

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İmmünoloji Programı

**SULTAMİSİLİN (SULBAKTAM/AMPİSİLİN-DUOCİD)
KULLANIMININ İMMÜN SİSTEMİN ÇEŞİTLİ İŞLEVLERİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

111741

Tıbbi Bio H Nilgün IŞIK

111741
T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
TAKVİMİTASYON MERKEZİ

Tez Danışmanı:

Doç Dr Selim BADUR

111741

İstanbul - 1993

TEŞEKKÜR

Üç yıl süren Yüksek Lisans eğitimim süresince, bana her konuda yardımcı olan, en yoğun anlarımda bile hoşgörülerini esirgemedi , beni sürekli destekleyen aileme burada bir kez daha sevgi ve saygılarımı sunuyorum.

Yüksek Lisans eğitimim süresince bana her konuda destek olan , özel bir konuda tez çalışmamı sürdürmem için gerekli olanakları sağlayan, hiç bir zaman katkılarını esirgemeyen ve engin bilgilerinden yararlandığım değerli hocam Doç.Dr.Selim Badur'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans derslerini zevkli, akademik saatler içinde almamızı sağlayan sayın hocalarıma , bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Doç.Dr. GÜlden Yılmaz'a , Doç.Dr.Rıan Dişçi'ye , Uzm.Dr. Salih Türkoğlu'na , teknik yardımlarından dolayı Kimya Mühendisi Neşe Akış'a , ablam Kimya Mühendisi Süreyya Bozgeyik'e , Kimyager Mürüvet Bozacı'ya ve Biolog® Derya Yüksel'e teşekkürlerimi sunarım.

Özellikle, tez çalışmama gönüllü olarak katılan doktor, diş hekimi ve hemşire arkadaşlarıma, çalışmaya gösterdikleri ilgiden dolayı teşekkür ederim.

Çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen ablam Tıbbi Biolog Hayriye Işık'a, İşletmeci Halil İbrahim Tatlıpınar'a, ayrıca yardım ve anlayışlarından dolayı tüm çalışma arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	5
AMAÇ.....	19
GEREK VE YÖNTEMLER.....	22
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	58
ÖZET.....	73
SUMMARY.....	76
KAYNAKLAR.....	79

GİRİŞ

İmmünite (bağışıklık), latince "immunis" (= vergiden muaf tutulan) sözcüğünden türetilmiş bir deyim olup, önceleri vücudun hastalıklara karşı gösterdiği direnci tanımlamak için kullanılmıştır. Ancak, bu konudaki çalışmalar ve bilgiler çoğalınca bağışıklık kavramının kapsamıda değişmiştir.

"Bağışıklık " terimi vücuda giren yabancı maddelerin nötralize edilmesi, dışarıya atılması veya metabolize edilmesi için vücudun oluşturduğu bütün fizyolojik mekanizmaları içermektedir. Günümüzde organizmanın, kendisine zararlı etkenlere karşı gösterdiği tepkimeyi tanımlamak için "immün cevap (bağışık yanıt) " deyimini kullanılır.

Bağışıklık bilimi ilk gelişmelerini mikrobiyolojik disiplini içinde yapmıştır. Bir enfeksiyon hastalığını geçirerek iyileşen kişilerin bu hastalığa karşı devamlı yada uzun süreli direnç gösterdiği, çok eskiden beri gözlenmiş ve bu bilgiler ışığında, çiçek hastalığına karşı bağışıklık sağlamak üzere hümanize aşı uygulanmıştır. 1892'de Jenner çiçek hastalarının lezyonlarından aldığı madde ile, insanları bu hastalığa karşı aşılamaı başarmıştır. Mikrobiyolojinin gelişmesi ile Pasteur (1881) ve diğer araştırmacılar enfeksiyon hastalıklarından korunmak için, çeşitli aşılar hazırlamış ve bu aşıları aktif bağışıklama için kullanmışlardır. Roux ve Yersin (1885) difteri toksininin varlığını göstermişlerdir. Behring ve Kitasato (1890) ise canlı vücutta difteri toksinini nötralize eden, özel bir maddenin oluştuğunu saptamışlar ve bu çalışmalar ile nobel tıp ödülü al-

mışlardır. Zararlı olan yabancı etkenlere karşı oluşan bu koruyucu maddelere "antikor" adı verilmiştir. Canlının vücutunu uyararak antikorların oluşmasını sağlayan yabancı etkenlere de "antijen" denmiştir. Bu suretle canlıların vücutunda çeşitli yabancı etkenlere karşı özel antikor oluşturma yeteneği bulunduğu anlaşılmıştır. Yabancı maddeye karşı , canlının lenfoid dokusunun özelleşen hücreleri özgül antikor oluşturmakta ve sonuğa bu antikor aracılığı ile yabancı madde harap olup vücuttan atılmaktadır (95) .

Bağışıklıkta, vücutta bulunan bazı spesifik hücrelerin önemli rol oynadıkları ilk kez Metchnikoff tarafından (1884) gösterilmiştir. Bu araştırıcı bakterilerin nötrofillerce yutulmasına "fagositoz" adını vermiştir. 1899 yılında Bordet, antikorlar tarafından hücrelerin parçalanmasında bazı serum faktörlerinin rol aldığını göstermiş ve bunları "kompleman" olarak tanımlamıştır. 1961 yılında ise Müller, immün yanıtın oluşumunda timusun önemli rolünü göstermiştir.

İmmünoloji konusunda son gelişmeler, moleküler biyoloji alanında kaydedilen ilerlemeler sayesinde gerçekleşmiştir. 1970'li yıllarda ilk kez hazırlanan monoklonal antikorlar ile bir çok antijenin yapısı ayrıntılı olarak incelenebilmiş, tanı ve tedavi amacı ile kullanımları ise, immünolojide devrim olarak ele alınmıştır (95).

Belirtilen bu kısa tarihçeden de anlaşılacağı gibi immünolojinin kökeni ve klinik uygulamaları yüzyıllar öncesine gitmesine karşılık, konunun genişliği ve önemi ancak son yıllarda anlaşılmaya başlamıştır.

Bugün immünoloji bilimi, her geçen gün daha çok gelişen ve başta infeksiyon hastalıklarından korunma, bunların tanı ve tedavisi konuları olmak üzere, allerjik reaksiyonlar, kan grupları, otoimmün hastalıkları, tümör immünolojisi, transplantasyon, kalıtsal immün yetmezlikler gibi konuları ilgilendiren, geniş kapsamlı bir bilim dalı haline gelmiştir.

Bir infeksiyon etkeninin vücuda girip hastalık yapabilmesi için sağlam deri, mukoza , ter ve yağ asitleri, kırpiksi epitel, mide asiditesi, göz yaşı, tükürük ve nazal sekresyondaki lizozim, kompleman, interferon, bazik polipeptitler, opsonin adını verdiğimiz aktif maddeler, nötrofil ve makrofaj fagositozu, T lenfosit fonksiyonları, B lenfositlerinin salgıladıkları antikorlar ile savaşması ve bunun sonunda canlılığını koruması gerekir (56).

Vücudumuzun bu mükemmel koruma sistemine rağmen yine de, mikroorganizmalar infeksiyon hastalıklarının oluşmasına neden olmaktadır. Bu durum insanları infeksiyon hastalıklarına karşı, antibiyotik kullanmaya itmiştir. Infeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotiklerin kullanılmasında olumlu sonuç alınması, doğal olarak etken mikroorganizmanın kullanılacak antibiyotiğe duyarlı olmasına ve antibiyotığın infeksiyon odağına aktif biçimde ve yeterli konsantrasyonda erişmesine bağlıdır. Etken bakterilerin üremelerini engelleyerek veya onları direkt olarak öldürerek etki gösteren antibiyotikler tedavi amacı ile kullanıma başladıktan bir süre sonra, bu "yararlı" maddelerin yardıma gittikleri konak üzerinde toksik veya allerjik reaksiyonlara neden olarak, "zararlı" yan etkileri olduğu da anlaşılmış-

tır.1950'li yıllara gelindiğinde ise antibiyotiklerin, kemik iligine toksisite gibi direkt yan etkilerinin yanı sıra, organizmanın kendi savunma mekanizması olan bağışıklık sistemine de etki ettikleri fark edilmiştir (46,57).

Organizmanın bağışıklık sistemine, antibiyotiklerin etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda; antibiyotiklerin hümmoral ve hücreseİ immün yanıtı olumlu veya olumsuz yönde etkileyebilecekleri gösterilmiştir (10, 78). Tüm bu çalışmalar, tedavi amacı ile kullanılan antibiyotikler ile konağın bağışıklık sistemi arasında direkt etkileşimin söz konusu olduğunu göstermekte ve pratik uygulamalarda genellikle üzerinde durulmayan bu durumun, önemini ortaya koymaktadır.

Biz de çalışmamızda , Sultamisilin (Sulbaktam/ Ampisilin -Duocid) kullanımının immün sistemin çeşitli işlevleri üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

İnfeksiyon hastalığı etkeni olan bir mikroorganizma vücuda girdiğinde , konağın savunma mekanizmasını oluşturan bağışıklık sistemi harekete geçerek istenmeyen bu yabancı konuyu çeşitli yollardan dışarı atmaya çalışır. Bu amaçla nötrofiller , mononükleer fagositler, antikor oluşturan B lenfositleri, hücresel bağışıklığın yapıtaşları olan T lenfositleri, NK hücreleri ve antikora bağımlı hücresel sitotoksiste de rol oynayan hücreler, birbirleri arasında ortaya çıkan karmaşık bir etkileşim mekanizması ile hedef alacakları yabancı etkeni değişik yollardan yıkıma uğratırlar.

Organizmanın mikroorganizmaya karşı vermekte olduğu bu mücadeleye, onu tek başına bırakmamak ve etkenin üstesinden bir an önce gelebilmek için tedavi amaçlı kemoterapötik maddelerin dışarıdan vücuda verilmeleri gerekebilir (46,57).Kemoterapi ilk kez Ehrlich tarafından ortaya atılmış bir deyimdir. Vücudu istila eden mikroorganizmaları , konağa zarar vermeksizin öldürebilen , ilaçlarla yapılan tedavi anlamına gelir. Antimikrobikaller içinde özel bir yer tutan , önemli bir ilaç grubu da antibiyotiklerdir. Antibiyotikler bakteri, mantar ve bazı aktinomisetler tarafından biyosentez edilen, diğer mikroorganizmaların üremesini durduran veya onları öldüren ürünlerdir (52,53). Bakteri ve diğer mikroorganizmaların sentez edip kültür ortamına saldıkları madde-

ler ile diğerk mikroorganizmaların üremesini durdurmaları ve hatta onları öldürmeleri olayı, 1871` de Pasteur tarafından tanımlanmış, ancak bu konunun tedavideki yeri belirlenmemiştir. 20. yüzyılın tıbbi alandaki en önemli gelişmelerinden birisi olan, infeksiyon hastalıklarının spesifik ilaçlarla tedavisi 1932 yılında Domagk tarafından, prontosilinin sıçanlarda deneysel streptokok infeksiyonlarına karşı etkinliğinin bulunması ile başlamıştır. Trefouel 1937` de prontosilinin vücutta sülfonamide dönüşerek etkin hale geldiğini bulmuştur. Bir grup araştırmacı 1939`da küf mantarından penisilin adı verilen antibakteriyel bir maddeyi izole etmiş , bu maddenin etkinliğini gerek deney hayvanlarında gerekse insanlarda göstermiş ve etki alanını belirlemişlerdir (2,52). Bu olaylar antimikrobik tedavide en önemli aşamayı oluşturan antibiyotik çağının açılmasına neden olmuştur.Daha sonra farklı etki spektrumlarına sahip bir çok antibiyotik bulunmuştur. Bu da araştırmacıları ,antibiyotiklerin immün sistem üzerine olan etkileri konusunda çalışmalar yapmaya itmiştir (2,52,95).

Antibiyotikler ve immün sistem ilişkisinin, in vitro koşullarda etkileşimi konusunda ilk yayın 1950 yılında Munoz ve Geister (69) tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar klortetrasiklinin 0.01 mcg/ml`den daha düşük sulandırımelerde bile Staphylococcus albus'un lökositler tarafından fagosite edilmesini belirgin bir şekilde inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Hoeprich ve Martin (47) bu çalışmalardaki metodolojiyi ilerletmişler ve antibiyotiklerin hümmoral ve hümmresel immün yanıt üzerine etkilerini ayrıntılı olarak incelemişlerdir. Daha sonra, antibiyotiklerin immün yanıt üzerine direkt etkileri ile ilgili çalışmalar artmış ve bunların nötrofillerin

fagositozunu, lenfosit proliferasyonunu, geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu, mediyatör sentezini ve antikor yanıtını etkilediği gösterilmiştir (56).

Antibiyotiklerin bağışıklık sisteminin çeşitli yapıtaşları üzerine belirtilen , Munoz ve Geister (69) ile Hoeprich ve Martin (47)'in yaptığı çalışmalarda olduğu gibi direkt etkilerinin yanı sıra , hedef aldıkları mikroorganizmaların yapılarında değişikliğe yol açarakta bağışıklık sisteminin yanığıya düşmesine neden olabilirler. Sonuçta mikroorganizma bağışıklık sistemi antibiyotik arasında karşılıklı ve karmaşık bir ilişki ağı ortaya çıkmaktadır (67). Antibiyotikler ile immün sistem ilişkisini ele alan çok sayıda yayın bulunmasına rağmen, bu incelemeler konusunda kesin ve klasikleşmiş bazı sonuçların ortaya çıkmadığı görülmekte olup, birbirleri ile çelişkili ve çok heterojen bulgular ile karşılaşmaktayız. Özellikle bir çalışmadan diğerine, deney koşullarının ve özellikle kullanılan ölçüm tekniklerinin farklı olması, incelenen konakların bağışıklık durumlarının başlangıçta farklı özelliklere sahip olmaları, ayrıca deneylerde değişik etki mekanizmalarına yada emilim oranlarına sahip çeşitli antimikrobiklerin , farklı dozlarda ve koşullarda uygulanışı, elde edilen sonuçların karşılaştırılmasını imkansız kılmakta ve ortaya çıkan heterojen bulgular, bir genelleme yapılmasını güçleştirmektedir (35). Antibiyotiklerin immün sistem parametrelerine etkilerini, sırayla ele alacak olursak:

ANTİBİYOTİKLERİN KEMOTAKSİS VE FAGOSTOZA ETKİSİ

Bakterilerin fagositler tarafından alınarak yok edilmesi, kemotaksi, opsonizasyon, fagositoz ve bakteri ölümünü içeren zincirleme bir olaydır. İltihabi bir olayın başlangıcında harap olan dokulardan çıkan bir takım hümmoral faktörler, histamin, bradikinin ve buna benzer bir takım diğer komponentler vasodilatasyona sebep olarak, o bölgede serum ve polimorfonükleer lökosit (PNL)'lerin birikmesine neden olurlar. Bunu takiben kemotaktik faktörler dediğimiz, PNL'leri konsantre oldukları bölgeye doğru tek yönde harekete geçiren maddeler (C3a, C5a, Lökotrienler, Bakteriyel kemotaktik faktörler vb.) olaya karışır. Bu maddelerin de yardımıyla, PNL'lerin bu hedefe doğru göç etme olayına kemotaksis denir (15,96). Bunu izleyen aşama partikülün fagositoz yapacak hücre ile temasa geçmesidir. Mikroorganizmaların, fagositlere bağlanmasını sağlayarak fagositozu kolaylaştıran fibronektin, kompleman gibi doğal maddeler ile, spesifik antikorlara opsonin, bu olaya da opsonizasyon denmektedir (48,96). Opsonize olan bakteri, fagositik hücrenin çeperine yapışır. Hücre zarı bu bölgeden içeri doğru girinti yapmaya başlar. Bir süre sonra hücre zarından içeri doğru oluşan bu girinti sonucu ortaya çıkan iki uç birleşerek fagozomu oluşturur. Bakteri veya partikül hücre zarında oluşan, bu boşluk içine hapsedilir. Böylece aktive olan fagositik hücrede bakteri öldürücü oksidan maddelerin oluşumu gerçekleşir ve fagositik hücrenin oksijen metabolizmasında belirgin bir artış olur; oksijen süperoksit indirgenir. Oluşan süperoksit hızla hidrojen peroksit ve hidroksi radikallerine dönüşür ki, bu aktif moleküller fagositik hücrenin bakteri

öldürmesinin en önemli mekanizmasını oluşturur. Fagositik hücrenin içindeki miyeloperoksidazın da yardımı ile halidler oluşur. Bu maddelerin de yardımı ile mikroorganizmaların ölümü gerçekleşir (68,102). Fagositozu izleyen biyokimyasal reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan hidrojen peroksidin bir kısmı katalaz enziminin yardımıyla suya dönüşür, bir kısmı pentoz fosfat şantını aktive eder, bir kısmı ise fagozomun içine ya da hücre dışına diffüz olur. Bakterinin fagositler tarafından alınması enerji gerektiren bir olaydır. Bu enerji anaerobik glikoliz ve heksoz-monofosfat şanti ile sağlanır (96). Çeşitli yayınlarda antibiyotiklerin kemotaksisi etkilediği bildirilmiştir. Goodhart (40) ile Seclecki ve arkadaşları (91) in vitro koşullarda, tedavi edici dozlarda gentamisin varlığında nötrofil kemotaksisinin inhibe olduğunu bildirmişlerdir. Forsgren ve arkadaşları (31) ise gentamisinin 100 mcg/ml gibi yüksek konsantrasyonlarının bile kemotaksisi inhibe etmediğini göstermişlerdir. Benzer şekilde, kullanılan yöntem ve doza bağlı olarak diğer aminoglikozitlerle de farklı sonuçların alındığı görülmüştür (91). In vitro koşullarda kemotaksisi inhibe ettiği bildirilen diğer antibiyotikler ise; tetrasiklin (29,30,39) doksisilin (27) ve rifamisindir (10). In vitro koşullarda trimetoprim eşliğinde veya tek başına kullanılan sülfonamidlerin polimorfonükleer lökositlere (PNL) etki göstermedikleri, nalidiksik asit ve kinolon grubu antibiyotiklerin (norfloksasin, ofloksasin, pefloksasin)'de PNL migrasyonunu etkilemedikleri saptanmıştır (62). Eritromisinin etkisi konusunda çelişkili bulgular vardır; in vitro koşullarda ve tedavi dozunda kemotaksi ve nötrofil migrasyonunu inhibe eden eritromisin, askorbat veya tiamin eşliğinde ve yüksek konsantrasyonda, nötrofillerin hareketini arttırmaktadır (24).

Hoeprich ve Martin (47) polimiksin, rifampin ve tetrasiklinin fagositoz ve intrasellüler öldürme üzerinde hiçbir etkilerinin olmadığını bulmuşlardır. Forsgren ve arkadaşları (27), normal tedavi dozunda üç gün süre ile doksisisilin kullanan sağlıklı gönüllülerde, lökosit migrasyonunu ölçmüşler ve % 50 oranında inhibisyon saptamışlardır. Nelson ve arkadaşları (73) ise inhalasyon yoluyla *Proteus mirabilis* verilen farelerin alveollerinde, eritromisinin PNL migrasyonuna neden olduğunu ayrıca bu migrasyon oranının, antibiyotiğin dozuna bağlı olduğunu saptamışlardır. Deneysel peritonitli hayvanlar ile yapılan çalışmalarda yüksek doz klindamisin fagositozu baskıladığı in vitro koşullarda gösterilmiş ise de in vivo ortamda aynı bulgulara rastlanmamıştır (35, 65). Antibiyotiklerin, fagositoz üzerine etkisi konusundaki araştırmalara göre, bazı antibiyotikler fagositozu arttırırken, bazıları fagositozu azaltıcı, hatta engelleyici etki yapabilmektedir (3,13).

ANTİBİYOTİKLERİN KOMPLEMAN SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Kompleman sisteminin tanınması, 1894'de Pfeiffer ve Bordet' nin yaptığı deneylere dayanır. Araştırmacılar, kolera vibriyonlarının, deney tüpünde bağışık taze serumla karşılaştırıldıklarında eridiklerini ama bu bağışık serum beklemiş (bayat) olursa, erime olayının gerçekleşmediğini görmüşlerdir. Bayat veya ısıtılmış bağışık serum kolera vibriyonları ile deney tüpünde karıştırıldıktan sonra tüpe, bağışık olmayan ama taze, normal

kobay serumu ilave edilirse, vibriyonların yine eridikleri görülmüştür. Bu deneylerden şu sonuç çıkmaktadır: Kolera vibriyonlarının erimesi için kendilerine karşı spesifik antikorları taşıyan bağışık serum gereklidir, ama bu, yeterli değildir. Vibriyonların spesifik antikorlar karşısında eriyebilmeleri, normal veya bağışık her serumda bulunabilen ve antikora göre, ısı, ışık, mekanik travma...ile çabuk harap olan bir başka faktörü daha gerektirmektedir. İşte deney tüpünde bakteri gibi canlı hücrelerin erimesine yol açan, antikorların etki yapabilmesine yardımcı nitelik taşıyan, bir başka deyişle, erime olayının tamamlanmasına imkan sağlayan bu faktöre Ehrlich kompleman adını vermiştir (56).

Kompleman sistemi bir dizi protein, bunların aktivasyon ürünleri, reseptörleri, aktivatör ve inhibitörlerinden oluşur. Antiijen-antikor kompleksi, hücre-bakteri zarı gibi aktivatörlerle karşılaşınca bu proteinler birbirlerini aktive ederek, immün yanıtı tamamlayıcı veya daha etkin olmasına yardımcı olan bir çok biyolojik olaya neden olurlar. Kompleman sisteminin asıl görevi, immün ve enflamatuar reaksiyonlara katılmak ve bu reaksiyonları güçlendirmektir. Kompleman sisteminin komponentleri dolaşımda inaktif durumda bulunurlar. Sistemin harekete geçmesi için komplemanın bağlanması ve aktiflenmesi gereklidir. Kompleman komponentleri plazma globulin fraksiyonunun % 51'ini oluştururlar. Bu proteinler C harfinin yanına konan sayı ve harflerle ifade edilirler, C1, C3b gibi (14,56,71).

Kompleman aktivasyonunda temel olarak birbirinden farklı iki aktivasyon yolu vardır : Klasik yol ve alternatif yoldur. Klasik yolda: IgG ve IgM tipi antikorlar-

dan oluşan, antijen antikor kompleksi en önemli aktivatördür. Ancak immüoglobulinler, tripsine benzer enzimler, DNA, stafilokokkal protein-A, C reaktif protein de klasik yoldan komplemanı aktive edebilmektedir (84).

Klasik aktivasyon yolunda ilk adım, C1q molekülünün antijene yapışmış bir IgM molekülü veya birbirine çok yakın iki IgG molekülü ile ilişki kurmasıdır. Antijenle birleşen antikor C1q aktivasyonuna yol açar (19). Aktif hale geçen C1q molekülü C1r ve C1s moleküllerini aktive eder. Bu üç molekülden oluşan C1 kompleksi, C4'ü enzimatik olarak parçalarına ayırır (33,56). Bunu izleyen aşamada C2 molekülünde aktiflenir ve C4b C2b kompleksi oluşur. Bu kompleksde etkin bir C3 aktive edici enzimi oluşturur. Buna C3 konvertaz da denir. Buraya kadar oluşan aşamalar C3 konvertazın oluşturulduğu tanıma aşamasıdır. Kompleman aktivasyonunda en önemli aşama sistemin merkezini oluşturan C3 ün aktivasyonudur. C4b C2b, C3' ü C3a ve C3b'ye ayırır ve C4b C2b C3b oluşur. Bu aşamadan sonra sıra ile C5, C6, C7 ve C8'de aktiflenir. C8 aşamasında hücre zarında, zar boyunca bir delik açılır, aktive olan C9 bu delik boyunca polimerize olarak deliği genişletir ve hücre zarı bütünlüğü bozulup, hücrenin lizisi sağlanır (84,103).

Alternatif yolda özellikle bakteriyel, fungal ve bitki polisakkaritleri olmak üzere, agrege IgA, IgG, tripsine benzer enzimler, lipopolisakkaritler vs. ile aktiflenir. Aktivasyonun başlaması dolaşımda devamlı oluşan ve inaktivasyon döngüsünde olan, veya klasik yolla oluşan C3b ile oluşur. C3b hücre yüzeyine yapışınca, buna faktör B eklenince, sistem inaktivatörlerin etkisinden kaçır. C3b Bb kompleksi oluşur , bu C3 aktivatö-

rüdüür.Bu yolla C3b sayısı artar.C3b Bb' ye properdinin eklenmesi kompleksin stabilitesini arttırır ve bu yeni enzim C5'i aktifler. Bundan sonraki evreler klasik yolun aynıdır (76).

Literatürlerde antibiyotiklerin kompleman sistemi üzerine direkt etkileri ile ilgili pek fazla yayın bulunamamıştır. Son yıllarda sefodizim ile yapılan bir çalışmada, sefodizimin in vivo ve in vitro pek çok deneysel modelde immünomodülatör etkileri olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmada sefodizimin kompleman sisteminde de bir artış yaptığı görülmüştür (7).

Komplemanla ilgili Wong ve arkadaşlarının (104) yaptıkları çalışmada; Asplenik hastalarda, antibiyotik kullanılıncaya kompleman sisteminde bir düşme olduğunu saptamışlardır.

ANTİBİYOTİKLERİN CD4 (T YARDIMCI-İNDUKLEYİCİ-T4) VE CD8 (T SİTOTOKSİK-SUPRESÖR-T8) LENFOSİTLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Lenfositler, primer lenfoid organlar olan timus ve erişkinde kemik iliğinden kaynak alan hücrelerdir. Erişkin bir insanda yaklaşık 10^{12} lenfoid hücre bulunur. Lenfositler klasik kan yaymasında farklı ölçü ve morfolojik özelliklerde görülmürler. Farklılıklar çekirdek sitoplazma oranından, sitoplazmanın histolojik boyalarla boyanma derecesinden , azurofilik granüllerin olup olmasından ve büyüklüklerinden kaynaklanır. Tipik küçük

lenfositler agranülerdir ve çekirdeğin sitoplazmaya oranı çok fazladır. Diğerleri küçük nükleusludur, intrastoplazmik azurofilik granüller taşır ve büyük lenfositler adını alır. Küçük lenfosit popülasyonu, hem T hemde B hücrelerini içerir. Bu iki lenfosit grubundaki hücreler morfolojik olarak aynı görünümde dirler. Ancak taşıdıkları yüzey markırlarına göre ayırt edilebilirler (34,84).

Lenfositlerin % 80'i T lenfosit, % 10-15'i B lenfositleridir. T hücreleri timusta gelişirler. Kemik iliğinden gelen kök hücreleri timus korteksine girerler ve gelişen hücreler medullaya doğru hareket ederken, timus hormonları (timozin, timulin ve timopoietin) ile birlikte, timus stroması tarafından yönlendirilen, bir seri farklılaşmaya uğrarlar. Bu farklılaşma sırasında hücreler, onları karakterize eden glikoprotein tabiatında bir takım yüzey antiijenleri kazanırlar. Bunlar CD (Clustres of differentiation) ile belirtilirler. Bunlardan önemli bir grubu yardımcı-indükleyici fonksiyona sahip CD4, diğeri sitotoksik-supresör fonksiyona sahip CD8'dir. CD4 alt grubu, hücre aracılığıyla gerçekleşen lenfoliz olayında sitotoksikitenin optimal düzeyde olmasına yardım eder. Ayrıca B hücrelerinin immünoglobulin yapımı için gereklidir. CD8 alt grubu ise, diğ er T hücrelerinin proliferatif cevabını baskı altına alır. B hücrelerinin immünoglobulin yapıp, salgılamasını kontrol altında tutar. İmmünoregölasyon bozuklukları CD4 yardımcı-indükleyici yada CD8 supresör-sitotoksik hücrelerin kaybına yada devamlı aktivasyonuna bağı lı bulunabilir (37,56).

Blake ve arkadaşlarının (11) yaptığı bir çalışmada, amfoterisin B'nin yardımcı T lenfositlerinin modü-

lasyonunu , ayrıca supresör T lenfositlerinin seçici toksik etkisini arttırdığını belirtmişlerdir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise Tsuji ve arkadaşları (101) henüz kullanıma girmemiş bir antibiyotik olan prodigiosin 25-C'nin etkilerini araştırmışlar. Çalışmada bu antibiyotikle tedavide, öncelikle CD8 lenfositlerinde azalma görülmüş, ayrıca farelerde gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında da inhibisyon yaptığı bildirilmiştir.

ANTİBİYOTİKLERİN İMMUNOGLOBULİNLER ÜZERİNE ETKİLERİ

Bir deney hayvanına yabancı bir maddenin verilmesi, glikoprotein yapısında ve immünojen ile spesifik olarak birleşme özelliğine sahip moleküllerin sentezine yol açmaktadır. İmmünojenik uyarılar sonucunda vücutta meydana gelen, plazma hücreleri tarafından sentezlenen ve homolog antijeni ile spesifik reaksiyon verebilen bu moleküllere "antikor" adı verilir.

Antikor yapımından sorumlu hücrelerin B lenfositleri olduğu bilinse de, antijene karşı antikor oluşumu için hem B hem de T lenfositlerinin gerekli olduğu kanıtlanmıştır. Antikor yapımı için özellikle T hücre ürünlerine ihtiyaç vardır. Dinlenme halindeki B hücreleri ancak interlökin-1 (IL-1) ve IL-4 varlığında aktive edilebilirler. Bu interlökinler (IL) antijenik uyarımı takiben, makrofaj ve T lenfositlerinden salınan lenfokinlerdir. Antikor yanıtı oluşumunda rol oynayan önemli IL'lerden IL-4 " B lenfositini stimüle eden faktör 1 "

olarak bilinir. Antijenik uyarı sonucu makrofaj aktiflenir ve IL-1 salınır. IL-1 T hücrelerini uyarır ve IL-2 ile diğer IL' ler salınır. Sonra B hücreleri bu IL' ler aracılığı ile uyarılır ve dolaşıma geçerler. B hücrelerinin dolaşımda sayısal olarak artması için bu IL'lere ek olarak, " T hücresinin yerine geçen faktör " olarak bilinen IL-5'de gereklidir. Böylece B hücrelerinin bölünmesi başlar (84,106). Bölünmeden sonra antikor oluşturan hücrelere farklılaşması için ise bu IL'lere ek olarak " B hücresini stimüle eden faktör 2 " olarak bilinen IL-6 ve başka bir lenfokin olan gamma interferon gereklidir. Bütün bu zincirleme uyarılar etkisiyle spesifik antikor üretimi gerçekleşir (56,84).

İlk olarak 1960'lı yıllarda Daniel ve arkadaşları (22) günlük 2-4 gr kloramfenikol kullanımı halinde tetanoz toksoidine karşı antikor yanıtının azaldığını bildirmişlerdir. Ayrıca ampicilin kullanımının da insanlarda ikincil antikor yanıtını zayıflattığı, kortimoksazol tedavisinin ise tetanoz toksoidine, anamnestic yanıtı baskılayıcı etkisi gösterilmiştir (57). Trimethoprim (TRM) ve sülfamethakzölünde (SMZ) aynı etkiyi yaptığı gösterilmiştir (5). Bu ilaçların tek tek kullanımları halinde ise böyle bir etkinin olmadığı belirtilmiştir (4).

Ortama antibiyotik ilavesinin, B lenfositlerinin yüzeyindeki immünoglobulinlerin (Ig) kaybına yol açtığı da bildirilmiştir. B lenfositleri yüzeyinde Ig kaybı, onların antijenleri tanıma, dolayısıyla antikor üretme fonksiyonlarını etkileyecektir (9). Nitekim literatürde , selektif B lenfosit mitojeni olarak kullanılan 810 Staphylococcus ve Cowan 1 antijeni ile yapılan çalışma-

larla füsodik asit, rifampinin tedavi konsantrasyonlarında, eritromisin ve klindamisin'inin tedavi konsantrasyonlarının üstünde, insan B lenfositleri üzerine inhibi-tör etkileri olduğu bildirilmiştir (28).

Son yıllarda etki mekanizmalarının ayrıntılı in-celendiğı çalışmalardan birinde , sefadroksilin CD23 an-tijenine etki etmek suretiyle IgE sentezini % 90 oranın-da bloke ettiğı bildirilmiş, buna karşılık sefoleksinin aynı etkiyi göstermediğı saptanmıştır (18).

ANTİBİYOTİKLERİN MEDİYATÖR SENTEZİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Antijen ile uyarılan T lenfositleri etkilerini, ya sitotoksiste, yada " Lenfokin " adı verilen biyolojik aktif maddeler salgılayarak gösterirler. Bu etkin madde-lerin tümü küçük molekül ağırlıklı olup , oluştukları bölgede lokal etkili molekülldir. Bağışıklık mekaniz-masında rol oynayan ve iltihap olayını düzenleyen bu maddeler etkilerini, hedef aldıkları hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak gösterirler.

Lenfokinlerden bazıları direkt olarak veya indi-rekt yoldan (makrofajlar gibi başka hücreleri uyararak) immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynarlar. Bazıları ise immün sistem ile ilgisi olmayan hücreler üzerine etki ederler. Lökositleri hedef alan lenfokinlere "İnterlökkin" (IL) adı verilir. Uzun yıllar boyunca yapılan çalışma-larla çok sayıda lenfokin'in varlığı saptanmıştır. Bu arada terminoloji açısından kavram karışıklıkları ortaya çıkmıştır. Daha sonrada genel bir isim olan "Sitokinler" olarak adlandırılmışlardır.

Kültürü yapılan T hücrelerinin çeşitli mitojenlerle uyarılması ile ilk 24 saat içerisinde lenfositlerden salınan interlökin-2 (IL-2) ile in vitro RNA sentezi artar. IL-2 lenfosit üreme faktörü olarak bilinir. Daha sonraki 24 saat içinde nükleus büyür ve DNA sentezi başlar. İlk mitoz , uyarımdan sonraki 48 saat içinde , daha sonrakiler ise her 24 saatte bir gerçekleşir. Bundan dolayı kültür 48, 72 veya 96.saatler de incelenmelidir (36 , 84) .

Makrofaj ve T hücresi arasındaki teması, membrandaki fosfolipaz C' nin aktive olması ve bir dizi kimyasal olay sonucu , mesaj nükleusa kadar ulaşır. Böylece IL-2 ve interlökin -2 Reseptör (IL-2R) genlerinin aktivasyonu ile IL-2R' lerinin ve IL-2' nin, hızla sentezi başlar. Böylece B hücrelerinin ve makrofajların çoğalma ve farklılaşmaları sağlanır. Sonuçta immün sistemin aktiflenmesiyle, antikor oluşumu ve cevap gerçekleşir (1, 87, 92).

Bir çalışmada kinolonlardan , siprofloksasin, pefloksasin ve ofloksasinin uyarılmış monositlerden interlökin sentezinin baskılanmasına yol açtıkları bildirilmiştir (8) .

Roche ve arkadaşlarının (81,82) yaptıkları çalışmalarda; makrolit ve tetrasiklinlerin IL-1 sentezini, fluorokinolonların ise IL-2 sentezini arttırdıkları savunulmuştur.

AMAÇ

Bu çalışma ; Sultamisilin (Sulbaktam/ Ampisilin -Duocid) 'in immün sistemin çeşitli işlevleri üzerine olan etkilerini, incelemek amacıyla yapılmıştır.

Immün sistem üzerine, antibakteriyallerin etkisinde, iki farklı mekanizma rol oynamaktadır. "Direkt etki " şeklinde tanımlanan ilişki antibiyotiklerin hücresel ve hüморal immün yanıtın çeşitli parametreleri üzerine etkisini; "indirekt etki" olarak isimlendirilen ilişki ise, uygun dozda kullanılmayan antibiyotiklerin, bakteri hücresinde neden olduğu değişimler sonucu, immün yanıtın etkisiz kalmasını kapsamaktadır (35). Biz çalışmamızda, antibiyotiklerin immün sistem üzerine olan, direkt etkilerini ele alacağız.

Antibiyotikler ile konağın savunma mekanizmasının ilişkisini konu alan incelemeler, özellikle direkt etkiler konusunda yoğunlaşmıştır. Ancak genel olarak yayınlarda, izole insan yada hayvan hücreleri ile in vitro koşullarda çalışıldığı görülmekte, in vivo insan deneylerine pek rastlanmamaktadır. Bu konudaki ender çalışmalardan biri, sefadroksilin IgE sentezine etkisini konu alan araştırmadır (17).

Çalışmamızda , immün sistemi normal işleyen sağlıklı gönüllülerde , antibiyotik etkinliğinin immün sistemin çeşitli işlevleri üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Seçtiğimiz antibiyotik, ülkemizde son yıllarda sıklıkla kullanılmaya başlanılan , beta-laktam

antibiyotikler içinde yer alan, bir beta-laktamaz inhibitörü + penisilin kombinasyonu olan, Sultamisilin'dir.

Beta-laktam antibiyotikler , hücre duvarı sentezinin son bölümünü bloke ederek mürein tabakasının oluşmasını önlerler.Böylece, bakteri, dış ortamla sitoplazma içi ozmotik basınç dengesinin bozulmasıyla, lizise uğrar (107).

Sulbaktam, Neisseriaceae'ye olan etkinliği haricinde yararlı bir antibakteriyel aktiviteye sahip olmakla beraber , penisiline dirençli organizmalarda oluşan, çeşitli beta-laktamazların irreversibl inhibitörüdür.

Bu kombinasyondaki bakterisid eleman olan ampisilin , hücre duvarı mükopeptidi biosentezini inhibe ederek aktif çoğalma döneminde bulunan duyarlı organizmalara karşı etkilidir (89).

Sulbaktam- ampisilin kombinasyonunda ;Sulbaktam, bakterilerin üreteceği beta-laktamaz enziminin, ampisilin molekülünü parçalamasına engel olarak , sinerjistik etkisiyle ampisilinin spektrumunu genişletmekte ve etkinliğini arttırmaktadır. Böylece beta laktam antibiyotikler, bir beta-laktamaz inhibitörü ile kullanıldığında tedavi başarısı artmaktadır (21).

Antibiyotik 20 sağlıklı gönüllüye, tedavi dozunda uygulandı. Kan örnekleri antibiyotik öncesi, tedavinin ikinci ve beşinci günü ile antibiyotik uygulaması bittikten bir gün sonra alınarak şu parametreler incelenmiştir: Fagositoz olayı, kompleman sisteminin klasik ve

alternatif yoldan işleyiş düzeyleri, C3, C4, IgG, IgA, IgM, IL-2 ve sIL-2R düzeyi ölçümü yapılmıştır. Ayrıca antibiyotik öncesi ve antibiyotik sonrası alınan örneklerle CD4 ve CD8 hücrelerinin yüzde oranları incelenmiştir.

İstatistiksel değerlendirmelerde amacımız: Antibiyotik uygulanmadan önce normal sağlıklı insan verilerinin, tedavinin ikinci ve beşinci günleri ile antibiyotik sonrası verilerle karşılaştırılması, böylece hem tedavi sırasında hem de antibiyotik uygulaması bittikten sonra immün sistem parametrelerinde ne gibi değişiklikler olduğunu ortaya çıkarmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, ön deneyler olarak tam kan sayımı, lökosit sayımı, formül , sedimantasyon , SGOT, SGPT, IgG, IgA, IgM, IgE testleri yapılan bir grup gönüllü arasından, test sonuçları normal sınırlar içinde bulunan ve yaşları 20 ile 40 arasında değişen 20 sağlıklı birey katılmıştır. Ayrıca gönüllülerin allerjik olmayan kişilerden seçilmeleri de sağlanmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce bu kişilerin, en az bir ay süreyle herhangi bir antibiyotik kullanmamaları, en az on gün düzenli beslenmeleri sağlandı ve son iki aydır viral veya bakteriyel bir enfeksiyon geçirmediği saptandı. Ayrıca çalışmaya başlamadan önce gönüllülere çalışmanın önemi, ne şekilde yapılacağı ve çalışma süresince antibiyotikleri hangi günlerde alacakları belirtilmiş ve antibiyotik kullanımı süresince düzenli beslenmeleri, düzenli uyumaları, üzülmemeleri, yorulmamaları ve bunun gibi immün sistem dengesini bozacak herhangi bir stresten kaçınmaları gerektiği detaylı bir şekilde anlatılmıştır.

Gönüllülerden alınan kan örnekleri ile, sırayla şu immün sistem parametreleri: Nötrofillerin maya hücrelerini fagositozu, kompleman sistemi, CD4 ve CD8 lenfosit oranı , immünoglobulin miktar tayini ve mediyatör sentezi üzerine olan etkileri, incelenmiştir.

FAGOSİTOZ/ OPSANİZASYONA ETKİNİN BELİRLENMESİ

Miller (66) tarafından modifiye edilen yöntem ile çalışılmıştır.

A) Mantar Süspansiyonunun Hazırlanması:

0.5 gr bira mayası, 100 cc serum fizyolojik ile karıştırılmıştır. + 100°C'lik su banyosunda 30 dk. bekletildikten sonra birkaç kat gazlı bezden süzülerek 1 cc'de 1×10^9 maya hücresi olacak şekilde sulandırılmıştır. Bu süspansiyon, otoklavda steril edildikten sonra +4 °C de saklanmıştır.

B) PNL'lerden zengin hücre süspansiyonunun hazırlanması:

6 cc venöz kan, içinde 0.05 cc heparin bulunan plastik enjektöre tamamen steril şartlarda alınarak üzerine 3 cc makrodex ilave edilmiştir.

Oda sıcaklığında 45 dk. bekletildikten sonra, hücrelerden zengin plazma 45 derece açı yapacak şekilde eğrilen enjektör iğnesinden steril bir tüpe aktarılarak, 1500 rpm'de 10 dk. santrifüj edilmiştir. Dibe çöken hücrelerin üzerine 5 cc Hanks ilave edilerek, 1500 rpm'de 10 dk. santrifüj edilmiş; üst sıvı her defasında atılarak bu işlem üç kez tekrar edilmiştir. En son santrifüjden sonra hücrelerin üzerine 1 cc Hanks ilave edilmiş ve hücre sayısı 2×10^6 / ml olacak şekilde sulandırılmıştır. Sonuçta elde edilen hücreler, % 85-90 polimorfonükleer lökosit (PNL)' lerdir.

C) Testin Uygulanması:

0.2 cc PNL (2×10^6 hücre / ml) , 0.1 ml maya süspansiyonu (1×10^9 maya/ml) ve 0.1 ml % 10 sulandırılmış test serumu tüp içinde karıştırıldıktan sonra, hazırlanan süspansiyon 37 °C'de 30 dk., çalkalayıcı su banyosunda inkübe edilmiştir. Sonra 5 dk. 500 rpm' de santrifüj edilerek üst sıvı pastör pipetiyle emilerek atılmıştır. Dpteki hücreler 1-2 damla serum fizyolojik ile sulandırılmıştır. Daha sonra 1 damla alınarak, vital boyalı cama (test simplets) damlatılıp, üzerine lamel kapatılarak ışık mikroskobu altında incelenmiştir.

Preparatlarda; 100 nötrofil içinde toplam fagosite edilen mayalar sayılarak elde edilen değerden, bir nötrofilin fagosite ettiği maya sayısı hesaplanarak sonuçlar çıkarılmıştır. Sağlıklı insanlarda bu sonucun % 2' nin üzerinde olması gerekmektedir.

KOMPLEMAN SİSTEMİNE ETKİNİN BELİRLENMESİ

Çalışmamızda klasik ve alternatif kompleman yolu miktar tayininde hemolitik yöntem kullanılmıştır.

Klasik yol aktivasyonunda; antijen olarak koyun eritrositleri, antikor olarak da hemolizin (koyun eritrositlerine karşı tavşandan elde edilen IgM sınıfı antikorlar) kullanılmıştır.

Alternatif yol aktivasyonunda; antijen olarak tavşan eritrositleri kullanılmıştır. Kompleman miktarı, eritrositlerdeki hemoliz oranı ile değerlendirilmiştir.

KOMPLEMAN SİSTEMİNİN KLASİK AKTİVASYON YOLU

Deney Mayer ve Kabat'ın (64) 1961'de tarif ettiği yöntem esas alınarak yapılmıştır.

A) VBS-G (Veronal Buffer Saline - Gelatin) Hazırlanması:

1- Sodyum klorür (85 gr), sodyum barbital (3.75 gr) distile su ile 1 lt.'ye tamamlanmıştır.

2- Barbitürik asit (5.75 gr), sıcak distile su (500 ml) ile çözülmüştür. 1 ve 2 çözeltileri karıştırılarak PH : 7.3 ± 0.5 'e ayarlanarak 2 lt.'ye tamamlanmıştır.

Kullanılacağı gün beş kez seyreltilerek % 1 Jelatin, 0.00015 M $CaCl_2$ ve 0.0005 M $MgCl_2$ stok çözeltilerinden ilave edilmiştir. (1 lt. çözelti için 0.896 M $CaCl_2$ çözeltisinden 170.5 μ l, 1.795 M $MgCl_2$ çözeltisinden 283.1 μ l ilave edilir).

B) Koyun Eritrositlerinin (EK) Hazırlanması :

Koyun kanı birkaç hayvandan alınıp defibrine edilmiştir. Kullanmadan önce en az bir hafta $+4^{\circ}C$ 'de bekletilmelidir. Defibrine kan süzgeçten geçirilerek üzerine birkaç damla EDTA damlatılmıştır. 5 dk., $37^{\circ}C$ ' de su banyosunda inkübe edilmiştir.

1 hacim koyun kanı 2 hacim tampon çözeltisi ile karıştırılıp, 2500 rpm'de $37^{\circ}C$ 'de 5 dk. santrifüj edil-

miştir. Üst sıvı pipetle alınarak atılmış ve bu işlem üst sıvı tamamen berraklaşınca kadar tekrarlanmıştır (en az 5 kez).

C) Hücre Sayımı :

Yıkanmış koyun eritrositleri X5, X10, X29, X50, olacak şekilde seyreltilmiştir. 541 ve 412 nm'lerde spektrofotometrede okunmuştur. Eritrosit miktarı oran orantı ile bulunur.

EK 541 nm'de 0.420 absorbans veriyorsa 10^9 hücre/ml

EK 412 nm'de 0.560 absorbans veriyorsa 0.15×10^9 hücre/ml

demektir. Buradan hesaplanan eritrosit sayısı 3×10^8 hücre/ml olacak şekilde ayarlanmıştır.

D) İşaretli Koyun Eritrositlerinin (EA) Hazırlanması :

10^9 hücre/ml konsantrasyondaki eritrosit süspansiyonu üzerine optimal dilüsyondaki (1/1000) α FlgM (Forceman IgM-hemolizin), süspansiyon üzerine total bir hacim olacak şekilde damla damla ilave edilmiştir. Daha sonra absorbans 0.9'a (541 nm'de) ayarlanarak süspansiyon kullanıma hazırlanmıştır.

Deney düzeneği aşağıdaki tabloda oranları belirtilen maddelerin, 4 sıra tüpe ilave edilmesiyle gerçekleştirilmiştir.

	I	II	III	IV
E _A (3 x 10 ⁸ hücre/ml)	0.555 ml	0.555 ml	0.555 ml	0.555 ml
Serum (1/10) (765 µl VBS-G + 85 µl serum)	0.050 ml	0.100 ml	0.200 ml	0.400 ml
VBS-G	1.895 ml	1.845 ml	1.745 ml	1.545 ml

% 0 1.945 ml UBS-G + 0.555 ml eritrosit

%100 1.945 ml distile su + 0.555 ml eritrosit

Tüm maddenin ilavesinden sonra deney tüpleri 37 °C'de çalkalayıcı su banyosunda 1 saat inkübe edilmiştir ve soğukta 2500 rpm'de 5 dk. santrifüj edilmiştir.

% 0 ve % 100 hariç, bütün tüpler ters çevrilerek üst fazların dökülmesi sağlanmış ve kurutma kağıdı ile tüplerin uç kısmında kalan sıvılar da alınmıştır.

% 0 ve % 100 hariç, bütün tüplere 2.5 ml distile su konulup vortekslenmiş ve 541 nm'de okunmuştur. Hesaplamalar bilgisayarda yapılmıştır.

Deney düzeneği, aşağıdaki tabloda oranları belirtilen maddelerin, 4 sıra tüpe ilave edilmesiyle gerçekleştirilmiştir.

	I	II	III	IV
EGTA-Mg ²⁺ μ l (% 0.1 jelatin)	350	250	150	-
Serum μ l	150	250	350	500
E _T μ l (1.6 X 10 ⁸ hücre/ml)	100	100	100	100

% 100 kontrol 400 μ l distile su + 200 μ l ET

% 0 kontrol 400 μ l EGTA - Mg + 200 μ l ET

Tüm maddelerin ilavesinden sonra deney tüplerine ,
klasik yoldaki aşamalar aynen tekrarlanmıştır. Ancak
spektrofotometrede okuma 414 nm'de yapılmıştır.

Klasik ve alternatif yolda sonuçlar bilgisayarla
değerlendirilmiştir. Spektrofotometrede okunan % 0 ve %
100 tüplerinin optik dansiteleri anahtar olarak bilgisa-
yara verilir ve örneklerinde optik dansiteleri bilgisa-
yara yüklenerek sonuçlar hesaplanmıştır.

Hesaplama da kullanılan programın esas ı ise şu şekilde formüle edilebilir.

$$X = \log (1. \text{ serum } \mu l) + \log (2. \text{ serum } \mu l)$$

$$Y = \log (1. \text{ serum } Z) + \log (2. \text{ serum } Z)$$

Z = % patlama ; patlamış olanların optik dansitesinin patlamamış olanların optik dansitesine oranı.

$$\log Z = XY - SX.SY / XX - SY^2$$

$$\log X = SY - \log Z.SX/2$$

$$\text{Sonuç} = a.1 / \text{antilog} (-\log X / \log Z)$$

Klasik yol için a=3 ve alterne yol için a=1' dir

C3 VE C4 MİKTAR TAYİNİ

Gönüllülerden alınan düz kandan ayrılan serum ile türbidimetrik yöntemle C3 ve C4 miktar tayini yapılmıştır. Türbiquant C3 ve C4 özel reagentleri kullanılarak, sonuçlar Behring Türbitimer aleti ile okunmuştur.

Türbidimetri plazma proteinlerinin kantitatif tayini için özel bir metod olarak kullanılmaktadır. Bu metod proteinler ve onlara uygun spesifik antikorların presipitasyon reaksiyonlarının kinetik türbidimetrik ölçülmesine dayanmaktadır. Yani, antien-antikor komplekslerinin oluşturduğu bulanıklığı fotometrik olarak ölçen analitik bir metoddur (32,41).

Testin Uygulanması :

1/21 oranında serum fizyolojik ile sulandırılan serumlardan C3 için 0.05 cc, C4 için 0.2 cc sulandırılmış serum, belli boyutlarda magnetik karıştırıcı içeren özel küvetlere konmaktadır.

Bu küvetler alete yerleştirilir ve küvet alette iken üzerine 0.5 cc, C3 ve C4 için ayrı maddelerin (C3 ve C4 için spesifik antikor içeren) eklenmesiyle, küvette oluşan antijen antikor kompleksi, bir bulanıklık oluşturmaktadır. Bu bulanıklık küvete nüfuz eden ışığın değişmesine sebep olmaktadır.

Alete önceden barkod yoluyla girilen kalibrasyon eğrileri aracılığıyla da , küvete giren ve çıkan ışık arasındaki oran rakamlaştırılır ve örneklerin sonuçları değerlendirilir.

CD4 (T YARDIMCI-İNDUKLEYİCİ-T4) VE CD8 (T SİTOTOKSİK-SUPRESÖR-T8) LENFOSİTLERİNE ETKİNİN BELİRLENMESİ

CD4 ve CD8 lenfositlerinin % oranlarının saptanmasında ; CD4 ve CD8 için ayrı ayrı monoklonal antikorlar kullanılarak, immünofloresan (IFA) yöntemi ile değerlendirilmiştir.

A)- Lenfositlerin periferik kandan, Boyum (12) yöntemi ile izolasyonu:

Gönüllülerden 7-10 cc heparinli kan alınmış ve 1:1 oranında pH'sı 7.2 olan fosfat tamponu (PBST) ile sulan-

dırılmıştır. Santrifüj tüpüne 2 cc Histopaque - 1077 konularak, sulandırılmış kan histopaque üzerine yayılmıştır.

1500 rpm'de 1/2 saat santrifüj edilerek, plazma ile histopaque arasında oluşan lenfositler pipetle toplanmıştır. Uç kez PBST ile, santrifüj kullanılarak 1500 rpm'de 5 dk. çevirerek, lenfositler yıkanmıştır.

B)- Lenfositlerin immünofloresan yöntemi ile boyanması:

Lenfositler thoma camı kullanılarak sayılmış ve her tüpte 1×10^6 hücre/ml olacak şekilde iki ayrı tüpe dağıtılmıştır. Bir tüpe CD4 diğerine CD8 monoklonal antikor konularak buzda 1/2 saat inkübe edilmiştir.

Inkübasyon sonunda 3 kez PBST ile santrifüj edilip lenfositler yıkanmıştır. Sonra floresan ile işaretli konjugat ile 1/2 saat lenfositler buzda inkübe edilip , tekrar 3 kez PBST ile yıkanmıştır.

Sonunda lenfositler lam- lamel arasında, floresan mikroskobunda, ışık mikroskobu ile paralel olarak incelenmiştir. Toplam 200 lenfosit sayılmıştır. Floresan mikroskobu ile % kaçının CD4 ve CD8 için ayrı, ayrı boyandığı saptanmıştır. Işık mikroskobu ile sayılan lenfositlerden kaçının boyandığı bulunarak sonuçlar CD4 ve CD8 için % olarak ortaya çıkarılmıştır (51).

IMMUNOGLOBULINLER UZERİNE ETKİNİN BELİRLENMESİ

Gönüllülerin kanlarından elde edilen serum örneklerindeki IgG, IgA, IgM miktarı , Orion Diagnostica (Turbox) aleti ile Nefelometrik yöntem ile saptanmıştır. Miktar tayininde Turbox immünoglobulin-G-A ve M kitleri kullanılmıştır.

Nefelometri , çözeltide bir immünoreaksiyonun oluşumu sırasında,immünokompleksler tarafından saçılan ışığın miktarının ölçümü ile, bir örnekteki antijen yada antikorun kantitatif tayininde kullanılmaktadır (41,98).

Testin Uygulanması:

Serumlar 1/51 oranında serum fizyolojik ile sulandırılarak her serum için, blank küveti ve antiserum küveti olmak üzere iki tane okuma küveti hazırlanmıştır.

Okuma küvetlerine IgG için 0.02 cc , IgA için 0.05 cc , IgM için 0.15 cc sulandırılmış serum konulmuştur. İmmünoglobulin kit prosedürlerine uygun olarak antiserum çözeltisi, antiserum tampon çözeltisi içine karıştırılmıştır. Daha sonra blank tamponundan , blank küvetine 0.5 cc , antiserum küvetine ise 0.5 cc antiserum tampon çözeltisi konulmuştur.

Küvetler 30 dk. oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra Orion Diagnostika (Turbox) aleti ile, önce blank küveti sonra antiserum küveti okunup, her hastanın sonucu aletin yazıcısından çıkarılmıştır.

MEDİYATÖR SENTEZİ ÜZERİNE ETKİNİN BELİRLENMESİ

Gönüllülerin serumlarındaki IL-2 ve sIL-2R miktar tayini için, Immunotech firmasının ürettiği Enzyme Immunoassay (EIA) kitleri kullanılmıştır.

IL-2 MİKTAR TAYİNİ

Test "sandwich" enzyme immünoassay (EIA) yöntemine dayanır. Örnekler ve standartlar monoklonal anti-IL-2 antikorları ile kaplı mikropleyt çukurlarında, asetilkolinesteraz işaretli ikinci bir anti-IL-2 monoklonal antikor varlığında, 12-18 saat 2-8 °C'de inkübe edilmiştir.

Inkübasyon sonunda mikropleyt 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkanmıştır. Sonra pleytteki her çukura substrat ilave edilmiştir. Enzimatik aktivite kromojenik substrat kullanılarak test edilmektedir. Substrat ilavesinden sonra, 30 dk. oda ısısında karanlıkta ve çalkalayıcıda mikropleyt inkübe edilmiştir. Çukurlardaki rengin şiddeti örnek ve standartlardaki IL-2 konsantrasyonu ile orantılıdır. Inkübasyon sonunda 405 nm' de elisa okuyucusunda okunan örnek ve standart değerleri, standart eğrisi çizilerek örneklerin IL-2 düzeyleri pg/ml cinsinden belirlenmiştir.

sIL-2R MİKTAR TAYİNİ

Deneyde IL-2R 'nin farklı iki epitopuna karşı yönelen monoklonal antikorlar kullanılmıştır. Mikropleytin

çukurları anti-sIL-2R monoklonal antikörleri ile kaplıdır.

Standartın değişik sulandırımından ve örneklerden mikropleytin çukurlarına konularak , üzerlerine alkalın fosfataz ile işaretli ikinci bir monoklonal antikör olan konjuge ilave edilmiştir.

İki saat oda ısısında , çalkalayıcıda inkübe edilmiştir. Sonra yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkanarak üzerlerine substrat ilave edilmiştir. Yine oda ısısında çalkalayıcıda 30 dk. inkübe edilmiştir. Enzim konjugenin bağlanan miktarı kromojenik substrat ilavesi ile ölçülür. Sonuçta oluşan renk şiddeti örnekte bulunan sIL-2R konsantrasyonu ile orantılıdır.

Inkübasyon sonunda reaksiyon sülfirik asitle durdurulur ve 405 nm'de elisa okuyucusunda okunan değerler, kalibrasyon eğrisi kullanılarak ölçülmüştür. Sonuçlar pM olarak değerlendirilmiştir.

SONUÇLARIN İSTATİSTİKSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde eşlendirilmiş serilerde Student- t testi kullanılmıştır (94,99).

Bu test kullanılarak tüm bu parametrelerin antibiyotik öncesi düzeyleri ; tedavinin ikinci günü ve beşinci günü ile antibiyotik sonrası örneklerin sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

ANTİBİYOTİĞİN FAGOSİTOZ / OPSONİZASYONA ETKİSİ

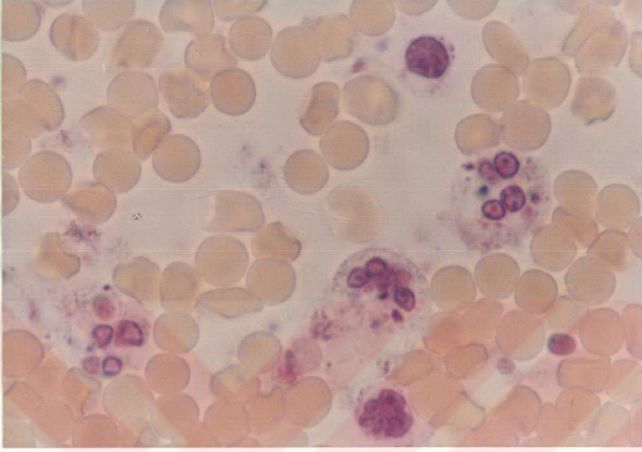
Yapılan çalışmalarda antibiyotığın nötrofillerin maya hücrelerini fagosite etme oranları üzerine etkileri olduğu görülmüştür. Resim 1'de nötrofillerin fagosite ettiği maya hücreleri görülmektedir.

Fagositoz çalışmalarının sonucu tablo 1 ve grafik 1 'de gösterilmiştir. Buna göre, antibiyotik öncesi alınan kan örneklerindeki değerler $\% 2.40 \pm 0.18$, tedavinin ikinci gününde alınan kan örnekleri değerleri $\% 2.55 \pm 0.16$, beşinci gününde alınan örneklerin değerleri $\% 2.55 \pm 0.13$ ve antibiyotik kullanımı bittikten bir gün sonra (antibiyotik sonrası) alınan örneklerin sonucu ise $\% 2.58 \pm 0.13$ bulunmuştur.

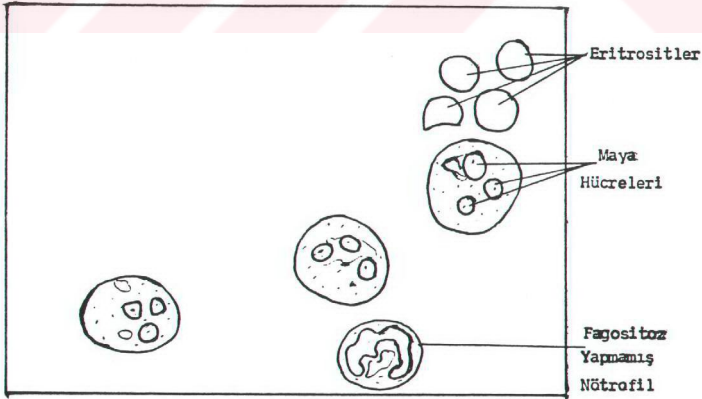
Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde ; antibiyotik öncesi alınan kan örnekleri bulgularının , tedavinin ikinci gününde alınan kan örnekleri bulguları ile karşılaştırılmasında , antibiyotik kullanımına bağlı olarak fagositoz oranında anlamlı derecede artış olduğu ($p < 0.001$) görülmüştür.

Yine antibiyotik öncesi kan örnekleri bulguları, tedavinin beşinci gününde alınan kan örnekleri bulguları ile karşılaştırıldığında , fagositoz oranında anlamlı derece artış olduğu ($p < 0.001$) görülmüştür.

Antibiyotik öncesi kan örnekleri bulgularının, antibiyotik sonrası alınan kan örnekleri bulguları ile karşılaştırılmasında ise ,yine fagositoz oranında anlamlı derecede artış olduğu ($p < 0.001$) görülmüştür.

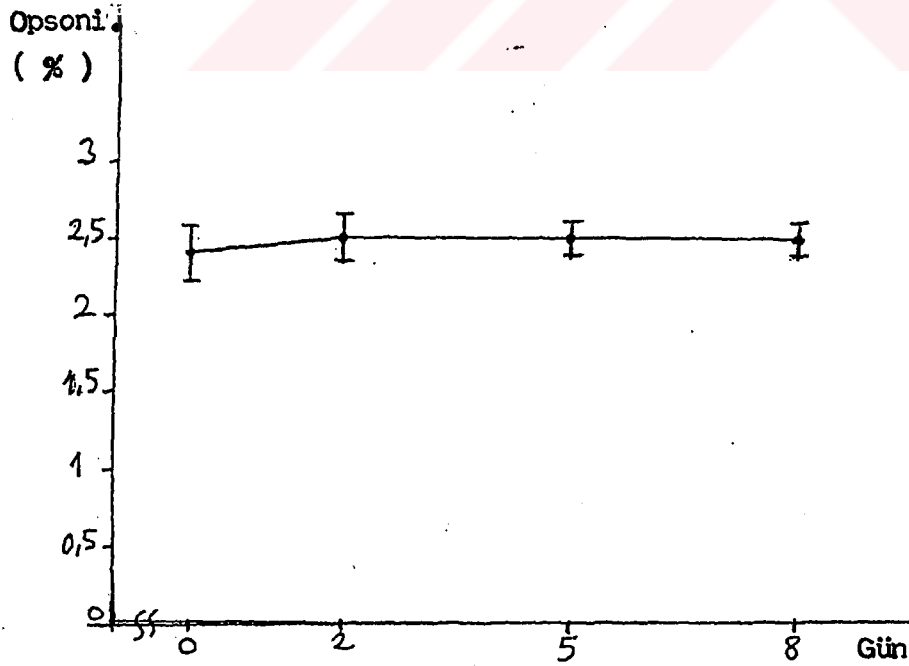


Resim 1 - Nötrofillerin fagosite ettiği maya hücreleri



Tablo 1 -Nötrofillerin Maya Hücrelerini Fagosite Etme Oranları

N = 20	Antibiyotik Öncesi = 0 Bulgular	Tedavinin 2.Günü = 2 Bulguları	Tedavinin 5.Günü = 5 Bulguları	Antibiyotik Sonrası = 8 Bulgular
$\bar{X} \pm SD$	$\%2.40 \pm 0.18$	$\%2.55 \pm 0.16$	$\%2.55 \pm 0.13$	$\%2.58 \pm 0.13$
Karşılaştırma	0 - 2	0 - 5	0 - 8	
t; Serbestlik Derecesi	12.52 ; 18	7.35 ; 18	6.13 ; 18	
P	$P < 0.001$	$P < 0.001$	$P < 0.001$	



Grafik 1 -Antibiyotik öncesi, tedavinin 2. ve 5. günü ile antibiyotik sonrası opsonizasyon bulguları

ANTİBİYOTİĞİN KOMPLEMAN SİSTEMİNE ETKİSİ

Alternatif Aktivasyon Yolu Üzerine Etkisi

Antibiyotığın alternatif aktivasyon yolunda artışa neden olduğu görülmüştür. AH50 sonuçları tablo 2 ve grafik 2'de gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde normal AH50 değeri 35- 70 AH50 / ml'dir.

Antibiyotik öncesi kan örneklerindeki AH50 değerleri 44.368 ± 8.153 , tedavinin ikinci günü alınan örneklerin değerleri 52.684 ± 13.136 , beşinci günü alınan örneklerin değeri 52.158 ± 12.303 ve antibiyotik sonrası örneklerin sonucu ise 54.526 ± 13.794 bulunmuştur.

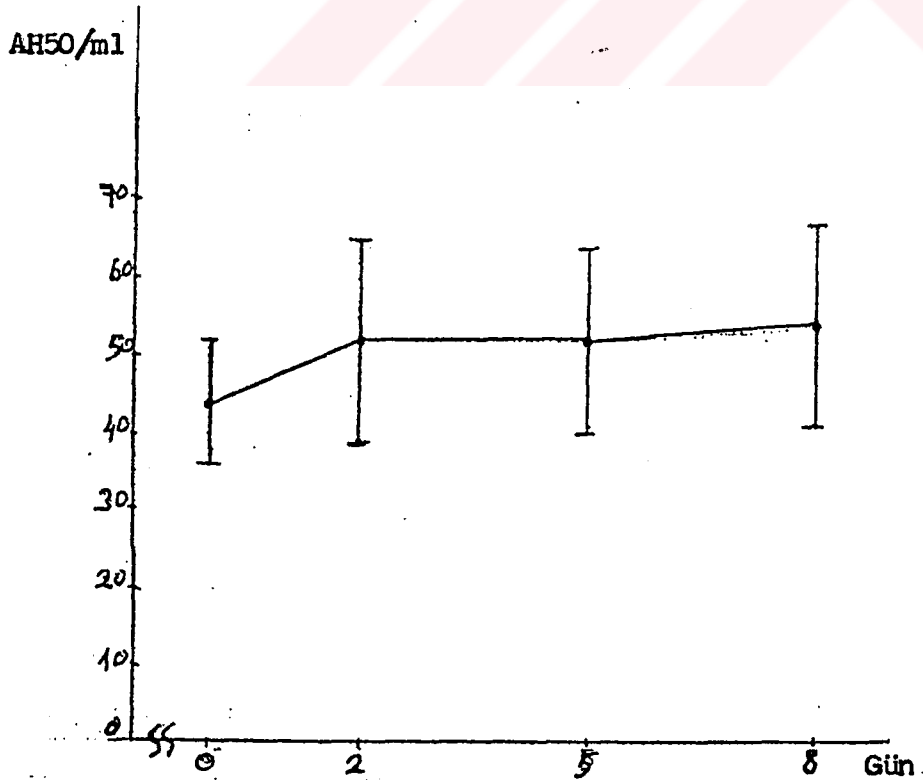
İstatistiksel değerlendirmelerde ; antibiyotik öncesi alınan kan örnekleri bulgularının, tedavinin ikinci gününde alınan örneklerin sonuçları ile karşılaştırılmasında , antibiyotığın AH50 düzeylerini anlamlı derecede arttırdığı ($p < 0.001$) görülmüştür.

Antibiyotik öncesi AH50 değerlerinin, tedavinin beşinci gününde alınan kan örnekleri değerleri ile karşılaştırılmasında ise örnekler arasında yine anlamlı bir artış olduğu ($p < 0.01$) görülmüştür.

Antibiyotik öncesi ve antibiyotik sonrası kan bulguları arasında ise AH50 düzeyinin antibiyotik sonrası örneklerde arttığı, buna bağlı olarak da aralarında anlamlı fark olduğu ($p < 0.001$) görülmüştür.

Tablo 2 - AH50 Bulguları

N = 20	Antibiyotik Öncesi = 0 Bulgular	Tedavinin 2.Günü = 2 Bulguları	Tedavinin 5.Günü = 5 Bulguları	Antibiyotik Sonrası = 8 Bulgular
$\bar{X} \pm SD$	44.368 $\pm$ 8.153	52.684 $\pm$ 13.136	52.158 $\pm$ 12.303	54.526 $\pm$ 13.794
Karşılaştırma	0 - 2	0 - 5	0 - 8	
t; Serbestlik Derecesi	4.02 ; 18	3.08 ; 18	4.44 ; 18	
P	P < 0.001	P < 0.01	P < 0.001	



Grafik 2 -Antibiyotik öncesi, tedavinin 2. ve 5. günü ile antibiyotik sonrası AH50 bulguları

Klasik Aktivasyon Yolu Üzerine Etkisi

Antibiyotigin alternatif aktivasyon yolundaki kadar olmasa da klasik aktivasyon yolunda da artışa neden olduğu görülmüştür. CH50 bulgularının sonuçları tablo 3 ve grafik 3' de gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde normal CH50 değeri 145-350 CH50/ml' dir.

Antibiyotik öncesi alınan kan örneklerinin sonucu 189.789 ± 58.881 , tedavinin ikinci gününde alınan örneklerin değeri 208.316 ± 71.206 , tedavinin beşinci gününde alınan örneklerin değeri 203.895 ± 50.754 ve antibiyotik sonrası alınan örneklerin sonucu ise 192.053 ± 46.290 bulunmuştur.

Bu sonuçlara göre yapılan istatistiksel değerlendirmelerde; antibiyotik öncesi örnek bulgularının, tedavinin ikinci gününde alınan örnek bulguları ile karşılaştırılmasında, örnekler arasında anlamlı derecede fark olduğu ($p < 0.001$) görülmüştür.

Antibiyotik öncesi CH50 değerlerinin, tedavinin beşinci gününde alınan kan örnekleri değerleri ile karşılaştırılmasında örneklerin CH50 düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu ($p < 0.05$) görülmüştür.

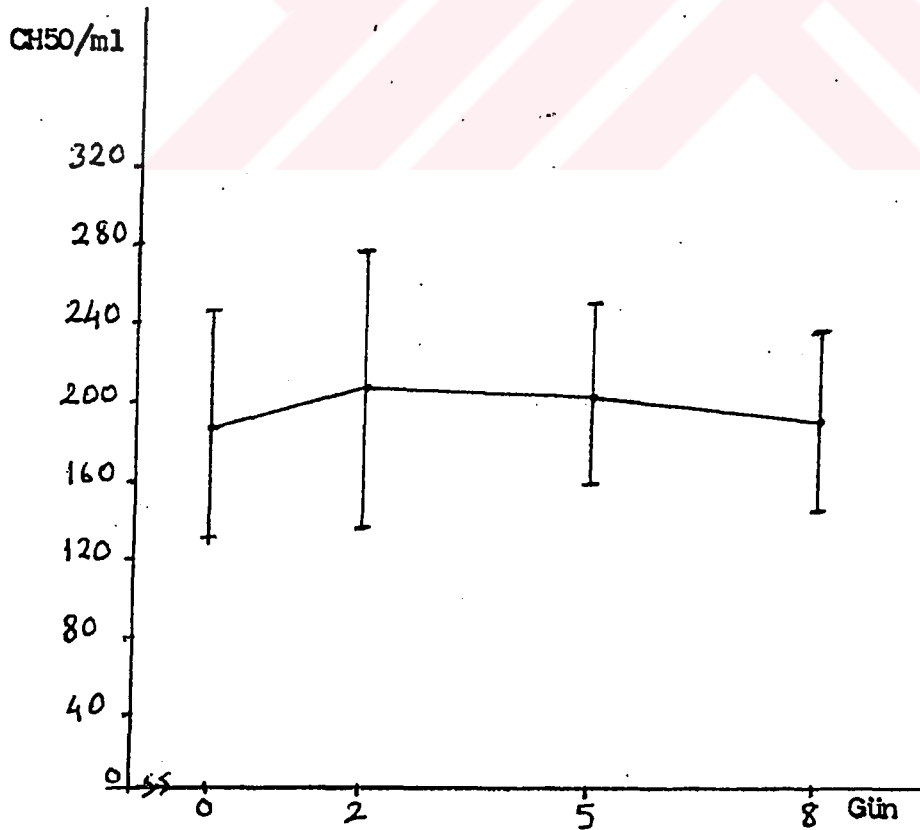
Antibiyotik öncesi ve sonrası örneklerin değerleri arasında ise anlamlı fark bulunamamıştır. ($p > 0.05$)

C3 Düzeylerine Etkisi

C3 bulgularının sonucu tablo 4 ve grafik 4' de gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde normal C3 değeri ise 60 - 150 mg / dl dir.

Tablo 3 - CH50 Bulguları

N = 20	Antibiyotik Öncesi = 0 Bulgular	Tedavinin 2.Günü = 2 Bulguları	Tedavinin 5.Günü = 5 Bulguları	Antibiyotik Sonrası = 8 Bulgular
$\bar{X} \pm SD$	189.789 $\pm$ 58.881	208.316 $\pm$ 71.206	203.895 $\pm$ 50.754	192.053 $\pm$ 46.290
Karşılaştırma	0 - 2	0 - 5	0 - 8	
t; Serbestlik Derecesi	3.93 ; 18	2.61 ; 18	0.32 ; 18	
P	P < 0.001	P < 0.05	P > 0.05	



Grafik 3 -Antibiyotik öncesi, tedavinin 2. ve 5. günü ile antibiyotik sonrası CH50 bulguları

Antibiyotik öncesi örneklerin C3 değerleri 96.684 ± 15.850 , tedavinin ikinci gününde alınan örneklerin değerleri ise 92.947 ± 13.603 , tedavinin beşinci gününde alınan örneklerin değerleri 96.421 ± 12.903 ve antibiyotik sonrası örneklerin değeri ise 101.947 ± 13.053 bulunmuştur.

İstatistiksel değerlendirmelerde; antibiyotik öncesi ve tedavinin ikinci gününde alınan örneklerin karşılaştırılmasında , aralarında anlamlı fark olmadığı ($p > 0.05$) görülmüştür.

Antibiyotik öncesi C3 değerlerinin, tedavinin beşinci gününde alınan kan örnekleri değerleri ile karşılaştırılmasında ise örnekler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Antibiyotik öncesi ve sonrası C3 değerlerinin karşılaştırılmasında ise yine örnek sonuçları arasında anlamlı fark olmadığı ($p > 0.05$) görülmüştür.

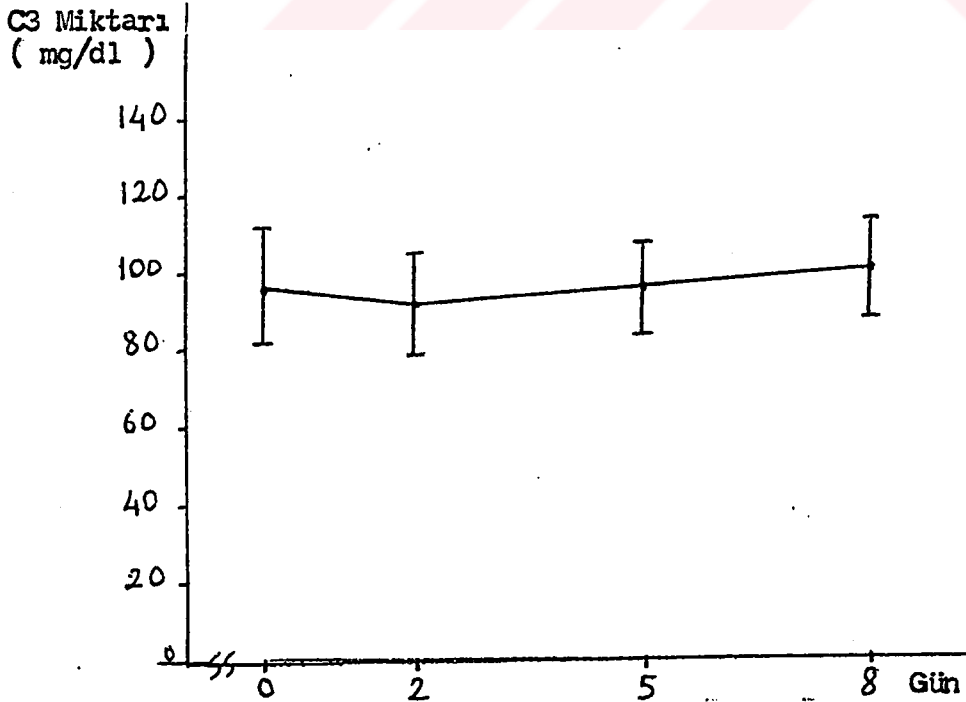
C4 Düzeylerine Etkisi

C4 bulguların sonucu tablo 5 ve grafik 5'de gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde normal C4 değeri ise 16-38 mg / dl dir.

Antibiyotik öncesi örneklerin C4 değerleri 34.684 ± 4.691 , tedavinin ikinci gününde alınan örneklerin değeri 40.526 ± 8.701 , beşinci günündeki örneklerin değerleri 41.632 ± 10.334 , antibiyotik sonrası örneklerin değeri ise 40.632 ± 9.233 bulunmuştur.

Tablo 4 - C3 Bulguları

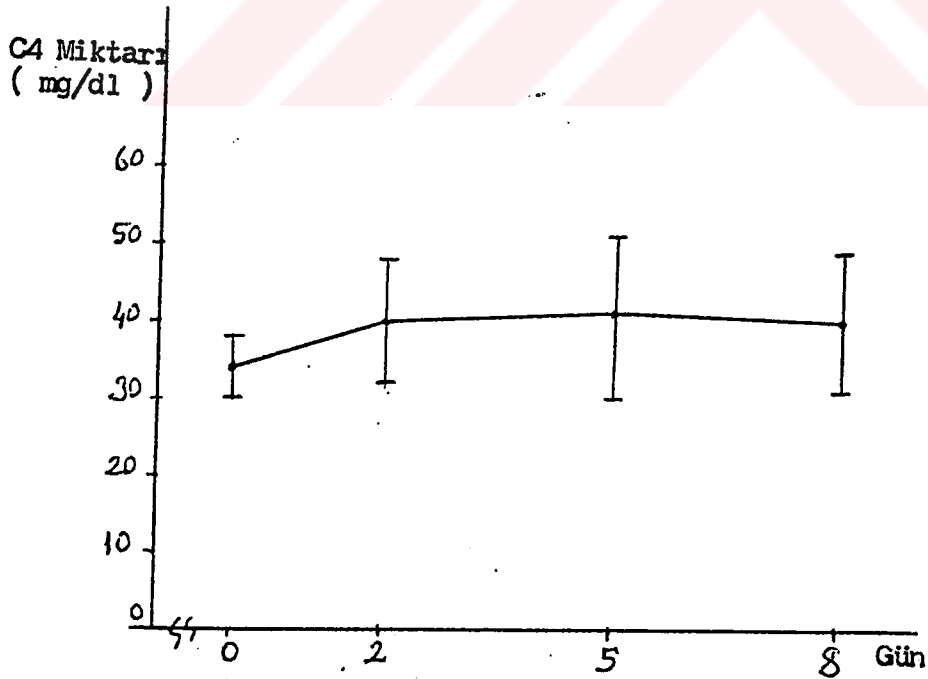
N = 20	Antibiyotik öncesi = 0 Bulgular	Tedavinin 2.Günü = 2 Bulguları	Tedavinin 5.Günü = 5 Bulguları	Antibiyotik Sonrası = 8 Bulgular
$\bar{X} \pm SD$	96.684 $\pm$ 15.850	92.947 $\pm$ 13.603	96.421 $\pm$ 12.903	101.947 $\pm$ 13.053
Karşılaştırma	0 - 2	0 - 5	0 - 8	
t; Serbestlik Derecesi	1.20 ; 18	0.07 ; 18	1.60 ; 18	
P	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	



Grafik 4 -Antibiyotik öncesi, tedavinin 2. ve 5. günü ile antibiyotik sonrası C 3 bulguları

Tablo 5 - C4 Bulguları

N = 20	Antibiyotik Öncesi = 0 Bulgular	Tedavinin 2.Günü = 2 Bulguları	Tedavinin 5.Günü = 5 Bulguları	Antibiyotik Sonrası = 8 Bulgular
$\bar{X} \pm SD$	34.684 $\pm$ 4.691	40.526 $\pm$ 8.701	41.632 $\pm$ 10.334	40.632 $\pm$ 9.233
Karşılaştırma	0 - 2	0 - 5	0 - 8	
t; Serbestlik Derecesi	4.48 ; 18	3.99 ; 18	3.62 ; 18	
P	P < 0.001	P < 0.001	P < 0.01	



Grafik 5 -Antibiyotik öncesi, tedavinin 2. ve 5. günü ile antibiyotik sonrası C 4 bulguları

İstatistiksel değerlendirmelerde; antibiyotik öncesi ve tedavinin ikinci günü alınan örnek değerlerinin karşılaştırılmasında antibiyotik kullanımının C4 değerlerini arttırdığı, buna bağlı olarak da örneklerin C4 değerleri arasında anlamlı fark olduğu ($p < 0.001$) görülmüştür.

Antibiyotik öncesi ve tedavinin beşinci günü alınan örneklerin C4 değerleri arasında anlamlı fark olduğu ($p < 0.001$) görülmüştür.

Antibiyotik öncesi ve sonrası örnek değerleri arasında ise yine anlamlı fark olduğu ($p < 0.01$) görülmüştür.

ANTİBİYOTİĞİN CD4 (T YARDIMCI - İNDÜKLEYİCİ -T4) VE CD8 (T SİTOTOKSİK - SUPRESÖR -T8) LENFOSİTLERİNE ETKİSİ

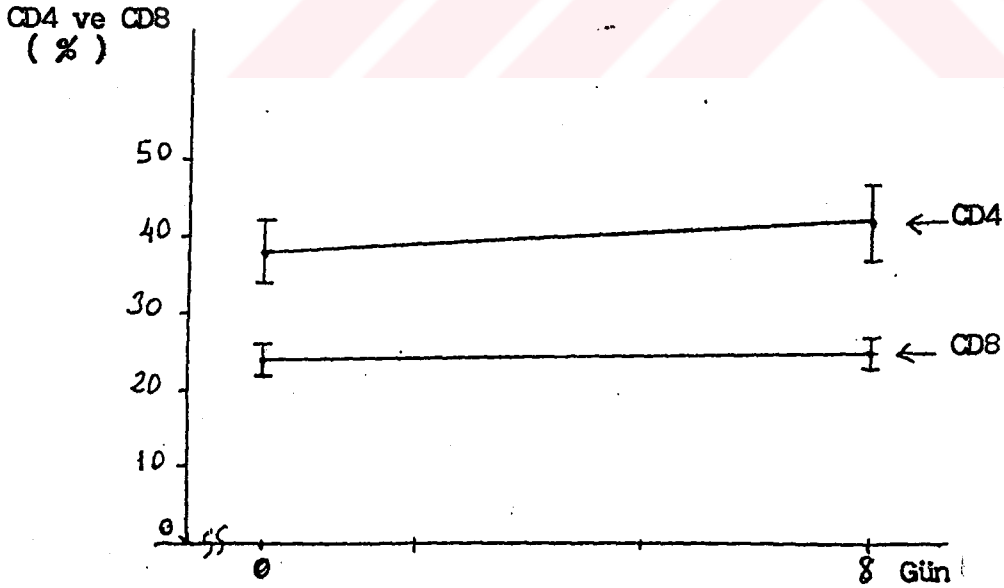
Yapılan çalışmalarda antibiyotiğin, CD4 hücrelerinin sayısını, pek fazla olmasa da arttırdığı, CD8 hücrelerinin sayısında ise anlamlı bir fark yapmadığı görülmüştür. CD4 ve CD8 hücrelerinin bulguları tablo 6 ve grafik 6'da gösterilmiştir.

Antibiyotik öncesi alınan kan örneklerinde CD4 hücre oranları $\% 38.842 \pm 4.500$ ve antibiyotik sonrası alınan kan örneklerinde CD4 hücre oranları ise $\% 42.789 \pm 5.583$ bulunmuştur.

Antibiyotik öncesi alınan kan örneklerinde CD8 hücre oranları $\% 24.105 \pm 2.283$ ve antibiyotik sonrası

Tablo 6 - CD4 ve CD8 Bulguları

N = 20	Antibiyotik Öncesi = 0 CD4 Bulguları	Antibiyotik Sonrası = 8 CD4 Bulguları	Antibiyotik Öncesi = 0 CD8 Bulguları	Antibiyotik Sonrası = 8 CD8 Bulguları
X + SD	% 38.842 ± 4.500	% 42.789 ± 5.583	% 24.105 ± 2.283	% 25.579 ± 2.969
Karşılaştırma	0 - 8		0 - 8	
t ; Serbestlik Derecesi	2.88 ; 18		1.74 ; 18	
P	P < 0.01		P > 0.05	



Grafik 6 -Antibiyotik öncesi ve antibiyotik sonrası CD4 ve CD8 bulguları

alınan kan örneklerinde CD8 hücre oranları ise $\% 25.579 \pm 2.969$ bulunmuştur.

İstatistiksel değerlendirmelerde; antibiyotik öncesi ve sonrası alınan kan örneklerinde CD4 hücrelerinin oranlarının karşılaştırılmasında, anlamlı fark olduğu ($p < 0.01$) görülmüştür.

Antibiyotik öncesi ve sonrası alınan kan örneklerinde CD8 hücrelerinin oranında, anlamlı bir fark olmadığı ($p > 0.05$) görülmüştür.

ANTİBİYOTİĞİN İMMUNOGLOBULİN MİKTARI ÜZERİNE ETKİSİ

İmmünoglobulin-G Üzerine Etkisi :

Antibiyotığın IgG üzerine olan etkileri tablo 7 ve grafik 7' de gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde normal IgG değeri 700-1700 mg/ dl dir.

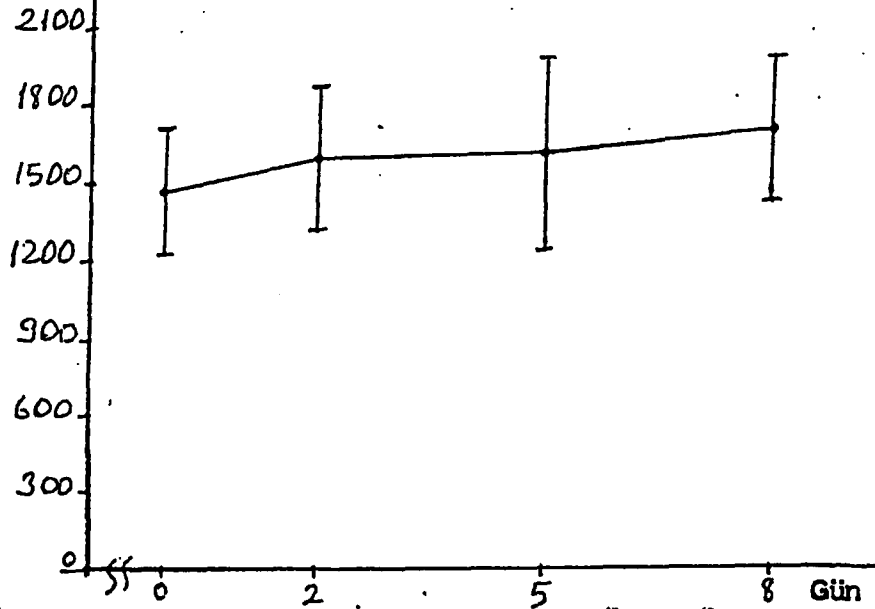
Antibiyotik öncesi örneklerin IgG değerleri 1471, 316 $\pm$ 245.118 , tedavinin ikinci gününde alınan örneklerin değeri 1612 , 211 $\pm$ 272.730 , beşinci gününde alınan örneklerin IgG değeri 1644, 474 $\pm$ 383.148 ve antibiyotik sonrası alınan örneklerin değeri ise 1734.684 $\pm$ 273.939 bulunmuştur.

İstatistiksel değerlendirmede; antibiyotik öncesi ve tedavinin ikinci günü alınan örneklerin değerlerinin karşılaştırılmasında, örnekler arasında anlamlı derecede fark olduğu ($p < 0.001$) görülmüştür.

Tablo 7 - lgG Bulguları

N = 20	Antibiyotik Öncesi = 0 Bulgular	Tedavinin 2.Günü = 2 Bulguları	Tedavinin 5.Günü = 5 Bulguları	Antibiyotik Sonrası = 8 Bulgular
$\bar{X} \pm SD$	1471.316 $\pm$ 245.118	1612.211 $\pm$ 272.730	1644.474 $\pm$ 383.148	1734.684 $\pm$ 273.939
Karşılaştırma	0 - 2	0 - 5	0 - 8	
t; Serbestlik Derecesi	3.96 ; 18	2.24 ; 18	5.48 ; 18	
P	P < 0.001	P < 0.05	P < 0.001	

lgG
Miktarı
(mg/dl)



Grafik 7 -Antibiyotik öncesi, tedavinin 2. ve 5. günü ile antibiyotik sonrası lgG bulguları

Antibiyotik öncesi ve tedavinin beşinci gününde alınan örneklerin IgG değerleri arasında anlamlı derecede fark olduğu ($p < 0.05$) görülmüştür.

Antibiyotik öncesi ve sonrası alınan örneklerin değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p < 0.001$) görülmüştür.

İmmünoglobulin-A Üzerine Etkisi

Antibiyotikğin IgA üzerine olan etkileri tablo 8 ve grafik 8' de gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde normal IgA değeri ise 60-380 mg/dl' dir.

Antibiyotik öncesi alınan kan örneklerinin IgA değerleri 292.105 ± 56.787 , tedavinin ikinci günü alınan örneklerin değeri 325.368 ± 84.904 , tedavinin beşinci günü alınan örneklerin değeri 326.421 ± 94.883 ve antibiyotik sonrası alınan kan örneklerinin değeri ise 348.105 ± 96.004 bulunmuştur.

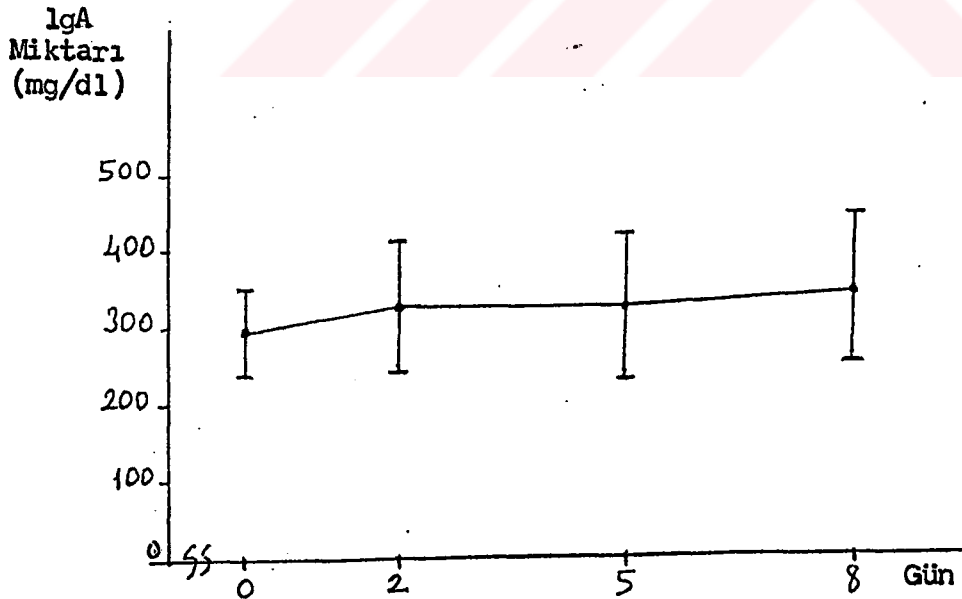
İstatistiksel değerlendirmede; antibiyotik öncesi ve tedavinin ikinci günü alınan örneklerin değerlerinin karşılaştırılmasında , anlamlı derecede fark olduğu ($p < 0.05$) görülmüştür.

Antibiyotik öncesi ve tedavinin beşinci gününde alınan örneklerin değerlerinin karşılaştırılmasında ise aralarında anlamlı fark olmadığı ($p > 0.05$) görülmüştür.

Antibiyotik öncesi ve sonrası alınan örneklerin değerleri arasında ise anlamlı derecede fark olduğu ($p < 0.01$) görülmüştür.

Tablo 8 - IgA Bulguları

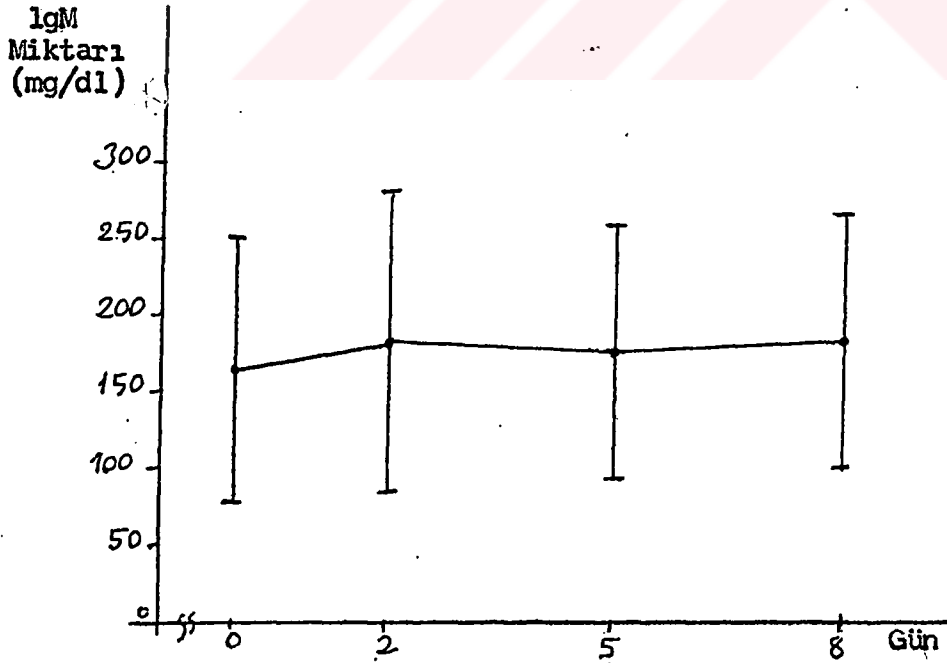
N = 20	Antibiyotik Öncesi = 0 Bulgular	Tedavinin 2.Günü = 2 Bulguları	Tedavinin 5.Günü = 5 Bulguları	Antibiyotik Sonrası = 8 Bulgular
$\bar{X} \pm SD$	292.105 $\pm$ 56.787	325.368 $\pm$ 84.904	326.421 $\pm$ 94.883	348.105 $\pm$ 96.004
Karşılaştırma	0 - 2	0 - 5	0 - 8	
t; Serbestlik Derecesi	2.46 ; 18	2.06 ; 18	3.00 ; 18	
P	P < 0.05	P > 0.05	P < 0.01	



Grafik 8 -Antibiyotik öncesi, tedavinin 2. ve 5. günü ile antibiyotik sonrası IgA bulguları

Tablo 9 - IgM Bulguları

N = 20	Antibiyotik Öncesi = 0 Bulgular	Tedavinin 2.Günü = 2 Bulguları	Tedavinin 5.Günü = 5 Bulguları	Antibiyotik Sonrası = 8 Bulgular
X ± SD	166.579 ± 86.181	183.368 ± 99.630	177.105 ± 83.631	185.368 ± 83.254
Karşılaştırma	0 - 2	0 - 5	0 - 8	
t; Serbestlik Derecesi	2.05 ; 18	1.16 ; 18	1.66 ; 18	
P	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	



Grafik 9 -Antibiyotik öncesi, tedavinin 2. ve 5. günü ile antibiyotik sonrası IgM bulguları

İmmünoglobulin - M Üzerine Etkisi :

Antibiyotiğin IgM üzerine olan etkileri tablo 9 ve grafik 9' da gösterilmiştir. Sağlıklı kişilerde normal IgM değeri ise 50-300 mg/ dl dir. Antibiyotik öncesi alınan örneklerin IgM değerleri 166.579 ± 86.181 , tedavinin ikinci gününde alınan örneklerin değerleri 183.368 ± 99.630 , beşinci gününde alınan örneklerin değerleri 177.105 ± 83.631 ve antibiyotik sonrası alınan örneklerin değeri ise 185.368 ± 83.254 bulunmuştur.

İstatistiksel değerlendirmelerde ; antibiyotik öncesi ve tedavinin ikinci günü alınan örneklerin değerlerinin karşılaştırılmasında, örnekler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p > 0.05$) görülmüştür.

Antibiyotik öncesi ve tedavinin beşinci gününde alınan örneklerin değerleri arasında , anlamlı fark olmadığı ($p > 0.05$) görülmüştür.

Antibiyotik öncesi ve antibiyotik sonrası alınan örneklerin değerlerinin karşılaştırılmasında ise yine anlamlı fark olmadığı ($p > 0.05$) görülmüştür.

ANTİBİYOTİĞİN MEDİYATÖR SENTEZİNE ETKİSİ

İnterlökin-2 Üzerine Etkisi

Antibiyotiğin IL-2 üzerine olan etkileri tablo 10 ve grafik 10'da gösterilmiştir.Sağlıklı kişilerde normal IL-2 değeri 25-1000 pg/ml'dir.

Antibiyotik öncesi alınan örneklerin IL-2 değerleri 264.158 ± 15.349 ,tedavinin ikinci gününde alınan örneklerin değerleri 267.053 ± 69.658 , tedavinin beşinci gününde alınan örneklerin değeri 275.053 ± 54.044 ve antibiyotik sonrası alınan örneklerin değerleri ise 273.158 ± 83.642 'dir.

İstatistiksel değerlendirmelerde; antibiyotik öncesi ve tedavinin ikinci gününde alınan örneklerin değerlerinin karşılaştırılmasında,örnekler arasında anlamlı fark olmadığı ($p > 0.05$) görülmüştür.

Antibiyotik öncesi ve tedavinin beşinci gününde alınan örneklerin karşılaştırılmasında ise örnekler arasında anlamlı fark olmadığı ($p > 0.05$) görülmüştür.

Antibiyotik öncesi ve antibiyotik sonrası alınan örneklerin değerleri arasında ise yine anlamlı fark olmadığı ($p > 0.05$) görülmüştür.

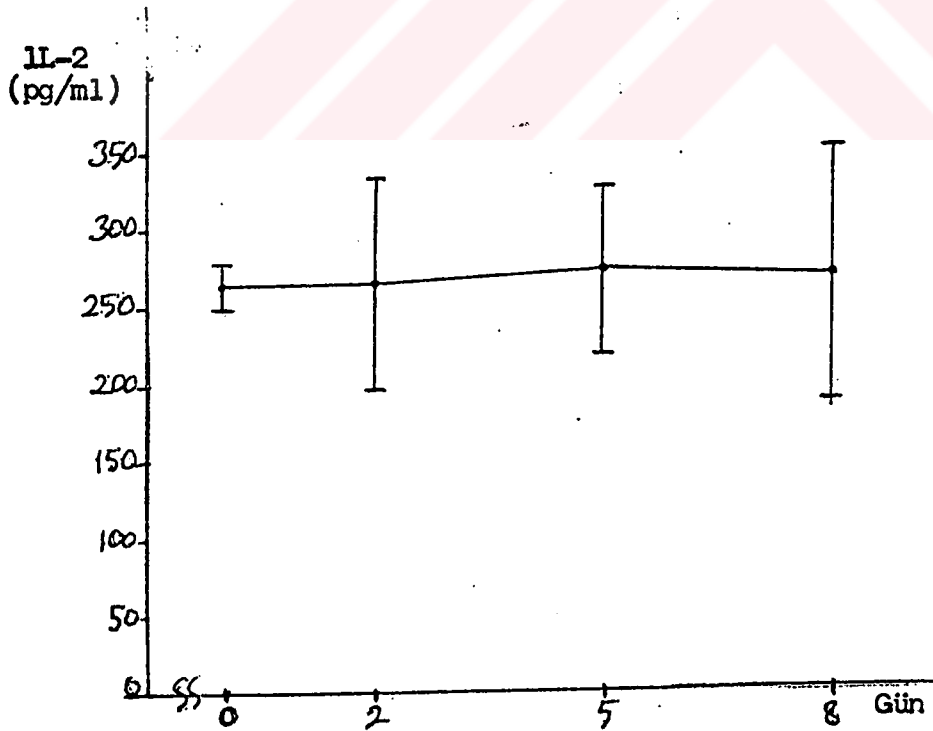
Interlökin-2 Reseptörü Üzerine Etkisi

Antibiyotığın sIL-2R üzerine olan etkileri tablo 11 ve grafik 11' de gösterilmiştir.Sağlıklı kişilerde normal sIL-2R değeri 25-115 pM ' dir.

Antibiyotik öncesi alınan örneklerin sIL-2R değerleri 80.947 ± 19.631 , tedavinin ikinci gününde alınan örneklerin değerleri 80.737 ± 26.089 ,tedavinin beşinci gününde alınan örneklerin değerleri 85.500 ± 24.655 ve antibiyotik sonrası alınan örneklerin değerleri ise 86.211 ± 29.370 bulunmuştur.

Tablo 10 - 1L - 2 Bulguları

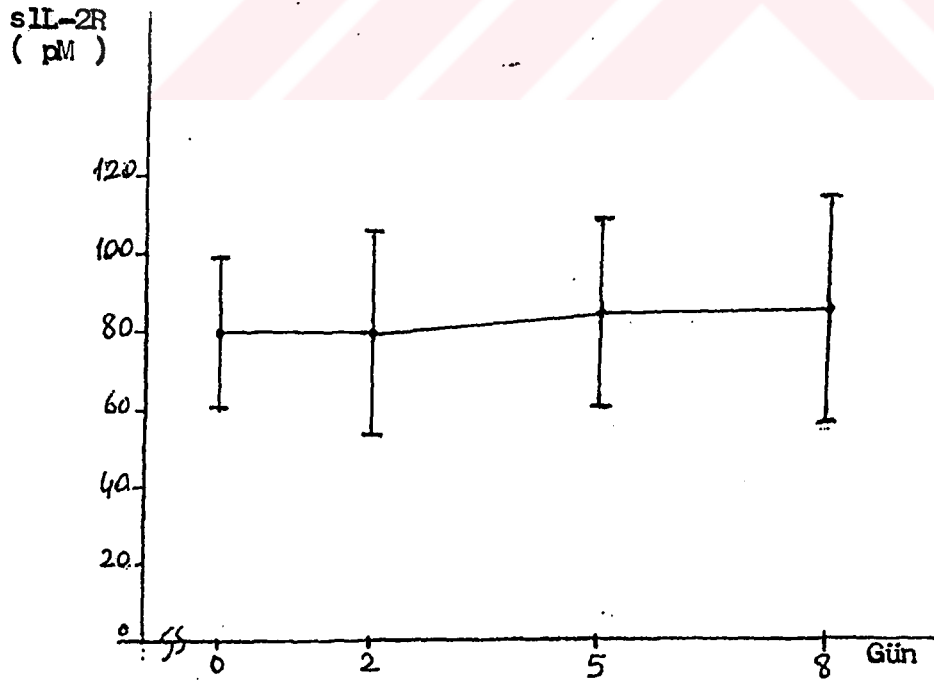
N = 20	Antibiyotik Öncesi = 0 Bulgular	Tedavinin 2.Günü = 2 Bulguları	Tedavinin 5.Günü = 5 Bulguları	Antibiyotik Sonrası = 8 Bulgular
$\bar{X} \pm SD$	264.158 $\pm$ 15.349	267.053 $\pm$ 69.658	275.053 $\pm$ 54.044	273.158 $\pm$ 83.642
Karşılaştırma	0 - 2	0 - 5	0 - 8	
t; Serbestlik Derecesi	0.42 ; 18	0.80 ; 18	0.47 ; 18	
P	$P > 0.05$	$P > 0.05$	$P > 0.05$	



Grafik 10 -Antibiyotik öncesi, tedavinin 2. ve 5. günü ile antibiyotik sonrası 1L-2 bulguları

Tablo 11 - sLL - 2R Bulguları

N = 20	Antibiyotik Öncesi = 0 Bulgular	Tedavinin 2.Günü = 2 Bulguları	Tedavinin 5.Günü = 5 Bulguları	Antibiyotik Sonrası = 8 Bulgular
X ± SD	80.947 ± 19.631	80.737 ± 26.089	85.500 ± 24.655	86.211 ± 29.370
Karşılaştırma	0 - 2	0 - 5	0 - 8	
t; Serbestlik Derecesi	0.06 ; 18	1.22 ; 18	1.20 ; 18	
P	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05	



Grafik 11 -Antibiyotik öncesi, tedavinin 2. ve 5. günü ile antibiyotik sonrası sLL-2R bulguları

İstatistiksel değeriendirilmelerde; antibiyotik öncesi ve tedavinin ikinci günü alınan örneklerin değeri-
lerinin karşılaştırılmasında , örnekler arasında anlamlı
fark olmadığı ($p > 0.05$) görülmüştür.

Antibiyotik öncesi ve tedavinin beşinci gününde
alınan örneklerin karşılaştırılmasında ise anlamlı fark
olmadığı ($p > 0.05$) görülmüştür.

Antibiyotik öncesi ve antibiyotik sonrası alınan
örneklerin değeri-leri arasında ise yine anlamlı fark ol-
madığı ($p > 0.05$) görülmüştür.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde antibiyotikler, pek çok infeksiyon hastalığının tedavisi amacı ile veya proflaktik olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Antibiyotik seçiminde etken mikroorganizma üzerinde öldürücü etkisi olan, çok az yan etki yapan veya yapmayan, serumda veya diğer vücut sıvılarında en kısa sürede en etkili düzeye ulaşan ve bu düzeyde en uzun süre kalan antibiyotik kullanımı önerilmektedir (52,53).

Ancak yoğun bir şekilde uygulanan antibiyotiklerin, bazı durumlarda bireylerin immün sistemlerini olumsuz biçimde etkileyebildikleri gözlenmiştir.

Özellikle son yıllarda antibiyotik immün sistem ilişkisi ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmıştır. Çalışmaların amacı, bu ilişkiyi ortaya çıkararak uygun antibiyotik seçimine yardımcı olmaktır.

Nishida ve arkadaşları (74) yaptıkları bir çalışmada, tavşan nötrofillerinde, Pseudomonas bakterilerinin fagositozunun, karbenisilin ve sulbenisilin kullanımı ile aktive edildiğini, gentamisin ve 3.4 dideoksikanamisin-B kullanımının ise etkisiz kaldığını bildirmişlerdir.

Lehrer (60) yaptığı bir çalışmada 3.5 m Mol kloramfenikol ile insan nötrofillerinde Staphylococcus aureus fagositozunun inhibe edildiğini göstermiştir.

Bu örneklerde olduğu gibi, yapılan çalışmalarda, antibiyotiklerin immün sistemi olumlu veya olumsuz biçimde etkileyebilecekleri görülmektedir.

Bu çalışmada, son yıllarda immünomodülatör etkisi konusunda çeşitli görüşler ileri sürülen Sultamisil-
lin'in , immün sistemin çeşitli parametreleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

FAGOSİTOZ / OPSONİZASYONA ETKİ

Antibiyotiklerin , immün sistem parametrelerinden özellikle fagositoz üzerine etkisi, büyük olasılıkla el-desindeki kolaylıklar nedeniyle bir çok araştırmacı tara-fından incelenmiştir (65).

Forsgren ve arkadaşları (30) bakterisid etkili tüm antibiyotiklerin fagositozu anlamlı derecede inhibe et-tiğini bildirmişlerdir. Bunların aksine Hand ve arkadaş-ları(45) rifamisin ile protein sentezini engelleyen bazı antibiyotiklerin nütrofillerin fagositoz yeteneklerini artırdığını göstermişlerdir.

Bir başka çalışmada , sefalosporinlerin ortama ek-lenmesi halinde nütrofillerin E.coli'yi fagosite etme yeteneklerinin arttığı belirlenmiştir (39).Çalışmada, bu etkinin hücre duvarı sentezini etkiyelen tüm antibiyo-tikler için geçerli olduğu: antibiyotigin etkisi ile or-taya çıkan ve bakteri hücre duvarı komponentleri olan lipit ve teikoik asitlerin etkisi sonucunda nütrofiller-in fagositoz yeteneklerinin arttığı ileri sürülmüştür. Buna benzer sonuçlar elde eden Cuffini ve arkadaşları da (20) sefalosporinlerin ortama eklenmesi halinde makrofaj-ların Staphylococcus aureus ve Pseudomonas aeruginosa'yı fagosite etme yeteneklerinin arttığını saptamışlardır.

Rubinstein ve Pelet (88) ise çeşitli penisilin gruplarını kullandıkları çalışmalarında , bu ilaçların tedavi edici dozlarda uygulanmasının fagositozu anlamlı derecede azalttığı sonucunu elde etmişlerdir. Mandell (63) yaptığı bir çalışmada antimikrobiyal ilaçların fagositoz üzerine etkilerini ayrıntılı olarak incelemiş ve çalışma sonunda genel olarak ilaçların inhibitör etkileri olduğunu saptamıştır. Bir başka çalışmada sülfonamidlerin varlığında, nötrofillerin Candida türlerini fagosite etme yeteneklerinin azaldığı bildirilmiştir (59).

Bir çok beta-laktamın normal tedavi düzeylerindeki miktarları kemotaksi üzerine etkisiz bulunmuşsa da, yüksek konsantrasyonda sefoksitin ve sefamandolün PNL migrasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (58). Kloramfenikol, klindamisin ve eritromisinin etkileri konusunda ise ölçüm yöntemine göre farklı sonuçlar bildirilmiştir (57).

Çelişkili bulguların elde edildiği bir diğer konu, eritromisinin etkisi ile ilgilidir. In vitro koşullarda ve tedavi dozunda kemotaksi ve nötrofil migrasyonunu inhibe eden eritromisin, askorbat ve tiamin eşliğinde, ayrıca yüksek konsantrasyonda, nötrofil aktivitesini arttırmaktadır (24). Başka bir çalışmada kronik bakteri enfeksiyonlu AIDS hastalarında, bozuk PNL migrasyonunun, beş günlük eritromisin uygulamasını takiben düzeldiği gözlenmiştir (57). Fagositoz üzerine antibiyotiklerin etkileri ile ilgili olarak beta-laktam antibiyotiklerin , fagositozu etkilemediği kabul edilir. Ancak penisilin G , sefalotin ve sefodizimin fagositozu uyardıklarını gösteren in vitro çalışmalar bildirilmiştir (35).

Başta gentamisin olmak üzere bazı aminoglikozitlerin, fagositozu baskıladıkları , streptomisin gibi bazıların uyarıcı rol oynadıkları, sisomisin ve amikasinin etkisiz, gentamisinin ise deney koşullarının farklılığına bağlı olarak zıt etkiler gösterdiği bildirilmiştir (35). Aminoglikozitler üzerine yakın geçmişte yapılan bir çalışma, dört antibiyotığın (gentamisin, tobramisin, sisomisin ve amikasin) in vitro, insan nötrofillerinin Candida'ya karşı bakterisid etkilerini incelemişler ve bütün antibiyotiklerin inhibitör etkili olduğunu göstermişlerdir (26).

Ayrıca , deneysel peritonitli fareler ile yapılan çalışmalarda yüksek doz klindamisinin fagositozu baskıladığı in vitro koşullarda gösterilmiş ise de, in vivo ortamda aynı bulgulara rastlanmamıştır (57,65).

Ülkemizde, Ezer ve arkadaşlarının (25) yaptıkları bir çalışmada , sık kullanılan antibiyotiklerden tetrasiklin, kloramfenikol ve gentamisinin PNL'lerin bakterisid kapasitelerini , streptomisin ve tetrasiklinin ise hem serumun maya hücrelerine karşı opsonik aktivitesini hem de PNL'lerin maya hücrelerini fagosit etme yeteneklerini anlamlı derecede inhibe ettiğini , ancak bu etkinin patolojik değerlere ulaşmadığını bildirmişlerdir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada , vankomisin ve daptomisin kullanımının farelerin nötrofillerinin fagositoz yeteneklerini etkilemediğini ve bu antibiyotiklerin konak savunma mekanizmasını değiştirmeden kullanılabilirliğini ileri sürmüşlerdir (100).

Santos ve Arbo (90) ise yaptıkları çalışmada, sulbaktamın PNL fonksiyonları üzerine etkisini , in vitro koşullarda araştırmışlar ve çalışmalarında sulbaktamın 5 ve 10 µg/ml'lik konsantrasyonlarında PNL'lerin bakteri öldürücü aktivitelerinde artış yaptığını bulmuşlardır. Sonuçta, sulbaktam/ ampisilinin tedavi dozları ile fagositoz olayında artış yaptığını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, aynı antibiyotığın PNL kemotaksisinde de inhibitör etkili olmadığını ayrıca NBT redüksiyon kapasitesinde de artış yaptığını bildirmişlerdir. Kazmierczak'ın (90) aynı yayındaki bir bildirisinde , sulbaktam ile inkübasyonun ilk safhalarından sonra bazı hassas bakteri türlerinin serumda ölümünün arttığı ayrıca insan PNL'lerinin antimikrobiyal aktivitesinin de arttığı belirtilmiştir.Kazmierczak ve arkadaşlarının (55) yaptığı bir diğer çalışmada ise sulbaktamın bakteride şekil değişimlerine neden olarak, fagositozu arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca bu yayında , yapılan çalışmaların genellikle in vitro olduğunu , in vivo çalışmaların da yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (55).

Yaptığımız çalışmada sultamisilin kullanan gönüllülerin nötrofillerinin, maya hücrelerini fagosite etme oranında, anlamlı derecede artış ($p < 0.001$) olduğu görülmektedir. Antibiyotik öncesi bulguların, tedavinin ikinci günü, beşinci günü ve antibiyotik sonrası bulgularla karşılaştırılmasında, örnekler arasında anlamlı derecede artış olduğu görülmüştür (tablo 1, grafik 1). Santos , Arbo (90) ve Kazmierczak'ın (55) bulguları ile , bizim bulgularımız paralellik göstermektedir.

KOMPLEMAN SİSTEMİNE ETKİ

Antibiyotiklerin immün sistem parametrelerinden özellikle fagositoz üzerine etkileri ile ilgili birçok çalışma bulunmasına rağmen, kompleman sistemi üzerine etkileri ile ilgili pek fazla çalışmaya rastlanmamıştır.

Son yıllarda Auteri ve arkadaşlarının (7) sefodizim ile yaptıkları bir çalışmada, bu antibiyotikğin in vivo ve in vitro pekçok deneysel modelde immünomodülatör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmada sefodizimin, deneklerin kompleman sisteminde ve nötrofil fagositozunda, aktifleyici bir etkiye sahip olduğu görülmüştür.

Kompleman ile ilgili Wong ve arkadaşlarının (104) yaptıkları bir çalışmada, asplenik hastalarda herhangi bir antibiyotik kullanıldığında, genelde kompleman aktivitesinde bir düşme olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda kompleman sistemine etkiyi ölçmek için, komplemanın klasik ve alternatif aktivasyon yollarının ölçümü ile C3 ve C4 miktar tayini yaptık. Çalışmamızın sonucunda sultamisilin kullanımının, alternatif yol aktivasyonunda, antibiyotik öncesi bulguların, tedavinin ikinci ve beşinci günü ile antibiyotik sonrası bulgularla karşılaştırılmasında, anlamlı derecede artış saptanmıştır (tablo 2, grafik 2).

Klasik yol aktivasyonu üzerine ise antibiyotik öncesi bulgularla, tedavinin ikinci ve beşinci günü CH50 bulgularının karşılaştırılmasında, anlamlı derecede artış

olduğu, antibiyotik öncesi bulgularla antibiyotik sonrası bulgular arasında ise anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (tablo 3, grafik 3).

C3 düzeyine etkisi ise, antibiyotik öncesi bulgularla, tedavinin ikinci ve beşinci günü ve antibiyotik sonrası bulgularının karşılaştırılması sonucunda anlamlı fark olmadığı ($p > 0.05$) görülmüştür (tablo 4, grafik 4).

C4 düzeyine etkisi ise, tüm bulgular arasında anlamlı fark olduğu görülmüş ve antibiyotik kullanımının C4 düzeylerinde artışa neden olduğu anlaşılmıştır (tablo 5, grafik 5).

Bu sonuçlardan da anlıyoruz ki, sultamisilin kullanımı kompleman sistemi üzerinde genelde aktifleyici bir etkiye sahiptir. Kompleman sisteminin hiç bir parametresinde inhibitör etkisi görülmemiştir.

Bizim çalışmamızın sonuçları, Auteri ve arkadaşlarının (7) yaptıkları çalışma sonuçları ile, aynı antibiyotik olmasada bir paralellik göstermektedir. Ayrıca literatürlerde sultamisilin'in kompleman sistemi üzerine etkileri ile ilgili yayınlara rastlamadığımız için diğer antibiyotiklerle yapılan çalışma sonuçlarını referans olarak aldık.

CD4 (T YARDIMCI-İNDUKLEYİCİ-T4) VE CD8
(T SITOTOKSİK-SUPRESÖR-T8) LENFOSİTLERİNE ETKİ

Antibiyotiklerin CD4 ve CD8 lenfositleri üzerine etkileri ile ilgili literatürlerde pek fazla yayın bulunmamıştır.

İmmünoregülasyon bozukluklarının, CD4 yada CD8 lenfositlerinin kaybına yada aktivasyonuna bağlı olduğu bildirilmektedir (93).Blake ve arkadaşlarının (11) yaptığı bir çalışmada , antibiyotiklerin CD4 ve CD8 lenfositleri üzerine etkileri ile ilgili yapılan bir çalışmada, amfoterisin-B 'nin spesifik lenfosit alt gruplarında ve yardımcı T lenfosit sayılarında artış yaparak immünomodülatör etki gösterdiği bildirilmiş; ayrıca supresör T lenfositlerinin toksik etkilerini de arttırdığı bildirilmiştir. Smith ve arkadaşları (97) ise, rifampin alan hastaların hücrel immünitelerinde bir baskılanma olmadığını bildirmişlerdir.

Paunescu (77) kobay ve tavşanlarda yaptığı bir çalışmada, kg/40 mg rifampisin kullanarak hem humoral hemde hücrel immünitenin baskılandığını bildirmiştir. Gupta ve arkadaşları (44) yaptıkları çalışmada, rifampin alan tüberkülozlu erişkinlerde,% 44 oranında T lenfositlerinin sayısında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Rifampin ile ilgili,Yalçın ve arkadaşlarının (105) yaptığı çalışma sonunda, T lenfosit sayısında azalma izlenmesi ile beraber, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Nielsen ve arkadaşlarının (72) yaptıkları bir çalışmada ise, splenektomi sırasında antibiyotik kullanılmış ve antibiyotigin lenfosit cevabında azalmaya yol açtığı bildirilmiştir.

Çalışmamızın sonunda, antibiyotik öncesi ve sonrası CD4 lenfosit oranlarının karşılaştırılmasında, aradaki fark fazla olmasada , antibiyotik sonrası CD4 lenfositlerinde bir artış olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.01$) bulunmuştur.

Antibiyotik kullanımı öncesi ve sonrası CD8 lenfosit oranlarının karşılaştırılmasında ise anlamlı fark olmadığı ($p > 0.05$) görülmüştür (tablo 6 , grafik 6).

IMMUNOGLOBULİN MİKTARINA ETKİ

Antibiyotiklerin antikor yanıtına etkileri ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda, kloramfenikol, ampisilin, kortimoksazol ve rifampisinin çeşitli immünizasyon uygulamalarında belirlenen ikincil antikor yanıtı düzeyini baskıladıkları saptanmış ve bu durum timusa bağımlı antijenlere karşı oluşacak antikor yanıtındaki T lenfositlerinin katkısının azalması ile açıklanmıştır (35,57).

Forsgren ve arkadaşları (27,28), ampisilin kullanımıyla , koyun eritrositlerine karşı oluşan antikor yanıtında anlamlı derecede baskılanma olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada sefalosporinlerin antikor yanıtını etkilemediği belirtilmiştir. Bu araştırmanın aksine, uyarılmış B hücrelerinde, yanıtın 50 mcg / ml veya daha yüksek sefalosporin konsantrasyonlarında baskılandığı bildirilmiştir (16).

Bir başka çalışmada ise deney hayvanlarına, bir hafta tedavi dozunda sefalosporin uygulanmış ve immüno-

globulin miktarının anlamlı derecede inhibe olduğu bildirilmiştir (86). Yapılan bir çalışmada tetrasiklin, sefalotin, kloramfenikol kullanımının immünoglobulin sentezinin azalmasına yol açtığı bildirilmiştir (61).

Humber ve arkadaşları (50) rifampisin tedavisinin total immünoglobulin düzeylerini ve çeşitli antijenlere karşı antikor oluşumunu azalttığını, ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada, tavşanlara rifampisin verilmesinin *S.typhi*' ye karşı antikor yapımını etkilemediği, bildirilmiştir (23).

Son yıllarda yapılan ve etki mekanizmalarının ayrıntılı incelendiği çalışmalardan birinde, sefadroksilin CD23 antijenine etki etmek suretiyle IgE sentezini % 90 oranında bloke ettiği bildirilmiştir. Buna karşılık sefoleksinin aynı etkiyi göstermediği saptanmıştır (18). Başka bir çalışmada ise antibiyotik ve antikorların sinerjistik etkisinden tedavide yararlanılabileceği savunulmuştur (75).

Raponi ve arkadaşları (79) yaptığı bir çalışmada, fareler *E.coli* ile immünize edilmiş ve siproflaksin tedavisi uygulanmış, sonuçta farelerdeki iyileşmenin nedeninin , siproflaksinin antikor yanıtını arttırmasından kaynaklandığı bildirilmiştir.

Goossans ve arkadaşları (42) *Helicobacter pylori* enfeksiyonlu hastalara uygulanan antimikrobiyal tedaviyi takiben, enfeksiyonun sonlanması takip eden 3-6 ay boyunca immünoglobulinlerde düşüş olduğunu bildirmişlerdir.

Bir başka çalışmada, sodyum sefaperazon, mezlosilin, sulbaktam- ampisilin ve rifampisin kullanılarak tavşanlarda antikor cevabı araştırılmıştır. Antikor yanıtını stimüle etmek için koyun eritrosit süspansiyonu verilen tavşanlarda hemolizin titreleri ölçülmüş. Bütün antibiyotik gruplarında hemolizin titresinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (6).

Hoogkamp-Korstanje ve arkadaşlarının (49) yaptığı bir çalışmada, başlangıçta spesifik IgG ve IgA'sı bulunan hastalar, 4 ile 8 hafta antibiyotikle tedavi edilmiş ve sonuçta hastaların % 81'inde IgA'nın kaybolduğunu, IgG'nin ise tüm hastaların % 80'inde normal düzeylerini korudukları bildirilmiştir.

Belirtilen bu örneklerde antibiyotiklerin antikor yanıtında farklı etkilere yol açtığı görülmektedir. Aynı grupta yer alan antibiyotiklerin bile antikor yanıtını farklı biçimde etkilediği saptanmıştır. Örneğin, oksitetrasiklin hüморal yanıtı arttırırken, doksisisiklin bas kılamakta, yada sefoksitin inhibitör etki gösterirken , sefalotin ve sefotaksimın uyarıcı etki gösterdiği bildirilmiştir (35,57).

Yaptığımız çalışmada , IgG düzeyinde , antibiyotik öncesi bulguların tedavinin ikinci ve beşinci günü ve antibiyotik sonrası bulgularla karşılaştırılmasında, anlamlı derecede artış olduğu görülmüştür (tablo 7, grafik 7).

IgA düzeylerinde ise, antibiyotik öncesi bulgularla, tedavinin ikinci günü ve antibiyotik sonrası bulguların karşılaştırılmasında anlamlı fark olduğu, yine antibiyotik öncesi bulguların tedavinin beşinci günü bulguları ile karşılaştırılmasında ise aralarında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (tablo 8, grafik 8).

IgM düzeylerinde ise antibiyotik öncesi bulgularla, tedavinin ikinci ve beşinci günü ile antibiyotik sonrası bulgularının karşılaştırılmasında, aralarında anlamlı fark olmadığı ($p > 0.05$) görülmüştür (tablo 9, grafik 9).

MEDİYATÖR SENTEZİ ÜZERİNE ETKİ

Antibiyotiklerin , sitokinler üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda kinolonlardan siproploksasin, pefloksasin ve ofloksasinin IL-1 ve IL-2 sentezini olumsuz etkiledikleri saptanmıştır (80,83).

Munster ve arkadaşları (70) sefalosporinlerin lenfosit proliferasyonunu stimüle ederek , interleokin sentezinde artışa neden olabileceklerini bildirmişlerdir. Roszkowski ve arkadaşları (86)' da, yüksek dozlarda sefalosporin eklenen lenfosit kültürlerinde proliferasyonun anlamlı derecede inhibe olduğunu, böylece aynı etkinin IL-2 sentezinde de görüleceğini bildirmişlerdir.

Grassi ve Pozzi (43) rifampisinin lenfosit proliferasyonunu anlamlı derecede baskıladığını, fakat bu baskılamamanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Sefotaksim IL-1 sentezini artırarak

immünostimülatör, prostaglandin sentezini artırarak ise immünosupresif etkisi görülmüştür (35). Sefadroksilin ise prostaglandin sentezini artırmak suretiyle IgE sentezinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (17). Bir başka çalışmada, aminobenzil penisilinlerin lenfosit proliferasyonunu etkilemediği belirlenmiştir (27). Munster ve arkadaşları (70)' da, penisilin grubu antibiyotiklerin lenfosit proliferasyonunu stimüle edici etki yaptığını fakat bu stimülasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, farelerin antitümör immünitesinde 12 farklı antibiyotikğin etkisi araştırılmış. Araştırma sonucunda mezlosilin, piperasilin, rifampisin ve doksisisilin dışında antibiyotik tedavisinin tümör büyümesini belirgin şekilde etkilemediği görülmüştür. Mezlosilin kullanıldığında kemoterapi programına dayalı olarak tümörü baskılayan veya tümörü artıran etkiler görülmüştür. Ayrıca rifampin ve doksisisilin tedavisinden sonra tümör büyümesi ve yayılımı belirgin olarak artmıştır. Antibiyotik tatbikinden sonra tip 4 hipersensivite, lenfosit proliferasyonu, buna bağlı olarak da IL-2 sentezinde azalma ve böylece immün fonksiyonlarda belirgin bir baskılanma olduğu bildirilmiştir. Bundanda anlıyoruz ki antimikrobiyal kemoterapi ve tümör ilerlemesi arasında bir ilişki görülmektedir (85).

Gismonda ve arkadaşlarının (38) yaptığı bir çalışmada, sultamisilin kullanan kişilerde PHA'ya karşı periferik mononükleer hücrelerin proliferasyon cevabı, T ve B lenfositlerinin farklılaşması, IL-2'nin miktarı ve IgA'nın üretimi gibi parametreler üzerine immünodepresif etki gözlenmiştir.

Çalışmamızın sonunda IL-2 ve sIL-2R düzeylerinde, antibiyotik öncesi bulgularla tedavinin ikinci ve beşinci günü bulguları ve antibiyotik sonrası bulguların karşılaştırılması sonunda anlamlı fark olmadığı ($p>0.05$) görülmüştür (tablo 10,11;grafik 10,11).

Gismonda ve arkadaşlarının (38) yaptığı çalışma sonuçlarında immünodepresif etki görülmesine karşılık bizim çalışma sonuçlarımızda anlamlı bir fark görülmemiştir.

Yaklaşık 40 yıldan beri antibiyotiklerin immün sistemin değişik parametrelerine etkilerinin araştırılması amacı ile pek çok çalışma yapılmıştır. Yeni geliştirilen, duyarlılığı yüksek immünolojik yöntemlerle ve yeni geliştirilen antibiyotiklerle, yapılmakta olan araştırmalar sürmektedir. Ancak bu araştırmalarla elde edilen sonuçların klinik uygulamalara adapte edilmelerinde, çeşitli sorunlar vardır. Deney hayvanı çalışmaları ile elde edilen sonuçların, bazı metabolizma farklılıkları ile insana her zaman uygulanmaması, in vitro çalışma sonuçlarının in vivo koşullara adaptasyon sorunları, klinik deneylerin ise deneklerin daha önce ilaç kullanabilmeleri ve koşulların stabilize edilememesi gibi durumlardan etkilenmesi, çok farklı sonuçların elde edilmesine yol açmaktadır. Bu güçlüklerle rağmen, antibiyotiklerin immün sisteme etkilerinin daha iyi gözlemlenmesi için, gönüllülerde yapılan in vivo çalışma sayılarının arttırılması gerekmektedir.

Gönüllülerde yaptığımız bu in vivo çalışmada, sultamisilin kullanımının, baktığımız immün sistem parametrelerinin hiç biri üzerinde azaltıcı etki yapmadığı gö-

1

‘

Ö Z E T

Bu çalışmada, Sultamisilin (Sulbaktam / Ampisilin-Duocid) kullanımının immün sistemin çeşitli işlevleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

Antibiyotik tedavi dozunda bir hafta süre ile 20 sağlıklı kişiye uygulandı. Gönüllülerden, antibiyotik öncesi, tedavinin ikinci ve beşinci günü ve antibiyotik sonrası kan örneklerinde yapılan testler ve sonuçları şunlardır:

a)- Gönüllülerin nötrofillerinin maya hücrelerini fagosite etme oranlarında, anlamlı derecede artış olduğu görülmüştür.

b)- Antibiyotiğin komplemanın, alternatif aktivasyon yolunda tüm bulgular üzerinde anlamlı derecede artış yaptığı belirlenmiştir.

Klasik aktivasyon yolu üzerinde ise antibiyotik öncesi bulgularla, tedavinin ikinci ve beşinci günü bulgularının karşılaştırılmasında, anlamlı derecede artış olduğu belirlenmiştir. Yalnız antibiyotik öncesi ve sonrası bulguların karşılaştırılmasında, anlamlı fark görülmemiştir.

Antibiyotiğin, tüm örneklerin C3 düzeylerinde anlamlı bir artış yapmadığı belirlenmiştir. C4 düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış yaptığı görülmüştür.

c)- Antibiyotik öncesi ve sonrası CD4 lenfositleri oranında çok fazla olmasada bir artış olduğu ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. CD8 lenfosit oranlarında ise antibiyotik öncesi ve sonrası bulgular arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

d)- Antibiyotiğin immünoglobulin düzeyine etkisinde, özellikle IgG miktarı üzerinde tüm bulgular arasında anlamlı bir artış yaptığı görülmüştür. IgA üzerinde ise antibiyotik öncesi bulgularla, tedavinin ikinci günü ve antibiyotik sonrası bulguların karşılaştırılmasında, anlamlı bir fark görülürken, antibiyotik öncesi ve tedavinin beşinci günü bulguları arasında anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir. IgM miktarı üzerinde ise tüm bulgular arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

e)- Antibiyotiğin , IL-2 ve sIL-2R düzeylerinde ise tüm bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yapmadığı görülmüştür.

Bu bulgulara göre, Sultamisilinin tedavi doz ve sürelerinde uygulanması, immün sistem parametrelerini farklı şekilde etkilemektedir.

Yaptığımız bu in vivo çalışmada antibiyotiğin immün sistem parametrelerinin hiç birinde azaltıcı etki yapmadığı belirlenmiştir.

Antibiyotiğin, özellikle maya hücrelerinin fagositozunda, kompleman sisteminin alternatif aktivasyon yolu ile C4 düzeylerinde anlamlı derecede artış yaptığı görülmüştür.

Antibiyotiğin, klasik aktivasyon yolu, IgG, IgA düzeyleri ile CD4 lenfosit oranlarında, pek fazla olmasada bir miktar artış yaptığı belirlenmiştir.

Antibiyotiğin , C3 , IgM , IL-2 , sIL-2R düzeyleri ile CD8 lenfosit oranlarında ne arttırıcı nede azaltıcı bir etkisinin olmadığı , bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.



SUMMARY

In this study, the effect of Sultamicillin (Sulbactam /Ampicillin -Duocid) on various functions of the immune system has been investigated.

The antibiotic was used by 20 healthy volunteers at the therapeutic dose. The tests and their results which are done with the sera obtained from volunteers before treatment and on the second and fifth days and after antibiotic therapy are listed below:

a)- A significant rise in the phagocytic activity of neutrophils for yeast cells was detected.

b)- The antibiotic had a statistically significant rise in all the findings about the alternative pathway of complement activation .

In the classical pathway of complement activation, when findings of the second and fifth days are compared with the results before antibiotic therapy , there was a statistically significant difference between the findings of before treatment and after treatment.

No significant effect of the antibiotic on C3 levels in all samples was observed. Where as statistically significant increase in C4 levels with antibiotic use was detected.

c)- Slight increase in CD4 lymphocyte percentage after treatment was found which was statistically significant. No significant difference was observed for CD8 lymphocyte before and after antibiotic therapy.

d)- When the effect of the antibiotic on the immunoglobulin levels are investigated , especially a significant increase in IgG levels was found. When levels of IgA before treatment was compared with the levels of the 2nd day and after therapy there was a significant difference. There was no significant difference between the values of levels before treatment and the fifth day of treatment. No significant difference was detected in IgM levels in all samples.

e)- No statistically significant effect of the antibiotic on IL-2 and sIL-2R levels in all findings was observed.

According to these findings, the dose and the duration of Sultamicillin therapy have different effects on the immune system parameters.

In this in vivo study , we showed that the antibiotic did not have a diminishing activity on the immune system parameters.

The antibiotic showed statistically significant increase especially in phagocytosis of the yeast cells, alternative activation of the complement system and C4 levels.

Slight increase in classical activation of the complement system, IgA and IgG levels and CD4 lymphocytes with the antibiotic therapy was observed.

No effect of the antibiotic therapy on C3, IgM, IL-2, sIL-2R levels and CD8 lymphocyte percentage and no statistically significant change between the findings was observed.



KAYNAKLAR

- 1 - Abbas K A, Lichtman H A, Pober S J: Cytokines. "Cellular and molecular immunology, Ed: M J Wonsiewicz, p 236-239", W B Saunders Company , London, 1991.
- 2- Akman M, Gülmezoglu E: Tıbbi Mikrobiyoloji. H U Yayınları/ A-15, Ankara, 1976.
- 3- Alexander J W, Good R A : Effect of antibiotics on the bactericidal activity of human leukocytes. J Lab Clin Med, 71:971,1968.
- 4 - Arvilommi H, Vouri M, Salmi A: Immunosuppression by cotrimoxazole. Br Med J, 3:761, 1972.
- 5 - Arvilommi H, Vouri M , Salmi A : SMZ and TRM : Effect on antibody response in man. Chemotherapy, 22:37, 1976.
- 6 - Atabey N, Gökoglu M: The effect of some antibiotics on primary antibody response. Mikrobiyol Bul, 25:265, 1991.
- 7- Auteri A , Pasqui A L , Bruni F , Saletti M, Mazza S, Di Renzo M, Maggiore D, Di Perri T: Effect of cefodizime (H R 221) on immunological defects induced by surgical stress. Drugs Exp Clin Res, 17 :555,1991.
- 8 - Bailly S, Fay M, Gongerot-Pacidalo M A: Effect des quinolones sur la production de TNF par les monocytes humains. Pathol Biol, 38:267, 1990.

9 - Bassler W G, Ottenbreit B, Irmischer G, Jung G:
Interaction of membrane modifying peptide antibiotics
from *Trichoderma viride* with leukocytes. *Biochem Biophys
Res Commun* ,87:99, 1979.

10- Belsheims J, Gnarp H, Persson S: Tetracyclines and
host defence mechanisms: Interference with leucocyte
chemotaxis. *Scand J Infect Dis*, 11:141, 1979.

11- Blake T J, Little J R, Shirley S F, Lynck R G:
Augmentation of murine immune responses by Amphotericin
B. *Cell Immunol*, 33:180, 1977.

12- Boyum A : Isolation of mononuclear cells and
granulocytes from human blood. *Scand J Clin Lab Invest* ,
21:77, 1968.

13- Burgaleta C, Moreno T: Effect of beta-lactams and
aminoglycosides on human polymorphonuclear leukocytes. *J
Antimicrob Chemother*, 20:529, 1987.

14- Campbell R D , Carroll M C , Porter R R : The
molecular genetics of components of complement. *Adv
Immunol* , 38:203, 1986.

15- Chapel H , Haeney M, Michael A J : Basic components.
"Essentials of clinical immunology, Ed: A J Michael, p
29-30", Blackwell Scientific Publ, Oxford, 1984.

16- Chaperon E A , Saunders W E : Suppression of
lymphocyte responses by cephalosporins. *Infect Immun*,
19:378, 1978.

17- Clot P J , Pelous C : Stimulation of T-suppressor cell activity by cephadroxil. Immun Infect, 5:4, 1987.

18- Clot J, Roussef F, Andary M: Alteration de la production d'IgE par le cefadroxil. Pathol Biol, 38:37, 1990.

19- Cooper N R: The classical complement pathway activation and regulation of the first complement component. Adv Immunol, 37:151, 1985.

20- Cuffini A M, Carlone N A, Xerri L, Pizzoglio F M: Synergi of ceftazidime and killing of staphylococcus aureus and pseudomonas aeruginosa. J Antimicrob Chemother, 20:261, 1987.

21-Çalangu S : Beta - laktam antibiyotikler (I). Sendrom 3, 1991 .

22- Danial T M, Suhrland L G, Weisberger A S: Suppression of the anamnestic response to tetanus toxoid in man by chloramphenicol. N Engl J Med, 273:367, 1965.

23- Durupınar B: Bazı ilaçların immun yanıt üzerine etkileri. Mikrobiyol Bul, 21:117, 1987.

24- Esterly N B, Furey N L, Flanagan L E: The effect of antimicrobial agents on leukocyte chemotaxis. J Invest Dermatol, 70:51, 1978.

25-Ezer G, Cebbari B, Söylemez Y, Yalçındağ Ş, İltis Ü: Antibiyotiklerin non spesifik immun sistem üzerine etkileri. Tıp Fak mecm, 44:616, 1981

26-Ferrari F A, Pagani A, Marconi M, Stefanoni R, Siccardi A G: Inhibition of candidacidal activity of human neutrophil leukocytes by aminoglycoside antibiotics. Antimicrob Agents Chemother , 17:87, 1980

27- Forsgren A , Banck G, Beckman H: Antibiotic-host defence interactions in vitro and in vivo. Scand J Infect Dis, 24:196, 1980.

28- Forsgren A, Banck G: Influence of antibiotics on lymphocyte function in vitro. Infection, 6:591, 1978.

29- Forsgren A , Gnarpe H : Tetracyclines and host-defense mechanisms. Antimicrob Agents Chemother, 3:711, 1973.

30- Forsgren A, Schmeling D, Quie P G: Effect of tetracycline on the phagocytic function of human leukocytes. J Infect Dis, 130:412, 1974.

31- Forsgren A, Schemeling D: Effect of antibiotics on chemotaxis of human leukocytes. Antimicrob Agents Chemother, 11:585, 1977.

32-Foster R C, Ledue T B: Turbidimetry. " Manual of clinical laboratory immunology , Eds : N R Rose , H Friedman, J L Fahey , p 25-32" , American Society for Microbiology, Washington, 1986.

33- Frank M M: Complement in pathophysiology of human disease. N Engl J Med, 316:1525, 1987.

34- Fundenberg H H, Stites D P, Caldwell J L, Wells J V: Basic and clinical immunology. Large Med Publ, California, 1980.

35- Gillissen G: Side effects of antibiotics on immune response parameters and their possible implications in antimicrobial chemotherapy. Zbl Bakt Hyg A ,270:171, 1988.

36- Gillis S: T-cell derived lymphokines." Fundamental Immunology, Ed: W,E Paul, p 621-38", Raven Press, New York, 1989.

37- Giorgi J V: Lymphocyte subset measurements: Significance in clinical medicine. "Manual of Clinical laboratory immunology , Eds : N R Rose , H Friedman , J L Fahey , p 236 -46 " , American Society for Microbiology, Washington, 1986.

38- Gismonda M R, Chisari G, Lo Bue A M: Effect of ampicillin and sulbactam /ampicillin on the immune system. J Int Med Res, 19: 24, 1991.

39- Gnarpe H , Belsheim J : Direct and indirect effects of antibiotics on granulocyte activity. J Antimicrob Chemother, 8:71, 1981.

40- Goodhart G L: Effect of aminoglycosides on the chemotactic response on human polymorphonuclear leukocytes. Antimicrob Agents Chemother, 12:540, 1977.

41- Gool H C, Chapel H: Clinical immunology a practical approach. IRL Press, Oxford, 1990.

42- Goossans H, Glupczynski Y, Burette A, Vander Borre C, De Prez C, Bodenmann J, Keller A: Evaluation of a commercially available complement fixation test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and for follow-up after antimicrobial therapy. *J Clin Microbiol*, 30 :3230, 1992.

43- Grassi G G , Pozzi E : Effects of rifampicin on delayed hypersensitivity reactions. *J Infect Dis*, 126:542, 1972.

44- Gupta S, Grieco M H, Siegel I: Suppression of T-lymphocyte rosettes by rifampin. *Ann Intern Med*, 82:484, 1975.

45- Hand W L, Thompson N K, Johnson J D: Influence of bacteria and antibiotic interaction on subsequent antimicrobial activity of alveolar macrophages. *J Infect Dis*, 149:271, 1984.

46- Hauser W E, Remington J S : Effect of antibiotics on the immune response. *Am J Med*, 72:711, 1982.

47- Hoeprich P D, Martin C H: Effect of tetracycline , polymixin B and rifampin on phagocytosis. *Clin Pharmacol Ther*, 11:418, 1970.

48- Hohn D C: Leukocyte phagocytic function and dysfunction. *Surg Gynecol Obstet*, 144:99, 1977.

49- Hoogkamp-Korstanje J A, Koning J, Heesemann J, Festen J J, Houtman P M, Oyen P L: Influence of antibiotics on IgA and IgG response and persistence of *Yersinia enterocolitica* in patients with *Yersinia*-associated spondylarthropathy. *Infection*, 20:53, 1992.

50- Humber D P, Nsanzumuhire H, Aluoch J A, Webster A B D, Aber V R, Mitchison D A, Girling D J: Controlled double-blind study of the effect of rifampin on humoral and cellular immune responses in patients with pulmonary tuberculosis and in tuberculosis contacts. *Am Rev Respir Dis*, 122:425, 1980.

51- Jackson A L, Worner N L: Preparation, staining and analysis by flow cytometry of peripheral blood leukocytes. "Manual of clinical laboratory immunology, Eds: N R Rose, H Friedman, J L Fahey, p 226-35", American Society for Microbiology, Washington, 1986.

52- Joklik W K, Willet H P, Amos B D, Wilfert C M: *Zinsser Microbiology*. Prentice Hall International Inc, Connecticut, 1988.

53- Kayaalp O: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt 1, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1989.

54- Kazatchkine M, Hauptmann G, Nydegger U: *Techniques du complement*. Les Editions Inserm, Paris, 1985

55- Kazmierczak A, Pechinot A, Siebor E, Cordin X, Labia R: Sulbactam: Secondary mechanisms of action. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 12:139, 1989.

56- Kılıçturgay K: Immunolojiye giriş.Güneş Kitabevi, Bursa, 1991.

57- Korzeniowski O M: Effects of antibiotics on the mammalian immune system. Infect Dis Clin North Am, 3:469, 1989.

58- Labro M T,Pochet I,Babin-Chesage C:Effect of ceftriaxone induced alterations of bacteria on neutrophil function. J Antimicrob Chemother, 20:857,1987.

59- Lehrer R I: Inhibition by sulfonamides of the candidal activity of human neutrophils. J Clin Invest, 50:2498,1971.

60- Lehrer R I : Effect of colchicine and chloramphenicol on the oxidative metabolism and phagocytic activity of human neutrophils. J Infect Dis, 127: 1, 1973.

61- Lochmann O, Janouska D, Vymola F, Svandora E: Effect of antibiotics on the formation of specific antibodies. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol, 23:220,1979.

62- Lombard J,Descotes J,Evreux J:Polymorphonuclear leukocyte chemotaxis little affected by three quinolones in vitro. J Antimicrob Chemother , 20:615, 1987.

63- Mandell L A: Effects of antimicrobial and antineoplastic drugs on the phagocytic and microbicidal function of the polymorphonuclear leukocyte. Rev Infect Dis, 4:683,1982.

- 64-Mayer M M, Kabat E A: Experimental immunochemistry. Charles Thomas Publ, Springfield, 1961.
- 65- Milatovic D : Antibiotics and phagocytosis. Eur J Clin Microbiol , 2:414, 1983.
- 66-Miller M E: Phagocytosis in the newborn infants , humoral and cellular factors. J Pediatr , 74:222, 1965.
- 67- Miller T E : Host defence mechanisms , antibiotics and immunosuppressive agents. A complex relationship. Eur J Clin Microbiol, 3:285, 1984.
- 68- Male D, Champion B, Cooke A : Advanced Immunology. Gower Med Publ, London, 1987.
- 69- Munoz J, Geister R: Inhibition of phagocytosis by aureomycin. Proc Soc Exp Biol Med, 75:367, 1950.
- 70- Munster A M , Loadholdt B C , Leary A G, Barnes M A: The effect of antibiotics on cell mediated immunity. Surgery, 81:692, 1977.
- 71- Müller-Eberhard H J: Molecular organization and function of the complement system. Annu Rev Biochem, 57:321, 1988.
- 72-Nielsen J L, Tauris P, Johnsan H E, Ellegard J: The cellular immune response after splenectomy in humans: Impaired immunoglobulin synthesis in vitro. Scand J Haematol, 31:85, 1983.

73- Nelson S , Summar W R , Terry P B :
Erythromycin-induced supression of pulmonary
antibacterial defenses. A potential mechanism of
superinfection in the lung. Am Rev Respir Dis, 136:1207,
1987.

74-Nishida M, Mine T, Nonoyamas Y: Effect of antibiotics
on the phagocytosis and killing of pseudomonas
aureginosa by rabbit PMN leukocytes. Chemotherapy,
22:203, 1976.

75- Overbeek B P , Veringa E M : Role of antibodies and
antibiotics in aerobic gram-negative septicemia: possible
synergism between antimicrobial treatment and
immunotherapy . Rev Infect Dis, 13:751, 1991.

76- Pangburn M K, Muller-Eberhard H J: The alternative
pathway of complement. Springer Semin Immunopathol,
7:163, 1984.

77-Paunescu E: In vivo and in vitro supression of
humoral and cellular immunologic response by rifampin.
Nature, 228:1188, 1970.

78- Petrov R V, Aprikian V S , Mikhailova A A :
Immunocorrecting properties of antibiotics in
secondary immunodeficiency. Biull Eksp Biol Med, 113 :
62, 1992

79- Raponi G, Keller N, Overbeek P B, Torensma R, Verhoeff J: Immunization of mice with antibiotic-treated E coli results in enhanced protection against challenge with homologous and heterologous bacteria. J Infect Dis, 163: 122, 1991.

80- Riesbeck K, Forsgren A: Selective enhancement of synthesis of interleukin-2 in lymphocytes in the presence of ciprofloxacin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 9:409, 1990.

81- Roche Y , Fay M , Gougerot- Pacidale M A : Interleukin-1 production by antibiotic treated human monocytes. J Antimicrob Chemother, 21:267, 1990.

82- Roche Y , Fay M , Gougerot- Pacidale M A: Enhancement of IL-2 production by quinolone treated human mononuclear leucocytes. Int J Immunopharmacol, 10:161, 1988.

83- Roche Y, Pacidale J J, Gougerot-Pacidale M A: Effect des antibiotiques sur la production in vitro d'IL-1 lies monocytes humains. Pathol Biol, 35:142, 1987.

84- Roitt I M , Brostoff J, Male D K: Immunology. Gower Med Publ, London, 1985.

85- Roszkowski K , Beuth J , Roszkowski W , Jeljaszewicz J, Pulloverer G: Influence of 12 antibiotics on antitumor immunity in BALB/C -mice. Int J Med Microbiol Virol Parasitol Infect Dis, 276 :280, 1992.

86- Roszkowski W, Roszkowski K, Jeljaszewicz J, Pulloverer G: Antibiotics and immunomodulation : Effect of cefotaxime , amikacin, mezlocillin, piperacillin and clindamycin. Microbiol Immunol, 173:279, 1985.

87- Rubin L A, Nelson D L : The soluble Interleukin-2 receptor: Biology , function and clinical application. Ann Intern Med, 113:619, 1990.

88- Rubinstein A , Pelet B: False positive NBT tests due to transient malfunction of neutrophils. Lancet ,1:382, 1973.

89- Sağduyu H : Antibiyotiklerin sınıflandırılması ve etki mekanizmaları. Sendrom 2, 1991 .

90- Santos J I, Arbo A: The in vitro effect of sulbactam on polymorphonuclear leukocyte function. Diagn Microbiol Infect Dis, 12:147, 1989.

91- Seclecki M M, Quintiliani R, Maderazo E G: Aminoglycoside antibiotics moderately impair granulocyte function. Antimicrob Agents Chemother, 11:580, 1977.

92- Shalaby M R , Palladino M A : Interleukin-2 . "Manual of clinical laboratory immunology, Eds: N R Rose, H Friedman, J L Fahey , p 300-303" , American Society for Microbiology, Washington, 1986.

93- Shazo R D, Lopez M, Salvaggio J E: Teşhise yönelik immunolojik laboratuvar testlerinin kullanılması ve yorumlanması. Gelişim JAMA, 4 :125, 1991.

94-Siegel S : Nonparametric statistics . Mc Graw-Hill Book Company , Newyork, 1956.

95-Silverstein A M :.A history of immunology . Academic Press Inc, California, 1989.

96- Silverstein S C, Greenberg S, Virgilio F, Steinberg H T: Phagocytosis."Fundamental immunology, Ed:W E Paul, p 702-20", Raven Press, New York, 1989.

97-Smith R G, Whang-Peng J, Gallo R C: Selective toxicity of rifamycin derivatives for leukaemic human leucocytes. Nature, 236:1166,1972.

98-Sternberg J C : Rate Nephelometry . "Manual of clinical laboratory immunology , Eds : N R Rose , H Friedman , J L Fahey , p 33-37", American Society for Microbiology, Washington, 1986.

99-Şenocak M : Temel Biyoistatistik. Çağlayan Kitabevi, İstanbul, 1990.

100-Tawfik A F: Effects of vancomycin , teicoplanin, daptomycin and coumermycin on normal immun capabilities. J Chemother, 3 :226,1991.

101-Tsuji R F , Magae J , Yamashita M , Nagai K, Yamasaki M: Immunomodulating properties of prodigiosin-25 C, an antibiotic which preferentially suppresses induction of cytotoxic T cells. J Antibiot, 45:1295, 1992.

102-Weissman G, Smolen J E, Korchak H M: Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. N Engl J Med, 303:27, 1980.

103- Wilkin T J: Receptor autoimmunity in endocrine disorders. N Engl J Med, 323:1318, 1990.

104-Wong Y W, Overturf D G, Powars R D: Infection caused by streptococcus pneumoniae in children with sickle cell disease: Epidemiology, Immunologic mechanisms, prophylaxis and vaccination. Clin Infect Dis, 14: 1124, 1992.

105-Yalçın I, Öneş U, Yakacıklı S, Sıdal M, Devecioğlu Ö : Rifampin ve hücre sel bağışıklık .Tıp Fak Mecm, 44:611, 1981.

106- Yeğin O: Temel immunoloji ve immun eksiklik hastalıkları. Palme Yayın Dağıtım, Ankara, 1990.

107-Yüce K: Antibiyotikler ve Enfeksiyon hastalıklarında tedavi prensipleri. Bilgehan Basımevi, İzmir, 1988.

ÖZGEÇMİŞ

İstanbul 12.08.1969 doğumluyum. İlk, orta ve lise eğitimimi Erzincan Refahiye Lisesi'nde birincilikle tamamladım. 1986 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümünde 4 yıllık Lisans eğitiminden sonra, Eylül 1990'da İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Immünoloji Yüksek Lisans eğitimine başladım.

Gerekli ders kredilerini tamamladıktan sonra, Temmuz 1991'de başladığım << Sultamisilin (Sulbaktam / Ampisilin-Duocid) Kullanımının Immün Sistemin Çeşitli İşlevleri Üzerine Etkileri >> adlı Yüksek Lisans Tezimi tamamladım.

Halen İstanbul Üniversitesi , İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Viroloji ve Temel Immünoloji Bilim Dalı'nda çalışmalarımı sürdürmekteyim.