

# İMMÜNODEPRESANT VE İMUNOSTİMULANLAR

E. Baydan\*

## Immunosuppresants and Immunostimulants

**Summary:** *The immun system effected by various positive and negative factors in man and animals.*

*The purpose of this article was to discuss basic functional units of the immun system, classification, clinical application and general limitation of immunomodulators in medicine.*

**Özet:** *İnsan ve hayvanlarda immun sistem çeşitli faktörlerden olumlu ve olumsuz yönde etkilenmektedir.*

*Bu makalede immun sistemin temel fonksiyonel birimleri, immünomodulatörlerin sınıflandırılması, hekimlikte klinik kullanımları ve genel kullanım limitleri konusundan bahsedildi.*

## Giriş

İmmünoloji biliminin başlangıcı, önceleri sadece bağışıklık sisteminin tek fonksiyonu olduğu sanılan enfeksiyonlara karşı direncin anlaşılabilmesine yönelik girişimlerle olmuştur denilebilir (20). Araştırmacılar tarafından 1960'lı yıllarda pek çok noktası sır olarak düşünülen immünoloji biliminin (24) tarihi aslında çok eski çağlara dayanmaktadır. Tarihte ilk olarak sığırın çiçeğini insana bulaştırarak bu hastalığa karşı bağışıklık sağlandığını keşfeden Türkler bu bilimin öncüleri arasındadır. Ancak, bu bilim dalının genel biyolojik fonksiyonlarının anlaşılması, organ transplantasyonlarında, otoimmünitede ve kanser oluşumundaki rollerinin anlaşılması ve daha aydınlatılması gereken pek çok noktalarının bulunmasından dolayı nisbeten genç bir bilim dalıdır (44).

Canlı, doğduğu ilk günden beri pek çok hastalık yapıcı etmenlere maruz kalma durumundadır. Nitekim bulaşıcı hastalıklar dünyanın her tarafında çoğu zaman gerek insan ve gerekse hayvanlarda yaygın ölümlerin nedeni olmuştur. Ancak günümüzde sıtma, verem, bulaşıcı ishal, çiçek gibi bu tip hastalıkların bazıları gelişmiş olan ülkelerde nisbeten ortadan kaldırılmış olmasına rağmen, pek çok gelişmekte olan ülkede ise halen sorun oluşturmaktadır. Keza, hayvanlarda şap, şarbon, brusella, sığır vebası kanatlıların Newcastle, Marek hastalığı bunun yanısıra paraziter invazyonlar (1, 15) her zaman yaygın ölümlere ve ekonomik kayıplara neden olmuştur.

Bugün bulaşıcı hastalıkların çoğu kısmen aşılarla kontrol altına alınması mümkün hale gelmiş durumdadır. Ancak yakın zamanda insanlarda AIDS gibi henüz çözümlenememiş (35) hastalıkların patlak vermesi tekrar immünolojinin önemini ve immun sistemin çeşitli mekanizmalarla korunma gereğini gündeme getirmiştir. Çünkü, hastalıklardan korunma ve mücadelede başarı şansı hastalığa neden olan etmenin etki şeklinin ve organizmanın buna gösterdiği tepkinin mekanizması tam anlaşıldığında artacaktır.

Vücuda konjunktiva, deri gibi primer savunma bariyerlerini geçerek giren mikroorganizmaların eliminasyonu sekonder (iç) savunma sistemleri aracılığıyla olur (7). Bu aşamada, antijenin tanınması, bunlara karşı özel reaksiyonların hızlanması ve bunların vücuttan temizlenmesi immun sistemin başlıca görevidir. Bu görevin yerine getirilebilmesi için;

- 1- Antijenin makrofajlara alınıp işlenmesi,
- 2- İmmun mesajın, immun sistemin efektör hücreleri olan T- ve B- lenfositlerine transferi ve bunların o antijene özgü alt popülasyonu (klonun) uyarılması,
- 3- Bu özgül lenfosit grubunun proliferasyonu, farklılaşması ve olgunlaşması,
- 4- Özel antikörlerin, interlökinlerin ve diğer bağışıklık mediyatörlerinin salıverilmesi,
- 5- Dokularda antikörlerle, diğer mediyatörlerle ve aktive edilmiş T-hücreleriyle reaksiyon oluşması, antijenlerin yok edilmesi için polimorf çekirdekli lökositler, makrofajlar ve

\* Yrd. Doç. Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi. Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.

RES'in diğer hücreleri tarafından yerine getirilen fagositoz olayı,

6- Bağışıklık cevabının lenfokinler, kompleman sistemi, lizozomal enzimler, vazoaktif aminler ve kallikreinler tarafından güçlendirilmesi gerekmektedir (5).

Bağışıklık sistemi vücudu antijenlere karşı hücrel ve humoral sistem aracılığıyla korumaktadır. Hücrel aracılı immunitede makrofajlar, lenfositler rol oynamaktadır. Vitellus kesesinde primitif bir ana hücreden kaynaklanan kemik iliğinde bulunan pro-timosit ve pro-B lenfoid hücreleri T- ve B-lenfositleri yönünde farklılaşma geçirek vücudun savunmasında rol oynarlar.

Bakteri, virus, mantar ve protozoon gibi bazı etkenler doğrudan bir hücrel bağışıklığa neden olabilirken, bazı haptenler ise ancak makrofajlar tarafından fagositoza uğratılıp işleminden geçirildikten sonra T-hücrelerine sunulmakta ve primer bağışıklığı başlatmaktadır. Makrofajlar içinde peptidlerine ayrılan haptenin bu bölümleri Majör Doku Uyumu Kompleksi (Majör Histocompatibility Cell, MHC)'ne bağlanarak makrofaj yüzeyine taşınır ve T-lenfositleri yüzeyinde bulunan reseptörler aracılığıyla tanınarak T-lenfositlerinde klon tarzında çoğalmaya neden olur. Bu arada T-lenfositleri immun cevabın modülatörleri sayılan lenfokinleri salgılayarak bunlar aracılığıyla B-hücrelerinde humoral bağışıklıktan sorumlu antikor yapımı sağlanır (5, 6, 44). Görüldüğü gibi T- ve B- hücreleri arasında bir işbirliği söz konusudur.

Bağışıklıkta rolü olan bir diğer lenfosit ise ne T- ve ne de B-'ye özgü reseptör taşımayan "düz" (null cells) tipleridir. Bunların çoğu kompleman (C3) reseptörü ve anükora ait Fc reseptörleri taşır. Bunların da katil hücreler (Killer cells, K) ve doğal katil hücreleri (natural killer cells, NK) olmak üzere iki çeşidi söz konusudur (24).

İmmun sistemin denetimi genetik ve santral sinir sistemi (S.S.S) yoluyla. Genetik kontrol MHC gen kompleksi denilen bölgede yerleşmiş olan immün cevap (İmmun response, ir) genlerinin kontrolü altındadır. Bu genler bakımından kişiler arasında bulunan polimorfizm belirli allergenlere karşı neden bazı bireylerin daha hassas olduğunu açıklar (5). İmmun sistem ile S.S.S. arasında karşılıklı bir etkileşim söz konusudur. Santral sinir sistemi doğrudan veya otonom sinir sistemiyle ilişkiye girerek; ya direkt innervasyon yoluyla ya da bir takım hormonlar ve nöromediatörler aracılığında hu-

moral yolla mesajlarını periferik ileterek immün sistem üzerindeki fonksiyonlarını yürütmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar lenfoid dokunun da diğer organlar gibi otonom innervasyona sahip olduğunu, keza sıçanlarda yapılan çalışmalar lenf dokusunun peptiderjik innervasyonunun da bulunduğunu ortaya koymuştur (20). Yapılan araştırmalar fizyolojik ve farmakolojik düzeydeki progesteronun immün sistemi baskılayıcı bir etki yaptığını göstermiştir (23, 62, 63, 70). Bunun gibi endojen ve eksojen faktörler tarafından etkisi olumlu veya olumsuz yönde değişebilen immün reaksiyonlar (37, 38, 51, 55, 66) vücudu istila etmeye çalışan mikroorganizmalara ya da yabancı maddelere karşı savunma yapması bakımından yararlı, buna karşılık allerjik reaksiyonlar, oto-immun hastalıklar gibi vücutta geliştirdiği reaksiyonlar yönünden de zararlıdır (34). Antijenin vücuda girişine kadar istirahat halinde olan antijene özgü efektör lenfositler, antijenin vücuda girmesiyle kısaca önceden bahsedilen bir seri ardışık immün reaksiyonu başlatır. İşte bu reaksiyon basamakları ilaçlar ve diğer ksenobiyotikler tarafından yönlendirilebilmektedir (61). Özellikle de lenfositlerin proliferasyonu, farklılaşması ve olgunlaşması aşaması bu immunomodülatörlere en duyarlı olan basamaktır. Bu nedenle anti-proliferatif yani antineoplastik ilaçların bir kısmı aynı zamanda en önemli immunomodülatör ilaçlardır (34).

İmmunomodülasyon konusu son yıllarda hızlı gelişmeler kaydetmiştir. Çünkü insan ve veteriner hekimlikte kanser, oto-immun hastalıkların tedavisi ve organ transplantasyon teknolojisinde konunun büyük bir önemi vardır. Bu bakımdan ilaçlar ve diğer ksenobiyotiklerle immün sistem arasındaki etkileşimleri inceleyen farmakoloji dalına "immunofarmakoloji" adı verilmektedir (34). İmmunomodülasyon terimi genellikle immün sistemin aktive durumunun farmakolojik olarak idare edilmesini ifade etmektedir. Bu terim immün cevapların artmasıyla karakterize olan immunostimülasyonu ve immün cevapların azalmasını ifade eden immunodepresyonu, antijenlere karşı normal bir immün cevabı kolaylaştırmayı ifade eden immunorestasyonu kapsar (8). İmmunomodülasyon spesifik ve non-spesifik bir şekilde meydana gelebilir.

#### İmmunomodülatörlerin Sınıflandırılması

İmmunomodülatörler genel olarak; biyolojik ürünler ve kimyasal ürünler (7) olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmakla birlikte bu sınıflandırma daha geniş bir şekilde de yapılabilmektedir (5). (Tablo 1)

a- Fizyolojik ürünler

b- Mikroorganizmalar

## c- Mikrobial orjinli ürünler

## d- Mikrobiyal orjinli olmayan biyolojik ürünler

## e- Sentetik bileşikler

Bu immunomodülatörler etkilerini ya doğrudan doğruya ya da dolaylı yoldan immünolojik olarak aktif hücrelerde intrasellüler siklik nükleotid düzeylerini değiştirerek göstermektedirler. Son araştırmalarda fizyolojik ve sentetik immünomodülatörlerin etkilerini lenfosit membran reseptörleri üzerine etki ederek oluşturdıkları belirtilmektedir. Bu da hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerinde değişikliklere neden olmaktadır; cAMP'yi artırarak etki edenler immünosupresif, cGMP'yi artırarak etki edenler ise immüno stimülatör etki oluştururlar. Çoğu immünomodülatörlerin hedef hücrelerdeki etkilerinin cAMP:cGMP oranıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (2, 21).

## İmmünodepresantlar

Bu başlık altında bazı aimmünodepresantlardan örnekler verilmiştir.

**Glukokortikoidler:** Gerek beşeri ve gerekse veteriner hekimlikte geniş çapta kullanılan immünodepresant maddelerdir (71). En önemli klinik etkileri antiinflamatuvar olanlardır. Geniş spektrumlu ve güçlü immünosupresif etkinlik gösterirler. Bu etkileri T-ve B-lenfositlerin antijeni tanınmasını önleyerek değil fakat; immunositlerden fosfolipaz A2'yi inhibe eden lipokortin proteinin (lipomodulin, makrokortin) bırakılmasını sağlayarak, lenfokin salgılanmasını ve dolayısıyla hücre immünolojik reaksiyonun başlatılmasını önleyerek, lizozomal membranları stabilize ederek vb. yollarla gösterir (44). Köpeklerde ve kedilerde otoimmün hastalıklarda, köpeklerin lupus eritematozus olgularında 2.2 mg/kg doz da 1-2 hafta boyunca kullanıldığında olumlu gelişmeler kaydedilmektedir (11). Bununla birlikte alınan cevaplarda türler arası farklılıklar söz konusudur. Bu yönden kanatlılar ve atlardaki immün parametreler üzerindeki etkileri tartışmalıdır (44).

**Azotioprin (İmurek):** Pürin antimetaboliti olan sitotoksik bir ilaçtır. Beşeri hekimlikte immünodepresant olarak sık kullanılır (61). Veteriner hekimlikte ise bununla ilgili yapılmış denemeler vardır; Köpeklerde operasyon öncesi azotioprin 2.5 mg/kg/gün dozunda prednizolonla birlikte kombine halde 7 gün boyunca uygulandığında karaciğer enzim aktivitesindeki artışın yüksek olduğu tesbit edilmiştir (42).

**Siklosporin A:** İmmünosupresif ilaçların en güçlüsüdür. T-hücrelerinin predominant özelliklerini nonspesifik bir şekilde baskılar. Sistemik uygulaması nefrotoksikozise neden olmaktadır. Buna karşılık deneysel çalışmalar siklosporin A'nın kornea transplantasyonu, skleritis, vernal konjunktivit'e topikal olarak uygulanabildiğini göstermiştir (34). Tavşanlarda yapılan bir denemede ise oluşturulmuş bir uveitis'in %2'lik oranda zeytinyağında hazırlanmış siklosporin A'dan 10 mikrolitre miktarında gözün dorsal limbusuna uygulayarak inhibe edildiği gösterilmiştir (32). Keza farelerde deneysel olarak oluşturulan salmonellozis olgularının bastırılması amacıyla da kullanılmıştır (47).

**Carregeenan (CGN):** Carregeenan, timusa bağlı antijenlere immün cevapları suprese etmektedir. Bu etkisini muhtemelen prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterir. Ancak, lipopolisakkaridler, polivinil piroolidin, B. abortus gibi timusa bağımsız antijenler CGN'den etkilenebilir (48).

**FK-506:** Yeni bir immünosupresif ajandır. İnsülin sentezi üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmadığından diabetli otoimmün hastalarda kullanılmaktadır (14).

Köpeklerde immünosupresif olarak 0.16 mg/kg/gün dozunda i.m yolla kullanılır (43).

Deneysel veya sağaltım amacıyla kullanılan immünodepresantların dışında çeşitli çevresel ve beslenme faktörleri immün sistem üzerinde etkili olabilmektedir. Örneğin; hayvanlarda önemli zehirlenmelere neden olan Lantana camara'nın koyunlara 200 mg/kg/gün hesabıyla 110 gün süreyle verilmesi halinde dalak, retikulo-endotelial hücrelerin non-spesifik fagositik hücre aktivitesinde belirgin bir azalmanın olduğu ve böyle hayvanlarda kene infestasyonlarına daha fazla bir duyarlılık mevcut olduğu belirlenmiştir (25). Aynı bir deneysel çalışmada benzer sonuçlar oluşturan sığırlarda sıklıkla yaz sendromu veya toksikozise neden olan çayır otu toksinlerinin ve endofitin etkisiyle farelerde gözlenmiştir. Farelerde solunumda artış, serum prolaktin ve alkalin fosfat düzeyinde düşme, immün fonksiyonlarda azalma kaydedilmiştir. Ancak büyük hayvanlarda yapılmış benzer bir çalışma yoktur (19).

Avrupa'da pek çok bölgede beslenmede yaygın olarak kullanılan proteinden zengin bir baklagil olan fasulye (*Phaseolus vulgaris*)'nin civcivlerde B.abortusla yapılan denemelerde Bursa fabricius, dalak ve timus ağırlığında ve büyüme hızında bozulmalar, IgM, IgG titreleri, total beyaz kan hücreleri ve lenfosit sayısında

belirgin bir azalma yaptığı kaydedilmiştir (41). Azalmanın muhtemel nedeni bitkinin yüksek düzeyde protein ve fitat içermesindedir. Bunlara bağlı olarak şeker ve amino asitlerin barsak sisteminde taşınmasında bozulmalar meydana gelir. Özellikle fitatlar immün sistem için önemli unsurlar olan vitaminler, iz elementler, bakır, çinko gibi divalent katyonları bağlayarak biyoyararlanımlarını düşürürler (41).

İnsan ve hayvanlarda zararlı etkileri oldukça iyi bilinen mikotoksinlerden aflatoksinlerin safra kesesi hiperplazisi, hepatik nekroz, ikterus, hemoraji hepatosellüler neoplasi gibi bilinen toksik etkilerinin yanı sıra aflatoksinler güçlü bir immünosupresif etkiye de sahiptirler. Bu etkileri antijene spesifik gibi görünmektedir. Aflatoksinlerin etkisinde RNA polimeraz inhibisyonu, lizozomal enzim inhibisyonu, RES inhibisyonu ve spesifik immünolojik sistemlerin inhibisyonu söz konusu olur (50). Aflatoksinlerin bu etkileri civcivlerde toksik olmayan 0.3-1 mg/kg gibi dozların 6 hafta uygulanmasıyla görülmekte ve bu dozda hücrel aracılı immünitede de belirgin bir azalma olmaktadır (26, 27, 37). Benzer bulgular civcivlerde 0.5-2 ppm'lik kronik okratoksikozis olaylarında (60) ve 6 gün 2 mg/kg T-2 toksini verilen civcivlerde gözlenmiştir (73). Kanatlılarda mikotoksinlerle kontamine yiyeceklerin tüketilmesi belli enfeksiyöz hastalıklara ve koksidiyozise karşı direnci düşürmektedir (30, 40).

Sanayileşme ve tarımsal alanda gelişme sürecine bağlı olarak gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler sürekli bir şekilde atıklarıyla çevreyi kirletmektedirler (29). Çoğu güçlü immünosupresif bileşik olan bu kontaminantların başında poliklorbifeniller, polibrombifeniller, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, triklorodihokarbamatlar, DDT, dieldrin, karbaril, karbofuran, metil paratyon, maneb, klordan, heksaklorobenzen gibi halojenli hidrokarbonlar, klorlu, fosforlu ve karbamat grubu pestisidler, kurşun, kadmium, nikel, krom, bakır gibi ağır metaller, organometaller çevresel kirlenmeler olarak sürekli immün sistemi etkilemektedirler (3, 13, 22, 33, 56, 68). Deniz kirlenmesini önlemek amacıyla kullanılan tributiltin (TBT) de deniz ürünlerinde makrofaj aktivitesinde düşmeye neden olmaktadır (52). Keza sentetik pretroid olan spermetrin ise farelerde hücrel aracılı immüniteyi deprese eder (67).

Hayvanlarda yukarıda sayılan kontaminantların dışında stres (9, 53) ve ortam ısısı da immün sistemi etkileyen diğer önemli çevresel faktörler arasında yer alır. Ancak streste etkilenme olayın şiddetine ve sürecine göre değişir. Genellikle düşük derecede ve kısa süreli olan

stres etmeni immün sistemi uyancı nitelikte, buna karşılık şiddetli derecede ve uzun süreli olan ise immün sistemi baskılayıcı olarak etki eder. Stres etkisinde vücutta artan sempatik aktiviteye bağlı olarak sırasıyla kortikotropin salıverici faktör, adrenokortikotropik hormon seviyesi ve glukokortikoid sentezi artmaktadır; sonuçta immün sistemde baskılanma meydana gelir. Keza kortikotropin salıverici faktördeki artma sonucunda lüteinizan hormon seviyesinde düşme ve üremede bozukluklar görülür (5). Benzer şekilde ortam ısısında oluşan değişiklikler özellikle bu ısı değişikliklerine çok duyarlı olan türlerde, Örneğin; balıklarda immün sistemde depresyona neden olmaktadır. Kedi balıklarında yapılan denemelerde 11-23 °C'lik gibi düşük ısıdaki sulara yaklaşık 24 saatlik bekletmenin sonunda B-ve T-lenfosit aktivitesinde 3-5 hafta devam eden bir düşüklük kaydedilmiştir (10).

### Immunostimülantlar

X-kromozomuna bağlı agammaglobulinemi, ağır kombine yetmezlik, hematopoietik hipoplasi gibi primer; kronik ağır enfeksiyonlar ve neoplastik hastalıklar gibi katabolizmayı artıran sekonder hastalıklara bağlı olarak gelişen immün yetmezliklerin düzeltilmesi amacıyla kullanılan ilaçlar bu gruba girmektedir (34). İsoiprinosin (İnosipleks, methiisoprinol), tiyabendazol, levamizol, imuthiol, avridin, maleik anhidridivinil eter (MVE), NPT 15392, adjuvantlar, sitokinler (İnterferonlar, interleukinler ve kolon stimüle edici faktör) ve bazı vitaminlerin (Vit. A, E, C) immünostimülant etki gösterdiği bildirilmektedir. Bunlardan özellikle veteriner hekimlikte en çok levamizol, tiyabendazol, avridin (CP, 20961), inosipleks kullanım alanı bulmaktadır (44).

**Levamizol:** Veteriner hekimlikte bir antelmentik olarak çok iyi bilinen levamizol (71) başlangıçta sadece immün sistemin hücrel aracılı bölümünü uyardığı tahmin edilirken bugün aynı zamanda T-hücreleri aracılığıyla sekonder olarak IgG antikor cevabını da artırdığı ve gecikmiş duyarlılığa neden olduğu kaydedilmiştir (65) Levamizol immünostimülant etkisini primer hücrel immün cevabı artırarak göstermesinin yanısıra, T-lenfositlerde DNA sentezini artırarak dolayısıyla mitojenlere proliferatif cevapları güçlendirerek de göstermektedir (12). Bu etkilerinden dolayı veteriner hekimlikte doğumuna iki hafta kalmış olan gebe ineklerde yapılan levamizol uygulamalarıyla doğan yavrualarda ölüm oranının azaldığı, canlı ağırlık kazancında artış olduğu (18), hayvanlarda mastitis oranında düşme (2) görüldüğü kaydedilmiştir. Levamizol bu etkilerini antelmentik do-

zun (7.5 mg/kg) altındaki miktarlarda (2-2.5 mg/kg) haftada bir kez olmak üzere 5-6 kez veya ardışık 2-3 gün uygulamayla göstermektedir (21). Levamizol ayrıca romatoid artrit, sistemik lupus eritomatosis, viral hastalıklar, kronik stafilocok infeksiyonları gibi çeşitli hastalıklarda etkili bulunmuştur (45, 57, 64). Viral ve bakteriyel antijenlere (IBR, BHV, B. abortus S. 19, Clostridial aşılardan gibi) immun cevabı değiştirebilmektedir (16). En önemli yan etkisi, parazitlerde ilaca karşı bir direnç ve hayvanlarda granulitosisdir.

**Avridin (20961):** Bir lipoidal amin olan avridin interferon üretimini aktive eder (9). E.coli ve P. multocida üzerinde bakteriyel etkili olduğu yapılan araştırmalarda gözlenmiştir. Bu etkisini 2.5 mg/kg dozlarında gösterir. Yüksek dozlarda (10 mg/kg) bu etkisi azalmaktadır. Avridin, deksametazonun (0.04 mg/kg) immunosupresif etkisini geri çevirir (9). Avridin tedavisi akut inflamasyona cevabı ve geçici ateş oluşturur (9).

**Maleik Anhidrid-Divinil Eter (MVE):** Maleik anhidrid-divinil eter bir kopolimerdir. Hayvanlarda immüno-regülatör kapasitesi vardır. Bu bileşik ve benzer polimerleri T-, B-, makrofaj ve NK hücre fonksiyonunu regüle ederek antitümör aktivitesi gösterir. Ayrıca interferon üretimine etki ederek antiviral etkinlik de gösterirler. Viral aşılardan ve tümör hücrelerinde adjuvant olarak etki eder (44).

**Tiyabendazol (TBZ):** Tiyabendazol evcil hayvanlarda genel olarak antelmintik amaçla kullanılmaktadır (44). Bunun yanı sıra düşük dozlarda immun cevabı da değiştirir. Yüksek dozlarda (50-100 mg/kg) etkili değildir. Ardışık 5 günde 20 mg/kg/gün dozunda oral yoldan buzağılara verildiğinde B.abortus aşısına karşı antikor titrelerinde bir azalma belirlenmiştir (44). Tiyabendazol'un glukokortikoidle tedavi edilen immunosüpresif hayvanlarda 2-20 mg/kg gibi düşük dozlarda etkili olması (31) bunun stresli hayvanlarda da kullanılabileceği fikrini vermiştir (53). Çünkü, stres anlarında plazma kortizol düzeyinde bir artma söz konusudur. Bu da lenfosit ve nötrofil fonksiyonunda bozulmaya neden olur.

**İsoprinosin (ISO):** İsoprinosin sentetik immunomodülatör ajandır(44).Antiviral etkinliği bulunan isoprinosin,virusların DNA ve RNA replikasyonunu inhibe eder. Hücresel aracılı immüniteyi artırarak mitojen ve antijenlere T-hücre proliferatif cevapları oluşturur (34).

**Mycobacterial fraksiyon (BCG):** Bu konuda önemli yer tutan BCG, canlı M. bovis'in

attenu edilmiş suşundan hazırlanmıştır. Tüberküloza karşı rezistans oluşturma ve çeşitli antijenlere immun cevabı değiştirme (adjuvant) etkisi vardır (17). Humoral ve hücresel aracılı immüniteyi aktive eder (69). Hayvan modellerinde BCG tedavisi ile tümöre karşı direncin arttığı gösterilmiştir (54). Skarifikasyon veya lokal enjeksiyonlar ile melanoma, akut lenfositik leukomada başarı elde edilmiştir (34). BCG'de preparasyon tipi ve tedavi süresi tedavinin sonucu yönünden önemlidir (28). Bu BCG'nin makrofaj üzerindeki aktivitesini değiştirir. Genellikle de tedavi bir antüblastik kemoterapi ile bir arada yapılır (34).

**Vitaminler ve Mineraller:** Hayvan ve insanlarda vitamin ve minerallerden yoksun beslenme immun sistemde belirgin bozukluklara neden olur. Bu bakımdan en önemli vitaminler Vit.A, E ve C'dir. Vitamin A yetersizliği infeksiyona duyarlılık oranı ve infeksiyonun kalış süresi gibi faktörleri etkilemektedir (58). Vitamin A yetersizliğinde kanatlarda lenfoid doku belirgin şekilde etkilenmektedir (59). Sigara içen ve bu vitaminden yetersiz diyetle beslenen bireylerde kanser insidansının oldukça yüksek olduğu gözlenmektedir (73).

İnsan ve hayvanların beslenmesinde esansiyel olan vitamin E ve selenyum ise biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadırlar (73). Vitamin E yağda eriyen güçlü bir antioksidandır. Selenyum ise eritrosit bütünlüğünün sağlanmasında rolü olan glutasyon peroksidazın aktivitesi için gereklidir. Glutasyon peroksidazın görevi, hidrojen peroksit ve lipid hidroksidleri azaltmaktır (39). Keza vitamin E ve selenyumun farelerin diyetlerine katılmasıyla infeksiyonlara dirençte bir artma kaydedilmiştir. Vitamin E ve selenyum eksikliğinde mitojenik uyarıya lenfosit cevabı, NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesi, antikora bağlı hücre sitotoksitesi azalmaktadır. Ekstrasellüler askorbat (Vit.C) leukosit membranlarını oksidatif hasardan koruyarak immüno-stimulan etki yapar (4). Vitamin C'nin dimetilamin ve aminopirin gibi sekonder aminlerden in vivo nitrolanmayla oluşan nitrozaminlerin kanserojen etkilerine karşı koruyucu olduğu iddia edilmektedir (72). Eksiklikleri diğer vitaminlerde olduğu gibi immun sistemi olumsuz etkiler.

#### İmmunomodülatörlerin Kullanımını Sınırlayan Faktörler

Çoğu immüno-modülatörlerin tesadüfen keşfedilmeleri ve aşağıda sıralanan durumlardan dolayı kullanımları sınırlıdır.

1- İmmunomodülatör etki her hücre tipine spesifik değildir.

Tablo 1: İmmunomodulörlerin sınıflandırılması

Madde	Orijin	Yapı	Varsayılan etki modeli	Kaydedilen immünolojik et.	Terapötik uygulamalar
<b>Fizyolojik İmmunomodulörler</b>					
Timik Faktörler	Timus bezi epitelyal hücreleri	Protein/ Polipeptid	Lenfosit reseptörleriyle etkileşim cAMP/cGMP düzenlenmesi	T-lenfositlerin gelişme ve olgunlaşmasının düzenlenmesi	İnsanlarda T- hücre restorasyonu
Glukokortikoidler	Adrenal korteks	Steroidal	Fosfolipaz inhibisyonu, PG sentezinin inhibisyonu; lenfosit ve makrofaj sentezinde azalma	Yangısel aracılı immünolojik olayların depresyonu	Otoimmün hast. ların tedavisinde arzu edilmeyen, yangı ve şokun bastırılmasında
opioid peptidler	Nörohipofizler (endorfinler) Adrenal medullada (enkefalinler)	Peptid	Lenfosit reseptörleriyle spesifik etkileşim, lenfosit proliferatif cevaplarında artış, T-hücre rozet şekillenmesinde azalma	İmmünolojik cevapların stimülasyonu, T-ve B-hücre co-operasyonun kolaylaştırılması	
İnterferonlar	Lenfositler diğer leukositler, fibroblastlar	Protein	Hücre membran reseptörlerine bağlanma/protein sentezi, viral replikasyonunun inhibisyonu, hücre büyüme siklusunda yavaşlama	Antikor üretiminin bastırılması	Viral infeksiyonlarla, neoplastik vakalar
İnterleukin-1 (lenfosit aktivite edici faktörler, IL-1)	Monosit/ Makrofaj	Protein		T-hücreler tarafından IL-2'nin üretim	-----
İnterleukin-2 (T-hücre büyüme faktörü, IL-2)	T-lenfosit	Proteinin glikoprotein	-----	T-hücre proliferasyon	-----
Laktoferrin	Ekzokrin bezler, nötrofiller	Bir iyon bağlayıcı protein	PG'in sentezinin inhibisyonu	Müköz membranlarda bakteriyel etkilere korunma, NK aktivitesinde değişme,	
<b>Mikrobiale orijinli İmmunomodulörler</b>					
Bacillus Calmette Guerin (B C G)			Makrofajların fagositik ve oksidatif kapasitelerinde artış	Non-spesifik makrofaj ve spesifik lenfosit aracılı immunité	Tümörlerde, non-spesifik immünomodulasyon adjuvant etki
Corynebacterium Parvum (Propionibacterium acnes)			Lizozomal enzimlerin ekzositozisi ile	T-ve B-hücre aktivitesinde artış, antikor sentezinde artış, lenfosit sitotoksitesinde artış	Deneyisel Antitümöral aktivite, viral, bakteriyel ve protozeer hastalıklara non-spesifik direnç, klinikte uygun değil
Bordetella pertusis komponentleri	-----	-----		Difteri toksoidi ile birlikte antikor düzeyinde artış, makrofaj aktivitesinde düzelme	Adjuvant

Nocardia türevleri	N. rubra N W S M (Nocardia'nın suda eriyen mitojeni)			Farelerde humoral ve hücresele aracı immunitenin stimülasyonu, makrofaj aktivasyonu	
Brucella abortus komponentleri				RES'in nonspesifik uyarılması ile antiviral aktivite ve interferon üretimi, antitümoral aktivite	Farelerin akciğer kanserlerinde
Bacillus subtilis komponentleri				Mononükleer fagositozu ve T-lenfositleri uyarır.	
Klebsiella pneumoniae komponentleri	Gliko- protein kompleksi			In vitro ve in vivo kemotaksis artışı, süperoksit jenerasyonunun makrofajlarda lizozim bırakılmasını etkiler. Antibakteriyel ve immunostimülant etki	Kronik bronşitte, onkolojide
Candida albicans (inaktive edilmiş)	Fungal			NK aktivitesinin indüksiyonu, makrofaj aktivasyonu, hücresele aracı sitotoksistide değişiklik, T-bağımlı antikor üretimi	
İmmunomodulator olarak mikrobiyolojik ürünler: Cyclosporin A	Fungus Topypladium inflatum, Trichoderma polysporum	Polipeptid		Lenfositlerde mitozisin inhibisyonu, supresör T-hücreler rölaf olarak etkiye dirençlidir. Antijenlere immun cevabın baskılanması	Organ ve doku transplantasyonu
Bestatin	Streptomyces olivoreticuli	dipeptid	IL-2 bırakılması, NK ve T-hücre aktivitesinde artış	İmmunostimülasyon	Meme, mide, kolon- rektum kanserlerinde
Lentinan	Fungal, Lentinus edodes	glukoz molekülü	T-hücre efektör fonksiyonun güçlenmesi, PG sentezinin inhibisyonu	Antitümör etki, bakteriyel enfeksiyonlara direnç	Kanser immünoterapisi
Muramyl dipeptid (MDP)	Mycobacterial hücre duvarı	peptido glikan	Esas olarak humoral immuniteyi (B-lenfosit aracılığıyla), makrofajları doğrudan stimüle eder	İmmunostimülasyon, bazen paradoksal olarak immunosupresyon	Kanser kemoterapisi (antitümör aktivite)
Trehalose dimycolate (TDM, Cord faktör)	Mycobacterial hücre duvarı	glikolipid	Makrofajları aktive eder		Antitümoral aktivite (toksik)
Tuftsın		tetrapeptid	Makrofaj ve nötrofil aktivitesinde artış	İmmunostimülasyon	İnsanlarda klinik kanser olaylarında ve hay. deneylerinde
Ubiquinone-8	E. coli ve diğer bakterilerin hücre duvarı, endotoksinin aktif bölümü	apolar lipid	Lenfosit membranlarında aktif madde bırakılmasının düzenlenmesi	İmmunostimülasyon, bakteriyel enfeksiyonlara karşı farelerin korunması	

Bakteri endotoksini	Gr. (-) bakteriler	Polisakkarid, lipid-A (immün aktiviteden sorumlu)	Lenfosit/makrofaj hücre membranları ile etkileşim, intraselüler siklik nükleotidlerin düzeylerinde değişim	İmmünostimülasyon veya immunodepresyon	kanser immunoterapisi sarkom ve kedi meme kanseri
Mikrobial orijinli olmayan biyolojik immunomodulatörler					
Saponinler	Bitki	Glikozid	yüzeysel aktif madde olarak antijenleri immün sistem hücrelerine hazırlar	Hücre aracılı immunitiyi düzenler	ağız ve ayak hastalıkları (FMD) aşılarda ve diğer aşılarda adjuvant olarak kullanılır
Vitamin C			Nötrofil oksidasyonunda artış	antikora bağımlı hücre sel sitotoksitesite artışı	Besinlerde supplement olarak
Vitamin A				Selenyumda olduğu gibi	Besinlerde supplement olarak
Vitamin E (α-tokoferol) Selenyum				Humoral immün cevapta artış Koyun eritrositlerinde antikor titrelerinde artış	Besinlerde supplement olarak Besinlerde supplement olarak
Sentetik İmmunomodulatörler					
İsoprinosine		Purin=inosin kompleksi	Hücre içi cGMP ayarlanması	Lenfosit ve makrofajların efektör fonksiyonlarının stimülasyonu, NK aktivitesinde artış	insanlarda akut viral enfalomyelitis, subakut sklerosis, AIDS, üst solunum yolları enfeksiyonları
NPT 15392		Purine	isoprinosinde olduğu gibi	isoprinosinde olduğu gibi	Vet. Hek. İneklerin viral yada strese bağlı solunum yolları hastalıkları, antiviral olarak
8-Bromogunosine		Purine nukleosid benzeri	Hücre içi cAMP: cGMP düzenlenmesi	B-lenfosit tarafından immunoglobulin oluşumu, lenfosit proliferasyonuna in vitro artırılması	
Adenin arabinoside		Purine nukleosid benzeri		Farelerde humoral ve hücre aracılı immünitenin stimülasyonu SRBC'ye cevapta artış, yüksek dozlarda imm. suppress.	Antiviral ajan olarak kullanılır. immunomodulatör olarak kullanılmaz
Levamisole		İmidazol	Lenfosit ve makrofajın cGMP sentezini kolaylaştırır	Lenfosit proliferasyonu, lenfokin üretimi, makrofaj fonksiyonunda düzelme, PMNL'in kemotaksik cevabında artış	İnsan ve hayvanlarda kanser, kronik brusellozis üst solunum yolları hastalıkları, aşılarda güçlendirmek için adjuvant ve benzeri.
RF-20061 Aluminyum				İnflamasyon yerinde kronik inf-	İnsan, Vet. Hek.'da yaygın kullanılır.



bileşikleri (Depo adj.)				lamasyonu pro- voke eder ve kompleman yol- ağını düzenler	<i>Bardotellia bronchi</i> <i>septica</i> , <i>Pasteurella</i> <i>hemolytica</i> , <i>P. mul-</i> <i>tocida</i> Tip B ve E (hemorajik septise- mi), <i>E. coli</i> vb. pek çok aşının yapısına girer
Dekstran sülfat		Polianyon	cGMP'de artış	Makrofajlar üze- rine direkt etki, sitotoksik ve sitos- tatik etki artışı	Adjuvant olarak çeşitli aşılarda
Yağ Emülsiyonları (FIA, Freund's Incomplete Adjuvant)		Mineral yağ (mycobac- terium ih- tiva eder)	Katyonik yüzey ak- tif ajanları ve protein antijenle- rin hırdofobik kı- sımlarına immün cevapları düzenler	Humoral immuni- tenin stimülasyo- nu, antijenin emi- liminin geciktiril- mesi	Güçlü adjuvant
Lipozomlar		fosfolipid		Lenfokin ve nons- pesifik adjuvant- ların taşınmasına yardım eder	Adjuvant olarak
Sentetik poli- nükleotidler (Poly I:C, Poly A:U)		Purin veya pirimidin alt ünite- leri	Viral oluşumların taklidi	İnterferon üretimi	Toksik etkilerin- den dolayı klinikte kullanımı sınırlıdır.
CP-20961 (Avridin)		Lipoid amin	İnterferon oluşumu		Adjuvant olarak İnfluenza veya Venezuela equine encephalomyelitis virus aşısında kullanımı
Azotioprin (İmurek)			Purin antimetaboli- ti (sitotoksik)	İmmüno-suppresyon	O. transplantasyo- nunda
Muromonab CD3 (Orthoclone OKT3)		Monoklonal antikör	İmmünoantagonist	İmmüno-suppresyon (sitotoksik-T len- fosit yapımının bozulması)	O. transplantsyo- nunda
Metotreksat			Folat antimetaboli- ti (sitotoksik)	İmmüno-suppresyon	Otoimmün hastalık- larda
Siklofosfamid			Sitotoksik etki	İmmüno-suppresyon	Antineoplastik (toksik olduğundan seyrek kullanılır)
Klorambusil			Sitotoksik	İmmüno-suppresyon (B-lenfositleri Üzerinde)	Antineoplastik Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus.
TBZ		Benzimidaz- ol	Levamisolde oldu- ğu gibi	Doza ve zamana bağlı olarak İm. stimulör veya İm. depresör etki	Deneyel olarak Vet. Hekimlikte kullanılmakta
Imuthiol (sodyum dietil dithio karbamat)				İmmüno-stimulör, (T-lenfosit fonksi- yonunda artış, İL-2 artışı, lenfosit blastogenesis artı- şı)	Deneyel olarak Vet. Hekimlikte kullanılmakta

2- Uygun olmayan dozlar arzu edilmeyen sonuçlar doğurabilir.

3- Hedef hücrenin büyüme siklusu ile immünomodülatör etkinin çeşitliliğinden dolayı ilaç alınma zamanı kritiktir.

4- İstenmeyen etkiler yaygındır.

5- İmmünomodülatörlere cevapta bireysel farklar önemlidir.

6- Oto-immun hastalıklarda veya immun yetmezliklerin sağaltımında olayın şiddetlenme riski söz konusu olabilir.

7- Bazı immünomodülatörlerin uzun süreli etkileri henüz yeterince bilinmemektedir (8, 45, 61).

### Öneriler ve Sonuç

Günümüzde beşeri ya da veteriner hekimlik alanında immünomodülatörlerin klinik kullanımları yukarıda sayılan sınırlandırıcı faktörlerden dolayı henüz çok yaygın değildir (6). Bu nedenle adı geçen ilaçlar yeterli araştırmalarla kanıtlanmadıktan sonra hastalığın tedavisi için spesifik ilacın yerine konulamaz. Aksi bir uygulama ancak zaman kaybına neden olur. Bununla birlikte özellikle subklinik, kronik veya bazı oto-immun vak'alarda immun sistem modüle edilerek tedavide başarı kazanma şansı olabilir (61). Bunun en önemli avantajı klinik yönden oldukça değerli olan bazı kemoterapötik ajanların daha ciddi hastalıklarda kullanım ömürlerini uzatmak olacaktır.

### Kaynaklar

- Adachi, K. (1993). *Immunosuppression in dogs naturally infected with babesia gibsoni*. J. Vet. Med. Sci. 55:503-505.
- Anderson, J.C. (1984). *Levamisole and bovine mastitis*. Vet. Rec. 114:138-140.
- Anderson, D.P. and Dixon, O.W. (1989). *Suppression of antibody producing cells in rainbow trout spleen sections exposed to cooper in vitro*. J. Aquat. Anim. Health. 1:57-61.
- Anderson, R. (1984). *The immunomodulatory anti-inflammatory and anti allergic properties of ascorbate*. Adv. Nutr. Res. 6:19.
- Anon. (1985). *The Merck Manual. Teşhis-Tedavi El Kitabı*, Türkçe 1. Baskı, Merck Yayıncılık, İstanbul.
- Anon. (1993). *Bovine immunization guidelines*. JAVMA. 203:238-242.
- Aydın, N. (1976). *İmmünostimülasyon ve immünostimulantlar*. İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg. 2:57-71.
- Bardana, E. (1985). *Recent developments in immunomodulatory therapy*. J. Allergy Clin. Immunol. 75:423-437.
- Blecha, F. (1988). *Immunomodulation: A means of disease prevention in stressed livestock*. J. Anim. Sci. 66:2084-2090.
- Bly, J.E. and Clem, W. (1991). *Temperature mediated processes prevention in stressed livestock*. Vet. Immunol. Immunopathol. 28:365-377.
- Booth, N. and McDonald, L.E. (1982). *"Veterinary Pharmacology and Therapeutics"* Fifth Edt. The Iowa State University Press/Ames.
- Brunner, C.J. and Muscoblat, C.C. (1980). *Immunomodulatory effects of levamisole*. JAVMA, 176:1160-1162.
- Burton, J.L., Mallard, B.A. and Mowat, D.N. (1993). *Effect of supplemental chromium on immune responses of periparturient and early lactation dairy cows*. J. Anim. Sci. 71:1532-1539.
- Caroll, P.B., Goncalves, A.A., Boschero, A.C., Tzakis, A.G., Stazil, T.E. and Afwater, I. (1991). *Effect of langerhans*. Transplant. Proc. 23:337-339.
- Chabaudie, N. and Bowland, C. (1992). *Effect of hypoderma A, an enzyme secreted by Hypoderma lineatum (Insect oestridae) on the bovin immune system*. Vet. immunol. Immunopathol. 31:167-177.
- Confer, A.W. (1981). *The in vivo effect of levamisole on phytohaemagglutinin stimulation of lymphocytes in normal and Marek's disease virus inoculated chickens*. Res. Vet. Sci. 30:243-245.
- Daborn, C.J. and Grange, J.M. (1993). *HIV/AIDS and its implications for the control of animal tuberculosis*. Br. Vet. 149:405-417.
- Deshpande, A.R., Gujar, M.B. and Bannalkar, A.S. (1991). *Passive transfer of some immunological activities in newborn calves from levamisole treated dams*. Indian Vet. J. 68:614-620.
- Dew, R.K., Bossoneuault, G.A., Gay, N., Boling, J.A., Cross, R.J. and Colnen, D. (1990). *The effect of the endophyte (Acremonium coenophialum) and associated toxin (s) of tall fescue on serum titer response to immunisation and spleen cell flow cytometry analysis and response to mitogens*. Vet. Immunol. Immunopathol. 26:285-295.
- Dizdar, Y. (1993). *Sires, santral sinir sistemi ve immun sistem*. Sendrom. 5:10-21.
- Euzeby, I. (1986). *Levamisole*. Rev. Med. Vet. 137:499.
- Faisal, M., Weeks, B.A., Vogelbein, W.K. and Huggett, R.J. (1991). *Evidence of aberration of the natural cytotoxic cell activity in Fundulus heteroclitus (Pisces cyprinodontidae) from the Elizabeth River Virginia*. Vet. Immunol. Immunopathol, 29:339-351.
- Fleming, M.W. and Gamble, H.R. (1993). *Consequences of dose-dependent immunosuppression by progesterone on parasitic worm burdens in lambs*. Am. J. Vet. Res. 54:1299-1302.
- Fudenberg, H.H. and Whitten, H.D. (1984). *Immunostimulation: Synthetic and biological modulators of immunity*. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 24:147-174.
- Ganal, G.N. and Jha, G.J. (1991). *Immunosuppression due to chronic Lantana camara L. toxicity in sheep*. Indian J. Exp. Biol. 29:762-766.
- Ghoch, R.C. and Chauhan, H.U.S. (1991). *Suppression of humoral immunity by purified aflatoxin B1 in broiler chicks*. Indian J. Anim. Sci. 61:19-23.

27. Ghosh, R.C., Chauhan, H.V.S. and Jha, G.J. (1991). *Suppression of cell mediated immunity by purified aflatoxin B1 in broiler chicks*. Vet. Immunol. Immunopathol. 28: 165-172.
28. Gioldoni-Grassi, G., and Grassi, C. (1985). *Bacterial Products. Immunomodulation agents*. Int. Arch. Allergy. Appl. Immun. 76:Suppl. 1.pp. 119-127.
29. Goldberg, D.R., Yuill, T.M. and Burgerss, E.C. (1990). *Mortality from duck J. Wildlife Dis.* 26:299-306.
30. Hegazy, S.M., Azzam, A. and Gabal, M.A. (1991). *Interaction of naturally occurring aflatoxins in poultry feed and immunosation against fowl cholera*. Poult. Sci. 70:2425-2428.
31. Kaeberle, M.L. and Roth, J.A. (1984). *Effects of TBZ on dexamethasone induced suppression of lymphocyte and neutrophil function in cattle*. Immunopharmacology. 8:129-136.
32. Kaswan, R.L., Kaplan, H.J., and Martin, C.L. (1988). *Topically applied cyclosporin for modulation of induced immunogenin uveitis in rabbits*. Am. J. Vet. Res. 49:1754-1759.
33. Kataley, J.R. and Bazzel, S.J. (1978). *Immunological studies in cattle exposed to polybrominated biphenyls*. Environ. Health Pers. 23:75-82.
34. Kayaalp, O. (1989). "Tibbi Farmakoloji" Cilt 1, 5. Baskı. Feryal Matbaası, ANK.
35. Kitching, R.P. (1993). *Tuberculosis and AIDS deadly combination*. Br. Vet. J. 149:403-416.
36. Kimball, P.M. and Kerman. (1991). *Erythropoietin: A potential immunomodulator?* Transplant. Proc. 23:336.
37. Kuhlman, G., Roth, J.A., and Nissen, S. (1991). *Effects of alfa-Ketoisocaproate on adrenocorticotiprin induced suppression of lymphocyt in sheep*. Am. J. Vet. Res. 52:388-392.
38. Kuwaraka, M. (1993). *Immunotherapy and related TNS induction in mice*. J.Vet. Med. Sci. 55:471-473.
39. Lessard, M., Yang, W.C., Elliott, G.S., Rebar, A.H., Vleet, J.F., Deslauriers, N., Brisson, G.J. and Schultz, R.D. (1991). *Cellular immune responses in pigs fed A vitamin E and selenium deficient*. J. Anim. Sci. 69:1577-1582.
40. Marijanovic, D.R., Holt, P., Norred, W.P.A., Bacon, C.W., Woss, K.A., Stancel, P.C. (1990). *Immunosuppressive effects of fusarium moniliforme corn cultures in chickens*. Poult. Sci. 70:1895-1901.
41. Marzo, F., Tosar, A. and Sanditrian, S. (1991). *Influence of feeding a raw kidney bean diet (phaseolus vulgaris L.) on the immune function of growing chickens*. Nutr. Res. 11:239-250.
42. Minami, T., Watanabe, T., Muto, M., Wakao, Y., Suzuki, T. and Takahashi, M. (1993). *Preliminary results of short-term combination immunosuppression of izoriloin, azothioprine and prednisolone with pretreatment to canine kidney transplantation*. J. Vet. Med. Sci. 55:409-414.
43. Mori, T., Nagata, K., Ishda, T., Sasaki, T., Nire, H., Hamada, K., Ohami, H. and Kirino, T. (1993). *FK-506: A new immunosuppressive agents, farled to reduce cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage*. J. Vet. Med. Sci. 55:581-586.
44. Mulcahy, G. and Quinn, P.J. (1986). *A review of immunomodulators and their application in veterinary medicine*. J. Vet. Pharmacol. Therap. 9:119-139.
45. Mulcahy, G., Quinn, P. J. and Hannan, J. (1991). *The effect of isoprinosine and levamisole on factors role and to protection of calves against respiratory disease*. J. Vet. Pharmacol. Therap. 14:156-169.
46. Murasugi, A., Tanaka, S., Komiyama, N., Iwata, N., Kino, K., Tsunoo, H., and Sakuma, S. (1991). *Molecular cloning of a cDNA a gen encoding an immunomodulatory protein, Lng Zhi-8, from a fungus gonoderma lucidum*. J. Biol. Chem. 266:2486-2493.
47. Muthukukkumar, S. and Muthukkaruppan, V.R. (1988). *Effect of cyclosporin-A on murine experimental salmonellosis*. Comp. Imm. Microbial. Infect. Dis. 4:153-161.
48. Nachimatha, K., Masillamany, P.R. and Padmanaban, V.D. (1991). *Effect of carrageenaan on humoral and protective immune responses of chicks vaccinated with Newcastle disease virus*. Vet. Immunol. Immopathol. 28 :81-87.
49. Onuma, M., Yasutomi, Y. and Yamamoto, M. (1989). *Chemotherapy and immunotherapy of bovine leucosis*. Vet. Immunol. Immunopathol. 22:245-254.
50. Padmanaban, V.D. (1989). *Role of aflatoxins as immunomodulators*. J. Toxicol-Toxin Reviews. 8:239-245.
51. Poffenberger, E.M., Olson, P.N., Chandler, M.L., Seim, H.B. and Varman, M. (1991). *Use of adult dog serum as substitue for colostrum in the neonatal dog*. Am. J. Vet. Res. 52: 1221-1224
52. Rice, C.D. and Weeks, B.A. (1989). *Influence of tributyltin in vitro activation of oyster toadfish macrophages*. J. Aquat. Anim. Health. 1:62-68.
53. Roth, J.A., Kaeberle, M.L., and Hubbard, R.D. (1984). *Attempts to use TBZ to improve the immune response in dexamethasone treated or stressed cattle*. Immunopharmacology. 8:121-128.
54. Rutten, V.P., Misdorp, W., Gauthier, A., Estrada, M., Mialot, J.P., Arodi, A.L., Rutterman, G.K. and Weyer, K. (1990). *Immunological aspects of mammary tumors in dogs and cats: A survey including own studies and pertinent literature*. Vet. Immunol. Immunopath. 26:211-225.
55. Sasmal, N.K. and Sinha, P.K. (1984). *Acquired immunity to Eimeria tenella in lasoloid treated chickens*. Vet. Parasitol. 15:1-9.
56. Schrank, C.S., Cook, M.E. and Hansen, W.R. (1990). *Immune response of mallard ducks, treated with immunosuppressive agents: Antibody response to erythrocytes and in vivo response to phytohemagglutinin*. J. Wildlife Dis. 26:307-315.
57. Scott, P.R. (1988). *Resolution of multiple cutaneous mastocytomas in a frisian stirk following treatment with levamisole*. Vet. Rec. 122:18-19.
58. Sijtsma, S.R., Rombout, J.H.W.M., West, C.E., and Zipp, A.J. (1990). *Vitamin A deficiency impairs cytotoxic T-lymphocyte activity in Newcastle disease virus infected chickens*. Vet. Immunol. Immunopathol. 26: 191-201.
59. Sijtsma, S.R., Rombout, J.H.W.M., Kiepurski, A., West C.E., and Zipp, A.J. (1991). *Changes in lymphoid organs and blood lymphocytes induced by vitamin A deficiency and Newcastle disease virus infection in chickens*. Dev. Comp. Immunol. 15:349-356.

60. Singh, G.S.P., Chauhan, H.V.S., Jha, G.J. and Singh, K.K. (1990). *Immunosuppression due to chronic ochrototoxicosis in broiler chicks*. J. Comp. Path. 103:399-410.
61. Spreafico, F. (1985). *Problems and challenges in the use of immunomodulator agents*. Int. Arch. Allergy Appl. Imm. 76: Supp. 1 pp. 108-118.
62. Stephenson, D.C. and Hangen, P.J. (1990). *Induction by progesteron of immunosuppressive activity in uerine secretions of ovariectomized ewes*. Endocrinology. 126:3168-3178.
63. Stephenson, D.C., Hansen, P.J., Newton, G.R., Bazer, F.W. and Low, B.G. (1989). *Inhibition of lymphocyt proliferation by uerine fluid from the pregnant ewe*. Biol. Reprod. 41:1063-1075.
64. Sulcova, A. and Gulda, O. (1989). *The immunomodulators levamisole, muramyl dipeptide and adamantylamide dipeptide antagonise the antianxiety effect of diazepam*. Actv. Nerv. Super. 31:111-113.
65. Symoens, J., Resonthal, M., Brabander, M. and Goldstein, G. (1979). *Immuno regulation with levamisole*. Springer Semin. Immunopathol. 2:49-68.
66. Thomas, C.B., Mettler, J., Sharp, P., Kostenboder, J.J. and Schuldz, R.D. (1990). *Mycoplasma bovis suppression of bovine lymphocyte response to phytohemagglutinin*. Vet. Immunol. Immunopathol. 26:143-155.
67. Tomang, R.K., Gupta, M.K., Chauhan, H.V.S. and Tiwary, B.K. (1988). *In vivo immunosuppression by synthetic pyrethroid (Cypermethrin) pesticide in mice and goats*. Vet. Immunol. Immunopathol. 19:299-305.
68. Trust, K.A., Miller, M.W., Ringelman, J.K. and Orme, I.M. (1990). *Effects of ingested lead on antibody production in mallards*. J. Wildlife Dis. 26:316-322.
69. Vanselow, B.A. (1987). *The application of adjuvants to veterinary medicine*. Vet. Bull. 57: 881-896.
70. Watson, E.D. and Zancorky, H.G. (1990). *Immunosuppressive properties of follicular fluid from preovulatory horse follicles*. J. Reprod. Fert. 89:627-632.
71. Yamamoto, A., Utsumi, E., Sakane, T., Kawarata-ni, T., Hashida, M. and Sezaki, H. (1987). *Enhanced absorption of salicylic acid and sulfanilamid by the synthetic immunomodulator levamisole in rats*. Int.J.Pharm.39:255-261.
72. Zengil, H. ve Ercan, Z.S. (1990). *Fiziksel ve kimyasal çevre ile ilaç etkileşimleri*. 1. Baskı, Türk Tabipler Birliği Yayını, Ankara.
73. Ziprin, R.L. and Elssalde, M.H. (1990). *Effect of T-2 toxin on resistance to systemic Salmonella typhimurium infection of newly hatched chickens*. Am. J. Vet. Res. 51:1869-1872.

Alınmıştır - Received 31.1.1995