



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
ISSN: 1309-4769, e-ISSN 2667-8381, 10 (3): 152-158, 2019

ANTİNEMATODAL İLAÇLARIN SİTOKİNLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Ayşe ÇIRAK¹, Ebru YILDIRIM^{2*}

¹Kalecik Tarım ve Orman İlçe Müdürlüğü, Ankara, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale
ORCID¹: 0000-0002-7211-6008 ORCID²: 0000-0002-6289-0729

*Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Ebru YILDIRIM
E-Posta: ebruyildirim@kku.edu.tr

Geliş Tarihi: 10.12.2019
Kabul Tarihi: 26.12.2019

ÖZET

Sitokin üretimini etkileyen faktörlerden biri de ilaçlardır. Veteriner pratikte sahada en çok kullanılan ilaç gruplarından biri nematodlara karşı kullanılan antelmintiklerdir. Benzimidazol grubu bazı ilaçların (albendazol, mebendazol, fenbendazol), organik fosforlu insektisidlerin, avermektin gibi ilaçların da sitokinler üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede nematodlara karşı kullanılan ilaçların sitokinler üzerindeki etkileri özetlenecektir. Bu etkilerin daha iyi araştırılması nematod kaynaklı hastalıkların tedavi ve korunmasında ilaç kullanım yaklaşımlarına önemli katkılar sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Antinematodal ilaç, İlaç, Sitokinler, Tedavi

THE EFFECTS OF ANTINEMATODAL DRUGS ON CYTOKINES

ABSTRACT

One of the factors affecting cytokine production is drugs. In veterinary practice, one of the most commonly used drugs in the field are anthelmintics against nematodes. Some benzimidazole drugs (albendazole, mebendazole, fenbendazole), organic phosphorus insecticides, avermectin have been shown to be effective on cytokines. This review summarizes the effects of drugs against nematodes on cytokines. A better investigation of these effects will contribute to drug use approaches in the treatment and prevention of nematode-borne diseases.

Keywords: Antinematodal drug, Cytokines, Drug, Treatment.

GİRİŞ

Sitokinler başta bağışıklık sistemi hücreleri olmak üzere; hücrelerden sentezlenen küçük proteinlerdir. Hücreler arasında ilişki ve bağlantıyı sağlayan özel etkileri mevcuttur. Ayrıca T ve B hücrelerinin, hemapoetik hücrelerin gelişim ve farklılaşmasında görev almakta; buna bağlı olarak immun yanıtın her aşamasında hormon benzeri etki oluşturmaktadırlar (Zhang ve Ann, 2007; Diker 1998; Güner ve ark, 1997).

Hepatit, romatoid artrit, menenjit gibi birçok akut ve kronik yangısal durumlarda plazma sitokin düzeylerinin arttığı bildirilmektedir (Foster, 2001). Sitokinler bağışıklık ve yangısal yanıtın oluşmasında, kendilerinden sonra etkili olabilecek sitokinin sentez ve salınımında görev almaktadırlar. Salınımları kısa ve geçici olup depolanmazlar. Sitokinler hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir. Bir sitokin hücre üzerinde birden fazla ve farklı etki gösterebilir. Örneğin hem çoğalma, hem de sitokin sentezlemesini teşvik edebilir. Bu etkiler ard arda ya da birbirinden bağımsız gerçekleşebilir (Diker, 1998). Sitokinler hedef hücrenin çeşitli fonksiyonlarını etkileyebilir. Örneğin bir sitokin bir hücrenin hem çoğalmasını hem de sitokin sentezlemesini teşvik edebildiği gibi iki sitokin birbirine karşı zıt, sinerjist ya da additif etki gösterebilir (Rubin, 2012). Sitokinlerin oluşumu birçok endojen ve ekzojen faktörden etkilenir. Bu ekzojen faktörlerden biri de ilaçlardır. Makrofajlar ve lenfositler gibi immun sistem hücreleri fizyolojik fonksiyonların mediatörlerine (biyojenik aminler, adozin, prostenoid vs.) uygun birçok reseptör taşırlar. Bu reseptörlerin agonist ya da antagonist ilaçları doğrudan veya dolaylı yollarla sitokinlerin salınmasını ve sitokin reseptörlerinin ekspresyonunu artırıp azaltabilirler. Buna karşın sitokinler de ilacın farmakokinetiğini ya da farmakodinamiğini sitokrom

P450 ve çoklu ilaç direnç proteinleri ile etkileşime girerek değiştirebilir (Zidek ve ark., 2009).

Antelmintikler hayvanlarda ve insanlarda sindirim, solunum, karaciğer, göz ve özellikle köpeklerde kalpte yerleşen iç parazitlere karşı kullanılan ilaçlardır. Hayvancılık ve insan sağlığı açısından antelmintiklerin kullanımı önemlidir. Özellikle hayvanlarda helmintlerden kaynaklanan paraziter hastalıklar ciddi anlamda ülke ekonomisine zarar vermektedir. Çünkü helmintler konakçının besinine ortak olarak, yerleştiği doku ve organlarda hasarlara sebep olarak ve buna bağlı ikincil enfeksiyonların oluşmasına meydan vererek, yapmış olduğu fiziksel hasarlarla organizmanın normal işlevini yerine getirmesine engel oluşturmaktadırlar (Kaya, 2013). Antelmintik ilaçlar çok yönlü bir etkiye sahiptir. Bazı parazitlerde antelmintiklerin farmakokinetik etkisiyle cevap alınırken, bazen biyokimyasal etkisi kaynaklı farklı tepkiler alınmaktadır (Çelik, 1988).

Bu derlemede nematodlara karşı kullanılan ilaçların sitokinler üzerindeki etkileri özetlenecektir.

BENZİMİDAZOLLER**Mebendazol ve Albendazol**

Raisov ve ark. (1987) yapmış oldukları çalışmada *Trichinella* larvaları ile enfekte kobaylarda uyguladıkları mebendazol tedavisi sonucunda mebendazolün daha ziyade parazit enfeksiyonu ile birlikte oluşan immun baskıyı ortadan kaldırdığı sonucuna varmışlardır.

Webb ve ark. (2011) gebe insanlarda yaptıkları araştırmada kancalı kurt infestasyonu olan annelere uygulanan albendazol tedavisinin bebeklerde tetanoz aşısına karşı oluşan IL-5 ve IL-13 miktarlarını düşürdüğünü saptamışlardır. Antiparazitik tedavi sonrası *Tenia solium* sistiserkine karşı oluşan immun yanıt üzerine yapılan bir

araştırmada *Tenia solium* ile enfekte domuzlar albendazol ile tedavi edilmiş, bir grup larva tedaviye cevap verirken bir grup larva tedaviye cevap vermemiş ve tedaviye cevap veren ve vermeyen sistiserkler arasında immün yanıtın farklı olduğu hipotezi öne sürülmüştür. Sonuçta, albendazol tedavisinin ölü sistiserkli dokularda Th1 (IFN- γ) ve pleiotropik sitokin (IL-6) yanıt ile proinflamasyonunu uyardığı gözlenmiştir (Singh ve ark., 2015).

Helmint ile enfekte Tüberkülozlu hastalarda kullanılan albendazolün etkilerinin klinik sonuçları araştırılmış ve albendazol ile yapılan tedavi sonucunda tedaviden 3 ay sonra eosinofil hücreler ve IL-10 seviyesinde düşüş meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bu düşüş asemptomatik helmint enfeksiyonunun tüberküloz hastalığı boyunca konak bağışıklığını önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir (Abate ve ark., 2015).

Mizuno ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada yangısal reaksiyonları incelemek için mebendazol ve diğer anthelmintik ilaçların proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin salınımını yükselttiği, Th1 hücrelerinden TNF- α ve IL-8 salınımının mebendazol, albendazol, fenbendazol ya da oksibendazol tedavisinde önemli ölçüde yükseldiği, yani mebendazol ve yapısal olarak benzer ilaçların monositleri uyurabildiği ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırdığı görülmüştür. Mebendazol Th1 hücrelerinde ekstraselüler sinyal-düzenleyici kinaz (ERK) 1 / 2 ve c-Jun n-Terminal kinaz (JNK) 1 / 2 fosforilasyonunu artırdığı, tedavi öncesi MAP kinaz/ERK kinaz inhibitör U0126, önemli ölçüde mebendazol, albendazol, fenbendazol ya da oksibendazol tedavisi ile Th1 hücrelerinde IL-8 ve TNF- α seviyelerindeki yükselişi baskıladığı, fakat p38 mitojen-aktive protein kinaz inhibitör SB203580 ya da JNK 1 / 2 inhibitör SP600125'te aynı etki

oluşturmadığı gözlenmiştir. Bu verilerden mebendazol ve benzer ilaçlar ile tedavide Th1 hücrelerinden IL-8 ve TNF- α salınımında ERK 1 / 2 yolunun önemli bir rol oynadığı sonucu çıkarılır (Mizuno ve ark., 2011).

Fenbendazol

Sığır, at ve koyunlarda sıklıkla kullanılan benzimidazol türevi bir antelmintiktir (Kaya, 2013).

Astım modeli oluşturulmuş farelerde fenbendazolün alerjik hava yolları yangısı ve Th2 sitokin üretimini azalttığını göstermişlerdir. Yeme 150 mg/kg fenbendazol katılması alerjik akciğerde eozinofilia gelişimini azaltmıştır. Fenbendazolün bu etkisi ilacın kesiminden sonra 4 hafta boyunca da devam etmiştir (Cai ve ark., 2009).

Cyathostomin ile enfekte ponilerde antelmintik tedavinin yangı önleyici sitokin yanıtı üzerinde yapılan çalışmada benzimidazol (fenbendazol), pirantel tuzu (pirimidin) ve makrosiklik lakton (moksidektin) ile yapılan tedaviler sonrası meydana gelen değişiklikler değerlendirilmiştir. Fenbendazol ile tedavide cyathostominin fekal yumurta sayısında önemli ölçüde azalmaya sebep olurken proinflamatuvar gen ekspresyonunda da uyarılmaya sebep olduğu gözlenmiştir (Betancourt ve ark., 2015).

İMİDAZOTİYAZOLLER

Levamisol

Levamisol imidazotiyazol türevi bir ilaç olup; helmintlerin çizgili kas ve gangliyonlarını sürekli uyurarak çizgili kaslarında spastik felçlere neden olmaktadır. Antelmintik tedavinin yanı sıra levamisolün immunostimulan özelliği de bulunmaktadır. Lenfositler, makrofajlar ve granülositler gibi immün hücreleri direk uyurarak, ya da onların salgılanmasını, hareketliliğini ve

proliferasyonları artırarak etki eder (Kayaalp, 2000b). Levamizol, B lenfositleri üzerinde çok etkili değildir. Bununla beraber T lenfositlerini daha fazla uyarmaktadır. Bu nedenle hücrel immunité üzerine etkisinin hümorál immunité üzerine etkisinden daha fazla olduğu bildirilmiştir (Boura ve ark., 1984).

İmmun cevaplar, baskın sitokinine göre tip 1 (interferon C ve IFN c içeren) ve tip 2 (interlökin 4 ve IL4 içeren) olmak üzere 2 tipe ayrılır. Levamizol IL18' in indüklenmesi yoluyla tip 1 cevabına karşı bağışıklık dengesini ayarlamaktadır (Szeto ve ark., 2010). Yapılan bir araştırmada, levamizol ve stafilkokların humoral yanıtı artırmaya yönelik kullanıldığı ve INF- γ ' nın *Trişinellaya* karşı koruma ile ilgili olabildiği gösterilmiştir (de-la-Rosa-Arana ve ark., 2012). Mohamed ve ark. (2016) 4 hafta boyunca 2 günde bir 2.5 mg/kg levamizol verilen sıçanlarda, levamizolun Th1 aktivasyonunu başlatarak ve IL2, IL4, IL5, IFN γ , TNF α 'nın upregülasyonu yoluyla immün dengeyi tip 1 cevabına yönlendirerek etkili olduğu sonucuna varmışlardır. U266B1 ve RPMI 8226 hücre hatlarında levamizolun etkisini araştıran Nageshwari ve Merugu (2017) levamizolun CD138 ekspresyonunu inhibe ettiğini ve IL6 düzeylerini doza bağlı şekilde etkilediğini göstermişlerdir. Chen ve ark. (2008)' nin levamizolün bağışıklık ve kanser sağaltımı etkileri üzerine yaptıkları bir çalışmada, levamizol tedavisinin INF- γ sekresyonunu uyararak Tip 1 T yardımcı immün yanıtı karşı T hücrelerinin aktivasyonunu artırdığı görülmüştür (Chen ve ark., 2008).

TETRAHİDROPİRİMİDİNLER

Pirental Pamoat

Tetrahidropirimidin türevi bir ilaçtır. Helmintlerin çizgili kaslarında nikotini kolinerjik reseptörleri

aktive ederek ve depolarizasyona sebep olarak spastik felç oluşturur (Kayaalp, 2000a).

Üç aşının (Batı Nil Vürüsü, Atların Herpes Virüsü, Keyhole Limpet Hemosiyani) eşzamanlı enjeksiyonu ile indüklenen cyathostomin ile doğal enfekte ponilerde akut faz yangısal yanıt, proinflamasyon sitokinlerinin lökosit ekspresyonu ve aşı spesifik titrelerinin, birlikte uygulanan ivermektin ve pirantel pamoat ile nasıl düzenlediğinin değerlendirildiği bir çalışmada, aşılamaı takiben belirgin bir akut faz yanıtın olduğu, buna karşılık sitokin salınımındaki değişimin daha az belirgin ve değişken olduğu gözlenmiştir. Pirantel pamoat ve ivermektin uygulanan gruplarda haptoglobülin fibrinojen, IL-1 β , IL-4 ve IL-10 değerlerinde istatistiki farklılıklar gözlenmiş ancak bu farklılıklar genellikle küçük ve gruplar arasındaki aşı titrelerinin farklı olduğuna dikkat çekilmiştir (Nielsen ve ark., 2015).

ORGANİK FOSFORLU BİLEŞİKLER

Organik fosforlu (OF) insektisidler genellikle dış parazitlere karşı kullanılan ilaçlar olup, triklorfon, koumofos ve krufomat iç parazitlere karşı kullanılabilir. Organik fosforlu bileşiklerin en önemli zehirli etkisi asetikolin-esteraz enzim inhibisyonundan kaynaklanan nörotoksisitedir. Ayrıca immün sistem üzerine olan kronik etkileri son zamanlarda en çok çalışılan konular arasındadır. Organik fosforlu bileşikler nötrofil fonksiyonları, makrofajları, antikor üretimini, IL-2 üretimini, IL-2'nin başlattığı T hücre proliferasyonunu etkiler (Li, 2007). Kronik OF insektisid (karbofos, metafos) maruziyetine maruz kalan albino ratlarda immün reaksiyonlar, IFN- γ ile Th1 lenfosit fonksiyonunda düşme görülmüştür. Organik fosforlu insektisidlere 30 günlük maruziyet sonrası kanda IL-2, IL-6 ve IL10 düzeyi düşmüştür, 60 gün sonra ise Th1 ve Th 2

lenfositlerin fonksiyonel etkinliği ile ilişkili immün reaksiyonlar düşmüştür. Maruziyetten 60 gün sonra ayrıca IFN- γ , IL-4, IL-2 ve IL-6 düzeyleri de düşmüştür (Zabrodski ve ark., 2014).

Diklorvos

Triklorfon aslında diklorvosun ön maddesidir. Triklorfon hafif alkali şartlarda bir klor atomu kaybederek, kendinden daha zehirli bir OF bileşik olan diklorvosa çevrilir (Kaya, 2014). Binukumar ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada, kronik diklorvos zehirlenmesine maruz bırakılan ratlarda ventral orta beyin ve corpus striatumda transkripsiyon ve translasyon düzeyinde IL-1 β , TNF α ve IL-6 düzeyinde artış bulunmuştur.

ANTİBİYOTİKLER

Avermektin

Sinaps ve kavşaklarda uyarı geçişini engelleyen GABA'nın salıverilmesini sağlayarak yuvarlak kurtlarda yumuşak felce sebep olur. GABA sistemi sadece nematodlarda bulunduğu için trematod ve sestodlarda etkisizdir (Kaya, 2013). Güvercin dalak dokularında subkronik avermektine maruz kalımdan sonra oksidatif stres ve bağışıklık sistemindeki değişiklikler gözlemlenmiştir. Avermektin ile maruziyet IL-1 β , IL-4 ve TNF- α 'nın mRNA seviyelerinde artışa sebep olurken, INF- γ 'nın mRNA seviyesinde azalmaya sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlarda göstermiştir ki avermektin güvercin dalak dokularında immün baskılanmayı uyarmaktadır (Liu ve ark., 2014). Avermektinin alerjik astımlı farelerdeki yangı önleyici etkileri üzerine yapılan çalışmada, IL-4, IL-5 ve IL-13 seviyelerini düşürerek etkili bir yangıyı önleyici olduğu gösterilmiştir (Yan ve ark., 2011).

Moksidektin

Betancourt ve ark. (2015) ponilerde antelmintik tedavide yangısal sitokin yanıt üzerine yapmış oldukları çalışmada, moksidektin ile yapılan tedavide dışkıdaki yumurta sayısını azaltmada başarılı sonuç alınırken proinflatuvar sitokin ekspresyonunu artırdığına yönelik belirtiler oluşmamıştır.

PİPERAZİN TUZLARI

Piperazin

Askaris ve Oxyuris enfeksiyonlarında nöromusküler kavşakta iyon geçişini bozarak hiperpolarizasyona sebep olur, nöromusküler kavşaklarda asetil kolinin kasıcı etkisini azaltarak yumuşak felce sebep olur (Kayaalp, 2000a). Piperazinin sentetik türevi olan dietilkarbamazin uygulamasının, karbontetraklorür ile hepatotoksitesi artırılmış farelerde IL-1 β ve INF γ salınımını azalttığı, IL-10 salınımını da önemli ölçüde geliştirdiği gözlemlenmiştir (Rocha ve ark., 2014).

Canlı organizmada birçok faktörün etkisi ile dolaylı ya da direk olarak sitokinler sentezlenmektedir. Hastalık ve yangısal faktörler yanında bazı ilaçlara karşı da sitokin sentezi gerçekleşmektedir. Helmint enfestasyonları sonucunda da immün yanıt oluşmakta, özellikle Th2 yanıtı bağlı üretilen sitokin değerleri önemli derecede değişim göstermektedir. Antelmintik ilaçlar da sitokin yanıtlar üzerinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Veteriner sahada en çok karşılaşılan sorunlardan biri de nematod enfestasyonları olup buna bağlı olarak en çok kullanılan ilaç gruplarından biri de nematodlara karşı kullanılan ilaçlardır. Levamizolun bağışıklık sistemini etkilediği yıllardır bilinmektedir. Yapılan literatür taramaları da benzimidazol grubu bazı ilaçlar (albendazol, mebendazol, fenbendazol), organik fosforlu insektisidler ve avermektin gibi ilaçların da sitokinler üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Yapılacak ileri

çalışmalarla ilaçların bu etkilerinin ortaya konması tedavi ve korunmada ilaç kullanım yaklaşımlarına önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Abate E, Elias D, Getachew A, Alemu S, Diro E, Britton S, Aseffa A, Stendahl O, Schön T (2015). Effects of albendazol on the clinical outcome and immunological responses in helminth co-infected tuberculosis patients: a double blind randomised clinical trial. *International Journal of Parasitology*, 45:133-140.
- Betancourt A, Lyons ET, Horohov DW (2015). Characterisation of the inflammatory cytokine response to anthelmintic treatment in ponies. *Equine Veterinary Journal*, 47:240-244.
- Binukumar BK, Bal A, Gill KD (2011). Chronic dichlorvos exposure: Microglial proinflammatory cytokines and damage to nigrostriatal dopaminergic system. *Neuromolecular Medicine*, 13: 251-265.
- Boura P, Raptopoulou GM, Aciriadis F, Gouls G (1984). Reevaluation of the effect of levamisole in chronic brucellosis: in vitro and in vivo effect on monocyte phagocytosis. *Journal of Immunopharmacology*, 6:135-146.
- Cai Y, Zhou J, Webb D (2009). Treatment of mice with fenbendazole attenuates allergic airway inflammation and Th2 cytokine production in a model of asthma. *Immunology and Cell Biology*, 87:623-629.
- Chen LY, Lin LY, Chiang BL (2008). Levamisole enhances immune response by affecting the activation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Clinical and Experimental Immunology*, 151:174-181.
- Çelik C (1988). Antelmintik ilaçların biyokimyasal etki yolları. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 5:243-251.
- de-la-Rosa-Arana JL, Campos-Rodríguez R, Rivera-Aguilar V, Escobar-Gutiérrez A, Miliar-García Á, Herrera-González NE, Jarillo-Luna RA (2012). Comparative effects of levamisole, Staphylococcus, and Freund's adjuvant on rat immunization with excretory and secretory antigens of *Trichinella spiralis* muscle larvae. *Parasitology Research*, 111:1599-1605.
- Diker KS (1998). Sitokinler. Alındı: İmmunoloji., Ed. KS Diker, 2. Baskı, Medisan Yayınevi, Ankara, s: 85-93.
- Foster JR (2001). The functions of cytokines and their uses in toxicology. *International Journal of Experimental Pathology*, 82(3), 171-192.
- Güner İ, Özmen D, Bayındır O (1997). Cytokines. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 17:65-74.
- Kaya S (2013). Antelmintikler. Alındı: Veteriner Farmakoloji 2, Ed. S. Kaya, Medisan Yayınevi, Ankara, s: 469-525.
- Kaya S (2014). Pestisidler. Alındı: Veteriner Toksikoloji, Ed. S. Kaya, Medisan Yayınevi, Ankara, s: 301-392.
- Kayaalp OS (2000a). Antelmintik İlaçlar. Alındı: Tıbbi Farmakoloji 1, Ed. SO Kayaalp, 9.baskı, Hacettepe-Taş, Ankara, s: 336-342.
- Kayaalp OS (2000b). İmmun Sistem Bozuklukları ve İmmunomodülatör İlaçlar. Alındı: Tıbbi Farmakoloji 1. 9.baskı, Hacettepe-Taş, Ankara, s: 408-418.
- Li Q (2007). New mechanism of organophosphorus pesticides-induced immunotoxicity. *Journal of Nippon Medical School*, 74:92-105.
- Liu C, Li M, Cao Y, Qu JP, Zhang ZW, Xu SW, Li S (2014). Effects of avermectin on immune function and oxidative stress in the pigeon spleen. *Chemico-Biological Interactions*, 210:43-50.
- Mizuno K, Toyoda Y, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2011). Stimulation of pro-inflammatory responses by mebendazole in human monocytic THP-1 cells through an ERK signaling pathway. *Archives of Toxicology*, 85:199-207.
- Mohamed EH, Baiomy AA, Ibrahim ZS, Soliman MM (2016). Modulatory effects of levamisole and garlic oil on the immune response of Wistar rats: Biochemical, immunohistochemical, molecular and immunological study. *Molecular Medicine Reports*, 14, 2755-2763.
- Nageshwari B, Merugu R (2017). Effect of levamisole on expression of CD138 and interleukin-6 in human multiple myeloma cell lines. *Indian Journal of Cancer*, 54:566-571.
- Nielsen MK, Rubinson EF, Chambers TM, Horohov DW, Wagner B, Betancourt A, Reedy SE, Jacobsen S (2015). Interaction between anthelmintic treatment and vaccine responses in ponies naturally infected with cyathostomins. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 164:110-117.
- Raisov TK, Sadykov KB, Temirbekov DA, Ozeretskovskaia NN (1987). Effect of mebendazole on the immune reaction of guinea pigs with experimentally infected with *Trichinella*. *Meditsinskaya-Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*, 6:14-17.
- Rocha SW, de França ME, Rodrigues GB, Barbosa KP, Nunes AK, Pastor AF, Oliveira AG, Oliveira WH, Luna RL, Peixoto CA (2014). Diethylcarbamazine reduces chronic inflammation and fibrosis in carbon tetrachloride- (CCl₄) induced liver injury in mice. *Mediators of Inflammation*, Erişim:[<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25374445>], Erişim tarihi: 21.12.2015.
- Rubin PK (2012) Biology and Assay of Cytokines, Erişim:[<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25374445>], Erişim tarihi: 18.12.2015.
- Singh AK, Singh SK, Singh A, Gupta KK, Khatoon J, Prasad A, Rai RP, Gupta RK, Tripathi M, Husain N, Prasad KN (2015). Immune response to taenia solium cysticerci after anti-parasitic therapy. *International Journal of Parasitology*, 45:749-759.
- Szeto C, Gillespie KM, Mathieson PW (2000). Levamisole induces interleukin-18 and shifts type 1/type 2 cytokine balance. *Immunology*, 100:217-224.

- Yan S, Ci X, Chen N, Chen C, Li X (2011). Anti-inflammatory effects of ivermectine in Mouse model of allergic asthma. *Inflammation Research*, 60:589-596.
- Webb EL, Mawa PA, Ndibazza J, Kizito D, Namatovu A, Lugemwa JK, Nanteza B, Nampijja M, Muhangi L, Woodburn PW, Akurut H, Mpairwe H, Akello M, Lyadda N, Bukusuba J, Kihembo M, Kizza M, Kizindo R, Nabulime J, Ameke C, Namujju PB, Tweyongyere R, Muwanga M, Whitworth JAG, Elliot AM (2011). Effect of single-dose anthelmintic treatment during pregnancy on an infant's response to immunisation and on susceptibility to infectious diseases in infancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 377:52-62.
- Zabrodskii PF, Gromov MS, Yafarova IKH (2014). Dysfunction of Th1 and Th2 lymphocytes and change in blood cytokine concentration at various stages of chronic intoxication with organophosphorus compounds. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 156:789-792.
- Zhang JM, An J (2007). Cytokines, Inflammation and Pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45:27-37.
- Zidek Z, Anzenbacher P, Kmonickova E (2009). Current status and challenges of cytokine pharmacology. *British Journal of Pharmacology*, 157:342-361.