

ARTAN DOZLARDAKİ OKSİTETRASİKLİNİN TAVŞANLARDA İMMUN SİSTEMİN ÇEŞİTLİ PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

İsmail KUTLU¹Hidayet YAVUZ²

ÖZET

Bu çalışmada, veteriner hekimlikte hayvanların enfeksiyon etkenlerinden korunma ve sağlığının yanında antistres amaçlarla çok geniş bir kullanım alanı bulan tetrasiklin grubundan oksitetrasiklinin tavşanların humoral ve hücresele immün cevap üzerine olan etkileri araştırıldı.

Hümorele immün cevabın belirlenmesinde birincil ve ikincil antikor titreleri, hücresele immün cevabın belirlenmesinde ise gecikmiş tip aşırı duyarlılık tepkimeleri kriter olarak alındı.

Çalışmada elde edilen verilere göre, humoral immün cevapta oksitetrasiklinin artan dozuna bağılı olarak birincil ve ikincil immün cevapta baskılanma tesbit edildi. Hücresele immün cevapta ise oksitetrasiklinin artan dozuna bağılı olarak gruplar arası aşırı duyarlılık tepkimeleri karşılaştırıldığında bu baskılanma oranları: 10 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen grupta % 38, 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen grupta % 47, 100 mg/kg verilen grupta ise % 63 olarak elde edildi.

Anahtar Kelimeler : Oksitetrasiklin, immün cevap, tavşan

THE EFFECTS OF INCREASING DOSES OF OXYTETRACYCLINE ON VARIOUS PARAMETERS OF IMMUNE RESPONSE IN RABBITS

SUMMARY

In this study, effects of oxytetracycline which is used very commonly in the aim of antistress, prevention and treatment from infection effect of animals in veterinary medicine, on humoral and cellular immune response of rabbits have been investigated.

Primary and secondary antibody titer in determination of humoral immune response, and delayed hypersensitivity reaction were taken as criteria in determination of cellular immune response. According to the findings obtained in this study, decrease in primary and secondary immune response based on the increasing doses of oxytetracycline was determined in humoral immune response.

When delayed hypersensitivity reactions groups, were compared there decreasing reactions were revealed as 38 % in the group which was given by 10 mg/kg dose oxytetracycline, as 47 % by 20 mg/kg dose, as 63 % by 100 mg/kg dose.

Key Words : Oxytetracycline, immune response, rabbit

GİRİŞ

Antibiyotikler bakteriler, funguslar ve aktinomisetler gibi çeşitli mikroorganizma türleri tarafından biyosentez edilen ve diğer organiz-

maların gelişmesini önleyen yada onları öldüren kimyasal maddelerdir (1-5).

Günümüzde antibiyotikler hayvanlarda hastalıkların sağlığını, önlenmesi, yayılmasının

¹R.S. Hızissihha Merk. Bşk. Sıhhiye/ Ankara

²K.Ü. Vet. Fak. Farmakoloji-Toksikoloji ABD Afyon

Geliş tarihi : 24.07 1998 Kabul edilmiş tarihi : 28.12 1998

Yazışma Adresi: İsmail KUTLU R.S. Hızissihha Merk. Bşk. Sıhhiye- Ankara

azaltılması, gelişmenin hızlandırılması ve yemden yararlanmanın iyileştirilmesi, paraziter hastalıkların kontrolü ve beslenmenin desteklenmesi amacı ile kullanılmaktadır (6, 7). Hayvanların % 80'i yaşamlarının belli dönemlerinde veya tamamında içme suları ve yemleri ile bu tür ilaçları almaktadırlar (8). Antibiyotiklerin kullanılması ile geçmişte hayvanlarda önemli telefata ve ekonomik kayba yol açmış olan bir çok hastalık bu gün daha ortaya çıkmadan engellenebilmektedir (1, 2, 5, 9).

1950' li yıllardan itibaren özellikle gelişmenin hızlandırılması amacıyla yem katkı maddesi halinde antibiyotiklerin yaygın bir biçimde kullanılmaya başlamasıyla yukarıda sayılan yararlı etkilerin yanında, başlıcası duyarlı bakterilerde dirençli suşların ortaya çıkmasıyla kendini gösteren bir çok sorunla karşılaşmıştır (2, 3, 10). Alerjik tepkimeler, kemik iliği harabiyeti, doku ve organ bozuklukları yanında immün sistemin antibiyotikler tarafından baskılanabileceği göz ardı edilmemelidir (10, 11). Yine immün sistemi baskılanmış hayvanların basit enfeksiyonlara dahi çabuk yakalandıkları bilinmektedir (2, 12, 13).

Oksitetrasiklinin veteriner hekimlikte hayvanların enfeksiyonlardan korunmalarının ve sağlığının yanında ayrıca hayvanların gerilim sırasında (aşılama, nakil, ilaçlama, v.s) görülebilen olayların önlenmesi için antistres amaçlarla çok geniş bir kullanım alanı bulunmaktadır (1, 2, 5).

Bu çalışmada, yukarıda belirtildiği gibi veteriner hekimlikte oldukça yaygın ve çeşitli amaçlarla kullanılan oksitetrasiklinin tavşanların immün sistem üzerindeki etkilerinin humoral ve hücre sel cevap düzeyinde araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 20 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır. Tavşanlar her grupta 5 adet bulunacak şekilde dört gruba ayrılmıştır. Tavşanlara uygulanan oksitetrasiklin dozları bu ilacın hayvanlarda sağıtım amacı ile kullanılan dozu baz alınarak seçilmiştir. Sağıtım dozunun alt 10 mg/kg ve üst 100 mg/kg dozları da seçilerek, ilacın bu

dozlarda tavşanların immün sistemi üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

Humoral ve hücre sel immün cevabın ölçülmesinde *Brucella abortus* 99 suşundan hazırlanan antijen kullanılmıştır. Tavşanlar immünize edildikten sonra çeşitli aralıklarla alınan kanlarda antikor titreleri ölçülmüştür (14 -16). Hücre sel immün cevabın ölçülmesi için geç tip aşırı duyarlılık deri testinden yararlanılmıştır (17, 18). İmmün cevapların ölçülmesi ile elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, varyans analizi uygulanmıştır (19).

BULGULAR

Artan dozlarda oksitetrasiklin verilen tavşanlar ile kontrol grubu *Brucella abortus* 99 antijeni verilen tavşanlarda elde edilen değerler birbirleri ile karşılaştırıldığında aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

Oksitetrasiklinin Humoral İmmün Cevap Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Serum örneklerinde tüp aglutinasyon yöntemi ile bulunan antikor titreleri, *Brucella* kontrolü için (karantina sonunda) çalışmanın 8. gününde birincil immün cevabın ölçülmesi için 1. aşılama sonrası 12. günde ikincil immün cevabın ölçülmesi için 2. aşılama sonrası 8. günde ve anemnestik immün cevabın ölçülmesi için ise 3., 4. ve 5. aşılamalardan 10 gün sonra alınan kan örneklerinde; 2-ME'e (2-Merkaptoetanol) dirençli antikor titreleri ile 2-ME'e dirençsiz antikor titreleri Tablo 1'de verilmiştir. Farklı dozlarda oksitetrasiklinin uygulanan gruplar ile kontrol grubunun *Brucella abortus* 99'a karşı ortalama antikor titrelerinin değişimleri Grafik 1'de verilmiştir.

Bireysel antikor sonuçları incelendiğinde; birincil humoral immün cevapta kontrol grubunu oluşturan tavşanların 2-ME'e dirençli antikor titresini ortalama 1/368, 2-ME'e dirençsiz antikor titresinde ise ortalama 1/92 iken artan dozlarda oksitetrasiklin verilen gruplarda ise aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir; 10 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda 2-ME'e dirençli an

Tablo 1. Kontrol grubu ile artan dozlarda oksitetrasiklin verilen grupların 2-ME dirençli ve 2-ME dirençsiz , primer, sekonder ve son titrelerinin karşılaştırılması

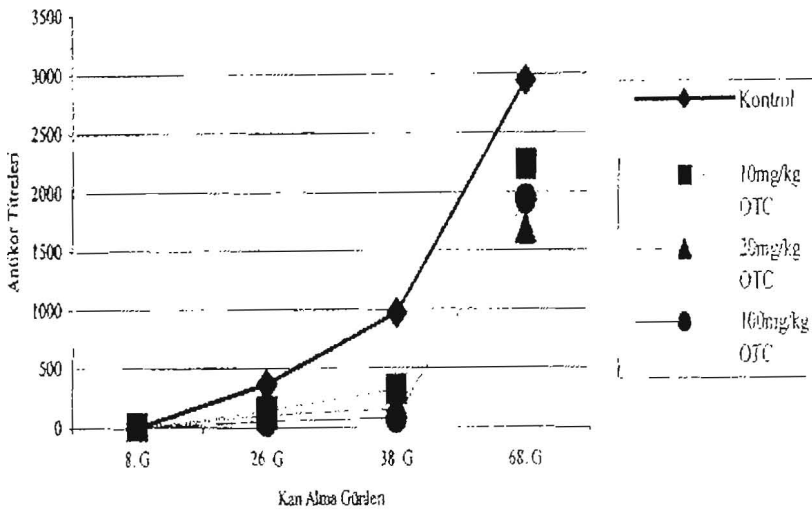
NO	PRİMER		SEKONDER		SONU TİTRESİ	
	2-ME ^r	2-ME ^s	2-ME ^r	2-ME ^s		
Kontrol	1	1:160	1:80	1:10	1:1280	1:5120
	2	1:320	1:160	1:20	1:1280	1:2560
	3	1:320	1:160	1:20	1:640	1:2560
	4	1:320	1:80	1:10	1:1280	1:5120
	5	1:320	1:40	-	1:640	1:1280
		1:388 a 1	1:92 A 1	1:8 b 1	1:976 B 1	1:2940 C 1
10mg/kg OTC	6	1:160	1:80	1:10	1:320	1:5120
	7	1:160	1:40	1:10	1:640	1:2560
	8	1:160	1:40	1:15	1:320	1:2560
	9	1:160	1:80	1:10	1:320	1:1280
	10	1:80	1:40	-	1:640	1:1280
		1:139 a 11	1:53 A 2	1:6 b 1	1:320 A 2	1:228 B 1
20mg/kg OTC	11	1:160	1:20	---	1:160	1:1280
	12	1:160	1:20	---	1:320	1:2560
	13	1:160	1:40	---	1:15	1:160
	14	1:180	1:60	---	1:10	1:160
	15	1:180	1:40	---	-	1:80
		1:106 a 11	1:35 A 2	1:3 b 11	1:160 A 2	1:688 B 1
100mg/kg OTC	16	1:40	1:20	---	1:80	1:2560
	17	1:80	1:20	---	1:160	1:5120
	18	1:40	1:40	---	1:80	1:1280
	19	1:40	1:20	---	1:40	1:640
	20	1:80	1:20	---	1:80	1:2560
		1:56 111	1:23 A 2	1:80 A 2	1:194 B 1	

A, B, a, b Aynı sayıda farklı harfler taşıyan ortalama değerler arası fark önemli p<0.05
1, 2, 1, 1 Aynı sayıda farklı rakamlar taşıyan ortalama değerler arası fark önemli p<0.05

titresi ortalama 1/139 ve 2-ME'e dirençsiz antikor titresi ortalama 1/53. 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda 2-ME'e dirençli antikor titresi ortalama 1/106 ve 2-ME'e dirençsiz antikor titresi ortalama 1/35, 100 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen son grup tavşanlarda ise 2-ME'e dirençli antikor titresi ortalama 1/56, 2-ME'e dirençsiz antikor titresinde 1/23 verileri elde edilmiştir.

İkincil humoral immun cevapta, kontrol grubu tavşanların 2-ME'e dirençli antikor titresi ortalama 1/8, 2-ME'e dirençsiz antikor titresi ise ortalama 1/970, 10 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilenlerde 2-ME'e dirençli antikor titresi 1/6, 2-ME'e dirençsiz antikor titresi 1/320. 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilenlerde 2-ME'e dirençli antikor titresi 1/3, 2-ME'e dirençsiz antikor titresi 1/160 ve 100 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilenlerde ise 2-ME'e dirençli antikor titresi bulunmaz iken, 2-ME'e dirençsiz antikor titresi 1/80 olarak elde edilmiştir.

Sonuçta; birincil ve ikincil immun cevapta oksitetrasiklin dozu arttıkça antikor titresinde baskılanma görülmektedir. Yine aynı grup tavşanların antikor titrelerine bakıldığında farklılıklar



Grafik 1. Farklı dozlarda oksitetrasiklin uygulanan gruplar ile kontrol grubunun *Brucella abortus* 99'a karşı ortalama antikor titrelerinin değişimleri

görülmektedir. Kontrol grubu tavşanların ikincil antikor titreleri 1/640 ile 1/1280 arasında değişmekte iken, en yüksek doz olan 100 mg/kg'da ise antikor titreleri 1/40 ile 1/160 arasındadır.

Antibiyotik uygulaması kesilip 10 gün beklenip ve 4'er gün ara ile 3 kez tüm tavşanlara *Brucella abortus* 99 antijeni zerk edildiğinde elde edilen antikor titreleri oksitetrasiklin uygulamasına son verildikten sonra yükselmiştir. Kontrol grubu ile oksitetrasiklin verilen grupların antikor titreleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda 1/2940 olan antikor oranı, önceden 10 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilmiş grupta 1/2228, 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilmiş grupta 1/1689 ve 100 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilmiş grupta ise 1/1941 oranları elde edilmiştir. Tüm hayvanlarda görüldüğü gibi oksitetrasiklin uygulamasına son verildikten sonra bile aynı antikor titreleri elde edilememiştir. Bu da bize hayvanların immün sistemlerinin aynı antijene karşı farklı immün cevaplar elde edebileceğini göstermektedir.

Oksitetrasiklinin Hücresel İmmün Cevap Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Oksitetrasiklinin hücresel immün cevap üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde, geç tip aşırı duyarlılık deri testinden yararlanılmıştır. Bulgular tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Kontrol grubu ile artan dozlarda oksitetrasiklin verilen grupların 24 ve 48 saat sonraki hücresel immün cevapları karşılaştırmalı olarak verilmiştir

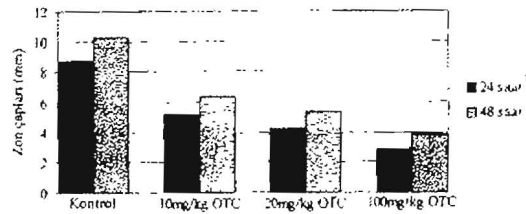
	Ortalamalar (mm)	
	24 saat (mm)	48 saat (mm)
Kontrol	8.7 0.255a	10.3 0.436a
10mg/kg OTC	5.2 0.339b	6.4 0.430b
20mg/kg OTC	4.3 0.436b	5.4 0.430b
100mg/kg OTC	2.9 0.332c	3.8 0.561c

a, b, c : Aynı sütunda farklı harfler taşıyan ortalama değerler arası fark önemli p<0.05

Tavşanlarda oluşan geç tip aşırı duyarlılık tepkimelerinin 24 - 48 saat sonraki ortalama çapları Grafik 2'de karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Kontrol grubu tavşanlarda 24 saat sonraki çaplar ölçüldüğünde ortalama 8.7 ± 0.255 mm iken, 48 saat sonraki çapların ortalaması, 10.3 ± 0.436 mm olarak ölçülmüştür. Antibiyotik uygulanan grupta ise aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir. 10 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen grupta 24 saat sonraki ortalama çap 5.2 ± 0.339 mm iken 48 saat sonraki ortalama çap 6.4 ± 0.430 mm olarak ölçülmüştür. 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen grupta 24 saat sonraki ortalama çap 4.3 ± 0.436 mm iken 48 saat sonraki ortalama çap 5.2 ± 0.430 mm dir. En yoğun doz olan 100 mg/kg oksitetrasiklindeki 24 saat sonraki ortalama çap ise 2.9 ± 0.332 mm, 48 saat sonraki ortalama çap ise 3.8 ± 0.561 mm olarak ölçülmüştür.

Kontrol grubu tavşanlarda 24 saat sonraki geç tip aşırı duyarlılığın çapları ölçüldüğünde 8 mm ile 9.5 mm arasında ve 48 saat sonraki çaplar ölçüldüğünde ise 9 mm ile 11.5 mm arasında değiştiği görülmektedir. Oksitetrasiklin'in 100 mg/kg dozda verildiği tavşanlardaki 24 saat sonraki geç tip duyarlılık ölçüldüğünde çap 2 mm ile 4 mm ve 48 saat sonraki çaplar ise 2 mm ile 5.5 mm arasında değiştiği anlaşılmıştır.

Brucella abortus 99 antijeni zerk edilen kontrol grubu ile farklı dozlarda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda hücresel immün cevaplar karşılaştırıldığında 10 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda % 38 oranında , 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda % 47



Grafik 2. Kontrol grubu ile artan dozlarda oksitetrasiklin verilen tavşanların 24-48 saat sonra alınan geç tip aşırı duyarlılık cevaplarının karşılaştırılması

oranında ve 100 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda % 63 oranında hücresele immün cevabın baskılandığı tesbit edilmiştir.

TARTIŞMA

Oksitetrasiklin'in deney hayvanları veya diğer hayvanlar üzerinde ülkemizde yapılan araştırmaların sonuçları irdelendiğinde, humoral immün cevabın belirlenmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda; Bogert ve arkadaşları (20) ratlara damar içi yolla 20 mg/kg dozunda oksitetrasiklin uygulayarak, ilacın immün sistem üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Araştırmacılar bu çalışmada, oksitetrasiklinin birincil immün cevap üzerinde baskılayıcı bir etkisini saptarken, ikincil immün cevap üzerinde herhangi bir etkinin olmadığını gözlemişlerdir. Gillisen ve arkadaşları (21) farelere ağız yolu ile bir kez 50 mg/kg dozda oksitetrasiklin vererek hayvanların antikor titrelerinin % 50 oranında baskılandığını tesbit etmişlerdir. Tavşanlara yedi gün boyunca deri altı yolla 40 mg/kg dozda oksitetrasiklin veren Renoux ve arkadaşları (18) ise yaptıkları bu çalışmada humoral immün cevabın oksitetrasiklin ile baskılandığını, ilaç verilen hayvanlarda da antikor titrelerinin yükseldiğini belirtmişlerdir. Smith ve arkadaşları (22) oksitetrasiklin dozunun humoral immün cevap üzerindeki etkisini araştırmak için, buzağılara kas içi yolla 11 mg/kg ve 22 mg/kg dozlarında oksitetrasiklin vererek, 11 mg/kg'lik dozun humoral immün cevabı % 20, 22 mg/kg'lik dozun ise % 50 oranında baskılandığını kaydetmişlerdir. Swickı ve arkadaşları (23) yüksek dozlarda oksitetrasiklin uygulanan balıklarda tedavi süresince **humoral** immün cevabın bu dozlara bağlı olarak baskılandığını tesbit etmişlerdir.

Humoral immün cevap ile ilgili bu çalışmada elde edilen veriler yukarıda belirtilen araştırmacılar tarafından rapor edilen bulgular ile karşılaştırıldığında, Renoux ve arkadaşları (18) tarafından elde edilen sonuçlar hariç diğerlerinin ki ile paralellik göstermektedir. Bu çalışmada 37 gün süre ile ve kas içi yolla oksitetrasiklin uygulaması sonucunda humoral immün cevabın baskı-

landığı görüldüğü halde Renoux ve arkadaşları (18) herhangi bir baskılanma tesbit etmemişlerdir. Bu sonuçlar doz uygulama süresinin ve dozun uygulama yolunun humoral immün cevap üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bogert ve arkadaşlarının (20) dışındaki araştırmacılar hayvanlara oksitetrasiklin verip çalışma sonunda kan alarak humoral immün cevabı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada görüldüğü gibi birincil ve ikincil immün cevaplarda ayrı ayrı kan alınarak hangi dönemlerde baskılanma olduğu araştırıldı. Elde edilen sonuçlar Bogert ve arkadaşlarının (20) sonuçları ile uyum içindedir. Birincil immün cevapta baskılanma olduğu tesbit edilmiştir. Ancak; Bogert ve arkadaşları (20) ikincil immün cevapta herhangi bir baskılanmanın olmadığını, kontrol grubu ile oksitetrasiklin verilen gruplar arasında humoral immün cevapta bir farkın bulunmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada ise; ikincil humoral immün cevabın da baskılandığı tesbit edilmiştir. Bu baskılanma oranı hayvanlara uygulanan dozlara bağlı olarak artmaktadır. Bu farklılık deneylerde kullanılan hayvanların farklı tür, yaş, cinsiyet ve ağırlık gibi biyolojik nedenlerden olabileceği gibi, ayrıca doz farklılıkları, dozların uygulanma etkileri ve sürelerinden kaynaklanabileceğini göstermektedir.

Hücresele immün cevabın belirlenmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda; Bogert ve arkadaşları (20) koyun alyuvarı ile immün sistemi uyarılmış ratlara damar içi yolla 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin uygulayarak hücresele immün cevabın baskılandığını belirtmişlerdir. Gillisen ve arkadaşları (21) fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarda ağız yolu ile verilen 30 mg/kg'lik oksitetrasiklin dozunun hücresele immün cevabı % 18, 50 mg/kg'lik dozun ise % 25 nisbetinde baskılandığını, Swickı ve arkadaşları (23) ise balıklarda tedavi süresince kullanılan oksitetrasiklinin yüksek dozlarının hücresele immün cevabı baskılandığını tesbit etmişlerdir.

Renoux ve arkadaşları (18) ise yedi günlük süre ile deri altı yolla 40 mg/kg'lik dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda hücresele immün cevabın uyarılmadığını saptamışlardır. Thonk ve

arkadaşları (24) 100 mg/kg'lık oksitetrasiklin dozunun farelerde hücresele immün cevabı belirgin bir şekilde baskılandığını ortaya koymuşlardır. Grondel ve arkadaşları (5) civcivlere 25 mg/kg dozda oksitetrasiklin uygulayarak hücresele immün cevabın % 70 oranında baskılandığını ortaya koymuşlardır. Grondel ve arkadaşları (5) develerde yaptıkları çalışmalarda 1 mg/kg a kadar olan dozlarda hücresele immün cevapta normal uyarıların meydana geldiğini, ancak oksitetrasiklinin daha yüksek dozlarının ise baskılanmaya neden olduğunu ve bu baskılanma oranının doz arttıkça yükseldiğini gözlemişlerdir. Araştırmacılar 5-10 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen hayvanlarda hücresele immün cevabın % 70 oranında, 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen hayvanlarda

ise % 90'a varan oranlarda baskılandığını belirtmişlerdir.

Hümmoral immün cevap ile hücresele immün cevap bir bütündür. Onun için beraber ele alınıp değerlendirilmelidir. Bu çalışmada, 10 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda % 38 oranında, 20 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda % 47 ve 100 mg/kg dozda oksitetrasiklin verilen tavşanlarda ise % 63 oranında hücresele immün cevabın baskılandığı tesbit edilmiştir. Sonuç olarak; oksitetrasiklinin hümmoral ve hücresele immün cevabı baskılandığı, bu baskılanma oranının artan dozlarla bağılı olarak gerçekleştiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1-Şanlı Y, Kaya S. Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağılım Seçenekleri. Ankara: Medisan Yayınları, 1994.
- 2-Şanlı Y, Kaya S. Veteriner İlaç Rehberi ve Uygulamalı Bilgiler El Kitabı. Ankara: Medisan Yayınları, 1993.
- 3-Kayaalp O. S. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 1.cilt, 6. Baskı Ankara: Feryal Matbaacılık, 1991.
- 4-Descotes J. Immunotoxicology of Drugs And Chemicals. Second ed. Amsterdam: Elsevier, 1988.
- 5-Grondel JL, Angenent GC, Egberts E. The influence of antibiotics on the immun system. III. Investigations on the cellular functions of chickens leucocytes in vitro. Vet Imm Immunopath 1985; 10: 307-316.
- 6-Demel Ö. Türkiye'de veteriner ilaçlarının tüketim boyutları ve güvenli kullanım yönünden değerlendirilmesi. Türkiye'de veteriner ilaçları üretimi, pazarlaması, güvenli kullanımı ve katıntı sorunları sempozyumu. Ankara: Şafak Matbaacılık, 1994; 27-33.
- 7-Şanlı Y. Hayvansal üretimde antibakteriyel ilaç kullanımı ve çok yönlü sakıncaları. Türkiye'de veteriner ilaçları üretimi, pazarlaması, güvenli kullanımı ve katıntı sorunları sempozyumu. Ankara: Şafak Matbaacılık, 1994; 33-61.
- 8-Kaya S, Şahat M. Besinlerimizdeki ilaç katıntıları, bunlara ilişkin tolerans düzeyleri, ilaç verilmiş hayvanlarda uyulması gereken kesim öncesi bekleme veya sütün kullanılmama süreleri. AÜ Vet Fak Derg 1989; 36: 390-400.
- 9-Huber WG. Chemotherapy of microbial, fungal and viral diseases. In (Booth NH, Me Donald LE. Eds) . Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 6th Ed. 1988.
- 10-Lagrange PH. Mecanismes physikopathologiques de l'infection bacterienne et antibiotics. Path Biol 1990; 38: 239-241.
- 11-Badur S. Antibiyotiklerin immün sistem üzerine etkileri. ANKEM Derg 1993; 7: 161-163.
- 12-Dustin ML, Springer TA. Role of lymphocyte adhesion receptors in transient interactions and cell locomotion. Annu Rev Immunol 1991; 9: 27-66.

- 13-Eckert R, Gruner S, Volk HD et al. Studies on the immunomodulatory effects of Antracycline antibiotics in mice-effects on immune response and graft immunogenicity. *Immunobiol* 1989; 179: 445-455.
- 14-Bilgehan H, Klinik Mikrobiyolojik Tanı. 1. Baskı İzmir: Barış Yayınları, 1992.
- 15-Moyer NP, Holcomb LA, Hausler WJ. Manuel of Clinical Microbiology. Essentials and Applications. 4th ed. Washington: Balows A, American Society for Microbiology 1991.
- 16-Pike RM, Chondeer CH. Effect of storage on the ability of 2-ME to inactivate IgM antibody Infection and Immunity 1972; 5: 416-417.
- 17-Gülmezoğlu E, Ergüven S. İmmunoloji. Ankara: Feryal Matbaası, 1994.
- 18-Renoux G, Renoux M, Plommet M. Effects de l'oxytetracycline sur la formation d'anticorps et sur l' hypersensibilité retardée. *Ann Inst Pasteur* 1983; 122: 205-209.
- 19-Kutsal A, Alpan O, Arpacık R. İstatistik Uygulamaları. Ankara: Bizim Büro Basımevi, 1990.
- 20-Bogert CV, Kroon A M. Effects of oxytetracycline on in vivo proliferation of erythroid and lymphoid cells in the rat. *Clin Exp Immunol* 1982; 50: 327-335.
- 21-Gillisen G. Influence of Cefaclor on immune response parameters. *Arzneim Forsch* 1984; 34: 1535-1540.
- 22-Smith RA, Thedford TR, Espe B et al. Effects of oxytetracycline administration on antibody response to *Brucella abortus* vaccination in calves. *J Amer Vet Med Ass* 1983; 183: 70-75.
- 23-Swicki AK, Anderson DP, Dixon QW. Comparisons of nonspecific and specific immunomodulation by oxalinic acid, oxytetracycline and levamisole in salmonids. *Vet Immunol Immunopathol* 1989; 23: 195-200.
- 24-Thong YH, Ferrante A. Inhibition of mitogen induced human lymphocyte proliferative responses by tetracycline analogues. *Clin Exp Immunol* 1979; 35: 443-446.