



## Kedi ve Köpeklerde Kullanılan Bazı İmmüsupresif İlaçlar ve Kullanım Amaçları

Ömer AYDIN<sup>1</sup>, Mustafa Sinan AKTAŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum/TÜRKİYE

◆ Geliş Tarihi/Received: 24.10.2021

◆ Kabul Tarihi/Accepted: 08.11.2021

◆ Yayın Tarihi/Published: 31.12.2021

**Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:**

Aydın O, Aktaş MS. Kedi ve Köpeklerde Kullanılan Bazı İmmüsupresif İlaçlar ve Kullanım Amaçları. Bozok Vet Sci (2021) 2, (2):101-107.

**Özet:** İmmün sistem tümör hücrelerini ve patojen ajanları tanıyarak hastalıklara karşı organizmayı koruyan bir sistemdir. Organ nakillerinde, bazı yangısal ve otoimmün hastalıklarda immüsupresif tedavi kullanılmaktadır. İmmün sistemin dengesi immün sistemin baskılanması ve artırılması şeklinde düzenlenmektedir. İmmüsupresif ilaçlar etki şekillerine göre nonspesifik immüsupresyon oluşturanlar [(radyasyon, kortikosteroidler, sitotoksik ilaçlar (alkilleyici ajanlar, folik asit antagonistleri, DNA sentez inhibitörleri)] ve seçici immüsupresyon oluşturanlar (kalsinörin inhibitörleri, rapamisin inhibitörleri, inosin monofosfat dehidrojenaz inhibitörleri, leflunomid, lenfosit deplezyon tedavisi, intravenöz immünglobulin tedavisi) olarak ikiye ayrılmaktadır. İmmüsupresif ilaçlar tek başlarına kullanılabilceği gibi kombine ilaç tedavisi şeklinde de kullanılabilir. Bu derlemede küçük hayvan hekimliğinde en fazla kullanılan bazı immüsupresif ilaçların genel özellikleri ve kullanıldığı durumlar güncel literatürler ışığında bilgi verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İmmün sistem, İmmüsupresif ilaçlar, İmmünmodulator, Tedavi

## Some Immunosuppressive Drugs Used in Cats and Dogs and Their Purposes

**Abstract:** The immune system is a system that protects the organism against diseases by recognizing tumor cells and pathogenic agents. Immunosuppressive therapy is used in organ transplants, some inflammatory and autoimmune diseases. The balance of the immune system is regulated by suppressing and increasing the immune system. Immunosuppressive drugs are divided into nonspecific [(radiation, corticosteroids, cytotoxic drugs (alkylating agents, folic acid antagonists, DNA synthesis inhibitors)] and selective immunosuppressants (calcineurin inhibitors, rapamycin inhibitors, inosine monophosphate dehydrogenase inhibitors, leflunomid, lymphocyte depletion treatment, intravenous immunoglobulin therapy) according to their mode of action. Immunosuppressive drugs can be used alone or as combined drug therapy. In this review, the general characteristics of some immunosuppressive drugs that are most used in small animal medicine and the situations in which they are used are given in the light of the current literature.

**Keywords:** Immune system, Immunosuppressive drugs, Immunomodulatory, Treatment

### 1. Giriş

İmmün sistem patojen ajanları ve tümör hücrelerini tanıyarak hastalıklara karşı organizmayı koruyan bir sistemdir (1). Organizmanın ya kendi mekanizması ya da dış faktörlerden dolayı immün sistemin etkisinin veya aktivasyonunun azalması immüsupresyon olarak tanımlanmaktadır (2). İmmüsupresif ilaçlar alerjik ve otoimmün hastalıklarda ve organ nakli sonrası durumlarda kullanılmaktadır. Bu ilaçların bazıları geniş çaplı etkiler oluştururken bazıları spesifik durumlarda kullanım alanına sahiptir (3). İmmün sistemin düzenlenmesi immün cevaptaki değişimlerle şekillenmektedir. Bu cevaptaki değişimler ise immün yanıtın baskılanması veya artırılması şeklinde oluşabilmektedir (4). İmmüsupresif etkili bileşikler; etki şekline göre; nonspesifik immüsupresyon oluşturan; radyasyon, kortikosteroidler, sitotoksik ilaçlar (alkilleyici ajanlar, folik asit antagonistleri, DNA sentez inhibitörleri) ve seçici immüsupresyon oluşturanlar [(kalsinörin inhibitörleri, rapamisin inhibitörleri, inosin monofosfat dehidrojenaz inhibitörleri, leflunomid, lenfosit deplezyon

tedavisi, intravenöz immünglobulin (Ig) tedavisi)] olmak üzere iki gruba ayrılırlar (5). Bu derlemede küçük hayvan hekimliğinde en fazla kullanılan bazı immüsupresif ilaçların genel özellikleri ve kullanıldığı durumlar hakkında bilgi verilmiştir.

### 2. Nonspesifik immüsupresifler

#### 2.1. Radyasyon

Radyasyon, kemik iliği kök hücrelerinin apoptozuna ve stromal hasara neden olabilmektedir. Bu durum miyelosupresyon, karakteristik patolojik ve radyografik kemik iliği değişikliklerine neden olmaktadır (6). Ultraviyole radyasyonunun (UV) bağışıklık sistemini baskılama mekanizma yollarından biri derinin epidermis tabakasında langerhans hücrelerinin sayısını azaltarak X ışınlarının lenf sistemine geçişine neden olmasıdır (7). UV'nin etkisiyle derideki hücrel ve moleküler yapıdaki bozulmanın sebeplerinden biri de lenfosit aktivasyonunun azalmasıdır (8). Kedilerde nazal kaviteye yerleşen karsinomaların tedavisinde radyoterapinin klinik bulgular

üzerine ve yaşam süresine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 28 kediden 24'ünün tedaviye cevap verdiği ve ortalama yaşam süresinin 342 gün olduğu ifade edilmiştir. Çalışmanın sonucunda nazal karsinomalarda radyoterapinin etkili olduğu ve ortalama yaşam süresinin ise hastalığın erken fazında yakalanabilirse daha da uzayabileceği sonucuna varılmıştır (9). Radyasyonun akut etkileri yaygındır ve bu etkilerin radyasyon dozuna göre değişebileceği bilinmektedir. Yaygın bir şekilde görülen bu yan etkiler mukozaların yangısı, yaş karakterde epidermal yangı ve radyasyonla irrite olmuş alanda oluşan keratitistir. Radyasyonun akut etkilerinin aksine geç şekillenebilen etkileri aylardan yıllara kadar uzayabilir. Bu yan etkiler ise nekrozis, fibrozis, iyileşmeyen ülserasyonlar, sentral sinir sistemi bozuklukları ve körlük olarak sıralanabilmektedir. Lokal olarak şekillenen radyasyon maruziyetinde muhtemelen sitokin yayılımı ve kan sirkülasyonuna geçen radyasyonun lenfositleri etkilemesinden dolayı immün sistem baskılanabilmektedir (10).

## 2.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin etkisi ilk kez 1953'te Dempster tarafından kanın doku reddi modellerinde gösterilmiştir. Marino ve Doyle steroidlerin lokal ve sistemik kullanımıyla tavşanlarda deri naklinin ömrünün önemli bir şekilde uzadığını belirtmişlerdir (11). Kortikosteroidlerin mineralokortikoid ve glikokortikoid olmak üzere iki türü vardır ve bunların sırasıyla metabolik ve elektrolit dengesi üzerine etkileri bulunmaktadır. Glikokortikoidlerin karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının yanında kardiyovasküler, immün, böbrek, iskelet, endokrin ve sinir sistemi üzerine de etkileri bulunmaktadır (12). Kortikosteroidlerin immün sistem üzerine başlıca iki ana immüsupresif etkisi vardır. Birincisi; retikuloendotelial sistemde yardımcı T hücrelerinin (CD4<sup>+</sup>) tutulmasına neden olurlar, ikincisi ise; lenfokinler ve sitokinlerin inhibisyonuyla lenfositlerin hem çoğalması hem de fonksiyonlarını yavaşlatırlar (13). Glikokortikoidler antienflamatuvar ve immüsupresif etkilerinden dolayı veteriner hekimlikte geniş bir kullanım alanına sahiptir. Glikokortikoidler yangının hem erken hem de geç fazında şekillenen kızarıklık, şişlik, ısı ve ağrı gibi semptomları inhibe etmektedir (14). Glikokortikoidler köpeklerde yangısal ve otoimmün hastalıklar ile kedilerde immün hemolitik anemi, immün hemolitik trombositopeni, immün aracılı poliartritis, yangısal bağırsak hastalığı (YBH) ve kedilerin astımı gibi hastalıklarda kullanılmaktadır (15). Köpeklerde çiğneme kası miyozitinin (masticatory muscle myositis) tedavisinde deksametazonun güvenilirliği ve etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada (16) tedavi alan gruptaki köpeklerin %93'ünde iki hafta içerisinde iyileşmenin belirlendiği, on hafta içerisinde de %100 oranında semptomlarda ileri derece bir gerilemenin şekillendiği bildirilmiştir. Deneysel grubundaki köpeklerin

%35'inde ılımlı yan etkilerin görüldüğü ve tedavi sonlandırılınca yan etkilerin ortadan kalktığı ifade edilmiştir. Sonuçta deksametazonun etkili ve güvenli bir ilaç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Kortikosteroidlerin yan etkileri iatrojenik hiperadrenokortizm, adrenal bezlerin supresyonu, gastrointestinal ülserasyon, insülin direnci ve sekonder olarak şekillenen diabetes mellitus, kas yıkımlanması, yara iyileşmesinin gecikmesi, fırsatçı enfeksiyonların şekillenmesi ve davranış değişikliği olarak sıralanabilir. Glikokortikoidlerin nonsteroid ilaçlarla birlikte kullanılması gastrointestinal ülserasyon ve perforasyon riskinden dolayı kontraendikedir (17).

## 2.3. Sitotoksik ilaçlar

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 (5).

### 2.3.1. Alkilleyici ajanlar

Alkilleyici ajanların en önemlisi siklofosfamiddir ve özellikle immünokompetan hücreleri ayırmak için istirahat halindeki ve bölünen hücreler üzerinde toksik etki oluşturmaktadır. Siklofosfamid hem T hem de B lenfosit cevabını özellikle de kalıtsal immün cevabı bozmakta, mitojen ve antijen kaynaklı hücre bölünmesini ve interferon gama üretimini engellemekte ve B lenfositlerin antijen reseptörlerini yeniden oluşturmalarını önlemektedir (5). Siklofosfamid antineoplastik ilaç olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca kan ve kemik iliği nakillerinde de kullanım alanına sahiptir (18). Siklofosfamid köpeklerde immün hemolitik anemi (IMHA) ve diğer immün hastalıklarda yoğun bir şekilde kullanım alanına sahiptir. Siklofosfamidin antitümör etkisi uygulanan immüsupresyon ve sitotoksik etkilerle sonuçlanan doz oranına bağlıdır (19). Cunha ve ark. (20) kedilerde kemoterapötiklerin yan etkilerini araştırdıkları bir çalışmada siklofosfamid uygulanan kedilerde iştahsızlık, kusma ve nötropeni şekillendiğini ve kanserli kedilerin tedavisinde siklofosfamidin dikkatli kullanılması, yeterli dozda antiemetik bir ajanla birlikte kullanılması ve kediye gerekli besinsel desteğinin sağlanması gerektiğini ifade etmişlerdir. Kedilerde alimenter lenfomanın tedavisinde klorambusil uygulanmasıyla hastalığın nüks etmesinden sonra siklofosfamidin tedaviye eklenmesinin oldukça etkili olduğu ve yan etkilerinin de minimal düzeyde olduğu bildirilmiştir (21).

### 2.3.2. Folik asit antagonisti

Metotreksat dihidrofolat redüktaz enziminin inhibitörüdür ve hayvanlarda çeşitli tümörlerin sağaltımında etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Kedilerde lenforetiküler neoplaziler ve miyeloproliferatif hastalıklarda

uygulanmaktadır (22). Ayrıca streoidlere dirençli polimiyozitis, üveitis, pemfigus ve troiditis gibi hastalıklarda da kullanılmaktadır (23). Bu immüsupresanın etkisiyle tetrahidrofolat sentezi bloke ve timidin ile pürin nükleotidlerinin sentezi inhibe olmaktadır ve sonuçta antikor oluşumu baskılanmaktadır (5). Kanın B hücreleri lenfomaların tedavisinde metotreksatin spesifik bir sitotoksik etki oluşturduğu sonucuna varılmıştır (24). Yuki ve ark. (25) protein kayıplı enteropatili bir köpekte metotreksak kullanımıyla total protein ve albumin seviyelerinin hızlı bir şekilde normale döndüğünü, kedi ve köpek gibi hayvanlarda daha çok neoplazilerde kullanılan metotreksatin protein kayıplı enteropati hastalığında da hem inflamatuvar hem de immüsupresif etkilerinden dolayı tedavide kullanılması gereken bir ilaç olduğunu ifade etmişlerdir. Yan etki olarak gastrointestinal bulgular (kusma ve ishal vb.) ve kemik iliği supresyonu şekillenebileceği belirtilmektedir (23).

### 2.3.3. DNA sentez inhibitörü

DNA sentez inhibitörü olan azatiyoprin, pürin metabolizmasını antagonize ederek DNA, RNA ve proteinlerin sentezini inhibe etmektedir. Ayrıca hücre metabolizmayı engeller ve mitozu durdurmaktadır. 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 ve T lenfosit fonksiyonunu bozması ve CD4<sup>+</sup> hücrelerine ve baskılayıcı B lenfositlerinin fonksiyonuna bağlı B lenfositlerin tepkilerini etkilemesidir (26). Azatiyoprin veteriner hekimliğinde immün hemolitik anemi, immün trombositopeni, immün aracılı poliartritis, sistemik lupus eritematozus ve myasteni gravis gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (27, 28). Kediler kemik iliğinin baskılanmasına çok duyarlı olduklarından dolayı azatiyoprin kullanılması tavsiye edilmemektedir (29). Piek ve ark. (30) idiopatik immün hemolitik anemili köpekler üzerinde yaptıkları bir çalışmada prednizolon ile birlikte azatiyoprin uygulamasının klinik belirtileri hafiflettiğini ve hayatta kalma oranını artırdığını belirtmişlerdir. Köpeklerde azatiyoprin kullanılmasına bağlı en önemli yan etkiler miyelosupresyon ve gastrointestinal bulguların (kusma ve ishal) şekillenmesidir (31, 32).

## 3. Seçici immüsupresifler

### 3.1. Kalsinörin inhibitörleri

Norveç'te bulunan bir toprak mantarı türü olan *Tolypocladium inflatum*'dan siklosporin elde edilmektedir. Takrolimus, Japonya'da bulunmuş filament bir bakteri olan *Streptomyces tsukubaensis*'den elde edilmiş kedi ve köpeklerde deneysel amaçla kullanılan, bir makrolid antibiyotik türüdür. Bu bileşiklerin her ikisi de kalsinörin inhibitörüdür ve hücre içi protein ailesi üyelerine, immünofilinlere bağlanır ve lenfositlerdeki sinyal yollarına

müdahale eden kompleksler oluştururlar (33). Siklosporin, interlökin-2 (IL-2) gibi sitokinlerin üretimini azaltarak T lenfositler üzerine inhibitör etkilerini göstermektedir. Siklosporin köpeklerde atopik dermatitis, sebaceöz adenit, pemfigus foliaceus, anal frunkulozis, YBH, myasteni gravis, etiyojisi belli olmayan megingoensefalomiyelitis ve organ nakillerinde kullanılmaktadır (34). Siklosporin, kedi ve köpeklerde organ reddini önlemenin yanında otoimmün kan hastalıkları, sistemik lupus eritematozis, anal frunkulozis, kedilerin eozinofilik granüloma kompleksi ve atopik dermatitisinin tedavisinde kullanılmaktadır (15). Steffan ve ark. (35) köpeklerde siklosporinin günde bir kez 5 mg/kg dozda 4-6 hafta süreyle kullanılmasından sonra atopik dermatitis semptomlarında %40 oranında bir azalma ve pruritis semptomlarında da en az %30 oranında bir azalışın şekillendiğini belirtmişlerdir. Takrolimus, insanlarda doku nakillerinde en çok tercih edilen immüsupresif ilaçlar arasındadır (36). Takrolimusun alloantijen, mitojen kaynaklı lenfosit proliferasyonunu ve IL-2 üretimini inhibe etme özelliğinin kedilerde siklosporinden 5-8 kat daha güçlü olduğu bilinmektedir (37). Yoğun bilateral eozinofilik keratit hastalığı olan bir kedide triamsinolon ve takrolimusun kombine kullanımının etkisiyle tedavinin 38. gününde semptomların neredeyse tamamen düzeldiği bildirilmiştir. Bu iki kombinasyonun eozinofilik keratistide oldukça etkili olduğu sonucuna varılmıştır (38). Siklosporinin kedi ve köpeklerde oral kullanımından sonra görülen en belirgin yan etki hafif bir gastrointestinal sistem bulgularıdır (kusma ve ishal). Bazı durumlarda yan etkilerin daha yoğun görüldüğü bildirilmiştir. Bunlar gingival hiperplazi, fırsatçı enfeksiyonlarda artış, hepatotoksisite ve lenfoproliferatif hastalıkların oluşmasıdır (39).

### 3.2. Rapamisin inhibitörü

Yeni bir makrolid immüsupresif olan rapamisin, doku nakil sonrası immüsupresyon ve otoimmün hastalığın tedavisi için giderek daha fazla kullanılmakta olan bir ilaçtır (40). Göğüs kanseri üzerine yapılan bir çalışmada rapamisinin antibakteriyel aktivite, antifungal ve immüsupresif etki gibi birçok özelliği ortaya çıkarılmıştır. Rapamisin antijen kaynaklı T ve B lenfosit çoğalmasını ve antikor oluşumunu inhibe etmektedir (41). Urfer ve ark. (42) 24 adet orta yaşlı sağlıklı köpek üzerinde rapamisinin immüsupresif olmayan dozunun kısa süreli etkisini araştırdıkları bir çalışmada klinik bulgularda herhangi bir anormalliğin şekillenmediğini, yaşa bağlı kalp fonksiyonlarının ölçülmesinden sonra (E/A oranı, ejeksiyon fraksiyon ve fraksiyonel kısalma) hem sistolik hem de diyastolik kalp fonksiyonlarında iyileşme şekillendiğini belirtmişlerdir. Böbrek nakli yapılan insanlarda rapamisinin yan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada (43) dislipidemi, kan total kolesterol ve trigliserid konsantrasyonlarında artış, hemoglobinin, trombosit ve lökosit sayılarında düşüş şekillenmesiyle sitopeni bulgularının şekillendiği

bildirilmiştir. Proteinüri, pnömonitis, periferel ödem, artralji, ishal, deride döküntüler, oral ülserasyonların şekillendiği de belirtilmiştir.

### 3.3. İnosin monofosfat dehidrojenaz inhibitörü

Mikofenolat mofetil, diğer immünsupresif ilaçlardan daha fazla B lenfositlerin antikor üretimini engelleyen ve lenfositler için göreceli olarak seçici bir immünsupresif ajandır (44). İmmunglobulin A (IgA) temelli çeşitli glomerular hastalıklarda proteinüriyi azaltmada etkili olabileceği ileri sürülmüştür (45). Aktive olan lenfositlerde bulunup dinlenme halindeki lenfositlerde bulunmayan 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 lenfositlerin çoğalmasını, T lenfosit farklılaşmasını, antikor oluşumunu ve dendritik hücre olgunlaşmasını engeller (5). Mikofenolat mofetil, veteriner hekimliğinde myasteni gravis, aplastik anemi, immün hemolitik anemi ve deri hastalıkları (pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus), YBH, glomerulonefritis, immün trombositopeni ve immün artrit, nekrotize ensefalitis gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (46). Yuki ve ark. (47) mikofenolat mofetilin köpeklerde aplastik anemide sağaltım amacıyla kullanıldığını rapor etmişlerdir. Bir kedide idopatik immün aracılı poliartritisin tedavisinde mikofenolat mofetilin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada tedavide 10 mg/kg dozunda mikofenolat mofetilin oldukça etkili olduğu, hiçbir yan etkinin oluşmadığı ve genel durumu düzelttiği bildirilmiştir (48). Köpeklerde oral yolla mikofenolat mofetil kullanımıyla başlıca görülen yan etki ishal ve canlı ağırlık kaybıdır (49).

### 3.4. Leflunomid

Leflunomid, romatizmal artritiste kullanım için onaylanmış bir immünsupresandır (50). Bilinen diğer immünsupresif ilaçlara göre farklı yapısal ve fonksiyonel immünsupresif etkileri olan leflunomid önemli bir biçimde T ve B lenfosit çoğalmasını inhibe etmektedir (51). 4 mg/kg dozda leflunomidin köpeklerde sistemik histiyositozisin kutanöz ve nazal formları, immün trombositopeni, IMHA ve Evans sendromu, multifokal nonsuppuratif ensefalitis, meningomyelitis, immün polimiyozitis, poliartritis ve kaşıntılı deri hastalıkları gibi hastalıklarda etkili olduğu görülmüştür (52, 53). Colopy ve ark. (54) poliartritisi köpeklerde tedavide leflunomidin kullanımının güvenli ve kortikosteroidlere alternatif bir tedavi olarak etkili olduğunu belirtmişlerdir. Leflunomidin yüksek konsantrasyonda kullanılması, sitokin ve büyüme faktörü reseptörüne bağlı tirozin kinaz aktivitesini inhibe etmektedir (55). Leflunomid öncelikli olarak geleneksel tedavilere dirençli durumlarda veya glikokortikoidlerin kullanımının kontraendike olduğu durumlarda kullanılmaktadır (56). Leflunomidin,

immünsupresif etkisinin araştırıldığı bir çalışmada (57) ratlarda deri nakli sonrası oluşan reddi engellediği bildirilmiştir, yine ratlarda yapılan çalışmalarda (58, 59) bağırsak ve kalp nakli işlemlerinden sonra doku reddini önlediği ifade edilmiştir. Köpeklerde günde 4 mg/kg doz veya daha yüksek dozlarda leflunomidin kullanılmasıyla miyelosupresyonun şekillenebileceği bildirilmiştir (60).

### 3.5. Lenfosit deplezyon tedavisi

Antilenfosit serum uygulaması hem hücresel hem de humoral immün reaksiyonları baskılayabilir fakat hücresel immün sistem üzerinde daha fazla baskılayıcı özelliği vardır. İmmünsupresyon için bir türün bireylerinden alınan lenfositler antiserum üretilene kadar çeşitli dozlarda diğer türlerdeki hayvanlara enjekte edilir. Bu antiserumlar donör türlerde immünsupresyon oluşturmak için kullanılır. Ancak bu antiserumların kullanılması çeşitli yan etkiler oluşturabilmektedir. Bunlar; akut alerjik reaksiyonlar, eritrositlerin lizisi ve böbrek glomeruluslarında proteinlerin depolanmasıdır (61). Hartner ve ark. (62) köpeklerde siklosporin ve antilenfosit serumun böbrek nakli sonrası doku uyumu üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında siklosporinin antilenfosit serum kadar doku reddinde etkili olmadığını belirtmişlerdir.

### 3.6. İntravenöz immunglobulin (Ig) tedavisi

İntravenöz Ig tedavisi sağlıklı insan plazmasından yüksek oranda saflaştırılmış Ig'lerin uygulanmasıdır. İnsan intravenöz Ig tedavisi biyolojik olarak aktif immunglobulin G ve iz miktarda da IgA, IgM, CD4<sup>+</sup>, sitotoksik T hücreleri ve insan lökosit antijen molekülünü içermektedir (63). İntravenöz Ig tedavisi dermatomyozit/ polimiyozit ve juvenile romatizmal artritisi içeren birçok romatizmal hastalığın tedavisi için sitotoksik ilaçlara alternatif olarak kullanılan bir tedavidir. İntravenöz Ig tedavisinin etki mekanizması T lenfosit supresyonunda artışın ve azalmış antikor sentezinin şekillenmesinden ibarettir (64). Veteriner hekimlikte Ig tedavisi immün aracılı hemolitik anemi, trombositopeni, immün aracılı kutanöz hastalıklar ve edinilmiş retinal dejeneratif sendrom hastalıklarında kullanım alanına sahiptir (65-68). Ramos ve ark. (69) iştahsızlık, durgunluk ve eroziv dermatitis şikayetiyle 12 yaşlı bir köpekte yaptıkları deri biyopsisi sonucu eritema multiforme major teşhisi koymuş ve çoklu immünsupresif tedaviye başlamışlardır. Ancak tedaviye yanıt alınmadığından dolayı 0.45 mg/kg dozda intravenöz Ig tedavisi eklenmiş ve iki gün içerisinde iştahın yerine geldiği ve deri lezyonlarının düzelmeye başladığını gözlemlenmişlerdir. Deri lezyonlarındaki tam olarak düzelmenin ise yaklaşık 1 ayda şekillendiğini belirtmişlerdir. Bir köpekte trimetoprim-sülfadiazin kullanımından sonra şekillenen Stevens Johnson Sendromu'nun tek doz intravenöz Ig tedavisinden sonra tamamen düzeldiği rapor edilmiştir (70). Kedi ve köpeklerde

insan intravenöz Ig kullanımıyla görülen en önemli yan etki yabancı bir protein verildiğinden dolayı akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarının şekillenebileceği olarak gösterilmektedir. Hasta kedi ve köpeklerde intravenöz Ig kullanımıyla ilişkili önemli bir yan etki ise belirtilmemiştir (68).

#### 4. Sonuç

İmmünespresif tedavi veteriner hekimlikte immün aracılar hastalıklar ve organ nakil işlemlerinde kullanım alanına sahiptir. İmmünespresif ilaçlar tek başlarına kullanılabilir gibi diğer immünespresif ilaçlarla da kombine bir şekilde kullanılabilir. Kullanılan immünespresif ilacın etkinliğinin oluşması ne kadar önemliyse ilaç tarafından oluşturulan immünespresyon sonucu şekillenebilecek sekonder enfeksiyonların riski de bir o kadar önem arz etmektedir. Dolayısıyla immünespresif ilaçların kullanım alanı içerisinde kullanılması ve hastanın sık aralıklarla gözlenmesi gerekmektedir. Kullanılan immünespresif ilacın yan etkileri görüldüğünde ilaç kullanımının ya sonlandırılması ya da doz yönetiminin gözden geçirilmesi gerektiği kanaati oluşmaktadır.

#### Kaynaklar

- Chinen J, Finkelman F, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 118: 489-495. doi: 10.1016/j.jaci.2006.05.021.
- 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. *Microb Pathogenesis* 2017; 104: 318-327. doi: 10.1016/j.micpath.2017.01.048.
- Rathee P, Chaudhary H, Rathee S, Rathee D, Kumar V. Immunosuppressants: A Review. *The Pharma Innovation* 2012; 1: 90.
- Saroj P, Verma M, Jha KK, Pal M. An overview on immunomodulation. *Journal of Advanced Scientific Research* 2012; 3: 7-12.
- Tizard IR. *Veterinary Immunology*. Ninth Edition. St. Louis: Elsevier Saunders, 2013; p. 468-473.
- Mauch P, Constine L, Greenberger J, Knosp W, Sullivan J, et al. Hematopoietic stem cell compartment: acute and late effects of radiation therapy and chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1995; 31: 1319-1339. doi: 10.1016/0360-3016(94)00430-S.
- Schwarz A, Noordegraaf M, Maeda A, Torii K, Clausen BE, et al. Langerhans cells are required for UVR-induced immunosuppression. *Journal of Investigative Dermatology* 2010; 130: 1419-1427. doi: 10.1038/jid.2009.429.
- Rana S, Rogers LJ, Halliday GM. Systemic low-dose UVB inhibits CD8 T cells and skin inflammation by alternative and novel mechanisms. *American Journal of Pathology* 2011; 178: 2783-2791. doi: doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.02.016.
- Giuliano A, Dobson J. Clinical response and survival time of cats with carcinoma of the nasal cavity treated with palliative coarse fractionated radiotherapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2020; 22: 922-927. doi: 10.1177/1098612X19893445.
- Moore AS. Radiation therapy for the treatment of tumours in small companion animals. *The Veterinary Journal* 2002; 164: 176-187. doi: 10.1053/tvj.2002.0728.
- Marino IR, Doyle HR. Conventional immunosuppressive drugs. Thomson AW, Starzl TE, Arnold E. eds. In: *Immunosuppressive Drugs: Developments in Anti-Rejection Therapy*. London: Hodder Education Publisher; 1994. pp.1-256.
- Spoelhof B, Ray SD. Corticosteroids. *Encyclopedia of Toxicology* 2014; 1:1038-1042. doi: doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00293-1.
- Barshes NR, Goodpastor SE, Goss JA. Pharmacologic immunosuppression. *Frontiers in Bioscience* 2004; 9: 411-420. doi: 10.2741/1249.
- Bavaresco I, Bernardi A, Battastini AMO. Glucocorticoids: Classic uses in the treatment of cancer. *Infarma* 2005; 17: 58-60.
- Viviano KR. Update on immunosuppressive therapies for dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 2013; 43: 1149-1170. doi: 10.1016/j.cvsm.2013.04.009.
- Foreman M, Cherubini GB. Dexamethasone can be safely and effectively used for treatment of masticatory muscle myositis in dogs. *Topics in Companion Animal Medicine* 2021; 44: 100538. doi: 10.1016/j.tcam.2021.100538.
- Boston SE, Moens NM, Kruth SA, Southorn EP. Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2003; 64: 1369-1375. doi: 10.2460/ajvr.2003.64.1369.
- Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2009; 6: 638-647. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.146.
- Singh KP, Gupta RK, Shau H, Ray PK. Effect of ASTA-Z 7575 (INN Maphosphamide) on human lymphokine-activated killer cell induction. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 1993; 15: 525-538. doi: 10.3109/08923979309019729.
- Cunha SCS, Silva FB, Corgozinho KB, Silva KVG, Ferreira AMR. Retrospective study of adverse events of chemotherapy in cats. *Acta Scientiae Veterinariae* 2018; 46: 1520. doi: 10.22456/1679-9216.81801.
- Kim C, Wouda RM, Borrego J, Chon E. Cyclophosphamide rescue therapy for relapsed low-grade alimentary lymphoma after chlorambucil treatment in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2021; 23: 976-986. doi: 10.1177/1098612X21996498.
- Matus RE. Chemotherapy of lymphoma and leukemia. Kirk RW. eds. In: *Current Veterinary Therapy X*. Philadelphia, PA USA: W.B. Saunders Company, 1989; pp. 482-488.
- Gorman NT, Werner LL. Immune-mediated diseases of the dog and cat. IV. Therapy and immunodiagnosis. *British Veterinary Journal* 1986; 142: 498-505. doi: 10.1016/0007-1935(86)90106-5.
- Lisowska M, Milczarek M, Ciekot J, Kutkowska J, Hildebrand W et al. An antibody specific for the dog leukocyte antigen DR (DLA-DR) and its novel methotrexate conjugate inhibit the growth of canine B cell lymphoma. *Cancers (Basel)* 2019; 11: 1438. doi: 10.3390/cancers11101438.
- Yuki M, Sugimoto N, Takahashi K, Otsuka H, Nishii N, et al. A case of protein-losing enteropathy treated with methotrexate in a dog. *Journal of Veterinary Medical Science* 2006; 68: 397-399. doi: 10.1292/jvms.68.397.
- Schiavo AL, Puca RV, Ruocco V, Ruocco E. Adjuvant drugs in autoimmune bullous diseases, efficacy versus safety: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2010; 28: 337-343. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.06.018.
- Beale KM. Azathioprine for treatment of immune-mediated diseases of dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1988; 192: 1316-1318.
- Gregory CR. Immunosuppressive agents. Bonagura JD, Twedt DC. eds. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. St Louis: Saunders Co, 2009; pp. 254-259.

29. Koch SN. Principles of therapy of dermatologic diseases. Bruyette DS. eds. In: *Clinical Small Animal Internal Medicine*. USA: John Wiley & Sons, Inc, 2020; pp. 1397-1402.
30. Piek CJ, Junius G, Dekker A, Schrauwen E, Slappendel RJ, et al. Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: treatment outcome and prognostic factors in 149 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2008; 22: 366-373. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0060.x.
31. Houston DM, Taylor JA. Acute pancreatitis and bone marrow suppression in a dog given azathioprine. *Canadian Veterinary Journal* 1991; 32: 496-497.
32. Schwab M, Schaffeler E, Marx C, Fischer C, Lang T, et al. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism. *Pharmacogenetics and Genomics* 2002; 12: 429-436. doi: 10.1097/00008571-200208000-00003.
33. Moore CP. Immunomodulating agents. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 2004; 34: 725-737. doi: 10.1016/j.cvsm.2004.01.002.
34. Archer TM, Boothe DM, Langston VC, Fellman CL, Lunsford KV, et al. Oral cyclosporine treatment in dogs: a review of the literature. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2014; 28: 1-20. doi: 10.1111/jvim.12265.
35. Steffan J, Favrot C, Mueller R. A systematic review and metaanalysis of the efficacy and safety of cyclosporine for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Veterinary Dermatology* 2006; 17: 3-16. doi: 10.1111/j.1365-3164.2005.00491.x.
36. Rath T. Tacrolimus in transplant rejection. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2013; 14: 115-122. doi: 10.1517/14656566.2013.751374.
37. Kyles AE, Gregory CR, Craigmill AL. Comparison of the in vitro antiproliferative effects of five immunosuppressive drugs on lymphocytes in whole blood from cats. *American Journal of Veterinary Research* 2000; 61: 906-909. doi: 10.2460/ajvr.2000.61.906.
38. Romaneck AK, Sebbag L. Case Report: Clinical Remission in a cat with severe bilateral eosinophilic keratitis receiving combined immunosuppressive therapy (Triamcinolone Acetonide and Tacrolimus). *Frontiers in Veterinary Science* 2021; 8: 580396. doi: 10.3389/fvets.2021.580396.
39. Robson D. Review of the pharmacokinetics, interactions and adverse reactions of cyclosporine in people, dogs and cats. *Veterinary Record* 2003; 152: 739-748. doi: 10.1136/vr.152.24.739.
40. Yoshizaki A, Yanaba K, Yoshizaki A, Iwata Y, Komura K, et al. Treatment with rapamycin prevents fibrosis in tight-skin and bleomycin-induced mouse models of systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatism* 2010; 62: 2476-2487. doi: 10.1002/art.27498.
41. Seto B. Rapamycin and mTOR: a serendipitous discovery and implications for breast cancer. *Clinical and Translational Medicine* 2012; 1: 29. doi: 10.1186/2001-1326-1-29.
42. Urfer SR, Kaerberlein TL, Mailheau S, Bergman PJ, Creevy KE, et al. A randomized controlled trial to establish effects of short-term rapamycin treatment in 24 middle-aged companion dogs. *Geroscience* 2017; 39: 117-127. doi: 10.1007/s11357-017-9972-z.
43. Verhave J, Boucher A, Dandavino R, Collette S, Senecal L, et al. The incidence, management, and evolution of rapamycin-related side effects in kidney transplant recipients. *Clinical Transplantation* 2014; 28: 616-622. doi: 10.1111/ctr.12361.
45. Allison AC, Eugui EM. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clinical Transplantation* 1996; 10: 77-84.
46. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney International* 2002; 61: 1098-1114. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00214.x.
47. Guzera M, Winnicka A. Mycophenolate mofetil-a new immunosuppressive agent in veterinary medicine. *Życie Weterynaryjne* 2011; 86: 800-803.
48. Yuki M, Sugimoto N, Otsuka H, Tanahashi S, Katoh M, et al. Recovery of a dog from aplastic anaemia after treatment with mycophenolate mofetil. *Australian Veterinary Journal* 2007; 85: 495-497. doi: 10.1111/j.1751-0813.2007.00201.x.
49. Tamura Y, Nagamoto T, Segawa K, Neo S, Igarashi H, et al. Successful treatment and long-term follow up of idiopathic immune-mediated polyarthritis with mycophenolate mofetil in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports* 2020; 6: 2055116920963995. doi: 10.1177/2055116920963995.
50. Chanda SM, Sellin JH, Torres CM, Yee JP. Comparative gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil capsules and enteric-coated tablets of sodium-mycophenolic acid in beagle dogs. *Transplantation Proceedings* 2002; 34: 3387-3392. doi: 10.1016/s0041-1345(02)03601-1.
51. Wu JK, Harris MT. Use of leflunomide in the treatment of polyomavirus BK-associated nephropathy. *Annals of Pharmacotherapy* 2008; 42: 1679-1685. doi: 10.1345/aph.1L180.
52. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB. Leflunomide and methotrexate. *Current Opinion in Rheumatology* 2001; 13: 159-163. doi: 10.1097/00002281-200105000-00002.
53. Affolter VK, Moore PF. Canine cutaneous and systemic histiocytosis: reactive histiocytosis of dermal dendritic cells. *The American Journal of Dermatopathology* 2000; 22: 40-48. doi: 10.1097/00000372-200002000-00009.
54. Gregory CR, Stewart A, Sturges B, DeManville T, Cannon A et al. Leflunomide effectively treats naturally occurring immune-mediated and inflammatory diseases of dogs that are unresponsive to conventional therapy. *Transplantation Proceedings* 1998; 30: 4143-4148. doi: 10.1016/s0041-1345(98)01373-6.
55. Colopy SA, Baker TA, Muir P. Efficacy of leflunomide for treatment of immune-mediated polyarthritis in dogs: 14 cases (2006-2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2010; 236: 312-318. doi: 10.2460/javma.236.3.312.
56. Gregory CR, Silva HT, Patz JD, Morris RE. Comparative effects of malanonitrolamide analogs of leflunomide on whole blood lymphocyte stimulation in humans, rhesus macaques, cats, dogs and rats. *Transplantation Proceedings* 1998; 30: 1047-1048. doi: 10.1016/s0041-1345(98)00145-6.
57. Bianco D, Hardy RM. Treatment of Evans' syndrome with human intravenous immunoglobulin and leflunomide in a diabetic dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2009; 45: 147-150. doi: 10.5326/0450147.
58. Kuchle CC, Thoenes GH, Langer KH, Schorlemmer HU, Bartlett RR et al. Prevention of kidney and skin graft rejection in rats by leflunomide, a new immunomodulating agent. *Transplantation proceedings* 1991; 23: 1083-1086.
59. He G, McAlister VC, Lee TD, Bitter-Suermann H, Theal M, et al. Oral leflunomide prevents small bowel allograft rejection in the rat. *Transplantation proceedings* 1994; 26: 1613.
60. Williams JW, Xiao F, Foster P, Clardy C, McChesney L, et al. Leflunomide in experimental transplantation. Control of rejection and alloantibody production, reversal of acute rejection, and interaction with cyclosporine. *Transplantation* 1994; 57: 1223-1231.
61. McChesney LP, Xiao F, Sankary HN, Foster PF, Sharma S, et al. An evaluation of leflunomide in the canine renal transplantation model. *Transplantation* 1994; 57: 1717-1722.

62. James K. Anti-lymphocyte serum. *Clinica Chimica Acta* 1968; 22: 101-113. doi: 10.1016/0009-8981(68)90254-4.
63. Hartner WC, Markees TG, De Fazio SR, Khouri W, Maki T, et al. The effect of antilymphocyte serum, fractionated donor bone marrow, and cyclosporine on renal allograft survival in mongrel dogs. *Transplantation* 1991; 52: 784-789. doi: 10.1097/00007890-199111000-00005.
64. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 747-755. doi: 10.1056/NEJMra993360.
65. Trentham DE. Novel immunomodulating and immunotherapies, and novel therapies and strategies for inflammatory arthropathy. *Current Opinion in Rheumatology* 1992; 4: 322-324. doi: 10.1097/00002281-199206000-00006.
66. Whelan MF, O'Toole TE, Chan DL, Rozanski EA, deLaforcade AM et al. Use of human immunoglobulin in addition to glucocorticoids for the initial treatment of dogs with immune-mediated hemolytic anemia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2009; 19: 158-164. doi: 10.1111/j.1476-4431.2009.00403.x.
67. Bianco D, Armstrong PJ, Washabau RJ. Treatment of severe immune-mediated thrombocytopenia with human IV immunoglobulin in 5 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2007; 21: 694-699. doi: 10.1892/0891-6640(2007)21[694:tositw]2.0.co;2.
68. Rahilly LJ, Keating JH, O'Toole TE. The Use of intravenous human immunoglobulin in treatment of severe pemphigus foliaceus in a dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2006; 20: 1483-1486. doi: 10.1892/0891-6640(2006)20[1483:tuoihi]2.0.co;2.
69. Grozdanic SD, Harper MM, Kecova H. Antibody-mediated retinopathies in canine patients: mechanism, diagnosis, and treatment modalities. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2008; 38: 361-387, vii. doi: 10.1016/j.cvsm.2007.12.003.
70. Ramos SJ, Beale VM, Langohr IM, Woodward MC. Erythema multiforme major in a dog treated with intravenous human immunoglobulin and immunosuppressive therapy. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2020; 56: 133-138. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6896.
71. Nuttall TJ, Malham T. Successful intravenous human immunoglobulin treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 2004; 45: 357-361. doi: 10.1111/j.1748-5827.2004.tb00248.x.