

İMMUNOMODÜLATÖRLER VE KULLANIM ALANLARI

Osman ERGANİŞ (*)

Osman KAYA (*)

İmmunomodülasyon farmakolojik uygulamalarla, immün sistemin etki altına alınması amacıyla kullanılmaktadır. Bu etki, immün sistemin tepkisinde bir artışa neden oluyorsa immünstimulasyon, immün cevabın azalmasını veya cevap oluşumunu önlemeyi sağlıyorsa immünosupresyon olarak isimlendirilmektedir. İmmunomodülasyon, özgül bir antijene karşı (örneğin, aşılama veya desensitizasyon) immün sistemin cevabında değişiklik oluşturuyorsa buna özgül-spesifik immunomodülasyon denir. Özgül olmayan immunomodülasyon ise, immün sistemin birçok antijenik uyarıma karşı uyanık kalmasını ifade eder.

İmmunomodülasyon konusuna ilgi, son yıllarda özellikle insan hekimliğinde kanser tedavisinde, otoimmün hastalıkların tedavisinde ve transplantasyon teknolojisi sahalarında immünomodülatör ajanların kullanımlarının gerçekleşmesi ile bir hayli artmıştır. Ancak, immünomodülatör etkili ilaçların terapotik uygulamalarının ve etki mekanizmalarının tam olarak bilinmemesi, özellikle Veteriner Hekimliğindeki yararlarının tam olarak ortaya konmamış olması gibi nedenler, bu sahada kullanımını sınırlı kılmıştır.

(*) Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Bakteriyoloji Bilim Dalı

İmmun Sistemin Temel Fonksiyonel Birimleri :

İmmunomodülatör ilaçların etkilerinin daha iyi anlaşılması bakımından immün sistemin temel hücresel komponentlerinin ve onların anlaşılması gereklidir. Bunlar; lenfositler, monosit - makrofaj orjinli hücreler, nötrofiller, eozinofiller, bazofiller ve mast hücreleri ile lenfositler ve monositlerdir. Bu hücreler ve onların gelişimi Şekil 1'de gösterilmiştir.

Lenfositler :

B-lenfositleri (kanatlılarda bursa Fabricsiusta, memelilerde fetal karaciğer ve kemik iliğinde olgunlaşan lenfositler) özgül antijenik uyarımlara cevap sonucunda antikor sentezinden sorumludurlar.

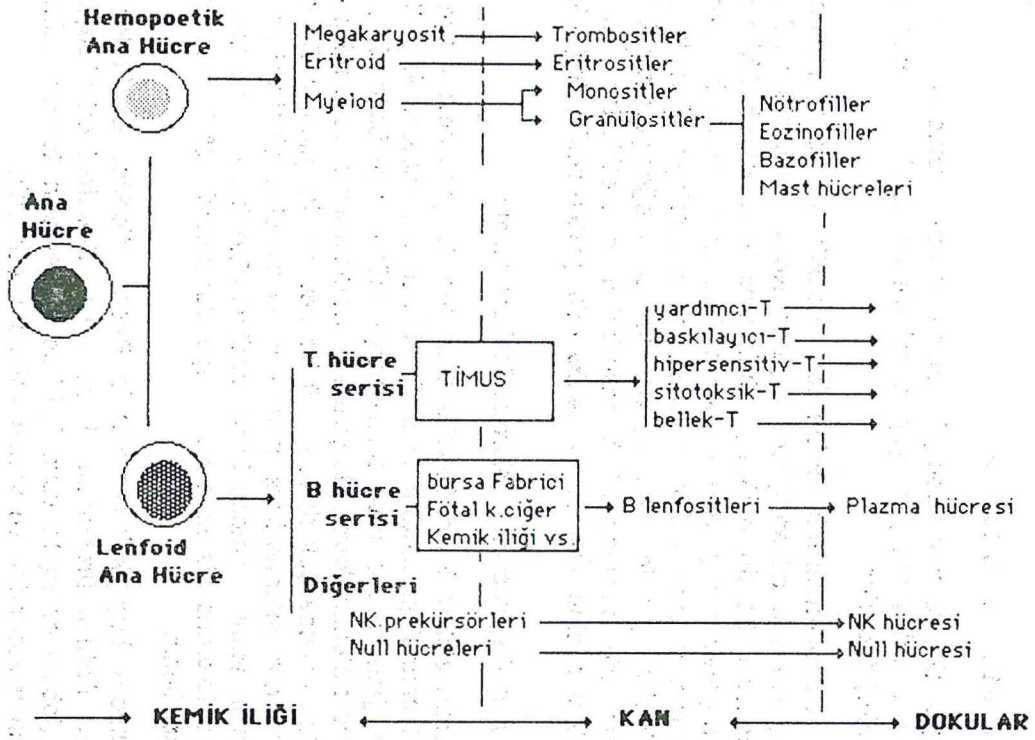
T-lenfositleri, hücreye bağlı bağışıklıktan sorumludurlar. T-lenfositlerinin birkaç alt sınıfı vardır. Bazıları, diğer hücrelerin fonksiyonlarını düzenler, (yardımcı -T, baskılayıcı -T) ve bazıları da doğrudan yabancı hücrelerin yok edilmelerini (sitotoksik-T) sağlarlar. T ve B-lenfositleri yüzeylerindeki bazı özellikleri yardımıyla tanımlanabilirler. Lenfosit orjinli olmayan ancak hücresel bağışıklıkta önemli görevleri olan bir de doğal katil (Natürel Killer -NK) hücreler vardır. Bu NK hücreleri neoplastik hücrelere karşı immün sistemin etkisini arttırmırlar. **Null** hücreleri ise antikorlarla sarılmış yabancı hücrelere sitotoksik etkilidirler.

Monosit Orjinli Makrofajlar :

Bu hücreler, kendi yöntemleriyle, hücre membranındaki her bir epitopu ifade eden özel antijenleri yutarlar. Böylece bu antijenler lenfositlerce kolayca tanınırlar. Monositler, kandan dokulara veya doku başluklarına geçtiklerinde Makrofajlara dönüşerek, immün sistemin önemli görevlerinden olan özgül olmayan yangı uyarımına karşı reaksiyon vazifesinde de bulunurlar. Bu görevlerini kronik karakterde yaparlar.

Nötrofiller :

Nötrofiller, en önemli aktivitelerini fagositozide ve enfeksiyöz ajanların öldürülmesinde gösterirler. Bu görevlerini, komplement varlığında çok etkili bir şekilde gerçekleştirirler. Nötrofiller ayrıca konakçının özgül olmayan savunma mekanizmasında da görevlidir.



ŞEKİL 1 : İmmun sistem hücreleri ve gelişimleri

Eozinofiller, bazofiller ve mast hücreleri :

Bu hücreler, hücresele yanğı cevaplarında ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarında görevlidirler.

Lenfositler ve Monositler :

Lenfositler ve monositler, immunolojik reaksiyonların lokal mediatörleri olarak fonksiyon yapan soluble substansları (lenfokinler, monokinler) üretirler.

Bu komponentlerin herbirinin farmakolojik uygulanışı, immun sistemin aktivitesini düzenleyeceği açıktır. Ne varki, immunomodülatör etkili ilaçların birçoğu, birden çok immunolojik olarak aktif hücre tipi üzerinde görev yaptığından ,gerçek etkileri birkaç hücre kompenenti ve bunlar arasındaki etkileşimleri sonucunda ortaya çıkacaktır. Örneğin, lenfosit proliferasyonunu artıran ilaçlar eğer yardımcı-T hücreleri üzerinde, baskılayıcı T hücrelerinden daha etkili ise «**İmmunostimulatör**» aksine «**İmmunosupresif**» etki göstereceklerdir (Şekil 2).

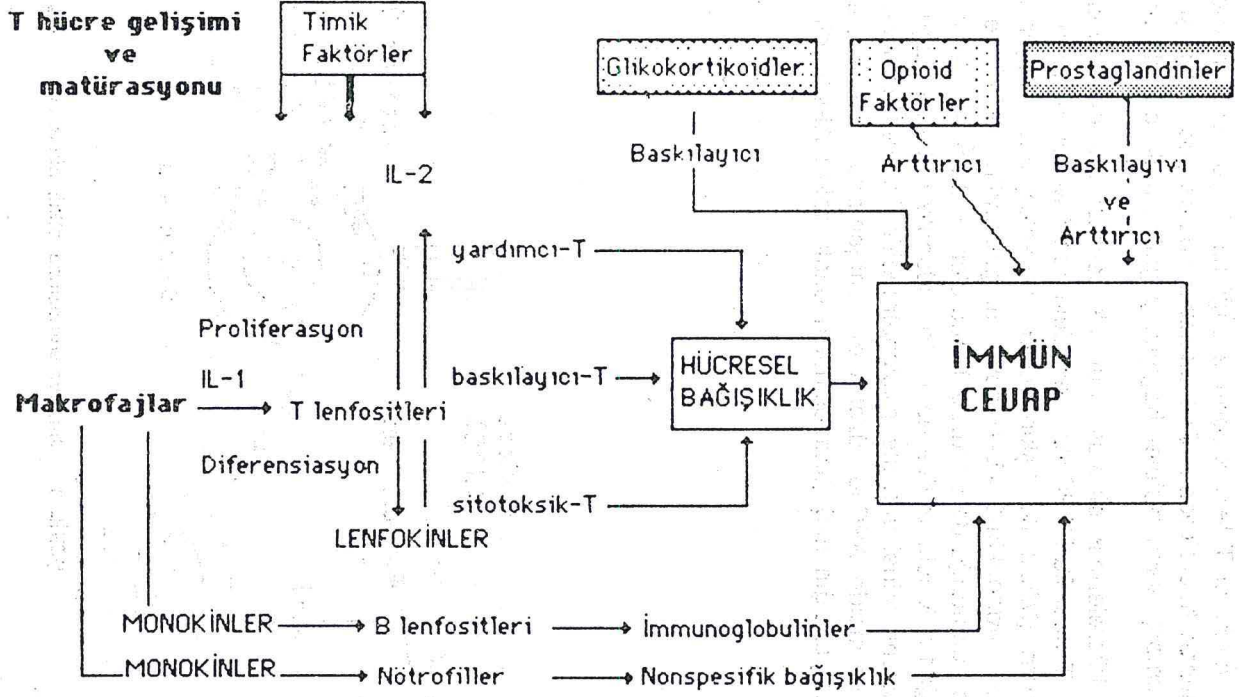
İmmun Regülasyonun Normal Mekanizması :

İmmun sistem kendi kendini düzenler. Antijene cevabı spesifiktir. Bu immunolojik metotlarla ölçülebilir. İmmun sistem bir antijenle karşılaştığında humoral ve sellüler tepki gösterir ve bellek hücreleri ile hafıza sistemini kurar. Bu yüzden, antijenin ikinci veya takip eden alınmaları halinde çok daha güçlü bir cevapla karşılaşılır. Bir canlının kendi antijenlerine karşı normal şartlarda bir tepkisi yoktur. Zira konakçının immun sistemi kendi antijenlerine **immun tolerans** gösterir. Bu tolerans sistemin bozulduğu durumlarda **otoimmun hastalıklar** şekillenir.

Humoral bağışıklık sonucunda B-lenfositlerince antikorlar sentezlenir. Antikor üretiminin ilk aşaması B-lenfositleri yüzeyindeki immunglobulinler (Ig M veya Ig D)'ce antijenlerin tanınmasıdır. Bu, antijenin miktarından ve verilmiş yolundan etkilenir.

B-lenfositlerinin stimülasyonu, bu hücrelerin stoplazmik volümlerini artırmak, hücrenin G₀'dan G₁ fazına girmesi ve hücre aktivasyonunu sağlayan diğer uyarımlara duyarlı olmak için gerekli olan hazırlık safhasını sağlar. Bu sinyaller, T-lenfositlerce sentezlenen B-hücresi üretme faktörü (BCGF) ve B-hücresi değişim faktörü

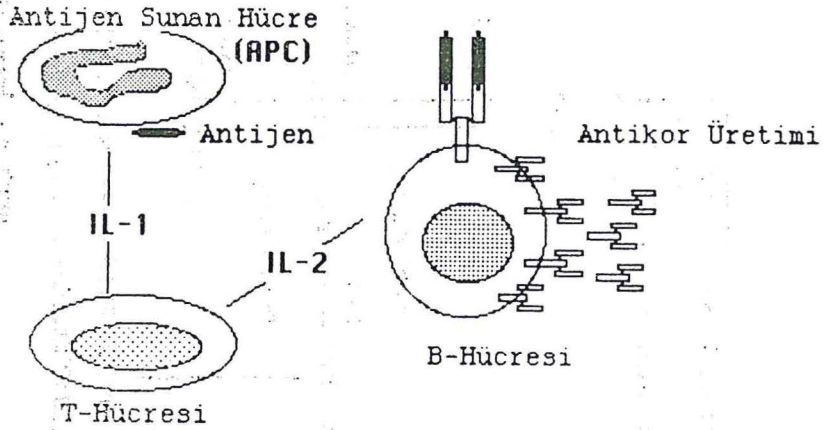
T hücre gelişimi ve matürasyonu



ŞEKİL 2 : İmmün sistemin regülasyonunda etkili faktörler

(BCDF)'nü kapsar. B hücrelerinin aktivasyonu için gereken T hücre sinyali yardımcı T lenfositlerince sağlanır. Yardımcı T hücreleri, antijen sunan hücrelerce (APC) işlenmiş antijenlerle karşılaştıkları zaman humoral veya sellüler bağışıklığı geliştirmek için aktive ederler.

T hücrelerinin aktivasyonun ilk belirtisi antijenin tanınmasıdır. Ancak, T hücreleri APC'ler üzerindeki kendi Major Histokompatibilite Antijenleri (MHA) ile ilişkide olan antijenleri tanır. Diğer sinyaller, özellikle interleukin-1 (IL-1) cevabını güçlendirir. IL-1 ve antijenin birlikte bulunduğu durumlarda T hücreleri IL-2 reseptörlerini üretmek ve çoğaltmak için aktive edilir. Bu nedenle antijene özgü T hücre aktivasyonu ikinci sinyal ile güçlendirilebilir. Netice itibarıyla, T hücreleri normalde APC'ler üzerindeki antijenlerle stimüle edildiklerinden, bağışıklığın değiştirilmesindeki odak nokta APC'lerdir (Şekil 3) (14):



ŞEKİL 3 : Antikor sentezinde etkili hücreler

İmmun Sistemi Güçlendirme :

Klinik olarak, immün güçlendirme, enfeksiyonlardan korunmada ve tedavide aşuların ve bağışık serumların kullanılması ile çok etkili olmuştur. Kanser tedavisinde de başarılı bulunmuştur. İmmün yetersizlik hastalıklarında özellikle AIDS'ten dolayı immün sistemin güçlendirilmesine yönelik çalışmalar artan bir ilgi kazanmıştır.

Bir immunojene karşı konakçının cevabı çok değişik ajanlarla zenginleştirilebilmektedir. Bu ajanlar genellikle adjuvantlar olarak bilinirler. Antijenle birlikte verilen adjuvantlar;

- Antijenik determinanların-epitopların-konakçı lenfositlerince daha iyi tanınmalarını sağlayarak,
- Baskılayıcı T hücrelerini inhibe ederek,
- Makrofajları aktive ederek,
- Antijenlerin emilme aşamasını uzatarak, antijen sunan hücrelerin daha uzun süre görev yapmalarını sağlama, gibi etkilerinden dolayı, oluşacak immün cevabın daha güçlü olmasını temin ederler.

İmmün sistemin güçlendirilmesi amacıyla; organik (Lectinan, Bakteriyal endotoksinler, Muramyl dipeptide, Corynebacterium parvum, Duphamun, vs.) fizyolojik (Prostaglandinler, Glikokortikoidler, Tuftsin, İnterferon, İnterleukin 1 ve 2 vs.) ve sentetik (Levamisole, İsoptinosine, Askorbik asit, Nitrogranülojen vs.) ajanlar da kullanılmaktadır.

İmmunomodülatörlerin Etki Mekanizması :

İmmunomodülatörlerin etki şekilleri üzerine birçok teoriler önerilmiş ise de; vücutta her safhadaki etkileri izah edilememiştir. Ancak, immunomodülatör ilaçların immünolojik olarak aktif hücrelerde doğrudan veya dolaylı olarak, hücreci siklik nükleotid seviyelerinde değişikliklere sebep olmaları muhtemeldir.

Coffey ve Hadden (3) immünomodülatörleri, hücrelerde cAMP ve cGMP seviyelerini etkileyerek lenfosit membran reseptörleri üzerinde aktivite gösteren, sentetik ve fizyolojik substanslar olarak sınıflandırmışlardır. cAMP artışına sebep olanlar (Glikokortikoidler ve E serili Prostaglandinler gibi) immunosupresif etkili bazı fizyolojik ürünleri kapsarlar. Hücresel cGMP artışına neden olanlar ise (timik hor-

mon timopoetin, monokin interleukin-1 ve bitki mitojenleri) immuno-stimülatör etki gösterirler.

Genellikle, lenfositlerdeki cGMP artışı, lenfositlerin aktivitelerini artırırken, cAMP'deki artış lenfositlerin etkilerini baskılar. Birçok immunomodülatör ilacın etkisi, hedef hücrelerdeki cAMP:cGMP oranına (cAMP, cGMP oranına) bağlanmaktadır.

Fizyolojik İmmunomodülatörlerin Etkileri :

Bir immunomodülatör maddenin etkisi söz konusu olduğunda, öncelikle immunolojik olayların fizyolojik düzenlenmesini düşünmek daha uygun olacaktır.

Glikokortikoidler, opioid peptidler ve lenfokinler gibi endojen immunomodülatörlerin lenfosit fonksiyonların arttırılmasında ve blokajında, kendilerinin veya sentetik analoglarının kullanımı denemektedir. Tablo-1'de fizyolojik immunomodülatörlerin çeşitli özellikleri özetlenmiştir.

Timik Hormonlar : Kranial mediastinumda yerleşmiş olan Timus bezi, immun sistem üzerinde humoral etkilere sahip olan birkısım proteinlerin kaynağıdır. Bunlar; tymozin fraksiyon-V, tymozin α -1, thymopoetin, thymic humoral faktör ve serum thymic faktörü olarak bilinirler. Thymic humoral faktör, lenfosit cAMP'ını arttırırken, thymoetin ve thymozin fraksiyon-V ise cGMP'i arttırır. Ancak, timik hormonlar, prothymocyte/thymosit hattında gelişen hücreleri etkilerken, olgun T-hücreleri üzerinde etki göstermezler (13).

Glikokortikoidler : Glikokortikoidler, immunsupresif ajanlardır. Bunlar asıl etkilerini lenfositleri lize ederek gösterirler. Fare, rat ve tavşanların lenfositleri glikokortikoid etkisine çok duyarlıdırlar. İnsan, kobay ve maymun lenfositleri daha dirençlidirler. Glikokortikoidler B ve T lenfositleri etkilemekte, ancak T lenfositleri daha duyarlıdırlar. Bu yüzden hücresel bağışıklığı birkaç şekilde zayıflatmaktadır:

- T hücre migrasyonunu-göçünü, antijen depozisyon bölgesinde inhibe ederler.
- Bazı T hücrelerinin olgunlaşması için gerekli lenfokinlerin salınmasını önlerler veya hedef hücrelerin parçalanmalarını interfere ederler.

— Monosit miktarını azaltırlar ve böylece T hücrelerinin aktivasyonunda görev alan makrofajlardan solubl ürünlerin (IL-1) salınmasını önlerler.

Netice itibariyle, glikokortikoidler IL-1 ve IL-2 sentezini inhibe ettiklerinden hem humoral hem de hücre sel bağışıklık üzerinde önemli etkiye sahiptir. Zira, sitotoksik ve yardımcı T hücre proliferasyonu T hücre geliştirme faktörü (Interleukin-L)'e bağlıdır. Ayrıca prostoglandin sentezinin ve fosfolipaz A2'nin inhibitörüdürler.

Opioid Peptidler: Neurohipofizden orijin alan endorfinler ve adrenal bezlerden salınan enkefalinler üzerindeki çalışmalar son zamanlarda yoğunluk kazanmıştır. Özellikle bu peptidlerin glikokortikoidlerle aynı zamanda salınması immun sistemin homeostazisini korumada rol aldığı şeklinde kabul edilmektedir. Enkefalinler morfin ile birlikte organizmaya verildiğinde aktif T lenfositlerinin azalmasına sebep oldukları ve koyun eritrositleriyle rozet oluşturmalarının etkilendiği tespit edilmiştir. Çevre kanında T lenfositlerinin oranının azalması, genellikle immunsupresyonun göstergesidir (5, 13). Blalock ve Smith (2), opioid peptidlerin, stres neticesinde oluşmuş glikokortikoidlerin immunsupresif etkilerinden immun sistemi koruduklarını ortaya koymuşlardır. Bu araştırmacılar, Newcastle Disease virusu ile enfekte insan lökositlerinden ACTH ve endorfin benzeri substanslar salındığını göstermişlerdir. Bu durum, neuroendokrin sistem ve immun sistem arasında homeostatik korunmayı gösterir.

Timik faktörler, glikokortikoidler ve opioid peptidler organizmada bir bölgeden salınırlar ve kan dolaşımı ile taşınarak etkilerini gösterecekleri dokulara giderler. İmmun sistem bunlardan başka, immunolojik olarak aktif hücrelerden salınan ve çevredeki diğer hücrelerde etkileyen lokal mediatörleride içerirler. İmmun sistemi fizyolojik olarak düzenleyen bu mediatörler sitokinler (lenfokinler, monokinler) olarakta bilinirler.

Sitokinler: İnterferonlar bazı viruslar, bakteriler ve bazı sentetik maddelerin uyarımları sonucunda lenfositler ve bazı hücrelerin, bu etkenlere bir tepkisi olarak üretilen protein/glikoprotein tabiatındaki maddelerdir. İnterferonlar, viruslarla enfekte hücrelerdeki protein sentezinin kontrolü veya bazı enzimatik değişikliklerle, viral replikasyonun önlenmesi, hücre üretme siklusunun yavaşlatılması, makrofajların ve doğal katil NK hücrelerin aktive edilmelerini sağlarlar (9).

Son yıllarda bakterilerde rekombinant DNA tekniklerinin geliştirilmesiyle, saf interferonların etkileri üzerinde yapılan çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu tekniklerle elde edilmiş insan interferonu sığırlardaki İnfeksiyöz Rhinotracheitis virusu (IBH), rotaviruslar ve vaccinia virusu üzerinde in vivo olarak etkili bulunmuştur (13).

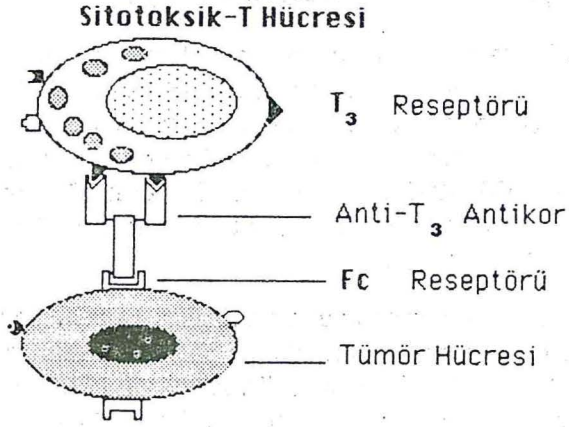
Diğer sitokinlerden interleukin-1 ve interleukin-2, kültürde lenfositlerin üretilmeleri için gereklidirler. IL-1, IL-2 sentezini uyarırken, IL-2 lenfosit proliferasyonunu sağlar. Interleukinlerin, türler arasında yapısal farklılıklar gösterdiği (Örneğin; IL-2'nin mol. ağırlığı rat, domuz ve insanlarda 15000 iken, öküzlerde 20.000, fare ve köpeklerde 30.000 olduğu) tespit edilmiştir (14).

İnterferonlar ve interleukinlerin klinik ve deneysel kullanımları rekombinant DNA tekniklerinin IL-1, IL-2, IFN- α , IFN- β ve diğer IFN α varyantlarının üretilmeleriyle artmıştır. IFN α , bu metotlarla fazla miktarda üretilebilen ilk lenfokinlerdir. IFN α 'nın lenfomalı insanlarda kullanımı ile, tümör büyümesinde bir azalma elde edilmiştir. IFN α 'nın kanser üzerindeki etkisi, hücresel bağışıklıktaki NK hücre aktivitesindeki artışla ilgili bulunmamıştır. Tümör regresyonu konakçı savunmasının aktivasyonundan ileri gelmekte ise de IFN α 'nın tümör hücreleri üzerinde doğrudan etkili olduğu anlaşılmıştır. IL-2'nin hayvanlarda, immun yetersizlik hastalıklarında hem humoral, hem de hücresel bağışıklık sisteminin restorasyonunda görev aldığı tespit edilmiştir. IL-2, T hücreleri yardımıyla IFN α 'nın üretilmesini uyarır. IL-2 ile birlikte inkube edilen NK hücreleri, birçok tümör hedeflerine karşı sitotoksiste kazanmışlardır (14).

Monoklonal Antikorlar : T hücrelerinin antijen reseptörlerine (Örneğin, T3'e) karşı elde edilmiş olan antikorlar, antijenin T hücrelerine tanınması ile oluşana benzer uyarım sinyallerine sebep olur. T3'e karşı elde edilen antikorlar, tümör hücreleri üzerindeki Fc reseptörlerine bağlanırlar ve sitotoksik T hücrelerini, T3 yüzey moleküllerine bağlayarak aktive ederler (Şekil 4).

T hücreleri, monositlerin varlığında anti-T3 antikorları ile uyarıldıklarında, IL-1'lerce sağlanan ikinci bir sinyale gereksinim duyarlar. T hücrelerinin, T3 yüzey kompleksine bağlı kalmaksızın, koyun eritrositlerine bağlanmada rol oynayan yapılarla da uyarılabilir. T hücrelerinin, antijene tepkisini güçlendiren antikorların adjuvant olarak kullanımları önerilmektedir (14).

Tuftsın : Doğal olarak nötrofillerin endositozis aktivitesini uyarın gammaglobulin yapısında bir faktördür. Sentetik olarak elde edi-



ŞEKİL 4 : Kanser hücresinin T-hücre reseptörlerine karşı elde edilmiş monoklonal antikorlarla lizisi.

lememiştir. «Threonine-lysine-proline-arginine» yapısı ile immunglobulin ağır zincirinin konstant bölgesindeki dizilişe benzer yapıda olan bir 4-amino asit **peptid**'dir. Tuftsın makrofajları uyarır. İn vivo etkilerine göre; konakçı savunmasında fizyolojik bir role sahip olduğu sanılmaktadır (14).

Prostaglandinler : Prostaglandinler (PG), organizmada yaygın olarak sentezlendiğinden çeşitli sistemler ve fonksiyonları konusunda çok fazla araştırma yapılmıştır. Ancak, immun sistem üzerindeki etkileri farklı sonuçlar göstermiştir. Bazı araştırmacılar, PG'lerin tümör hücrelerinin çoğalmasını önlediğini göstermişlerdir. Interferonların PG oluşumunu arttırdığı tespit edilmiştir. Ancak, nasıl arttırdığı açık değildir. İşaretli Arakidonik asitle yapılan çalışmalar interferonun arakidonik asitin fosfolipidlerinden serbest hale geçmesini arttırdığını göstermiştir. İmmunstimulatör ajanlar PG'lerin salınmasına, ancak salınan PG'ler bir süre sonra immunostimulanların etkisinin azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca kanserojen maddelerin aktivasyonunda da PG'lerin önemi tespit edilmiştir (10).

PGE' makrofajlardaki cAMP düzeyinin artmasına sebep olurken, fonksiyonlarını önler, PG'ler birçok dokuda üretildiğinden, bunların dokular ve immunokompetan hücreler arasında kimyasal mesajcılar olarak görev yaptıkları sanılmaktadır. Örneğin; fibroblastlar tarafından üretilen PG'ler granülomlardaki makrofajları etkileyebilirler (3, 10, 13).

İmmunomodülatör Etkili Sentetik Bileşikler :

Fizyolojik immunomodülasyon mekanizmaları tam olarak açıklığa kavuşmadığından, bu grup ilaçların farmakodinamileri üzerindeki bilgilerde yetersiz kalmaktadır. Sentetik immunomodülatör ilaçların çoğu intrasellüler siklik GMP'ı arttırmaları. Sentetik immunomodülatörlerin (Isoprinosine, NPT 15392, Levamisole, Sentetik oPlinükleotidler, Cyclophosphamide, vs.) yapıları etki mekanizmaları, etkileri ve kullanımları özetlenmiştir (Tablo-2).

Isoprinosine : Isoprinosine, anti-viral aktiviteye sahip olduğu detaylı olarak araştırılan bir madde olup, **N-N-dimetylamine -2-propa-nonol** tuzlu bir **inosine kompleksidir**. Antiviral etkisi doğrudan gösterilmemiş olmakla beraber, immunomodülatör etkisini, viral replikasyonu baskılayarak yaptığı şeklindedir. Zira; Isoprinosine verilen organizmada mitojenlere karşı, baskılayıcı ve sitotoksik-T hücreleri ile lenfokin üretiminde; NK hücre aktivitesinde ve makrofaj fonksiyonlarında belirgin artma gözlemlenmiştir.

Isoprinosine ve diğer purin içeren immunomodülatör bileşiklerin fonksiyonları temel alınarak, benzer terapötik etkilere sahip substanslar örneğin, NPT 15392 ihtiva eden hypoxanthine sentetize edilmiştir.

Sentetik Polinükleotidler : **Polycytidic acid** (PolyI:C) ile kompleks oluşturmuş **polyinosinic acid** veya **polyuridylic acid**'le kompleks oluşturmuş **polynadenilic acid** gibi substanslar, immunomodülatör etkilerini, isoprinosine'nin aksine lenfositlerden interferon ürettirerek gösterirler. Sentetik polinükleotidler belkide bu aktivitelerini viral genetik materyali uyararak yaparlar. Bu tip immunomodülatör ilaçların antikor sekresyonuna ve sitotoksik T hücrelerin fonksiyonlarını etkiledikleri de gösterilmiştir. Bu etkileri fazla miktarda lenfokin salınması ile ilgili olabilir.

Levomisole : 1960'lı yıllardan beri Veteriner Hekimlikte antihelmintik olarak kullanılan bu ilacın immunomodülatör etkili olduğu 1971' de Fenoux tarafından tespit edilmiştir. Bu araştırmacılar ,Brucella aşı denemelerinde levamisole verilen farelerde çok yüksek titrelerde bağışık antikorların geliştiğini gözlemişlerdir. İmidazole bileşikleri, lenfositlerdeki siklik GMP'nin sentezini uyarırlar. Böylece, lenfosit proliferasyonu ve lenfokin üretimleri ile makrofajların fagositoz yetenekleri ve nötrofillerin kemotaktik cevapları artar (14).

Cyclophosphamide : Cyclophosphamide, aktif olarak çoğalmakta olan hücrelere etkiyen sitotoksik etkili bir ilaçtır. Bu yüzden mitotik aşamadaki hücrelerin DNA yapısını bozarak ani ölümlerine sebep olurlar. Alkilleştirici etkiye sahip olan cyclophosphamid'ler T-hücrelerinden çok B-hücrelerine karşı spesifik olarak sitotoksik etkili olduklarından çok güçlü immunosupresif özelliktedirler. Ayrıca supresör T hücrelerinin aktivitelerini de önlerler. Bu ilaçlar, primer ve sekonder immun cevap üzerinde de etkilidir. Neoplazmlara da etkili bir şemoterapotik ajan olması sitotoksik özelliklerine ve supresör T hücreleri üzerindeki inhibitör etkilerine bağlanmaktadır.

Beslenme ile İlgili Unsurlar : Askorbik asitin etkileri üzerindeki çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. İnsanlarda kolorektal kanserlerin seyrini etkilemediği gibi kanserin yayılmasını önemli şekilde arttırdığı rapor edilmiştir. Hücresel seviyede, askorbik asit ve α -tokoferolün antioksidan etkileri, lenfosit membranlarının stabilizasyonu sağladıklarından immun sistemin aktiviteleri bakımından önemlidir. Prostoglandin sentezinide geciktirmektedirler.

α -tekoferol ve selenyum birlikte kullanıldıklarında, tavuklarda E. coli enfeksiyonlarına ve koyunlarda Chlamydia enfeksiyonlarına dirençleri arttırılmıştır. Yine askorbik asitin tavuklarda humoral bağışıklığı arttırdığı rapor edilmiştir.

İmmunmodülatör Etkili Mikrobiyal Ürünler : Bazı mikroorganizmaların kültür ekstraktları uzun bir süreden beri immun cevabı non-spesifik olarak arttırmak için (örneğin; Freund'un Komplet Adjuvantı içinde ölü Mycobacterium'ların bulunması) kullanılmaktadır. Şimdi, bu mikroorganizmalarda bu etkilerinden sorumlu komponentlerin tanımlanması mümkün hale gelmiştir. Hatta mikroorganizmaların bazı salgısal ürünlerinde immunmodülatör etkileri bildirilmiştir. Tablo-3' de bakteriyel, viral ve mantar orjinli immunmodülatör maddeler özetlenmiştir.

Cyclosporin-A : Tolypoladium inflatium mantarından elde edilen bu metabolit, son yıllarda doku ve organ transplantasyonlarında immunosupresif ilaç olarak kullanılmasından dolayı bir hayli önem kazanmıştır. Cyclosporin-A, hem humoral hem de sellüler bağışıklığa yardım eden T hücrelerini bloke ederek, dolayısıyla IL-2'nin sentezini baskılayarak etki gösterir. Ancak antijene özgü baskılayıcı T hücrelerinin aktivasyonunu bloke etmez. Hayvanlarda doku uyumsuzluğu

olan transplantasyonlarda bile iyi sonuçlar alınmıştır. İnsanlarda allo-graft atılımlarının baskılanmasında doku graftlama ile aynı anda verilirken kullanılmaktadır. Konakçının allo-graft antijenlerine karşı baskılanması ilaç kesildikten sonra da devam etmektedir (13, 14).

Lektinan : Lektinan fungal orjinli immunmodülatördür. Helikal tersiyer yapıli glikoz molekülleri (glukan) zincirlerinden ibarettir. T hücrelerinin lektinanlarca aktivasyonundan başka, prostoglandin sentezinin durdurulması, komplementin alternatif yoldan aktivasyonu gibi fonksiyonları bildirilmiştir (13).

Bakteri Endotoksinleri : Bakteri endotoksinlerinin (LPS), gram negatif bakterilerin hücre duvarı ekstraktlarının immunmodülatör aktivitelerinden sorumlu oldukları sanılmaktadır. Lipopolisakkarid (LPS), polisakkarid-Lipid A ünitesinin tekrarlanan katılımlarından ibarettir. zer yapıdadır. İmmunmodülatör etkinin bu fraksiyonca yapıldığı sa-Lipid A fraksiyonu yapısal olarak tüm gram negatif bakterilerde benzer yapıdadır. İmmunmodülatör etkinin bu fraksiyonca yapıldığı sanılmaktadır.

Lenfositler ve mononükleer hücrelerin LPS'lere tepkisi in vitro kültürde LPS konduğu safhaya bağlı olarak değişmektedir. Erken safhasında konduklarında B hücre proliferasyonuna sebep olurlarken, 20. saatten sonra ilave edildiklerinde, bu reaksiyonun baskılandığı bildirilmiştir. LPS'lerin bu fonksiyonları ortamda, IL-1 sentezleyen monositlerin bulunmasına bağlıdır. LPS, lenfositlerde siklik GMP artışına ve klonal büyümeye sebep oluyorsa, immunstümülatör, siklik AMP artışına sebep oluyorsa, hücrede baskılama cevaplarının oluşmasından dolayı immunosupresif etkiye sahip olabilmektedir.

Muramyl Dipeptide : Muramyl dipeptide (DMG), BCG içeren Mycobacteriumların immunmodülatör aktivitelerinden sorumlu olan bir hücre duvarı komponentidir. Bakteriyel LPS gibi, veriliş yoluna bağlı olarak immun sistemi baskılama veya güçlendirme yeteneğindedir. Yıllardır insanlarda Tüberküloz profilaksisinde kullanılan BCG'nin insan ve hayvanda, immun sistemin non-spesifik olarak uyarıldığı, BCG verilmiş farelerde tümör gelişiminin inhibe edildiği, bakteriyel enfeksiyonlara direnç kazandıkları, endotoksinleri daha çabuk elimine ettikleri gösterilmiştir. Bazı hayvanlardaki tümör dokusu içine enjekte edilen BCG'nin hem lokal tümör nodülünü, hem de ilişkili olduğu lenf düğümündeki tümör hücrelerini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Bütün bu yararlı etkiler, makrofajlardan salınmasının azal-

tılması; monokin üretiminin düzenlenmesi ve tümör nekrozis faktör (TNF) sentezinin indüklenmesi gibi aktivitelerinden dolayı olmaktadır.

MDP'nin immunodepresan etkisi, MDP ile işlem görmüş insan periferik mononükleer hücrelerinde, fitohemaglutinin'lerin oluşturduğu IL-2 üretiminin önlenmesi ile açıklanmıştır (5, 13, 14).

Corynebacterium parvum : Difteroid gram pozitif bir bakteri olan C.parvum'un ısı ile öldürülmüş ve formaldehit ile muamele edilmiş kültürleri oral, parenteral veya lokal verilerek, tümör gelişmesini ve tümör metastazlarını önlediği bildirilmektedir. C.parvum, immun sistemi hem makrofajları hem de T lenfositlerini uyararak aktive eder. Antitümör etkisinde immunoloji kolmayan mekanizmaların da rol oynadığı sanılmaktadır (5, 14).

İmmunomodülatörlerin Veteriner Hekimlikte

Klinik Uygulamaları :

İnsanlardaki immunofarmakolojik uygulamalarda üzerinde en çok durulan konular, genellikle kanser immunoterapisi, otoimmün hastalıkların tedavisi ve organ transplantasyonu olmuştur. Bunlardan, kanser tedavisinde ve otoimmün hastalıkların hafifletilmesinde kullanılanların, Veteriner Hekimliğinde hayvanların immun sistemlerinin non-spesifik olarak güçlendirilmeleri ve immunomodülasyonun sağladığı her sahada kullanımında önemli yararlar olabilir.

Kortikosteroidler bir tarafa bırakılırsa, diğer immunomodülatörler Veteriner Hekimlikte klinik kullanıma girmemiştir (18). Veteriner Hekimlerce bir antelmantik olarak tanınmış olan Levamisole bu açıdan çok dikkat çekmiş bir ilaçtır. Antelmantik dozağı 7-8 mg/kg canlı vücut ağırlığı olan Levamisole, immunomodülasyon amacıyla genellikle 2-3 mg/kg dozunda aralıklı olarak verilmektedir.

Levamisole'un insan ve Veteriner Hekimlikteki uygulamaları, hücrel immunitiyi arttırdığı, antikor üretimi üzerinde ise bir değişiklik yapmadığı sonucunu göstermektedir. Levamisole'un antijenle birlikte veya antijenden sonra verildiği durumlarda primer antikor üretiminde bir baskılanma olduğu (7), koyun eritrositleri ve buzağuların IBR virusuna karşı antikor üretiminde azalma ile gösterilmiştir. Ancak, sekonder immün cevapta etkilerini arttırdıkları şeklinde izah edilmiştir (13). Tek başına Levamisole enjekte edilmiş gebe ineklerde, doğum sonrası endometritis oluşması ile buzağularındaki morbi-

dite ve mortalite oranlarında düşüşler görülmüştür. Ancak, aynı araştırmacılar (15), Nitrogranulogen (Chlormethine)'in Levamisole'den çok daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmektedir. Flesh ve ark. (6)'ınca yapılan bir çalışmada, gebe ineklere doğumlarına 2 hafta kalıncaya kadar 6 hafta süreyle, haftada bir 2,5 mg/kg dozunda parenteral verilen Levamisole'ün mastitis oranını % 9.3'ten, % 3.7'ye buzağılarda fetal ölüm oranını % 24.8'den % 4.8'e indirdiği ayrıca buzağılarda görülen ishal ve bronkopnömoni insidensinde de önemli düşüşler tespit edilmiştir.

Tavuklara 2,5 mg/kg canlı ağırlık dozunda uygulanan Levamisole'ün lenfositlerin fitohemaglutininlere karşı immün cevabını arttırdığı bildirilmiştir (4). Salmonella gallinarum 9R suşu ile çalışılan bir araştırmada Levamisole'ün herhangi bir immunostimulan etkisi tespit edilememiştir (1).

Levamisole'ün immunomodülatör olarak uzun süreli kullanılması granülositopeni oluşturmaktadır. İsoiprinosine'in kan ve idrar ürik asit seviyelerindeki hafif artışlar hariç diğer bir yan etki bildirilmemiştir. Henüz Veteriner Hekimlik sahasında kullanılmayan Isoiprinosine, son zamanlarda insanlarda, akut viral enfeksiyonlarda, subakut sikloze panencephalitis'de ve üst solunum yolları enfeksiyonlarında başarıyla kullanılmaktadır. İsoiprinosine'nin aralıklı düşük dozları immunostimulan etki yaparken, yüksek dozda sürekli verilmesi immunosupresyon oluşturmaktadır.

Bazı bakterilerin crude ekstraktları (BCG, Corynebacterium parvum, OK-432 Strep.haemolyticus) gibi tümör regresyonu oluşturmak için kullanılmıştır.

Winters ve Harris (17) sağlıklı ve meme neoplazmı olan köpeklerde meme dokusuna BCG inokulasyonunun, interferon oluşumunu indüklediğini ve tümör nekrozu görüldüğünü bildirmişlerdir. Bir klinik uygulamada (16) bir öküzün boynuzundaki neoplastik üreme içine yapılan C.parvum enjeksiyonunun benzer sonuçlar verdiği rapor edilmiştir.

Morein (12), **Iscom** isimli immunostimulan maddenin atlarda, koyunlarda ve farelerde hem antikör üretimini yüksek düzeyde arttırdığını (IgM ve özellikle IgG'lerde artışlar) hem de hücresel bağışıklığı uyardığını bildirmektedir. Araştırmacı, adjuvant özelliğindeki bir yağlı madde kompleksinin, değişik virus proteinleri iscom'larının ha-

zırlandığını, hatta düşük moleküler ağırlıktaki (biotin gibi) maddeler için iyi bir taşıyıcı olduğunu, Toxoplasma gondii'nin çok iyi sonuçlar verdiğini bildirmektedir.

Jeckstad ve ark. (8) chicken embryo fibroblast kültürlerinde üretilen avipox virusların attenüe edilmesi ile hazırlanmış PIWO-AVİ (PA) isimli ticari bir biyolojik immunmodülatör maddenin, farelerde E.coli gibi bakterilere karşı direnç kazandırdığı ancak Erysipelothrix rhusipathiae karşı koruyamadığını tespit etmişlerdir.

Mori ve ark (11) OK-432 kod isimli Streptococcus haemolyticus suşundan hazırlanan bir maddenin, önceden C.parvum ve E.coli LPS ile tedaviye girişilmiş kanserli farelerde Tümör Nekrozis Faktör üretimlerini arttırdığını, ayrıca şitotoksik antitümör etkili ilaçların baskıladığı TNF sentezinin normale döndürdüğünü bildirmektedirler.

İmmunmodülatör ilaçların çoğu tesadüfen keşfedilmişlerdir. Birçoğuda Veteriner Hekimlikte klinik uygulamalara girmemiştir. Klinik uygulamaları sınırlayan nedenler şöylece özetlenebilir.

1. İmmunmodülatör ilaçların etkileri özel hücre gruplarına veya hücre tiplerine özgü değildir.
2. Uygun olmayan dozlarda kullanımları arzu edilmeyen sonuçlara neden olabilir.
3. İlaçların kullanımında zamanlama o kadar önemlidir ki, immunmodülatör etkileri hedef hücrelerin üreme siklusuna bağlı olarak değişir.
4. İmmunmodülatör ilaçlara cevapta bireysel varyasyonların önemi fazladır.
5. Yan etkileri çok fazladır.
6. Bazı immunmodülatörlerin uzun süreli kullanımdaki yan etkileri ise hâlâ bilinmiyor.
7. Otoimmün hastalarda veya immün yetersiz hastalarda zamanlamadaki ve uygulamadaki küçük hatalar bazen çok tehlikeli olabilir.

LİTERATÜR

- 1 — ARDA, M., AKAY, Ö., AYDIN, N. ve İZGÜR, M. (1983) : Tavuk tifosuna karşı etkin bir aşı hazırlanması üzerinde araştırmalar. A.Ü. Vet. Fak. Derg. 30 (3): 420-429.
- 2 — BLALOCK, J.E. and SMITH, E.M. (1985) : A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine systems. Fed. Procée. 44: 103-111.
- 3 — COFFEY, R.G. and HADDEN, J.W. (1985) : Neurotransmitters, hormones and cyclic nucleotides in lymphocyte regulation. Fed. Procee. 44: 112-117.
- 4 — CONFER, A.W. and ALDINGER, W.K. (1981) : The in vivo effect of levamisole on PHA stimulation in normal and Marek's Disease virus inoculated chickens. Res. Vet. Sci. 30: 243-245.
- 5 — DİLŞEN, N. (1984) : İmmunoregulator Tedavi. Düzenleyen. N. Dilşen, Temel ve Klinik İmmunoloji. İ.Ü. Tıp Fak. Rek. No. 2746. Fak. No. 127. Sanal Matbaacılık. İstanbul, sh. 394-417.
- 6 — FLESH, J., HARIEL, W. and NELKEN, D. (1982) : Immunopotentiating effect of levamisole in the prevention of bovine mastitis, foetal death and endometritis. Vet. Res. 111 (3): 56-57.
- 7 — ISHIKAWA, H. and SHIMIZU, T. (1983) : Depression of B.lenphocytes by mastitis and treatment with levamisole. J. Dairy. Sci., 66: 556-561.
- 8 — JECKSTAD, S., LEIBOLD, W., SCHRÖDER, J. and PETZOLDT. (1988) : In-vivo und in vitro Wirkungen eines biologischen immunomodulators. Berl. MÜch. Tier. Wschr. 101: 85-91.
- 9 — KAUFMAN, S.H.E. (1987) : Lymphokine, interleukine, Zytokine: Funktion und Wirkmechanismus. Immun. Infect. 15: 127-133.
- 10 — MOLLI, M. (1986) : Prostaglandinler ve Kanser. Dođd, Tr. Tıp ve Ecz. Der. 10(2): 173-186.
- 11 — MORI, H., MIHARA, M., TESHIMA, K., UESAGI, V., YU, O., SAKAMATO, O. and KODA, A. (1987) : Effect of immunostimulants and Antitumor Agents on Tumor Necrosis Factor (TNF) production. Int. J. Immunophamac. 9(8): 884-892.
- 12 — MOREIN, B. (1987) : Iscom:an immunostimulating complex Arzneimittel-forsch/ Drug. Res: 37(12): 1418.
- 13 — MULCAHY, G. and QUINN, P.J. (1986) : A review of immunomodulators and their application in Veterinary Medicine. J. Vet. Pharmacol. Therap. 9: 119-139.
- 14 — SEAMEN, W.E. (1987) : Immunomodulation in: Basic and Clinical Immunology 6th. ed., edited by Stites. D.P., Stabo, J.D. and Wells-J.V. Appleteen and Lange, California., p. 228-237.
- 15 — SWITALA, M., HEBEL, T., WERNIEKI, A., DZIMIRA, R. and STRADAL, P. (1988) : Profylactic effects of Nitrogranulogen (Chlormethine) given to preg-

- nant cows before parturition: Comparison with levamisole. Medycyna Weterynaryjna. 44: 239-241.
- 16 — VAJAYKUMER, D.S., RAMKRISHA, O. and HARAGOPEL, U. (1983) : Corynebacterium parvum induced regression of horn cancer in a bullock. Vet. Med. Smal. Anim. Cli. 78: 1905-1908.
- 17 — WINTERS, W.D., and HARRIS, S.C. (1982) : Interferon induction in healthy and tumour bearing dogs by cell wallsof M.bovis, strainBCG. Am. J. Vet. Res: 43: 1232-1235.
- 18 — YÜCEL, R. (1977) : Veteriner Şirurjide Transplantasyonlar. Fırat Üniver. Vet. Fak. Der. 4: 80-96.

Ö Z E T

İnsanlarda kanser tedavisinde, organ transplantasyonlarında ve otoimmün hastalıkların tedavisinde yoğun kullanım alanı bulan immunomodulatör ilaçlar/maddeler, Veteriner hekimliğinde hayvanların immün sistemlerinin non-spesifik uyarılmaları amacıyla önem kazanmaktadır. Fizyolojik, Sentetik ve Mikrobiyel İmmunomodulatörlerin humoral ve sellular bağışıklığı, non-spesifik olarak güçlendirmeleri, özellikle enfeksiyon hastalıklarının insidensinin, azaltılması için önerilmektedir. **Anti-tümör** etkili immunomodulatör ilaçlar ile immunosupresif etkili immunomodulatör maddeler ev hayvanlarının kanserinde ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

S U M M A R Y

Immunomodulators and their usage in Veterinary Medicine.

Immunomodulator drugs which have been extensively using for the treatment of cancer and autoimmun diseases, and in tissue transplantation in human beings become more and more popular in Veterinary field in order to nonspecific stimulation of immun systems.

Nonspecific stimulation of humoral and cellular immunity by means of physiologic, sentetic and microbial immunomodulators have been suggested to decrease the incidance of infectious diseases.

Immunomodulator drugs having anti-tumoral and immunosuppressive effects have been just started to use in the treatment of autoimmune diseases and cancer of pet animals.

TABLO 1 : Fizyolojik İmmunomodülatörler ve Özellikleri

Substans	Orijini	Yapısı	Etki Mekanizması	İmmunolojik Etkileri	Terapotik Kullanımları
Timik Faktörler	Timus bezi epitel hücreleri	Protein, polipeptid	Lenfosit reseptörleri ile ilişkiye girerek cAMP, cGMP dengesini değiştirerek etki eder.	T-lenfositlerinin gelişmesini ve olgunlaşmasını düzenleyerek	İnsanlarda normalin altında olan T hücrelerinin restorasyonunda başarılı olarak kullanılmaktadır
Glikokortikoidler	Adrenal korteks	Steroid	Fosfolipaz inhibisyonu, PG sentezinin blokajı, diğer lenfosit ve makrofajların sentezinin azaltılmasında	İmmunolojik olarak sağlanan yangısel reaksiyonların baskılanması, lenfosit, makrofaj ve granülositlerin efektör onksiyonlarının azaltılması	Geniş bir kullanıma sahip olup, otoimmun hastalıkların tedavisi, istenmeyen yangısel reaksiyonların ve şok'un baskılanmasında
Opioid peptidler	Neurohypophysis (endorfinler) Adrenal medulla (enkephalinler)	Peptid	Spesifik lenfosit reseptörleriyle ilişkiye girerek, lenfositlerin proliferasyonunda artma, T hücrelerinin rozet oluşturmalarının azalması	İmmunolojik istekliliğin stimülasyonu, glikokortikoidlerin immün sistem üzerindeki etkilerinin modülasyonu ve belkide T ve B lenfositlerinin birbirleriyle yardımlaşmalarının kolaylaştırılması	—————

İnterferonlar	Lenfositler, diğer lökositler ve fibroblastlar	Protein	Hücre membranı reseptörlerine bağlanma, protein sentezi, virül replikasyonunun inhibisyonu, hücre üremesi siklusunun yavaşlaması	Antikor üretiminin bas-kılanması veya antikor üretiminin supresör T hücrelerinin fonksiyonlarını azaltarak arttırılması, NK hücre aktivitesinin arttırılması	Viral enfeksiyonların tedavisinde, insanlardaki neoplastik durumlarda, sığırlarda kullanımı ise henüz deneme aşamasındadır
İnterleukin-1 (IL-1)	Monosit ve makrofajlar	Protein	—————	T hücrelerince IL-2 üretiminin indüklenmesi	—————
İnterleukin-2 (IL-2)	T-lenfosit	Protein, glikoprotein	—————	T hücre proliferasyonunun sağlanması	—————
Laktoferrin	Ekzokrin bezler, Nötrofiller	Demir bağlayan bir protein	Prostaglandin sentezinin inhibisyonu	İmmünoisitler üzerindeki demirin etkilerini durdurmak, müköz membranlarda koruyucu bakteriyel etki, NK aktivitesinin arttırılması, ADCC'nin azaltılması	—————

TABLO 2 : Sentetik İmmunmodülatörler

Maddenin Adı	Yapısı	Etki Mekanizması	İmmunolojik Etkileri	Terapotik Kullanımları
İsoprinosine	Purine : Bir taşıyıcı tuz ile kompleks oluşturmuş İnosine	İntrasellüler cyclic nükleotid seviyelerinin (cGMP) değiştirilmesi	Lenfositlerin ve makrofajların etkili fonksiyonlarının stimülasyonu	İnsanlarda viruslarla ilgili immunosupresyon, örneğin akut viral encephalomyelitis, subakut sklerozis, ponencephalitis, AIDS, üst solunum yolları enfeksiyonu gibi hastalarda kullanılmaktadır. Veteriner Hekimlikte ise bazı klinik uygulamalar yapılmıştır.
NPT 15392	Purine : α 9-substitued hypoxanthine bileşiği	İsoprinosin ile aynı etkiyi gösterir	İsoprinosin'e benzer fakat önemi daha az ve çok değişkendir	_____
8-Bromoguanosine	Purine : nukleosid benzeri	Intrasellüler cAMP, cGMP dengesinin değiştirilmesi	B-lenfositlerince yapılan antikor üretiminin indüksiyonu, lenfosit proliferasyonunun stimülasyonu	_____
Adenin arabinoside	Purine : nukleosid benzeri	DNA sentezini bloke ederek supresör hücrelerinin fonksiyonlarının interferensi	Farelerde, hücrel ve humoral bağışıklığın uyarılması, yüksek dozlarda immunosupresif etki.	Anti-viral ajanlar gibi, ancak henüz bir immunmodülatör olarak kullanılmamaktadır.
Sentetik polinukleotidler	Purine ve pirimidine yapı taşlarını teşkil eden bileşikler	İntrasellüler cAMP, cGMP dengesinin değiştirilmesi	İntrasellüler cAMP, cGMP dengesinin değiştirilmesi	Klinik yararlılığı toksisitesine bağlıdır. Toksisitesi klinik yararlılığını azaltır.
Cyclophosphamid	_____	Supresör T hücrelerinin aktivitelerinin inhibisyonunda etkilidir	İmmunosupresif	Neoplazilerde sitotoksik ajan olarak kullanılır.

Levamisole	Imidazole	Lenfosit ve makrofaj cGMP sentezini düzenler	Lenfosit proliferasyonu, lenfokin üretiminin ve makrofaj fonksiyonlarının artırılması, PMNL'in chemotoksik isteklerinin artışı	İnsanlarda: Kanser immunoterapisinde ve kronik brucellozis tedavisinde, sığırlarda çalışmalar deneysel aşamadır. Koyun ve atlarda aşı etkinliğinin güçlendirilmesinde kullanılır.
RI-2006	Lipid amine	İnterferon indüksiyonu	Nötrofillerin antibakteriyel etkilerinin artırılması, makrofaj aktivasyonu ve DTH reaksiyonlarının artırılması	
α -Tokoferol ve Selenyum	Yağda eriyebilen vitamin ve iz elementler	Anti-oksidan etki, PG sentezinin düşürülmesi, arachidonic asit peroksidasyonu'nun düşürülmesi	Antikor üretiminin ve lenfosit proliferasyonunun uyarımı, nötrofillerin kemotaksisleri ve fagositozisin artırılması	Deneysel olarak, tavukların, yun eritrositlerini ve E.coli'ye tepkilerinin artırılması, koyunların Chlamydia enfeksiyonlara dirençlerinin artırılması.
Korzikosteroidler	Sentetik steroid	T ve B lenfositlerini özellikle T lenfositlerini etkiler. Monositlerin azalması ile IL-1'in sentezini durdururlar.	İmmünoşüpresif etki gösterir. Fizyolojik glikokortikosteroidlerle benzer etkilere sahiptirler.	İnsanlarda bazı leukemia'lar ve Veteriner Hekimlikte doku transplantasyonlarında kullanılmaktadır.
Diethylstilbestrol	Non steroid sentetik östrojen	Thymus atrofi, hücrel ve humoral bağışıklıkta zayıflama, şüpresör T hücrelerinin indüklenmesi, NK hücre aktivitesinin baskılanması		

TABLO 3 : Mikrobiyel Orijinli İmmunomodulatörler

Madde	Orijin	Yapısı	Etki Mekanizması	Önemli Etkileri	Tedavide Kullanımları
Cyclosporin-A	Mantar: <i>Trichoderma polysporum</i> ve <i>Cylindrocarpum lucidum</i>	Polipeptid	Etkilere nispeten dirençli olan supresör T-hücreli eüfositlerde mitozis'in önlenmesi	İlk verildiğinde, immün sistemin antiijenlere olan cevabının baskılanması	Organ ve doku transplantasyonunda graft atılımının baskılanması
Lectinan	Mantar: <i>Lectinus edodes</i>	Glukan	T-hücre efektör fonksiyonlarının çoğaltılması, prostoglandin sentezinin önlenmesi	Anti-tümör etkiler, bakteriyel enfeksiyonlara direncin artırılması	İnsanlarda kanser immunoterapisinde
Bakteriyel endotoksin	Gram negatif bakteriler	Polisakkarit-lipid veya lipopolisakkarid	Lenfosit/makroafj hücre membranları ile ilişkiye girerek intrasellüler sıklık nücleotid düzeylerinin değıştirilmesi, makroafj IA antiijenlerinin kaybı	Veriliş durumlarına bağılı olarak immüno-supresyon veya immüno-stimulasyon	Kanser immüno-terapisinde

Ubiquinone-8	E.coli ve diğer bakterilerin hücre duvarları, endotoksinin aktif fonksiyonu	Apolar lipid	Lenfosit membranlarından aktif substansların salınmasını yöneten redoks reaksiyonlarının değiştirilmesi	İmmunostimulasyon, farelerin bakteriyel enfeksiyonlara karşı korunması	
Muramyl dipeptide	Mycobacteriyel duvara duvarı (BCG ihtiva eden)	Peptidoglikan	Makrofajlardan prostoglandin salınmasının indüklenmesi, monokin üretiminin değiştirilmesi, tümör nekrozis faktör sentezini uyarması	Genellikle immunostimulasyon, bazen immunosupresyon	Kanser tedavisinde lezyon içine BCG'nin enjeksiyonu şeklinde köpeklerin meme bezi neoplazilerinde deneysel olarak başarılı bulunmuştur
Corynebacterium parvum	Gram pozitif bakteri		Tümör nekrozis faktör sentezini uyarması	İmmunostimulasyon	Kanser immunoterapisinde lezyon içine enjeksiyon
Duphamun	İnaktif avipox virüsü		İnterferon üretimini sağlamak fagositik hücrelerin aktivitelerini arttırmak ve lenfositler üzerinde olumlu etkiler sağlamak		Sığırlarda ve domuzlarda kullanmak için önerilmektedir.

Candida albicans	Maya			NK aktivitesinin indüksiyonu, makrofaj aktivasyonu, hücrel zitotoksitenin artırılması, T lenfositlere bağlı antijenlere karşı antikor üretiminin artırılması	
OK-432 Ticari adı: Picibanyl	Streptococcus haemoliticus	Attenüe edilmiş lyofilize bakteri	İntrinsic TN faktörünün sentezinin düzenlenmesinde etkilidir.	İmmunostimulant etki	İnsanda kanser immunoterapisinde kullanılmaktadır
PSK Ticari adı: Krestin	Coriolus versicolor	Protein bağlı polisakkarid	Sitotoksik antitümör ajanlarca (Actinomycin D, Mytomycin C, Adriamycin) baskılanmış TNF üretiminin düzeltilmesi	İmmunoestimulant	Kanser immunoterapisinde
Iscom			Adjuvant benzeri bir etki iel viruslar ve parazitler bakteriyel etkenleri taşıyıcı	İmmünstimulasyon, humoral ve sellüler bağışıklığı artırıcı	Hayvanların bakteriyel, viral ve parazitler aşılarla birlikte aşılamalarda deneme aşamasında
BV 82 (Bakteriyel lysate-82)	7 ayrı bakteri antijeninden: Candida, Trichophyt, Tetanoz toksini, Difteri toksini, Proteus, Tuberculose		Humoral ve hücrel bağışıklığı artırıcı	İmmunostimulasyon	Yaşlı insanlarda immunstimulasyon amacıyla kullanılmıştır