

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ İLAÇLARI

Prof.Dr. Emine BAYDAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji
Anabilim Dalı

- İmmun sistem, çözünebilir mediatörler (immunglobulinler, immunnormonlar, sitokinler) ve hücre membran düzeyindeki reseptör ve antireseptörlerin hücre içi etkileşimlerinden oluşan, çeşitli hücrelerin oldukça organize işbirliği ve düzenlenmesiyle çalışan bir sistemdir.

İmmunite;

- **Non-spesifik (Kalıtsal-Doğal) İmmunite:** Bu sistem organizmaya ait olan ile yabancı olanı ayırt eder, fakat **patojen tipini ayırt edemez.**

Bu immunitede hücreler, Toll benzeri reseptörler-TLR, kompleman sistem, opsonizasyon, kemotaksi ve hedef hücre lizisi vardır.

- **Spesifik (Edinsel) immunitite:** Bu immunitite yaşam boyunca gelişen immunitedir. Organizmaya yabancı olanı **spesifik** olarak **tanınır.**
- Türe, ırka, genetiğe ve kişiye bağlı olarak değişir.
- Bu sistemde lenfositler oldukça önemli fonksiyona sahiptir. Lenfositler T- (hücre sel), B- (humoral) hücrelerinden oluşur.
- T- hücreler **yardımcı, baskılayıcı ve sitotoksik** olarak alt gruba ayrılır.
- Hücre sel aracılı cevaplar immün hücrelerin, özellikle de T-lenfositlerin, proliferasyonu ve farklılaşmasıyla yönlendirilir. Humoral cevaplar ise B-lenfositlerin farklılaşması yoluyla antikörlerin (IgE, IgA, IgG ve IgM) üretimi şeklinde gerçekleşir

Antijen (İmmunojen)

- Vücuda girdiğinde immun cevap oluşturan, antikor ve hücre yüzey molekülleri ile birleşme özelliği gösteren, vücuda yabancı protein, karbonhidrat, lipid, nükleik asit yapısındaki maddelerdir.
- Antijenler **antikor veya immunglobulin** adı verilen reseptörler tarafından tanınır. Bakteri, mantar, virüs, protozoa, parazitler, polen, böcek zehiri ve transplante organlar da antijenik karakter gösterir.
- Antijenlerin üzerinde kendilerine spesifik antikorlarla birleşmelerini sağlayan ve **epitop** adı verilen kısımlar bulunur. Bir tek antijen **birkaç epitop** içerebilmektedir.
- **Hapten** olarak adlandırılan ve küçük molekülü ağırlıklı maddeler (**<10.000 Dalton**) ancak büyük yapıli proteinlerle birleştikten sonra antijen özelliği gösterebilir. Penisilin (molekül kütlesi yaklaşık 350 Dalton) kendi başına bir immün cevap oluşturmazken, vücut proteinleriyle birleşerek daha büyük yapılara dönüşür.
- Bazı hastalık hallerinde vücut kendi antijenlerine (otoantijen) immun cevap geliştirerek **otoimmün** hastalıklar ortaya çıkar.

Aktif ve Pasif Bağışıklık

- Organizma spesifik bir antijenle karşılaştığında antikor salınımıyla başlayan bağışıklıktır
- Pasif bağışıklık ise bir kaynaktan diğer kaynağa antikorların transferi yoluyla olan bağışıklıktır.

Hayvanlarda immün sistem

Memelilerde immün sistem

- Bitkiler ve hayvanlar (insektler dahil) doğuştan, mikropla ilgili moleküler kalıbı (microbe-associated molecular patterns-MAMPs) tanıyan bir bağışıklık sistemine sahiptir. İnsekt ve hayvanlarda MAMP'ların bir alt kümesi, böceklerde Toll reseptörler, omurgalılarda Toll benzeri reseptörler (TLRs) olarak adlandırılan “Kalıp Tanıma Reseptörleri” (pattern-recognition receptors-PRRs) tarafından doğrudan veya dolaylı olarak tanınır.

Balıklarda immün sistem

- balıklar poikiloterm (vücut ısıları ortam ısısına göre değişen) canlılardır ve immün sistemleri çevresel koşullara bağlıdır. Ancak, omurgalılarda olduğu gibi balıklarda da hücresel ve humoral bağışıklık tepkimeleri ve savunmada görev alan bazı organlar bulunur. Glomerüler olmayan birincil böbrek, homopoietik fonksiyonları üstlenir. Teloastlarda (Kemikli balıklar) operküler boşluğun yanında yer alan timus diğer bir lenfoid organdır. Teloastlarda aktif sitokinler gösterilmiştir

Kanatlılarda immun sistem

- Bursa Fabricius, kanatlılarda primer lenfoid organ olup, B lenfositlerinin farklılaşması ve olgunlaşmasından sorumludur. Kanatlılarda 3 grup immunglobulin (IgM, IgY-IgG ve IgA) bulunur. Kanatlılarda komplement sistemi de vardır. Komplement aktivitesi fagositoz, inflamatuvar cevapların uyarılması, B ve T hücre cevaplarının artırılması ve hedef hücrelerin doğrudan öldürülme yeteneğinin artması (sitoliz) olaylarını kapsar.

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR

- **İmmunomodölatörler:** İmmun sistemin tepkime basamakları çeşitli ilaçlar ve ksenobiyotikler tarafından yönlendirilebilmektedir. Bu yönlendirme etkinliğinin artışı şeklinde olabildiği gibi, baskılanması şeklinde de olmaktadır. Özellikle lenfositlerin çoğalması, farklılaşması ve olgunlaşması aşamaları immunomodölatörlere en duyarlı olan basamaklardır. Kansere tedavisinde kullanılan antineoplastik ilaçların bir kısmı bu basamakları etkilediğinden bu grup içerisinde değerlendirilir.
- Özellikle son yıllarda beşeri ve veteriner hekimlikte kanser, otoimmün hastalıklar ve organ nakillerinde immunomodölatörler kullanılırlar. Ancak, bağışıklık sistemi üzerindeki etkinlikleri doza, bireye, türe, kullanım yolu, şekli gibi pek çok faktöre göre oldukça değişkenlik gösterdiğinden kullanımları sınırlı düzeyde kalır.

İmunomodulatörlerin Sınıflandırılması

- İmmunomodulatör genel olarak;biyolojik ürünler ve kimyasal ürünler olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmakla birlikte bu sınıflandırma daha geniş bir şekilde de yapılabilmektedir.
- a-Fizyolojik ürünler
- b-Mikroorganizmalar
- c-Mikrobiale orijinli ürünler
- d-Mikrobiyal orijinli olmayan biyolojik ürünler
- e-Sentetik bileşikler

- **İmmunomodölatörlerin Etki Mekanizması:** Bu immünomodölatörler etkilerini ya doğrudan doğruya ya da dolaylı yoldan immünolojik olarak aktif hücrelerde intrasellüler siklik nükleotid düzeylerini değiştirerek göstermektedirler. Son araştırmalarda fizyolojik ve sentetik immünomodölatörlerin etkilerini lenfosit membran reseptörleri üzerine etki ederek oluşturdukları belirtilmektedir. Bu da hücre içi siklik adenozin monofosfat(cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeylerinde değişikliklere neden olmaktadır; cAMP'yi artırarak etki edenler immünosupresif, cGMP'yi artırarak etki edenler ise immünostimölatör etki oluştururlar. Çoğu immünomodölatörlerin hedef hücrelerdeki etkilerinin cAMP:cGMP oranıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir

İmmünodepresantlar

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

Azotioprin(Imurek): Pürin antimetaboliti olan sitotoksik bir ilaçtır. Beşeri hekimlikte immünodepresant olarak sık kullanılır. Veteriner hekimlikte ise bununla ilgili yapılmış denemeler vardır;

- Köpeklerde operasyon öncesi azotioprin 2.5 mg/kg/gün dozunda prednizolonla birlikte kombine halde 7 gün boyunca uygulandığında karaciğer enzim aktivitesindeki artışın yüksek olduğu tesbit edilmiştir.

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

Carregeenan(CGN): Carregeenan, timusa bağlı antijenlere immun cevapları suprese etmektedir. Bu etkisini muhtemelen prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterir. Ancak, lipopolisakkaridler, polivinil pirolidin, B.abortus gibi timusa bağımsız antijenler CGN'den etkilenmez .

FK-506: Yeni bir immünosupresif maddedir. İnsülin sentezi üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmadđından diabetli otoimmun hastalarda kullanılmaktadır.

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

İmmunostimülantlar

Levamisol: Veteriner hekimlikte bir antelmentik olarak çok iyi bilinen levamisol başlangıçta sadece immun sistemin hücresel aracılı bölümünü uyardığı tahmin edilirken bugün aynı zamanda T-hücreleri aracılığıyla sekonder olarak IgG antikor cevabını da artırdığı ve gecikmiş duyarlılığa neden olduğu kaydedilmiştir. Levamisol immünostimülatör etkisini primer hücresel immun cevabı artırarak göstermesinin yanısıra, T-lenfositlerde DNA sentezini artırarak dolayısıyla mitojenlere proliferatif cevapları güçlendirerek de göstermektedir. Bu etkilerinden dolayı veteriner hekimlikte doğumuna iki hafta kalmış olan gebe ineklerde yapılan levamisol uygulamalarıyla doğan yavrularda ölüm oranının azaldığı, canlı ağırlık kazancında artış olduğu, hayvanlarda mastitis oranında düşme görüldüğü kaydedilmiştir. Levamisol bu etkilerini antelmentik dozun (7.5 mg/kg) altındaki miktarlarda (2-2.5 mg/kg) haftada bir kez olmak üzere 5-6 kez veya ardışık 2-3 gün uygulamayla göstermektedir. Levamisol ayrıca romatoid artrit, sistemik lupus eritematosuz, viral hastalıklar, kronik stafilokok infeksiyonları gibi çeşitli hastalıklarda etkili bulunmuştur. Viral ve bakteriyel antijenlere (IBR, BHV, B.abortus S.19, Clostridial aşılar gibi) immun cevabı değiştirebilmektedir. En önemli yan etkisi, parazitlerde ilaca karşı bir direnç ve hayvanlarda granülositopenidir.

- **Avridin (20961):** Bir lipoidal amin olan avridin interferon üretimini aktive eder. E.coli ve P.multocida üzerinde bakterisidal etkili olduğu yapılan araştırmalarda gözlenmiştir. Bu etkisini 2.5 mg/kg dozlarda gösterir. Yüksek dozlarda (10 mg/kg) bu etkisi azalmaktadır. Avridin, deksametazonun (0.04 mg/kg) immunosupresif etkisini geri çevirir. Avridin tedavisi akut inflamasyona cevabı ve geçici ateş oluşturur.
- **Maleik Anhidr-Divinil Eter (MVE):** Maleik anhidr-divinil eter bir kopolimerdir. Hayvanlarda immü-noregülatör kapasitesi vardır. Bu bileşik ve benzer polimerleri T-, B-, makrofaj ve NK hücre fonksiyonunu regüle ederek antitümör aktivitesi gösterir. Ayrıca interferon üretimine etki ederek antiviral etkinlik de gösterirler. Viral aşılarda ve tümör hücrelerinde adjuvant olarak etki eder.

- **Tiyabendazol (TBZ):** Tiyabendazol evcil hayvanlarda genel olarak antelmentik amaçla kullanılmaktadır. Bunun yanısıra düşük dozlarda immun cevabı da değiştirir.Yüksek dozlarda (50-100 mg/kg) etkili değildir. Ardışık 5 günde 20 mg/kg /gün dozunda oral yoldan buzağılara verildiğinde B.abortus aşıasına karşı antikor titrelerinde bir azalma belirlenmiştir. Tiyabendazol'ün glukokortikoidle tedavi edilen immunosüpresif hayvanlarda 2-20 mg/kg gibi düşük dozlarda etkili olması bunun stresli hayvanlarda da kullanılabileceği fikrini vermiştir. Çünkü, stres anlarında plazma kortizol düzeyinde bir artma söz konusudur. Bu da lenfosit ve nötrofil fonksiyonunda bozulmaya neden olur.
- **İsoprinosin (ISO):** İsoiprinosin sentetik immunomodülatör maddedir. Antiviral etkinliği bulunan isoprinosin, virusların DNA ve RNA replikasyonunu inhibe eder. Hücresel aracılı immüniteyi artırarak mitojen ve antijenlere T- hücre proliferatif cevapları oluşturur

- **Mycobacterial fraksiyon (BCG)** :Bu konuda önemli bir yer tutan BCG, canlı M.bovis'in attenue edilmiş suşundan hazırlanmıştır. Tüberküloza karşı rezistans oluşturma ve çeşitli antijenlere immun cevabı değiştirme(adjuvant) etkisi vardır. Humoral ve hücre sel aracılı immüniteyi aktive eder. Hayvan modellerinde BCG tedavisi ile tümöre karşı direncin arttığı gösterilmiştir. Skarifikasyon veya lokal injeksiyonlar ile melanoma, akut lenfositik leukomada başarı elde edilmiştir. BCG'de preparasyon tipi ve tedavi süresi tedavinin sonucu yönünden önemlidir. Bu BCG'nin makrofaj üzerindeki aktivitesini değiştirir. Genellikle de tedavi bir antiblastik kemoterapi ile bir arada yapılır.

- **Vitaminler ve Mineraller:** Hayvan ve insanlarda vitamin ve minerallerden yoksun beslenme immun sistemde belirgin bozukluklara neden olur. Bu bakımdan en önemli vitaminler Vit.A, E ve C'dir. Vitamin A yetersizliği enfeksiyona duyarlılık oranı ve enfeksiyonun kalış süresi gibi faktörleri etkilemektedir. Vitamin A yetersizliğinde kanatlılarda lenfoid doku belirgin şekilde etkilenmektedir.
- İnsan ve hayvanların beslenmesinde esansiyel olan vitamin E ve selenyum ise biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadırlar. Vitamin E yağda eriyen güçlü bir antioksidandır. Selenyum ise eritrosit bütünlüğünün sağlanmasında rolü olan glutasyon peroksidazın aktivitesi için gereklidir. Glutasyon peroksidazın görevi, hidrojen peroksit ve lipid hidroksidleri azaltmaktır. Keza vitamin E ve selenyumun farelerin diyetlerine katılmasıyla enfeksiyonlara dirençde bir artma kaydedilmiştir. Vitamin E ve selenyum eksikliğinde mitojenik uyarıya lenfosit cevabı, NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesi, antikora bağlı hücre sitotoksitesi azalmaktadır. Ekstrasellüler askorbat (Vit.C) leukosit membranlarını oksidatif hasardan koruyarak immünostimulan etki yapar. Vitamin C'nin dimetilamin ve aminopirin gibi sekonder aminlerden in vivo nitrolanmayla oluşan nitrozaminlerin kanserojen etkilerine karşı koruyucu olduğu iddia edilmektedir. Eksiklikleri diğer vitaminlerde olduğu gibi immun sistemi olumsuz etkiler.

- **İmmunomodulatorlerin Kullanımlarını Sınırlandıran Faktörler**

Çoğu immunomodulatorlerin tasadüfen keşfedilmeleri ve aşağıda sıralanan durumlardan dolayı kullanımları sınırlıdır.

- 1- İmmunomodulator etki her hücre tipine spesifik değildir.
- 2- Uygun olmayan dozlar arzu edilmeyen sonuçlar doğurabilir.
- 3- Hedef hücrenin büyüme siklusu ile immünomodulator etkinin çeşitliliğinden dolayı ilaç alınma zamanı kritiktir.
- 4- İstenmeyen etkiler yaygındır.
- 5- İmmünomodulatorlere cevapta bireysel farklar önemlidir.
- 6- Oto-immun hastalıklarda veya immun yetmezliklerin sağaltımında olayın şiddetlenme riski söz konusu olabilir.
- 7- Bazı immünomodulatorlerin uzun süreli etkileri henüz yeterince bilinmemektedir