

## ALBENDAZOL'UN HÜMORAL VE HÜCRESEL İMMUN YANIT ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ender YARSAN<sup>1</sup> Mehmet TANYÜKSEL<sup>2</sup> Cahit BABÜR<sup>3</sup> İsmail KUTLU<sup>3</sup>

## ÖZET

Bu çalışmada benzimidazol grubu bir maddesi olan albendazol'un hümorale ve hücresele immün yanıt üzerine olan etkileri değerlendirildi. Hümorale immün yanıt farelerde (Swiss albino) çalışıldı, bu amaçla her grupta sekiz fare bulunan dört grup (kontrol, 10 mg/kg, 20 mg/kg ve 40 mg/kg albendazol verilen) oluşturuldu. Hümorale immün yanıt, primer ve sekonder yanıt şeklinde değerlendirildi. Ayrıca son dönemde kan tablosundaki değişiklikler de lökosit, polimorf nükleer lökositler (PMNL), lenfosit ve monositler) saptandı. Elde edilen sonuçlar, albendazol'un hümorale immün yanıtı, doz artışına bağlı olarak uyardığını gösterdi.

Hücresele immün yanıt, kobaylarda çalışıldı. Kobaylar da, hümorale yanıtta olduğu gibi dört gruba ayrıldı. Yirmi bir günlük bir uygulama sonunda, PPD (purified protein derivative) testi ile yapılan değerlendirilmede, albendazol'un artan dozlarının hücresele immün yanıtı baskıladığını ortaya çıkırdı. Bu dönemde de yine, lökosit, PMNL, lenfosit ve monosit oranları da belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Albendazol, immün yanıt, hümorale, hücresele

## EVALUATION OF ALBENDAZOLE ON HUMORAL AND CELLULAR IMMUNE RESPONSE

## SUMMARY

In this study, humoral and cellular immune response of albendazole, is a benzimidazole anthelmintic was evaluated. Humoral immune response was studied on mice (Swiss albino); for this aim four groups were done (control, 10 mg/kg, 20 mg/kg and 40 mg/kg albendazole treating), each having eight mice. Humoral immune response was evaluated as primer and secondary immune response. In addition, differences were also determined at final period on the lymphocytes, monocytes, leucocytes and polymorphonuclear leucocytes. The results were shown that high doses of albendazole stimulated of humoral immune response.

Cellular immune response was studied on guineapigs. These are also splitted into four groups. The results indicated that albendazole was suppressed to cellular immune response, so this evaluation was done with the purified protein derivative test, 21 day later. Thus, differences on the lymphocytes, monocytes, leucocytes and polymorphonuclear leucocytes levels were determined in this period.

**Key Words:** Albendazole, immune response, humoral, cellular

## GİRİŞ

Evcil hayvanlarda karşılaşılan helmint hastalıklarının sağaltımında benzimidazol bileşiği esasına dayanan çok sayıda antelmintik kullanılmaktadır. Bu grupta tiyabendazol ile

benzimidazol türevi diğer ilaçlar bulunur. Benzimidazol grubu antelmintiklerin bazıları şunlardır; Albendazol, mebendazol, kambendazol, fenbendazol, parbendazol, oksfendazol, flubendazol, siklobendazol ve triklabendazol (1-5).

<sup>1</sup>A Ü Veteriner Fakültesi Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Güçhanne Askeri Tıp Akademisi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

<sup>3</sup>Beşik Sıydam Hizmetleri Merkezi Başkanlığı, Ankara-TÜRKİYE

Geliş tarihi: 25.03.1999 Kabul edilmiş tarihi: 03.06.1999

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

Bu grup içerisinde değerlendirilen albendazol benzimidazol-karbamat yapısında (metil 5-propiltiyo-tH-benzimidazol-2-kabamat,  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ ) bir ilaçtır. Mebendazol'dan sonra sentezlenmiş bir maddedir. Albendazol'un sindirim kanalından emilimi çok azdır. Ağız yoluyla verilen dozun ancak %0.4'ü emilebilmektedir. Hızla metabolitlerine ayrılır ve sulfoksit, sülfon ve 2-aminosülfon bileşiklerine dönüşür. Antelmintik etkinliği sülfoksit kısmı gösterir. Albendazol beşeri hekimlikte özellikle *Enterobius*, *Ascaris*, *Ancylostoma*, *Necator*, *Trichuris*, *Taenia* ve *Trichinella spiralis*'in neden olduğu hastalıklarda kullanılmaktadır. Veteriner hekimlikte ise gevişenlerde *Bunostomum*, *Cooperia*, *Haemonchus*, *Nematodirus*, *Oesophogostomus*, *Trichostrongylus*, *Strongyloides* ve *Dictyocaulus* türlerine; atlarda, *Strongylus*, *Strongyloides*, *Dictyocaulus*, *Parascaris*, *Oxyuris* ve *Anoplocephala* türlerine; köpek ve kedilerde akciğer kurtlarına, kalp kurtlarına, askaridlere, kancalı kurtlara, şeritlere; kanatlılarda, *Ascaridia*, *Heterakis*, *Kapillaria*, *Amidostomum*, *Trichostrongylus* ve *Hymenolopis* türlerine karşı kullanılmaktadır. Yine, arterlerin adventisya tabakasında göç halinde bulunan *S.vulgaris* larvalanna karşı da son derece etkilidir. Albendazol sayılan paraziter enfeksiyonlara karşı farklı hayvan türlerinde değişik doz ve sürelerde kullanılmaktadır (3-5). Albendazol'un gerek beşeri ve gerekse veteriner hekimlikte bir diğer önemli kullanım alanı kist hidatidozudur. Bu amaçla, insan ve hayvanlarda t0-t5 mg/kg günlük dozlarda kullanılmaktadır. Tedavi olayı bir aylık periyod dahilinde yapılmaktadır (t - 7).

Bu çalışma kapsamında, albendazol'un, kullanım süresinin uzamasına bağlı olarak konakçının immün sisteminde meydana gelebilecek değişiklikler hümorale ve hücresele düzeyde değerlendirildi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Hümorale İmmün Yanıtın Ölçülmesi:** Bu amaçla, çalışmada dört grup oluşturuldu; her grupta 8 fare (Swiss albino) olmak üzere toplam

32 fare kullanıldı. Çalışmanın başlangıcında bütün gruplara, *Brucella abortus* 99 suşundan hazırlanan antijen  $2 \times 10^9$  yoğunluğunda verildi ve çalışmanın sekizinci gününden itibaren kontrol grubu dışındakilere, albendazol uygulamasına başlandı. Birinci grup, kontrol olarak ayrıldı ve sadece *Br. abortus* 99 antijeni verildi, ikinci gruba t0 mg/kg, üçüncü gruba 20 mg/kg ve dördüncü gruba da 40 mg/kg dozda albendazol verildi.

Bu uygulama 30 gün süreyle, her gün ilacın sularına katılması şeklinde yapıldı. Birinci antijenin verilmesinden yedi gün sonra bütün gruplardan kan alınarak antikor titreleri belirlendi (kan alma işlemi direk olarak kalpten yapıldı). İlaç uygulamasından beş gün sonra (birinci antijenin verilmesinden t3 gün sonra) bütün gruplardan kan alınarak yine primer immün yanıt değerlendirildi. İkinci antijen uygulaması da, ilk antijen verilmesinden 20 gün sonra yine  $2 \times 10^9$  yoğunluğunda aynı antijenin periton içi yolla verilmesiyle yapıldı. Çalışmanın 29. gününde sekonder immün yanıt yine yukarıda olduğu gibi total antikor düzeylerinin tesbiti ile belirlendi. Ve son olarak 30 günlük ilaç uygulamasının bitimindeki parametrelerin değerlendirilebilmesi için de aynı analizler yapıldı. Primer ve sekonder immün yanıtın değerlendirilmesinde belirlenen günlerde kan alınıp antikor titreleri *Brucella* Aglutinasyon Wright tekniği ile ölçüldü (8, 9). Son dönemde, kan tablosundaki değişiklikler lökosit, PMNL, lenfosit ve monosit sayımlarının yapılmasıyla değerlendirildi (t0, t1).

**Hücresele İmmün Yanıtın Ölçülmesi:** Hücresele immün yanıt kobaylarda çalışıldı. Hücresele immün yanıt, BCG aşısı verilerek (deri altı yolla, 0.05 ml) uyarıldı. İlaç uygulaması hümorale yanıtta olduğu gibi sekizinci günde başladı. BCG uygulamasından 2 t gün sonra PPD (purify protein derived) uygulaması yapılarak (deri içi yolla, 0. t ml) gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu belirlendi (t2). Meydana gelen reaksiyonlar kompas ile ölçülerek 48. saat sonunda mm cinsinden saptandı. Yine bu son dönemde lenfosit, lökosit, PMNL ve monosit sayımları da yapılarak kan tablosu ile ilgili

değişiklikler tesbit edildi (10, 11).

**İstatistik Hesaplamalar:** Bu amaçla; gruplardaki ortalama, standart sapma, en alt ve en üst değerler ve gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. Gruplar arasında karşılaştırmalar LSD (Least Significant Differences) testi ile gerçekleştirildi.

## BULGULAR

**Hümorale İmmün yanıt:** Çalışma sonunda, hümorale immün yanıt, total antikor titrelerinin belirlenmesiyle gerçekleştirildi. Çalışmanın ilk gününden itibaren 7., 13., 29. ve 38. günlerinde, primer ve sekonder nitelikteki değişiklikleri gösterecek antikor titreleri belirlendi. Tablo 1'de de görüldüğü gibi, 7., 13., 29. ve 38. günlerdeki antikor titreleri; kontrol grubunda, 75.00±39.64, 100.00±37.03, 400.00±148.13 ve 640.00±296.26; 10 mg/kg albendazol verilen grupta 80.00±52.37, 112.50±45.27, 520.00±165.61 ve 680.00±267.04; 20 mg/kg albendazol verilen grupta 85.00±49.85, 120.00±42.76, 720.00±372.78 ve 840.00±380.07; 40 mg/kg albendazol verilen grupta 80.00±37.03, 130.00±41.40, 840.00±380.07 ve 960.00±342.09 olarak saptandı.

Kan tablosunda meydana gelecek değişiklikler de çalışmanın sonunda, 38. günde değerlendirildi. Buna göre kontrol grubunda lökosit, 4487±155.26, 10 mg/kg albendazol verilen grupta 4600.00±169.03, 20 mg/kg albendazol verilen grupta 4700.00±92.58 ve 40mg/kg albendazol verilen grupta ise 4700.00±220.38 olarak ölçüldü. PMNL değeri, kontrol grubunda 10.75±3.57, 10 mg/kg albendazol verilen grupta 11.00±2.44, 20 mg/kg albendazol verilen grupta 8.00±2.00 ve 40 mg/kg albendazol verilen grupta ise 5.00±0.75 olarak; lenfosit değeri, kontrol grubunda 85.37±2.06, 10 mg/kg albendazol verilen grupta 86.50±3.38, 20 mg/kg albendazol verilen grupta 90.50±2.50 ve 40 mg/kg albendazol verilen grupta ise 93.75±0.70 olarak ve son olarak monosit değeri de, kontrol grubunda 2.62±0.74, 10 mg/kg albendazol verilen grupta 2.37±1.30, 20 mg/kg albendazol verilen grupta 1.50±0.75 ve 40 mg/kg

albendazol verilen grupta ise 1.25±0.46 olarak tesbit edildi (Tablo 2).

**Hücresele İmmün yanıt:** Çalışmada hücresele immün yanıt, gecikmiş tip aşırı duyarlılık testi ile değerlendirildi. Buna göre, 21. gün sonunda PPD verilmesiyle elde edilen zon çapları 48. saat sonunda mm cinsinden tesbit edildi. Tablo 3'te de görüldüğü gibi; kontrol grubunda, 11.40±0.54, albendazol verilen gruplardan 10 mg/kg'lık grupta 6.20±0.83, 20 mg/kg'lık grupta 4.60±0.54 ve 40 mg/kg'lık 4.60±0.54 olarak saptandı. Bu dönemde kan tablosunda elde edilen sonuçlar da Tablo 4'te gösterildi. Buna göre; kontrol grubunda lökosit ( $\text{mm}^3$ ), 9120.00±2138.22, 10 mg/kg albendazol verilen grupta 9320.00±1480.54, 20 mg/kg albendazol verilen grupta 8280.00±1819.89 ve 40mg/kg albendazol verilen grupta ise 8680.00±1819.89 olarak; PMNL değeri, kontrol grubunda 34.00±2.82, 10 mg/kg albendazol verilen grupta 31.20±1.09, 20 mg/kg albendazol verilen grupta 33.60±2.60 ve 40 mg/kg albendazol verilen grupta ise 35.20±4.14 olarak ölçüldü. Lenfosit değeri, kontrol grubunda 60.40±1.67, 10 mg/kg albendazol verilen grupta 60.00±1.41, 20 mg/kg albendazol verilen grupta 60.00±2.00 ve 40 mg/kg albendazol verilen grupta ise 58.80±3.03 olarak; monosit değeri de, kontrol grubunda 6.80±1.78, 10 mg/kg albendazol verilen grupta 8.40±1.67, 20 mg/kg albendazol verilen grupta 6.80±1.09 ve 40 mg/kg albendazol verilen grupta ise 6.40±1.67 olarak tesbit edildi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Benzimidazol grubu bir madde olan albendazol; gerek beşeri hekimlikte gerekse veteriner hekimlikte antiparaziter ilaç olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bu grup ilaçların sağtım indeksi (10 - 100) oldukça genişdir (1, 2,13). Bununla birlikte, özellikle doz aşımına ve yanlış kullanımına bağlı olarak laboratuvar hayvanlarında albendazolun teratojenik ve embriyotoksik etkili olduğu da bilinmektedir. Diğer taraftan, tedavi sırasında karaciğer, kemik iliği ve böbrek fonksiyonlarında sık sık kontrol edilmelidir.

Tablo 1. Kontrol ve çalışma gruplardaki total antikor titreleri

Gruplar	Primer			
	7. gün	13. gün	Sekonder (29. Gün)	Son (38. Gün)
Kontrol (n:8)	1/80	1/80	1/320	1/640
	1/40	1/80	1/320	1/320
	1/40	1/80	1/320	1/640
	1/80	1/640	1/640	1/640
	1/80	1/80	1/320	1/640
	1/80	1/160	1/640	1/1280
	1/160	1/80	1/320	1/640
	1/40	1/80	1/320	1/320
	75.00±39.64 <sup>1</sup> (40.00 - 160.00)	100.00±37.03 <sup>1</sup> (80.00 - 160.00)	400.00±148.13 <sup>a,21</sup> (320.00 - 640.00)	640.00±296.26 <sup>III</sup> (320.00 - 1280.00)
10 mg/kg (n:8)	1/80	1/80	1/640	1/640
	1/160	1/160	1/640	1/640
	1/40	1/80	1/320	1/640
	1/80	1/80	1/640	1/640
	1/160	1/160	1/320	1/640
	1/40	1/80	1/640	1/640
	1/40	1/180	1/320	1/320
	1/40	1/80	1/640	1/1280
	80.00±52.37 <sup>1</sup> (40.00 - 160.00)	112.50±45.27 <sup>1</sup> (80.00 - 180.00)	520.00±165.61 <sup>a,c,II</sup> (320.00 - 640.00)	680.00±267.04 <sup>II</sup> (320.00 - 1280.00)
20 mg/kg (n:8)	1/80	1/160	1/1280	1/1280
	1/40	1/80	1/640	1/640
	1/80	1/160	1/640	1/640
	1/80	1/80	1/640	1/640
	1/40	1/80	1/320	1/640
	1/160	1/160	1/640	1/1280
	1/160	1/80	1/320	1/320
	1/40	1/160	1/1280	1/1280
	85.00±49.85 <sup>1</sup> (40.00 - 160.00)	120.00±42.76 <sup>1</sup> (80.00 - 160.00)	720.00±372.78 <sup>b,c,II</sup> (320.00 - 1280.00)	840.00±380.07 <sup>II</sup> (320.00 - 1280.00)
40 mg/kg (n:8)	1/80	1/160	1/1280	1/1280
	1/80	1/80	1/320	1/640
	1/40	1/160	1/1280	1/1280
	1/80	1/80	1/640	1/640
	1/40	1/160	1/640	1/1280
	1/80	1/80	1/640	1/640
	1/160	1/160	1/640	1/640
	1/80	1/160	1/1280	1/1280
	80.00±37.03 <sup>1</sup> (40.00 - 160.00)	130.00±41.40 <sup>1</sup> (80.00 - 160.00)	840.00±380.07 <sup>b,II</sup> (320.00 - 1280.00)	960.00±342.09 <sup>II</sup> (640.00 - 1280.00)

<sup>a, b, c</sup> Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen gruplar arasındaki fark önemli (p<0.05).

<sup>I, II, III</sup> Aynı satırda farklı rakamlarla gösterilen gruplar arasındaki fark önemli (p<0.05).

**Tablo 2.** Hümorai immün yanıtta 38. gündeki kan tablosu sonuçları

Gruplar (n:32)	Lökosit ( $\text{mm}^3$ )	PMNL (%)	Lentosit (%)	Monosit (%)
Kontrol (n:8)	4487.50±155.26 <sup>a</sup> (4200-4700.0)	11.75±3.57 <sup>a</sup> (4.00-16.00)	85.37±2.18 <sup>a</sup> (82.00-88.00)	2.62±0.74 <sup>a</sup> (2.00-4.00)
10 mg/kg (n:8)	4600.00±169.03 <sup>ab</sup> (4300.0-4900.0)	11.00±2.44 <sup>a</sup> (7.00-15.00)	86.50±3.88 <sup>a</sup> (82.00-92.00)	2.37±1.30 <sup>ab</sup> (1.00-5.00)
20 mg/kg (n:8)	4700.00±92.58 <sup>b</sup> (4600.0-4800.0)	8.00±2.00 <sup>b</sup> (5.00-11.00)	90.50±2.80 <sup>b</sup> (87.00-94.00)	1.50±0.75 <sup>bc</sup> (1.00-3.00)
40 mg/kg (n:8)	4700.00±220.38 <sup>b</sup> (4400.0-5000.0)	5.00±0.75 <sup>c</sup> (4.00-6.00)	93.75±0.70 <sup>b</sup> (93.00-95.00)	1.25±0.46 <sup>b</sup> (1.00-2.00)

<sup>a,b,c</sup> Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen gruplar arasındaki fark önemlidir ( $p<0.05$ )

**Tablo 3.** Hücresel immün yanıtın PPD(mm) ölçüm değerleri

Dönem	Kontrol	10 mg/kg	20 mg/kg	40 mg/kg
48. saat	11.40±0.54 <sup>a</sup> (11.00-12.00)	6.20±0.83 <sup>b</sup> (5.00-7.00)	4.60±0.54 <sup>c</sup> (4.00-5.00)	4.60±0.54 <sup>c</sup> (4.00-5.00)

<sup>a,b,c</sup> Aynı satırda farklı harflerle gösterilen gruplar arasındaki fark istatistikî olarak önemlidir ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.** Hücresel immün yanıtta 21. gündeki kan tablosu sonuçları

Gruplar (n:20)	Lökosit ( $\text{mm}^3$ )	PMNL (%)	Lentosit (%)	Monosit (%)
Kontrol (n:5)	9120.00±2138.22 (6000-13000)	34.00±2.82 (30.00-36.00)	60.00±1.69 (58.00-62.00)	6.80±1.78 (4.00-8.00)
10 mg/kg (n:5)	9320.00±1480.54 (7600-10400)	31.20±1.09 (30.00-32.00)	60.80±1.41 (58.00-62.00)	8.40±1.07 (6.00-10.00)
20 mg/kg (n:5)	8280.00±1819.89 (6600.00-10200)	33.60±2.60 (30.00-36.00)	60.00±2.00 (58.00-62.00)	6.80±1.09 (6.00-8.00)
40 mg/kg (n:5)	8680.00±1819.89 (6600.00-10600)	35.20±4.14 (32.00-42.00)	58.80±3.03 (54.00-62.00)	6.40±1.67 (4.00-8.00)

Bugün için gerek antiparaziter ilaçların gerekse diğer maddelerin istenmeyen etkilerinin en önemlisi de immün sistem üzerine olan etkileridir (1, 2, 12, 14 -16).

Çevresel kirlenmelerin yanı sıra, tedavi

amacıyla kullanılan pek çok maddenin immün sistem üzerinde etkinliği vardır. İmmün sistem üzerinde toksik etki gösteren maddeler; farmasötik ilaçlar (antibakteriyel ilaçlar, anesteziik ilaçlar, anti-inflamatuvar ilaçlar,

immunomodülatörler), ve immunotoksik maddeler (metaller, pestisidler, halojenli aromatik hidrokarbonlar, plastik monomerleri, aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler, hava kaynaklı kirleticiler, yem katkı maddeleri ve kirleticiler ve fiziksel etmenler) olmak üzere iki grupta değerlendirilir (14,15,17,18).

Bununla birlikte canlı organizma da kendisini yabancı ajanlara karşı doğuştan bağışıklık ve kazanılmış spesifik bağışıklık şeklindeki mekanizmalarla savunur. Kazanılmış bağışıkta antijen adı verilen spesifik ajanlar bağışıklık sistemini uyarırlar. Bunun için bu maddelerin bağışıklık sistemini uyaran hücreler tarafından tanınması gerekir. Antijenlere karşı organizmada hümorale ve hücresele nitelikte immün yanıt şekillenir (12, 16, 17).

Hümorale immün yanıtta, bütün memelilerin kan ve doku sıvılarında bulunan antikörlerin oluşturduğu sıvısal bağışıklık değerlendirilir. Hücresele immün yanıt ise, antikörlerin yerine duyarlı kılınmış T lenfositlerin saptanmasıyla yapılır (14, 16, 17). Bunun yanı sıra yine antijenlerin aynı hayvana bir veya birden fazla verilmesi ile ilgili iki tür immün yanıt gelişir. Primer immün yanıtta antijenin ilk kez verilmesi sonucunda oluşan antikör cevabı dört dönemlidir oransal olarak da IgM'ler daha fazladır. Aynı hayvana antijen birden fazla verildiğinde sekonder immün yanıt şekillenir. Kanda IgG'ler daha fazladır. Oluşan antikör miktarı primer cevaba göre 10-100 kat daha fazladır ve bu oran yıllarca sürebilir (14, 15, 17).

Bütün bu değerlendirmeler, gerek ilaçların ve gerekse kullanımda olan farklı maddelerin immün sistem üzerine olan etkilerinin iyi bir şekilde bilinmesini ve kullanılmasının buna göre düzenlenmesi gerektiğini göstermektedir. Veteriner hekimlikte kullanılmakta olan ilaçlar arasında antiparaziter ilaçlar, sayı olarak antibiyotiklerden sonra ikinci sırada gelmekte ve bu şekilde de önemli bir yer tutmaktadır (5, 14).

Antiparaziter ilaçlar arasında gerek beşeri hekimlikte ve gerekse veteriner hekimlikte önemli ölçüde kullanılmakta olan albendazol'un bu

yöndeki (immün sisteme yönelik) etkisi konusunda ülkemizde yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Diğer taraftan immün sistem üzerine ilaçların etkisinin değerlendirildiği çalışmalar genellikle antibiyotiklerle sınırlı kalmıştır. Hümorale ve hücresele temele dayanan değerlendirmelerin yapıldığı bu çalışmalarda, özellikle tetrasiklin grubu antibiyotiklerin (17 - 20), penisilinlerin (21, 22), aminoglikozidlerin ve sefalosporinlerin (23, 24) immün sistem üzerine olan etkileri incelenmiştir. Yapılan literatür taramalarında antiparaziter ilaçlardan levamisol'e ilişkin immunolojik etkiyle ilgili veriler bulunurken (25 - 29) bu gruptan diğer ilaçlarla ilgili fazlaca kaynak tesbit edilememiştir; yapılan çalışmalarda da özellikle benzimidazol grubu maddelerden, daha çok mebendazol'un farklı paraziter infeksiyonlara karşı kullanılması durumundaki immunolojik etkiyle değerlendirilmiştir (30 - 34). *Hymenolopis nana* infeksiyonunda farelerde albendazol ve mebendazol'un eozinofilik cevaba etkinliğinin incelendiği bir çalışmada (31) konakçının eozinofilik cevabında, albendazol'un mebendazol'a karşı biraz daha etkili olduğu gösterilmiştir. Mebendazol ile ilgili olarak yapılan diğer çalışmalarda da, immün sistemle ilgili yanıtlarda farklı şekillerde etkinliğinin olduğu belirlenmiştir.

Ridi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (35) praziquantel, tiyabendazol, mebendazol, siklofosamid ve kortizon'un ince barsaklarda ve iskelet kaslarında histopatolojik etkileri değerlendirilmiş, ayrıca T lenfosit miktarı ve serum IgG düzeyi üzerine olan etkileri ratlarda deneysel trichinosis oluşturularak incelenmiştir. Praziquantel, tiyabendazol ve mebendazol'un parazitin intestinal fazı sırasında T lenfositlerine önemli bir etkisi olmazken, paraziter infeksiyonun muskuler fazında T lenfositlerin miktarında önemli bir azalma meydana gelmiştir. IgG düzeylerinde ise her iki dönemde de önemli bir değişiklik olmamıştır.

Levamisol'un immün sistem üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada (26), balıklarda

immün sistemin *Yersinia ruckeri* O-antijeni ile uyarılması sonucunda levamizol'un nonspesifik immün sistemi uyarırken, spesifik immün sistemi baskıladığını tesbit etmişlerdir.

Raisow tarafından yapılan çalışmada (34) ise; kobaylar, *Trichinella* larvalarıyla infekte edilmiş, mebendazol tedavisi yapılarak immün sistemdeki değişiklikler ve tedavi etkinliği değerlendirilmiştir. Bu amaçla, immunolojik indikatörler olarak, T ve B hücresi miktarları, rozet formasyonu, migrasyon inhibisyon faktörü üretimi gibi kriterler incelenmiştir. Sonuçta; mebendazol, nematosidal yönden bir etkinlik gösteremezken, paraziter infeksiyonla birlikte şekillenen immunsupresyon olayı ortadan kalkmıştır.

Diğer taraftan yine levamizol ile yapılan bir çalışmada (25), kronik brusellozlu hastalarda levamizolun in vitro ve in vivo monosit fagositozis üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda levamizol'un B-lenfositlerinde önemli değişiklikler yapmadığı, ancak hücresel immunitiyi arttırdığı tesbit edilmiştir.

Çalışmada elde ettiğimiz veriler değerlendirildiğinde, albendazol'un humoral immün cevabı, doz artışına bağlı olarak arttırdığı görülmektedir. Bu artış, özellikle primer ve sekonder dönemlerde ortaya çıktı. Uygulamanın son döneminde ise, gruplar arasındaki farklılıklar

istatistiki olarak önemli bulunmadı. Yine bu dönemde kan tablosunda ise, albendazolun, artan dozlarının kontrol gruplarına göre lökosit, PMNL, lenfosit ve monosit değerlerinde değişikliklere neden olduğu saptandı. Yine bu çalışmada hücresel immünitenin bir göstergesi olan, gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu PPD testi ile değerlendirildi. PPD uygulamasından 48 saat sonra elde edilen değerler sonunda, yüksek dozdaki albendazolun hücresel immün cevabı baskıladığı ortaya kondu. Diğer taraftan kan tablosundaki verilerde ise önemli değişiklikler olmadı. Yapılan literatür taramalarında, albendazolun direkt olarak immün sistem üzerine etkilerinin gösterildiği bir çalışma bulunamadı. Ancak bazı antiparaziter ilaçların, başta levamizol olmak üzere immunostimulanı etkilerinin olduğu da bilinmektedir.

Bu değerlendirmelerin ışığı altında; antiparaziter ilaç olarak geniş ölçekte kullanılmakta olan ve özellikle beşeri hekimlikte, bugün için kıst liidatik hastalığının (30 gün süreyle) tedavisi amacıyla en çok yararlanan albendazolun; humoral immün cevabı uyardığı ve hücresel immün cevabı da baskıladığı ortaya çıkmıştır. Bu şekilde de; albendazolun, özellikle paraziter infeksiyonların önlenmesinde immün sistemi harekete geçirerek etkili olabileceği sonucuna varıldı.

## KAYNAKLAR

- 1-Booth N H , Mc Donald. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 6th Ed. Iowa State University Press / Ames. 1988.
- 2-Brander G G ,Pugh D M, Bywater R J. Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 4th Edition. Bailliere Tindall, London. 1982.
- 3-Şanlı Y, Veteriner Farmakoloji Kemoterapotik İlaçlar. A Ü Vet Fak Yayınları. No: 412. Ders Kitabı. Ankara. 1988.
- 4-Şanlı Y , Kaya S. Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağıttım Seçenekleri. Medisan Yayınları. Yayın No: 4. 1994.
- 5-Şanlı Y , Kaya S. Veteriner İlaç Rehberi ve Uygulamalı Bilgiler El Kitabı. Medisan Yayın Serisi. No: 16. Ankara. 1994.
- 6-Bariş İ Y ve ark. Hidatik Kist Hastalığı ve Türkiye'deki Konumu. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını No: 1. Ankara. 1989.
- 7-Doğanay A. Farelerde sekonder hidatidoza karşı albendazol ve okstendazol'un etkisi. A Ü Vet Fak Derg 1994; 41 (3-4): 497-508.
- 8-Bakker F J. Progress in Medical Laboratory Technique. Butterworths, London. 1962.
- 9-Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Barış Yayınları, 1. baskı. İzmir. 1992.
- 10-Konuk T. Pratik Fizyoloji. A Ü Vet Fak Yayınları. Yayın No: 378. Ders kitabı: 276. İkinci baskı, Ankara. 1981.

- 11-Natt M P, Herrick C A. A new blood diluent for counting the erythrocytes and leucocytes counts. Avian Dis 1952; 3: 272.
- 12-Gülmezoğlu E, Ergüven S. İmmunoloji. Feryal Matbaası. Ankara. 1994.
- 13-Demet Ö, Şanlı Y. İlaçlardan kaynaklanan zehirlenmeler. Alınmıştır. Veteriner Klinik Toksikoloji Editör. S. Kaya. Medisan Yayınevi. Yayın No: 21. Ankara. 1995.
- 14-Baydan E. İmmunotoksikoloji. Alınmıştır. Veteriner Klinik Toksikoloji Editor. S. Kaya. Medisan Yayınevi. Yayın No: 21. Ankara. 1995.
- 15-Durupınar B. Bazı ilaçların immün yanıt üzerine etkileri. Mikrobiyol Bült 1987; 21: 117-130.
- 16-Özbal Y. Temel İmmunoloji. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti. 1994.
- 17-Kutlu İ. Artan Dozlardaki Oksitetrasiklinin Tavşanlarda İmmün Sistemin Çeşitli Parametreleri Üzerine Etkileri. A Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi. Ankara. 1995.
- 18-Yılmaz Ş. Bağışıklık sistemini olumsuz yönde etkileyen maddeler. A Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü doktora Seminer Notları. 1996.
- 19-Ommaty M R. Üçüncü Kuşak Sefalosporin ve Kinolon Türüve Kemoterapotiklerin İmmün Yanıt Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi. 1992.
- 20-Back O, Norberg B. The effect of a therapeutic doxycycline concentration on polymorphonuclear leucocyte migration in vitro. Scand J Infect Dis 1984;16:369-372.
- 21-Atabey N, Gökoğlu M. Bazı antibiyotiklerin hücresel immün yanıt üzerine etkileri. ANKEM Derg 1993; 7: 225-230.
- 22-Bretzke M L, Buprick M, Hitchcock C R. Diffuse spreading clostridium specticum infection malignant disease and immune suppression. Surgery Gynecology Obstetrics 1988; 3:197-199.
- 23-Burgaleta C, Moreno T. Effect of B-lactams and aminoglycosides on human polymorphonuclear leucocytes. J Antimicrob Chemother 1987; 20:529-535.
- 24-Chaperon E A, Sanders W E. Supression of lymphocyte responses by cephalosporins. Infection and Immunity 1978; 2:378-384.
- 25-Boura P, Raptopoulou G M, Aciriadis F, Goulis G. Reevaluation of the effect of levamisole in chronic brucellosis: in vitro and in vivo effect on monocyte phagocytosis. J Immunopharmacol 1984; 6:135-146.
- 26-Swicki A K, Anderson D P, Dixon Q W. Comparisons of nonspecific and specific immunomodulation by oxalinic acid, oxytetracycline and levamisole in salmonids. Vet Immunol Immunopathol 1989; 23:195-200.
- 27-Khan A M, Gupta S, Malaviya R, Katiyar J C. *Ancylostoma ceylanicum*: immunological consequences after anthelmintics therapy in hamsters (*Mesocricetus autatus*). Indian J Exp Biol 1991; 29:786-789.
- 28-Schnaper H W, Aune T M. Supression of immune responses to sheep erythrocytes by the lymphokine soluble immune response suppressor (STRS) in vivo. J Immunol 1986; 137: 863-867.
- 29-Christensen K D, Johnsen H F, Petersen C M. Cell-mediated immunity in seronegative spondarthritis treated with levamisole in a double-blind placebo-controlled study. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C 1983; 91: 391-395.
- 30-Bardon R, Cuellar C, Aguila C, Guillen J L, Aguila C. Evaluation of mebendazole activity on experimental murine toxocarasis by immune complexes determination. J of Veterinary Medicine Series. B. 1995; 42: 235-246.
- 31-Kashhedikar P, Johri G N. Effect of mebendazole and albendazole therapy on the intestinal eosinophilic response of mice during different stages of *Hymenolepis nana* infection. Indian J Parasitology 1992; 16 (1): 85-87.
- 32-Li F R, Cao H X, Jiang C P, Wang Q. Evaluation of circulating antigen and antibody detection for therapeutic effects on secondary cysts of *Echinococcus multilocularis* in mice. Chinese J of Parasitic Disease Control 1994; 7: 194-196.
- 33-Necapunchai D, Ishii A I, Terada M, Kino H, Sano M. Humoral immune responses in mice infected with *Angiostrangylus costaricensis*. Serodiagnosis and Immunotherapy in Infectious Disease. 1989; 3: 51-56.
- 34-Raisov T K, Temirbekov D A, Arkhipov G S, Ozeretskovskaya N N. The influence of mebendazole on the immune reaction of guinea pigs with experimental *Trichinella* infection. Meditsinskaya-Parazitologiya-i-Parazitarnye-Bolezni. 1987; 6:14-17.
- 35-Ridi A M, Ragab H A, Ismail M M, Sebahata M M, Ramadan M F, Eteawa S F. Effect of some drugs on some histopathological and immunological aspects of experimental trichinosis in albino rats. J Egypt Soc Parasitol 1990; 20:99-104.