transport to a feeding facility. *J Dairy Sci*, 2003, 86: 622-629.
420. Kennes B, Dumont I, Brohee D, Hubert C, Neve P. Effect of vitamin C supplements on cell-mediated immunity in old people. *Gerontology*, 1983, 29: 305-310.
421. Fraser RC, Pavlovic S, Kurahara CG, Murata A, Peterson NS, Taylor KB, Feigen GA. The effect of variations in vitamin C intake on the cellular immune response of guinea pigs. *Am J Clin Nutr*, 1980, 33: 839-847.
422. Feigen GA, Smith BH, Dix CE, Flynn CJ, Peterson NS, Rosenberg LT, Pavlovic S, Leibovitz B. Enhancement of antibody production and protection against systemic anaphylaxis by large doses of vitamin C. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 1982, 38: 313-333.
423. Prinz W, Bloch J, Gilich G, Mitchell G. A systematic study of the effect of vitamin C supplementation on the humoral immune response in ascorbate-dependent mammals. I. The antibody response to sheep red blood cells (a T-dependent antigen) in guinea pigs. *Int J Vitam Nutr Res*, 1980, 50: 294-300.
424. Prinz W, Bortz R, Bregin B, Hersch M. The effect of ascorbic acid supplementation on some parameters of the human immunological defence system. *Int J Vitam Nutr Res*, 1977, 47: 248-257.

425. Anderson R, Oosthuizen R, Maritz R, Theron A, Van Rensburg AJ. The effects of increasing weekly doses of ascorbate on certain cellular and humoral immune functions in normal volunteers. *Am J Clin Nutr*, 1980, 33: 71-76.
426. Li Y, Lovell RT. Elevated levels of dietary ascorbic acid increase immune responses in channel catfish. *J Nutr*, 1985, 115: 123-131.
427. Huijskens MJ, Walczak M, Koller N, Briede JJ, Senden-Gijsbers BL, Schnijderberg MC, Bos GM, Germeraad WT. Technical advance: ascorbic acid induces development of double-positive T cells from human hematopoietic stem cells in the absence of stromal cells. *J Leukoc Biol*, 2014, 96: 1165-1175.
428. Tanaka M, Muto N, Gohda E, Yamamoto I. Enhancement by ascorbic acid 2-glucoside or repeated additions of ascorbate of mitogen-induced IgM and IgG productions by human peripheral blood lymphocytes. *Jpn J Pharmacol*, 1994, 66: 451-456.
429. Nonnecke BJ, Waters WR, Foote MR, Horst RL, Fowler MA, Miller BL. In vitro effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha secretion by blood leukocytes from young and adult cattle vaccinated with *Mycobacterium bovis* BCG. *Int J Vitam Nutr Res*, 2003, 73: 235-244.
430. Rook GA, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O'Riordan J, Stanford J. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology*, 1986, 57: 159-163.
431. Szymczak I, Pawliczak R. The active metabolite of vitamin D3 as a potential immunomodulator. *Scand J Immunol*, 2016, 83: 83-91.
432. Ametaj BN, Beitz DC, Reinhardt TA, Nonnecke BJ. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits secretion of interferon- γ by mitogen- and antigen-stimulated bovine mononuclear leukocytes. *Vet Immunol Immunopathol*, 1996, 52: 77-90.

433. Nonnecke BJ, Horst RL. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ enhancement of in vitro immunoglobulin secretion by mitogenstimulated bovine peripheral blood lymphocytes. *Immun Infect Dis*, 1992, 2: 185-189.
434. Konowalchuk JD, Rieger AM, Kiemele MD, Ayres DC, Barreda DR. Modulation of weanling pig cellular immunity in response to diet supplementation with 25-hydroxyvitamin D(3). *Vet Immunol Immunopathol*, 2013, 155: 57-66.
435. von Rosenberg SJ, Weber GM, Erhardt A, Holler U, Wehr UA, Rambeck WA. Tolerance evaluation of overdosed dietary levels of 25-hydroxyvitamin D₃ in growing piglets. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2016, 100: 371-380.
436. Rong C, Jia-qi W, Deng-pan BU, Hong-yang W, Da-gang L, Si-wei Z, Lei J, Lin-Yun Z, Qiu-jiang L. The effect of Vitamin D₃ on the immunoglobulins and T cell subsets of peripheral blood in prepartum dairy cattle. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2007, 19: 6.
437. Bella LM, Fieri I, Tessaro FHG, Nolasco EL, Nunes FPB, Ferreira SS, Azevedo CB, Martins JO. Vitamin D modulates hematological parameters and cell migration into peritoneal and pulmonary cavities in alloxan-diabetic mice. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7651815.
438. Anyakudo MMC, Adebukola A. Effects of calcium and vitamin D-fortified diet on glycemic profile, biochemical parameters and selected haemostatic and haematological indices in diabetic rats. *Curr Res Nutr Food Sci Jour*, 2015, 3: 12-19
439. Tabatabaeizadeh SA, Avan A, Bahrami A, Khodashenas E, Esmaeili H, Ferns GA, Abdizadeh MF, Ghayour-Mobarhan M. High dose supplementation of vitamin D affects measures of systemic inflammation: reductions in high sensitivity C-reactive protein level

- and neutrophil to lymphocyte ratio (nlr) distribution. *J Cell Biochem*, 2017, 118: 4317-4322.
440. Greilberger J, Greilberger M, Petek T, Philipp S, Bettina L, Reichl H, Kamel A, Herwig R. Effective Increase of Serum Vitamin D3 by IV Application of a Cholecalciferol-N-Acetyl-Galactosamine-Stabilized Dimer: a Clinical Murine Trial Study. *Clin Lab*, 2019, 65.
441. Jokar A, Ahmadi K, Taherinia A, Didgar F, Kazemi F, Bahramian M. The Effects of injected vitamin D on prognosis of patients with urosepsis. *Horm Metab Res*, 2018, 50: 383-388.
442. Gregoire-Pelchat P, Alos N, Ribault V, Pastore Y, Robitaille N, Mailhot G. Vitamin D Intake and Status of Children With Sickle Cell Disease in Montreal, Canada. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40: e531-e536.
443. Wang Q, Zhu Z, Liu Y, Tu X, He J. Relationship between serum vitamin D levels and inflammatory markers in acute stroke patients. *Brain Behav*, 2018, 8: e00885.
444. Titmarsh HF, Cartwright JA, Kilpatrick S, Gaylor D, Milne EM, Berry JL, Bommer NX, Gunn-Moore D, Reed N, Handel I, Mellanby RJ. Relationship between vitamin D status and leukocytes in hospitalised cats. *J Feline Med Surg*, 2017, 19: 364-369.
445. Titmarsh HF, Gow AG, Kilpatrick S, Cartwright JA, Milne EM, Philbey AW, Berry J, Handel I, Mellanby RJ. Low vitamin D status is associated with systemic and gastrointestinal inflammation in dogs with a chronic enteropathy. *PLoS One*, 2015, 10.
446. Ernst JB, Tomaschitz A, Grubler MR, Gaksch M, Kienreich K, Verheyen N, Marz W, Pilz S, Zittermann A. Vitamin D Supplementation and Hemoglobin Levels in Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Trial. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016: 6836402.

447. Yue Y, Hymoller L, Jensen SK, Lauridsen C. Effect of vitamin D treatments on plasma metabolism and immune parameters of healthy dairy cows. *Arch Anim Nutr*, 2018, 72: 205-220.
448. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol*, 2007, 179: 1634-1647.
449. Sedrani SH. Correlation between concentrations of humoral antibodies and vitamin D nutritional status: a survey study. *Eur J Clin Nutr*, 1988, 42: 243-248.
450. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest*, 1984, 74: 657-661.
451. Stelletta C, Cuteri V, Bonizzi L, Frangipane di Regalbono A, Orsi F, Nisoli L, Lulla D, Morgante M. Effect of levamisole administration on bluetongue vaccination in sheep. *Vet Ital*, 2004, 40: 635-639.
452. Chandy ML, Soman C, Kumar SP, Kurup S, Jose R. Understanding molecular mechanisms in multivariant actions of levamisole as an anti-helminthic, anti-inflammatory, antioxidant, anti-neoplastic and immunomodulatory drug. *J Oral Maxil Surg*, 2016, 28: 354-357.
453. Asif MM, Zia-ul-Rahman Z, Naqvi ZH. Effect of levamisole administered orally on hematological and biochemical profiles of Sahiwal heifers. *Vet Arch*, 1995, 65: 185-192.
454. Zia-ul-Rahman Z, Sandhu MA, Ahmad T. Haematological and serum biochemical profiles of buffalo heifers as influenced by levamisole. *Comp Clin Pathol*, 2003, 12: 147-150.

455. Goranov K, Bonovska M. Effect of levamisole on the cytochemical function of leukocytes and on blood lysozyme in sheep. *Vet Med Nauki*, 1987, 24: 72-76.
456. Bisalla M, Adamu S, Ibrahim N, Lawal IA, Esievo KAN. Effect of immunomodulation with levamisole on the course and pathogenesis of acute experimental *Trypanosoma congolense* infection in sheep. *Afr J Biotechnol*, 2009, 8: 827-834.
457. Van Wauwe J, Janssen PA. On the biochemical mode of action of levamisole: an update. *Int J Immunopharmacol*, 1991, 13: 3-9.
458. Mohri M, Seifi HA, Sani SHZ. Effects of oral administration of levamisole on non-specific immunity, serum proteins and health in normal colostrum-fed neonatal dairy calves. *Comp Clin Path*, 2005, 13: 132-136.
459. Nalini-Kumari K, Choudhuri PC. Effect of levamisole on the haematological response of buffalo calves to rinderpest tissue culture vaccine *Kerala J Vet Sci*, 1986, 17: 90-95.
460. Qureshi ZI, Lodhi LA, Samad HA, Naz NA, Nawaz M. Haematological profile following immunomodulation during late gestation in buffaloes (*bubalis bubalus*). *Pakistan Vet. J*, 2001, 21: 148-151
461. Bilandžić N, Mitak M, Šimić B. Levamisole increases leukocyte count and immunoglobulin levels in young boars. *Slov Vet Res*, 2010, 47 13-19.
462. Pekmezci D, Cakiroglu D. Investigation of immunomodulatory effects of levamisole and vitamin E on Immunity and some blood parameters in newborn Jersey calves. *Vet Res Commun*, 2009, 33: 711-721.

463. Mahmoud AK, Ahmed ZA. Effects of single therapeutic and high dose (20mg/kg) levamisole on clinical signs, hematology and kidney function in lambs. *Online Journal of Veterinary Research*, 2018, 22: 467-472.
464. Vojtic I. Immunomodulation of puerperal disorders in dairy cows with levamisole. *Raxis- Veterinaria-Zagreb*, 1997, 45: 245-250.
465. Abdullah KM, Basbugan Y. The effect of used immunostimulating drugs with FMD vaccine on immunoglobulins in sheep. *Van Vet J*, 2020, 31: 15-21.
466. Chethan GE, Kumar De U, Garkhal J, Sircar S, Malik YPS, Sahoo NR, Abhishek, Verma MR. Immunomodulating dose of levamisole stimulates innate immune response and prevents intestinal damage in porcine rotavirus diarrhea: a restricted-randomized, single-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *Trop Anim Health Prod*, 2019, 51: 1455-1465.
467. Findlay VL, Munday BL. The immunomodulatory effects of levamisole on the nonspecific immune system of Atlantic salmon, *Salmo salar* L. *Journal of Fish Diseases*, 2000, 23: 369-378.
468. Bourne FJ, Newby TJ, Evans P, Morgan K. The immune requirements of the newborn pig and calf. *Ann Rech Vet*, 1978, 9: 239-244.
469. Temizel EM, Onat K, Mecitoglu Z, Kasap SC, Gocmen H, Ulgen M. Effects of levamisole and ranitidine on antibody-forming responses induced by killed *Mycoplasma* vaccine antigens in Saanen goats. *Vet Rec*, 2012, 171: 597.
470. Van Der Maaten MJ, Schmerr MJF, Miller JM, Sacks JM. Levamisole does not affect the virological and serological responses of bovine leukemia virus-infected cattle and sheep. *Can J Comp Med*, 1983, 47: 474-479.

471. Bilandžić N, Terzić S, Šimić B. Immunoglobulin changes in boars exposed to administration of levamisole and exogenous adrenocorticotrophic hormone. *Acta Veterinaria (Beograd)*, 2012, 62: 495-509.
472. El-Hawary A, El-Hady A. Improving the Immune and Health Status and Blood Constituents of Egyptian Buffaloes and their Offspring in Response to Treating Dams with Selenomethionine and Levamisole. *J Animal and Poultry Prod*, 2018, 9: 305 – 314.
473. Sattar A, Lodhi LA, Qureshi ZI, Naz NA. Effect of prepartum immunostimulation on postpartum production parameters in nili-ravi buffaloes (*bubalus bubalis*) and their calves. *Buffalo Bulletin*, 2003, 22: 62-66.
474. Kang Y, Jin H, Zheng G, Xie Q, Yin J, Yu Y, Xiao C, Zhang X, Chen A, Wang B. The adjuvant effect of levamisole on killed viral vaccines. *Vaccine*, 2005, 23: 5543-5550.
475. Ocal G, Kokcu A, Cetinkaya MB, Tosun M, Kefeli M, Kandemir B. Efficacy of levamisole on experimental endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007, 99: 38-42.
476. Sadigh-Eteghad S, khayat-Nuri H, Abadi N, Ghavami S, Golabi M, Shanebandi D. Synergetic effects of oral administration of levamisole and *Echinacea purpurea* on immune response in Wistar rat. *Res Vet Sci*, 2011, 91: 82-85.
477. Fu Y, Wang T, Xiu L, Shi X, Bian Z, Zhang Y, Ruhan A, Wang X. Levamisole promotes murine bone marrow derived dendritic cell activation and drives Th1 immune response in vitro and in vivo. *Int Immunopharmacol*, 2016, 31: 57-65.
478. Shah D, Londhe V, Mazumder R, Parikh R. Can levamisole alone maintain the immunity. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2011, 3.
479. Schutze N, Raue R, Buttner M, Kohler G, McInnes CJ, Alber G. Specific antibodies induced by inactivated parapoxvirus ovis potentially enhance oxidative burst in

canine blood polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *Vet Microbiol*, 2010, 140: 81-91.

480. Mayr A, Mayr B. A new concept in prophylaxis and therapy: paramunization by poxvirus inducers. *Pesq Vet Bras*, 1999, 19: 91-98.

481. Castrucci G, Osburn BI, Frigeri F, Ferrari M, Salvatori D, Lo Dico M, Barreca F. The use of immunomodulators in the control of infectious bovine rhinotracheitis. *Comp. Immun Microbiol Infect Dis*, 2000, 23: 163-173.

482. Kyriakis SC, Saoulidis K, Lekkas S, Miliotis Ch C, Papoutsis PA, Kennedy S. The effects of immuno-modulation on the clinical and pathological expression of postweaning multisystemic wasting syndrome. *J Comp Pathol*, 2002, 126: 38-46.

483. Pekmezci D, Pekmezci GZ, Guzel M, Cenesiz S, Gurler AT, Gokalp G. Efficacy of amitraz plus inactivated parapoxvirus ovis in the treatment of canine generalised demodicosis. *Vet Rec*, 2014, 174: 556.

484. Proksch AL, Unterer S, Truyen U, Hartmann K. Efficacy of the paramunity inducer PIND-ORF in the treatment of canine parvovirus infection. *Vet J*, 2014, 202: 340-347.

485. Pavan TR, Nied CO, Noro M, Anziliero D, Frandoloso R, Kreutz LC. Inactivated Parapoxvirus ovis as inducer of immunity in silver catfish (*Rhamdia quelen*). *Anais Da Academia Brasileira De Ciencias*, 2016, 88: 1451-1457.

486. Greggs W. Studies of feline leukemia virus drug susceptibility and antiviral mechanism of action. Philosophy Thesis or Dissertation, Minnesota: University of Minnesota, 2013.

487. Terzic S, Bilandzic N, Jemersic L, Logomerac V, Cvetnic Z, Sandor K, Orsollic N, Valpotic I. Immunoglobulins in Pigs Vaccinated with a Subunit E2 and an Attenuated

C Strain Vaccine against Classical Swine Fever. *Acta Veterinaria-Beograd*, 2009, 59: 489-501.

488. Schutze N, Raue R, Buttner M, Kohler G, McInnes CJ, Alber G. Specific antibodies induced by inactivated parapoxvirus ovis potentially enhance oxidative burst in canine blood polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *Vet Microbiol*, 2010, 140: 81-91.

489. Joshi LR, Okda FA, Singrey A, Maggioli MF, Faccin TC, Fernandes M, Hain KS, Dee S, Bauermann FV, Nelson EA, Diel DG. Passive immunity to porcine epidemic diarrhea virus following immunization of pregnant gilts with a recombinant orf virus vector expressing the spike protein. *Archives of Virology*, 2018, 163: 2327-2335.

490. Gulyaz V, Sarac F, Cokcaliskan C, Satir E, Sareyyupoglu B, Arslan A, Uzar S, Karakaya M, Kara O, Oztap G. Determination of the effect of ecthyma vaccine virus on immunity against the foot and mouth disease (fmd) vaccine in sheep. *J Anim Health Prod*, 2020, 8: 19-26.

491. Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. White blood cell count, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J*, 1993, 125: 855-863.

492. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10: 89-102.

493. Er A, Corum O, Dik B, Bahcivan E, Eser H, Yazar E. Koyunlara *Corynebacterium cutis* lizati uygulamasının serum sitokin düzeylerine etkisinin belirlenmesi. *Eurasian J Vet Sci*, 2015, 31: 209-213.

494. Saat N, Yuksel M, Toraman ZA, Rısvanli A. The efficiency of *Corynebacterium cutis* lysate in cows with subclinical mastitis. *Res Opin Anim Vet Sci*, 2016, 6: 108-110.

495. Amer HA, Hashem MA. Reproductive performance and viability of newborns in buffaloes treated antepartum with viteselen and/or ultra-corn. *Slov Vet Res*, 2008, 45: 53-60.
496. Helpern B, Fray A, Crepin Y, Platika O, Lorinet AM, Rabourdin A, Sparros L, Isac R. *Corynebacterium parvum*, a potent immunostimulant in experimental infectious and in malignancies. In: Wolsten holme GEW, Knight Elsever K (eds). *Immunopotential*, Amsterdam, Ciba Foundation symposium, 1973: 217-236.
497. Vink A, Coulie PG, Wauters P, Nordan RP, Van Snick J. B cell growth and differentiation activity of interleukin-HP1 and related murine plasmacytoma growth factors. Synergy with interleukin 1. *Eur J Immunol*, 1988, 18: 607-612.
498. Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). *Faseb Journal*, 1990, 4: 2860-2867.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Ömer AYDIN Doğum tarihi: 28.09.1984 Doğum Yeri: Yusufeli Medeni Hali: Evli Uyruğu: T.C. Adres: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tel: 0442 231 71 67 Faks: - E-mail: aydinomer@atauni.edu.tr
Eğitim
Lise: Yusufeli Çok Programlı Lisesi (1999-2001) Lisans: Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2004-2010) Yüksek lisans: - Doktora: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı (2014-)
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce: YÖKDİL 78.75 (Mart 2017), YDS 63.75 (Eylül 2015) Almanca: - Rusça: -
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
.....
İlgi Alanları ve Hobiler
.....

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Veterinerlik İç Hastalıkları ana bilim dalında Doktora Tezi olarak Prof. Dr. Mustafa Sinan AKTAŞ danışmanlığında sunulan “**Küçük Ruminant Vebası (PPR) Aşısı Uygulanan Morkaraman Irkı Koyunlarda Vitamin C, Vitamin D, Levamizol, Parapoxvirüs Ovis ve Corynebacterium Cutis Lizatının İmmun Sistem Üzerine Etkilerinin Araştırılması**” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre yazıldığını, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	8	15
Genel Bilgiler	3	30
Materyal ve Metod	5	35
Bulgular	7	10
Tartışma	4	15

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz. 16 / 11 / 2020

Arş. Gör. Ömer AYDIN

Öğrenci Adı-Soyadı

İmza

Prof. Dr. M. Sinan AKTAŞ

Danışman Adı-Soyadı

İmza

* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun/.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

EK-3 ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
Birim Etik Kurul Kararı



Karar Sayısı: 2018 / 54	Karar Tarihi: 14 / 5 / 2018
Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.M.Sinan AKTAŞ ve Arş.Gör.Ömer AYDIN tarafından sunulan (Küçük Ruminant Vebası (PPR) Aşısı Uygulanan Morkaraman Irkı Koyunlarda Vitamin C, Vitamin D, Levamizol, Parapoxvirüs Ovis ve Corynebacterium Cutis Lizatı'nın İmmun Sistem Üzerine Etkilerinin Araştırılması) adlı başvuru formu birim etik kurulumuz tarafından değerlendirilmiştir. Sunulan çalışmasının Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ilkesine UYGUN olduğuna karar verilmiştir	
Prof. Dr. Dursunali ÇINAR	Başkan
Prof.Dr.Bülent POLAT	Üye
Prof.Dr.Ekrem LAÇIN	Üye
Prof.Dr.Zafer OKUMUŞ	Üye
Prof.Dr.Ziya Gökalp CEYLAN	Üye