

**AMPROLYUMUN TAVŞANLARDA İMMUN SİSTEMİN
BAZI PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ****Ender YARSAN¹****Selma YAZAR¹****İsmail KUTLU²****Hakan SALTAŞ³****ÖZET**

Amprolyum veteriner hekimlikte koksidiyozun önlenmesi amacıyla yaygın şekilde kullanılan bir ilaçtır. Bu çalışmada ilacın immün sistem üzerine olası etkileri araştırıldı. Çalışma tavşanlarda gerçekleştirildi. Deneysel çalışmalar için 4 grup oluşturuldu. Grup 1 kontrol olarak tutuldu, Grup 2'ye 10 mg/kg, Grup 3'e 50 mg/kg ve Grup 4'e 100 mg/kg dozunda amprolyum ağız yoluyla verildi. Primer ve sekonder immün yanıt dönemlerinde alınan kan örneklerinde antikor titreleri (IgG ve IgM) belirlendi. Aynı zamanda yine bu dönemlerde ilacın kan parametrelerine yönelik etkileri de tespit edildi. Bu amaçla kanda, alyuvar, akyuvar, lenfosit, nötrofil, hemoglobin, eozinofil ve hematokrit seviyeleri ölçüldü.

Çalışma sonunda, amprolyumun antikor titrelerinde ilımlı bir azalmaya neden olduğu; ancak bunun istatistik olarak önemli olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Amprolyum, tavşan, immün cevap

**EFFECTS OF AMPROLIUM ON THE SOME PARAMETERS
OF IMMUN SYSTEM IN RABBITS****SUMMARY**

Amprolium is a drug that is widely used in veterinary medicine for prevention of coccidiosis. In this study, probably effects of the drug on immune system were investigated. The study was performed on rabbits. Four groups were made for experimental studies. Group 1 was kept as control whereas amprolium was administered peroral to Group 2, Group 3 and Group 4 at 10 mg/kg, 50 mg/kg and 100 mg/kg respectively. Antibody titers (IgG and IgM) were determined in blood samples collected in primary and secondary periods for immune response. In these periods, effects of the drug on blood parameters were determined. Red blood cells, white blood cells, lymphocytes, neutrophil, hemoglobin, eosinophil and haematocrite levels in blood were also measured for this aim.

Results show that amprolium caused slightly decreases in the antibody titers unless statistical significance.

Key words: Amprolium, rabbit, immune response

GİRİŞ

Amprolyum, hidroklorür tuzu şeklinde bulunan; beyaz, hafif nem çekici, suda serbestçe çözünen asidik bir tozdur. İlaç yapısal olarak tiamine (Vitamin B1) benzer ve bu maddenin yarışmalı antagonistidir. Veteriner hekimlikte

koksidiyoz olaylarının sağaltımında yaygın şekilde kullanılır. Koksidiyoz, protozoonların tavşanlarda karaciğer, kazlarda böbrek tubülleri; sığır, koyun, keçi, köpek, kedi, tavşan ve kanatlılarda bağırsak epitel hücrelerine girmesi

¹A.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

²Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Ankara-TÜRKİYE

³SSK Ankara Eğitim Hastanesi Biyokimya Bölümü, Ankara-TÜRKİYE

Geliş tarihi: 11.10.2002 Kabul ediliş tarihi: 27.03.2003

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Ender YARSAN, A.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

ve tahrip etmesiyle seyreden bir hastalıktır. Bu şekilde hastalık oluşturan etkenler *Eimeria* ve *Isoospora* soyundaki parazitlerdir. Koksidiyozun önlenmesi amacıyla farklı gruptan çok sayıda ilaç kullanılır; bunlar sülfonamidler, dinitrobileşikler, nitrofuranlar, kinolonlar, pridinler, iyonoforlar, triazintrionlar ve amprolyumun da içinde yer aldığı primidinlerdir (1- 4).

Amprolyum başlıca *E.tenella* ve *E.acervuli* -na'ya karşı etkinlik gösterir ve etkisi özellikle hastalığın erken dönemlerindedir. Tek başına ya da etopabat ve sülfonamidler ile birlikte kombine halde kullanılır (5-8). Koksidiyoz olaylarının önlenmesine yönelik kullanılan ilaçlar için önemli bir özellik konakçının bağışıklık sistemine yönelik olumsuz etkilerinin olmamasıdır (3,7). Bu düşünceden hareketle koksidiyoz sağaltımında yaygın olarak kullanılan amprolyumun immün sisteme yönelik etkileri tavşan modelinde primer ve sekonder dönemlerde incelendi. Bu değerlendirmeye antikor titrelerinin IgG ve IgM tespiti ve kan tablosuna ilişkin bazı parametrelerin belirlenmesiyle yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma ortalama 2-2.5 kg ağırlığındaki Yeni Zelandalı ırkı tavşanlarda gerçekleştirildi. Tavşanlar her birinde 5 adet olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Tavşanlar 7 gün karantinede tutuldu. Kulak arterinden kan alınarak (1cc) *Brucella abortus* antijeni ile titre çalışıldı. Titreleri 0 çıkan tavşanlar çalışmaya alındı. Randominazasyon yapılarak kafeslere tek olacak şekilde yerleştirildi. Su, yem ve yeşillik verilerek beslendi. Çalışmanın başlangıcında bütün gruplara *Brucella abortus* 99 suşundan hazırlanan antijen (birinci antijen) 2×10^9 yoğunluğunda olacak şekilde verildi (damar içi yolla 0.5 cc) ve bu uygulamadan 1 gün sonra kontrol grubu (Grup 1) dışındakilere amprolyum uygulamasına başlandı. Birinci grup kontrol olarak tutuldu (sadece *Brucella abortus* 99 antijeni verilen grup); ikinci, üçüncü ve dördüncü gruplara ise sırasıyla 10 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozda olacak şekilde amprolyum 7 gün süreyle uygulandı. İlaç hayvanlara suya katılarak, ağız yoluyla verildi. İlaç uygulaması tamamlandıktan bir gün sonra dolayısıyla birinci antijenin verilmesinden 8 gün sonra bütün gruplardan kan alınarak antikor titreleri belirlendi (primer immün cevap). İkinci antijen uygulaması da ilk antijen verilmesinden 9 gün sonra yine

2×10^9 yoğunluğunda aynı antijenin 1cc miktarında damar içi uygulamasıyla yapıldı. İkinci antijen verilmesinden bir gün sonra ikinci, üçüncü ve dördüncü gruplara ilk uygulamada olduğu şekilde yedi gün süreyle amprolyum verildi. İlaç uygulaması tamamlandıktan bir gün sonra yine bütün gruplardan kan alınarak sekonder immün cevap çalışıldı. Kan doğrudan kalpten alındı. Primer ve sekonder immün yanıtın değerlendirilmesinde belirlenen günlerde kan alınır antikor titreleri *Brucella* Aglutinasyon Wright tekniği ile ölçüldü (8,9). Çalışmada antikor titreleri IgG ve IgM seviyeleri ile değerlendirildi. Bu amaçla örnekler 2-merkaptetanole ile muamele edildi. IgG'ler üzerine etkisiz olmasına rağmen IgM'leri parçalayan bu kimyasal ile söz konusu antikorların ayrı ayrı belirlenmesi yoluna gidildi (10). Primer ve sekonder dönemlerde alınan kan örneklerinde amprolyumun kan tablosu üzerine olası etkileri de çalışıldı. Bu amaçla akyuvar, nötrofil, lenfosit, eozinofil, alyuvar, hemoglobin ve hematokrit değerleri otoanalizator ile ölçüldü (sysmex se-9000, hemocounter) ve çalışma kapsamında değerlendirildi.

İstatistik Hesaplamalar: Gruplardaki ortalama, standart sapma, en alt ve en üst değerler ve gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Duncan's testleri ile belirlendi.

BULGULAR

Çalışmada amprolyumun immün sistem üzerine primer ve sekonder dönemdeki etkileri, *Brucella* Aglutinasyon Wright tekniği ile antikor titrelerinin belirlenmesi şeklinde yapıldı. Hümorale immün cevabın göstergesi niteliğindeki bu bulgular Tablo 1'de verildi. Antikor titreleri IgG ve IgM'lerin belirlenmesiyle yapıldı. Bu amaçla 2-merkaptetanole kullanıldı ve sonuçlar 2-merkaptetanole dayanıklı ya da duyarlı olanlar şeklinde ifade edildi (2-MEs ve 2-MEr).

Tablo 1 incelendiğinde, gerek primer ve gerekse sekonder immün yanıt döneminde ilacın artan dozuna bağlı olarak antikor titrelerinde ılımlı bir baskılanmanın olduğu görülecektir. Bu baskılanma hem IgG ve hem de IgM titreleri için söz konusudur.

Bununla birlikte yine çalışma kapsamında amprolyumun artan dozlarının kan tablosundaki çeşitli parametrelere etkileri de değerlendirildi. Bu amaçla primer ve sekonder dönemlerde alınan kan örneklerinde akyuvar, alyuvar, nötrofil,

Tablo 1: Farklı dozlarda amprolyumun tavşanlarda primer ve sekonder dönemlerdeki antikor titreri

Gruplar	Primer		Sekonder	
	2-MES	2-MER	2-MES	2-MER
Grup 1 (Kontrol)	1/1280	1/160	1/320	1/10240
	1/640	1/320	1/80	1/5120
	1/320	1/160	1/40	1/2560
	1/160	1/80	1/20	1/1280
	1/80	1/40	1/10	1/640
	1024.0±350.52	256.0±87.63	288.0±230.47	6400.0±3840.0
Grup 2 (10 mg/kg)	1/640	1/160	1/160	1/5120
	1/320	1/80	1/80	1/2560
	1/160	1/40	1/40	1/1280
	1/80	1/20	1/20	1/640
	1/40	1/10	1/10	1/320
	768.0±286.21	160.0±97.97	112.0±43.81	4608.0±1144.86
Grup 3 (50 mg/kg)	1/320	1/40	1/80	1/2560
	1/160	1/20	1/40	1/1280
	1/80	1/10	1/20	1/640
	1/40	1/5	1/10	1/320
	1/20	1/2	1/5	1/160
	576.0±143.10	72.0±17.88	112.0±43.81	3584.0±1402.16
Grup 4 (100 mg/kg)	1/320	1/20	1/40	1/1280
	1/160	1/10	1/20	1/640
	1/80	1/5	1/10	1/320
	1/40	1/2	1/5	1/160
	1/20	1/1	1/2	1/80
	533.33±165.24	56.66±26.58	53.33±20.65	3200.0±1567.67

lenfosit, eozinofil, hemoglobin ve hematokrit değerleri ölçüldü. Elde edilen veriler incelendiğinde primer dönemde amprolyumun artan dozuna bağlı olarak; eozinofil ve hematokrit seviyesinde azalma buna karşın akyuvar, nötrofil, lenfosit ve hemoglobin düzeylerinde artış görülmüştür. Aynı şekilde sekonder dönemde ise primer dönemden farklı olarak hematokrit düzeylerinde de artış kaydedilmiştir. Kan tablosuna ilişkin veriler primer dönem için Tablo 2'de ve sekonder dönem için de Tablo 3'de verilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Amprolyum koksidiyoz olaylarının sağaltımı ve önlenmesinde yaygın şekilde kullanılan bir ilaçtır. Yeme 60 ppm miktarda katılıp verildiğinde *E.tenella*, *E.acervulina* ve kısmen *E.necatrix*'e karşı etkili biçimde kullanılabilir. Buna karşın *E.maxima*, *E.mivati* ve *E.brunetti*'ye etkisi daha zayıftır. İlaç tiamin antagonisti olarak etkinlik gösterir ve etkisi özellikle 1. nesil şizontlar üzerinedir ve bu şekilde merozoitlerin gelişmesini

Tablo 2: Farklı dozlarda amprolyum uygulanan tavşanlarda primer dönemdeki bazı kan parametreleri

Gruplar	Akyuvar (x10 ⁶ / µl)	Nötrofil (%)	Lenfosit (%)	Eozinofil (%)	Alyuvar (X10 ³ /µl)	Hemoglobin (g/dl)	Hematokrit (%)
Grup 1 (Kontrol)	0.09±0.003 (0.09-0.10)	11.05±5.65 (5.4-16.7)	4.70±3.6 (1.10-8.30)	84.25±9.25 (75.0-93.5)	0.10±0.04 (0.01-0.19)	1.55±0.40 (0.60-2.5)	0.53±0.16 (0.20-0.70)
Grup 2 (10 mg/kg)	0.23±0.09 (0.10-0.57)	28.16±4.96 (18.8-35.7)	16.06±6.45 (7.10-28.6)	46.73±11.73 (28.6-68.7)	0.09±0.03 (0.03-0.24)	1.70±0.50 (0.70-2.20)	0.32±0.09 (0.20-0.60)
Grup 3 (50 mg/kg)	0.21±0.11 (0.10-0.54)	32.15±17.85 (14.3-50.0)	53.55±3.55 (50.0-57.10)	35.40±6.80 (28.6-42.2)	0.20±0.16 (0.03-0.7)	2.17±0.36 (1.50-3.20)	0.20±0.0 (0.20-0.20)
Grup 4 (100 mg/kg)	0.30±0.13 (0.10-0.80)	34.83±9.47 (17.40-50.0)	56.55±8.65 (47.9-65.2)	28.8±7.48 (17.2-42.9)	0.4±0.01 (0.01-0.08)	2.65±0.42 (1.90-3.80)	0.26±0.08 (0.10-0.40)

Tablo 3: Farklı dozlarda amprolyum uygulanan tavşanlarda sekonder dönemdeki bazı kan parametreleri

Gruplar	Akyuvar (x10 ⁶ /µl)	Nötrofil (%)	Lenfosit (%)	Eozinofil (%)	Alyuvar (X10 ³ /µl)	Hemoglobin (g/dl)	Hematokrit (%)
Grup 1 (Kontrol)	0.10±0 (0.10-0.10)	17.80±7.49 (12.50-23.10)	21.65±12.94 (12.50-30.80)	49.02±20.50 (25.0-75.0)	0.01±0.0 (0.01-0.01)	0.47±0.09 (0.40-0.60)	0.46±0.25 (0.20-0.70)
Grup 2 (10 mg/kg)	0.20±0.10 (0.10-0.30)	41.50±11.59 (33.30-49.70)	30.13±13.44 (21.20-45.60)	40.50±33.65 (16.70-64.3)	0.73±0.81 (0.16-1.89)	1.02±0.45 (0.50-1.50)	1.70±1.55 (0.80-3.50)
Grup 3 (50 mg/kg)	0.30±0.13 (0.18-0.44)	51.15±33.72 (27.30-75.0)	30.30±4.24 (27.30-33.30)	31.05±20.29 (16.70-45.4)	0.17±0.28 (0.01-0.60)	1.34±1.57 (0.40-4.10)	0.90±1.53 (0.10-3.20)
Grup 4 (100 mg/kg)	0.36±0.26 (0.11-0.80)	63.85±16.19 (52.40-75.30)	39.85±14.63 (29.50-50.20)	18.83±3.17 (16.30-22.4)	0.91±0.81 (0.12-1.87)	2.47±1.72 (0.90-4.30)	4.78±4.59 (0.4-10.60)

engeller. İlaç parazitlerde olduğu üzere, konakçıdan da tiaminin etkisini tersine çevirebilir, bu durum özellikle yemdeki ilaç miktarı yüksek seviyelere (500 ppm'in üzerine) çıktığında görülür. İlaç sağaltım dozlarında yem tüketimi, ağırlık kazancı ve döl verimi üzerine istenmeyen etkiler oluşturmaz (5,11-13). Amprolyumun immün sistem üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar son derece sınırlıdır. Gerçekten de bu konudaki çalışmalar özellikle kanatlılarda ilacın yemle verilmesine bağlı oluşabilecek cevabı değerlendirmek şeklinde olmuştur (14,15).

Bağışıklık sistemi, infeksiyonlara, vücuda yabancı maddelere ve neoplastik hücrelere karşı organizmayı koruyan en önemli sistemdir. Bu sistem üzerinde başta çevresel kirleticiler olmak üzere sağaltım amacıyla kullanılan çok sayıda maddenin de farklı etkileri söz konusudur. İmmün sistem üzerinde toksik etki gösteren maddeler 2 grupta toplanır; farmasötik ilaçlar (antibakteriyel, anestezi, yangı önleyiciler vb) ve immunotoksik maddeler (metaller, pestisitler, yem katkıları vb) (16,17).

Bağışıklık sistemi üzerine bu olası toksik etkilere karşı canlı organizmada farklı savunma sistemleriyle cevap oluşturur. Bunlar kazanılmış ve özel bağışıklık mekanizmalarıdır. Özellikle antijenik nitelikteki uyarıcılara karşı organizmada hümmoral ve hücrel immün yanıt şekillenir. Hümmoral immün yanıt kan ve doku sıvılarındaki antikorların oluşturduğu sıvısal bağışıklıktır. Hücrel immün yanıt ise T lenfosit aracılığıyla değerlendirilir (18,19).

Yine bağışıklık sistemi kapsamında olacak şekilde antijenik nitelikteki maddenin ilk kez verilmesi sonucunda primer immün reaksiyonlar ortaya çıkar ve bu dönem de IgM'ler daha yoğun lokalize olur. Buna karşın antijenik maddenin ikinci kez verilmesiyle sekonder immün yanıt şekillenir ve bu dönemde de IgG'ler daha fazla etkinlik gösterir. Sekonder dönemde oluşan antikor miktarları primer cevaba göre 10-100 kat daha fazladır ve bu oran yıllarca sürebilir (17-19).

Sağaltımda ve hastalıkların önlenmesinde kullanılan ilaçların ve diğer kimyasal maddelerin immün sistem üzerine etkilerinin incelenmesi ve bilinmesi, rasyonel ve ekonomik bir sağaltım için önemli bir husustur (2,13). İmmün sistem üzerine ilaçların etkileriyle ilgili çalışmalar genellikle antibiyotiklerle sınırlı kalmıştır. Hümmoral ve

hücrel temele dayanan çalışmaların yapıldığı araştırmalarda özellikle tetrasiklin, penisilin, aminoglikozid ve sefalosporin grubu antibiyotiklerin etkileri incelenmiştir. Antiprotozoer ilaçlardan ise daha çok iyonofor antibiyotikler (maduramisin, monensin gibi) çalışılmıştır (14, 15, 17, 20).

Akar ve ark. (7) tarafından yapılan çalışmada büyümekte olan civcivlerin immün sistemleri üzerine maduramisinin etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonunda IgM ve IgG seviyelerinde Bursa Fabricius ve timus ağırlıklarında önemli değişikliklerin olmadığı ve bu şekliyle de maduramisinin büyümekte olan piliçlerin immün sistemi üzerine olumsuz bir etkisinin olamayacağı sonucuna varılmıştır.

Ruff ve Chute (21) tarafından yapılan çalışmada koksidiyozisin kontrolü amacıyla sürekli ya da kısıtlı yemleme ile ilaç uygulaması (amprolyum, klopidal, monensin) ve bunun immünite üzerine etkisi değerlendirilmiş; sonuçta özellikle kısıtlı beslemenin immünite ile ilişkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Boiadzhieva ve ark. (22) tarafından yapılan çalışmada da Newcastle hastalığına karşı aşılardan tavuklarda antikoksidial ilaçların immün sisteme yönelik etkileri araştırılmıştır. Amprolyum ve monensinin çalıştığı araştırmada, amprolyumun bu yönde bir etkisi belirlenemezken, monensinin immün cevap üzerinde daha güçlü etkisinin olduğu tespit edilmiştir.

Mc Dougald ve Mc Quiston (23) tarafından yapılan çalışmada ise amprolyum, monensin ve polystat'ın hindilerde antikoksidial etkinliği ve bağışıklık sistemine etkileri incelenmiştir. Çalışma sonunda söz konusu ilaçların koksidiya enfeksiyonuna karşı hindilerde koruyucu etki oluşturduğu belirlenmiş, bununla birlikte enfeksiyonun etkisiyle şekillenen kazanılmış bağışıklığın da hastalıklara karşı dirençte etkili olduğu tespit edilmiştir.

Karlsson (24) ise yaptığı çalışmada antikoksidial ilaçların koksidiyozise karşı immün cevap gelişmesindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonunda monensin (121 ppm), salinomisin (80 ppm), lasalosidin (75 ppm) güçlü; monensin (100 ppm), dekokuinat (30 ppm), klopidol (125 ppm) ve narasinin (80 ppm) orta dereceli; arprinocid (70 ppm), nikarbazin (125 ppm) ve amprolyum (125 ppm+ethopabat 4 ppm) ilımlı derecede baskılayıcı etki oluşturmuştur.

Buna karşın robenidin (33 ppm), zoalene (125 ppm) ve aklomid (250 ppm) etkisiz olarak bulunmuştur.

Bu çalışma sonunda elde edilen veriler literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında aralarında uyumluluk olduğu görülecektir. Amprolyumun immün sisteme yönelik etkilerinin primer ve sekonder olarak değerlendirildiği çalışmada doza bağlı olarak antikor titirelerinin IgG ve IgM seviyelerinin baskılandığı tespit edilmiştir; ancak bu azalmalar istatistikî olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde kan tablosuna yönelik

parametrelerde de amprolyumun artan dozlarına bağlı olacak şekilde ve istatistikî olarak önemli olmayan oranlarda değişiklikler kaydedilmiştir. Amprolyum başta kanatlılar olmak üzere, diğer hayvan türlerinde de koksidioz olaylarının önlenmesinde yaygın şekilde kullanılan bir ilaçtır. Sonuç olarak elde edilen ve immün sisteme yönelik etkilerinin önemsiz olmasıyla açıklanan bulgular; söz konusu ilacın koksidioz sağaltımında geniş ölçüde kullanılması ve etkili olmasının gerekçesini de ortaya çıkaracak niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Kaya S, Yarsan E. İyonofor antibiyotiklerin farmakoloji ve toksikolojisi. Türk Veteriner Hekimliği Dergisi 1999; 12 (3): 56-61.
2. Şanlı Y. Veteriner farmakoloji ve kemoterapötik ilaçlar. A.Ü.Veteriner Fakültesi Yayınları 1998; No: 4/2. Ankara.
3. Vertommer MH. Strategies for coccidiosis control. Poultry International 1994; 33 (13): 42-52.
4. Yarsan E, Şahindokuyucu F. Tavuklarda koksidioz ve sağaltımı. Türk Veteriner Hekimleri Birliği Dergisi. 2002. (Basımda).
5. Booth NH, Mc Donald LE. Veterinary pharmacology and therapeutics. 6th ed. Iowa State University Press, Ames. 1988.
6. Brander GC, Pugh DM, Bywater RJ. Veterinary applied pharmacology and therapeutics. Fourth Edition. Bialliere Tindall, London. 1982.
7. Akar F, Filazi A, Kurtdede N, Bağcı C, Yarsan E. Büyümekte olan piliçlerin immün sistemi üzerine maduramisinin etkisi. Türk Veteriner Hekimliği Dergisi 1994; 6 (4): 21-4.
8. Bakker FJ. Progress in Medical Laboratory Technique. Butterworths, London.1962.
9. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Barış Yayınları. 1992; 1. Baskı, İzmir.
10. Pike RM, Chondcer CH. Effect of stroge on the ability of 2-mercaptoethanol to inactivate Ig M antibody. Infect Immun. 1972; 5: 416.
11. Fraser CM, Bergeron JA, Mays A, Diello, SE. The Merck veterinary manual. Merck and Colnc. Rahway NJ. USA. 1991
12. Kaya S, Pirinççi İ. Protozoonları etkileyen ilaçlar. In: Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A (Ed). Veteriner Uygulamalı Farmakoloji. Ankara; Medisan Yayın Serisi: 42. 2000.
13. Şanlı Y. Veteriner klinik farmakoloji ve ilaçla sağaltım ilkeleri. Ankara; Özkan Matbaacılık Ltd. Şti. 1999.
14. Mc Dougald LR. Efficacy and compatibility of amprolium and carbarson against coccidiosis and blackhead in turkeys. Poult Sci. 1979; 58 (1): 76-80.
15. Sherkov Sh Study of the interrelationships of amprolim-thiamine, coccidia and coccidiosis in chicks. Vet Med Nauiki 1977; 14 (2): 37-44.
16. Baydan E. İmmunotoksikoloji. In: Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A. eds. Veteriner Hekimliğinde Toksikoloji. Ankara; Medisan Yayın Serisi: 35. 1998.
17. Kutlu İ. Artan dozlardaki oksitetrasiklinin tavşanlarda immün sistemin çeşitli parametreleri üzerine etkileri. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, Ankara. 1996.
18. Gülmezoğlu E, Ergüven S. İmmunoloji. Ankara; Feryal Matbası. 1994.
19. Özkal Y. Temel immünoloji. 1. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti. 1994.
20. Durupınar B. Bazı ilaçların immün yanıt üzerine etkileri. Mikrobiyoloji Bült 1987; 21: 117-30.
21. Ruff MD, Chute MB. Relationship of restricted feeding and medication to coccidiosis control. Poult Sci 1980; 59 (4): 697-701.

22. Boiadzhieva L, Arnaudov KH, Angelov AT. Effect of coccidiostats on the quality of the immuno response flowing the vaccination of chickens against Newcastle disease. Vet Med Nauki 1984; 21 (10): 59-62.
23. Mc Dougald LR, McQuiston TE. Innate and acquired immunity vs. anticoccidial medication in managing coccidiosis in turkeys. Avian Dis 1978; 22 (4): 765-70.
24. Karlsson TR. Development of immunity to coccidiosis in chickens administered anticoccidials in feed. Avian Dis 1978; 22 (3): 487-95.