

283938

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇEŞİTLİ KEMOTERAPÖTİKLERİN
İMMÜN YANIT ÜZERİNE ETKİLERİ

Mikrobiyoloji Programı
DOKTORA TEZİ

Ecz. BELMA DURUPINAR

ANKARA — 1984

45

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ÇEŞİTLİ KEMOTERAPÖTİKLERİN
İMMÜN YANIT ÜZERİNE ETKİLERİ

Mikrobiyoloji Programı
DOKTORA TEZİ

ECZ. BELMA DURUPINAR

Rehber Öğretim Üyesi : Prof. Dr. NURAN YULUĞ

ANKARA - 1984

I Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No.

BÖLÜM I

GİRİŞ ve AMAÇ _____ 1

BÖLÜM II

GENEL BİLGİLER _____ 3

Antibiyotiklerin Bağışık Yanıt Üzerine Etkileri _____ 4

Simetidin'in Bağışık Yanıt Üzerine Etkisi _____ 10

Kullanılan İlaçların Farmakolojik Özellikleri _____ 11

BÖLÜM III

GEREÇ ve YÖNTEM _____ 14

Hayvanlar _____ 14

İlaçlar _____ 14

Aşılar _____ 14

Serum Örnekleri _____ 15

Antijenler _____ 15

Kemoterapötiklerin İmmün Yanıt Üzerine Etkilerinin
İncelenmesi _____ 16

Gruber-Widal Agglütinasyon Yöntemi _____ 16

BÖLÜM IV

BULGULAR _____ 18

Kemoterapötiklerin İmmün Yanıt Üzerine Etkilerinin
Değerlendirilmesi _____ 18

BÖLÜM V

TARTIŞMA _____ 29

ÖZET _____ 38

KAYNAKLAR _____ 39

BÖLÜM I

G İ R İ Ő ve A M A Ç

Konağı organizmayı enfeksiyon etkenlerine ve tümoral hücrelere karşı koruyan veya denetleyen en önemli mekanizma kişinin bağışık yanıtıdır. Bu mekanizma bağışıklık sistemi tarafından oluşturulur. Bağışıklık sistemini oluşturan organ ve hücrelerde doğuştan veya sonradan olma çeşitli bozukluklar, konağın enfeksiyon etkenlerine ve tümoral hücre oluşumuna karşı savunma gücünü etkilemekte ve bozmaktadır.

Son yıllarda, tümoral ve otoimmün hastalıklarda immün sistemi baskılayan çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. İmmün sistemi baskılayıcı ilaçlar ile tedavi edilen bu hastalarda, belirli sistem tümörlerinde artma olabildiği gibi, normalde patojenitesi çok az olan veya normal florayı oluşturan mikroorganizmalarla ağır, yaygın enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Dolayısıyla böyle kişilerde, kortikosteroidler ve sitotoksik ajanlarla birlikte, enfeksiyonlara karşı profilaktik veya tedavi edici olarak uzun süreli ve yoğun bir antibiyotik kullanım zorunlu olmaktadır. Bu tip hastalarda kemoterapotiklerin konağın immün yanıtı üzerine potansiyel olarak yararlı olup olmayacağıının saptanması gittikçe önem kazanmaktadır. Nitekim, immün sistemi baskılayan ilaçlar dışında çok yaygın kullanım alanı olan antibiyotik ve diğer bazı ilaçların immün sistem üzerinde baskılayıcı ya da kuvvetlendirici etkileri olduğu bildirilmiştir (1).

Antibiyotiklerin immün yanıt üzerindeki etkilerine karşı duyulan ilgi, bunların kemik iliğini baskılamaları ve allerjik reaksiyonlara yol açmalarından kaynaklanmaktadır (2-4). Bazı antibiyotiklerin kimyasal

yapılarının antimetabolitlerin ve sitotoksik ilaçların yapılarına benzerlik göstermesi (5,6) ve bazılarının memeli hücrelerine girebilme yeteneği (7-10), hücre işlevlerinde istenmeyen etkilere yol açmaktadır. Özellikle kemotaksis, lenfosit transformasyonu, gecikmiş hipersensitivite ve anti-kor yapımı üzerindeki etkileri çeşitli araştırmalarla incelenmektedir (1,11).

Klinik yararları belirlenmiş yeni bir ilaç olan Simetidin'in de son yıllarda peptik ülser tedavisinde sıklıkla kullanıldığı görülmektedir. Ancak, genel kullanıma sokulmadan önce, özellikle immün yanıt üzerindeki etkilerinin belirlenmiş olduğu dikkati çekmektedir.

Antibiyotikler ve simetidin'in bağışık yanıt üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmaların azlığı ve yetersizliği nedeni ile bugün geniş bir kullanım alanı olan trimetoprim / sülfametaksazol (Baktrim^(R)), kloramfenikol, rifampin ve simetidin'in hümoral ve hücrel bağışık yanıtlar üzerine etkilerini saptamayı amaçladık.

BÖLÜM II

G E N E L B İ L G İ L E R

Bağışık yanıt, organizmanın kendine yabancı maddeleri tanıma ve yanıt verme özelliğidir. Antijenik maddelerin, bağışıklık sistemi hücreleri ile temasa gelerek işleme girmesi sonucu üç türlü bağışık yanıt oluşmaktadır (12).

1- Sıvısal (humoral) Bağışık Yanıt : Kan ve doku sıvısında bulunan, gama globulin yapısında, antijene özgül, antikorları ifade eder. Bu antikorlara, genel olarak immünglobulin adı verilir. Hümorale bağışık yanıtın ölçümü serolojik testler ile yapılır.

2- Hücresele Bağışık Yanıt : Antikorların etkin olmadığı, sadece T lenfositlerinin rol oynadığı, bir bağışık yanıttır. Hücresele bağışık yanıt, in vitro makrofaj göçü önlenim ve lenfoblast transformasyon testleriyle; in vivo olarak da, deride geç tip aşırı duyarlılık testleri ile ölçülür veya gösterilir.

3- İmmünolojik Tolerans : Antijene özgül bir yanıtısızlık durumudur.

Bir antijenin bir kişiye ilk kez şırınga edilmesiyle oluşan bağışık yanıtın özellikleriyle, aynı antijenin aynı kişiye ikinci, üçüncü kez verilmesiyle meydana gelen bağışık yanıtın özellikleri arasında bazı farklar vardır.

Bir hayvana bir antijen ilk kez şırınga edildiğinde, gerek ilk antikor yanıtı ve gerekse hücresele yanıt, en az 5-6 gün sonra saptanabilir.

İlk şırınga sonunda oluşan antikorlar, büyük oranda IgM sınıfındadırlar. Antikor titresi düşük düzeydedir. Kandan kaybolma süresi ise 15-40 gündür. Bu özellikteki bir bağışık yanıt "birincil bağışık yanıt" denir. Aynı antijenin, aynı hayvana ikinci veya üçüncü kez verilmesi ile meydana gelen bağışık yanıt da "ikincil bağışık yanıt" denir. Bu yanıtın özelliği, antijen şırıngasından sonraki 24 saat içinde, daha önce var olan antikor düzeyinin azalması (negatif safha) ve sonra antikor titresi birincil yanıtta daha yüksek ve kanda kalış süresi daha uzun olan (aylar ve yıllar gibi) antikorların oluşmasıdır. İkincil yanıtta oluşan antikorlar büyük oranda IgG sınıfındadır.

Bağışık yanıtızsızlık veya bağışık yanıtın baskılanması çeşitli nedenlere bağlıdır. Bunları şöylece sıralayabiliriz (13).

- 1- Antijen tarafından immünolojik felç,
- 2- Özgül antikor veya antiserum ile indüksiyon,
- 3- Antilenfositik serum,
- 4- Radyasyon,
- 5- Plazma değişimi,
- 6- Total nodal irradyasyon,
- 7- Lenfoid hücrelerin çoğalmalarını önleyen kortikosteroidler, sitotoksik ajanlar ve antibiyotikler gibi çeşitli ilaçlar.

Araştırma konumuz olan çeşitli antibiyotikler ve simetidin'in immün yanıt üzerindeki etkilerini gözden geçirecek olursak ;

Antibiyotiklerin Bağışık Yanıt Üzerine Etkileri :

Antibiyotiklerin kemik iliğini baskılamaları ve allerjik reaksiyonlar oluşturmaları immün sistem üzerindeki etkilerini araştırmaya yö-

nelmiştir (2-4). Bu konudaki ilk çalışmalarda, klortetrasiklinin in vitro olarak, normal insan lökositleri tarafından S. albus'un fagositozunu azalttığı gösterilmiştir (14). Bugün, sıklıkla kullanılan antibiyotiklerin özellikle kemotaksis, lenfosit transformasyonu, gecikmiş hipersensitivite ve antikor yapımı üzerine etkileri araştırılmıştır (Tablo I) (1).

Kemotaksis :

Kemotaksis, fagositer hücrelerin patojen ajanın bulunduğu yere doğru göç etmesidir (13). Goodhard ve diğ. (1), gentamisin'in tedavi dozunda in vitro polimorfonükleer lökositler (PMN)'in kemotaksisini inhibe ettiğini gözlemişlerdir. Diğer bir grup ise, böyle bir inhibisyon olmadığını veya ancak düşük dozlarda gerçekleştiğini belirtmiştir (15,16). Sonuçlardaki bu farklılık, kemotaksisin ölçümünde değişik yöntemlerin kullanılmasına bağlanmıştır (17).

Kullanılan yöntemlere bağlı olmaksızın, tetrasiklin (15,16), doksisiklin, limesiklin (15,16,18) ve rifampinin (15,16) in vitro koşullarda PMN kemotaksisini inhibe ettiği gösterilmiştir.

Lenfosit transformasyonu :

Lenfosit transformasyonu; lenfositlerin in vitro olarak antijen veya mitojenler ile uyarılarak, metabolik olarak aktif hale getirilmesidir (13). Birçok antibiyotığın, mitojen veya antijene bağlı lenfosit transformasyonunu etkilediği gösterilmiştir (1). Yapılan bir çalışmada, trimetoprim ve sulfametaksazol'un in vitro fitohemaglütinin tarafından uyarılan lenfosit transformasyonunu azalttığı belirtilmiştir (19). Trimetoprim ve sulfametaksazol'un ayrı ayrı kullanılmaları halinde, fitohemaglütinine bağlı lenfosit transformasyonunun hiç etkilenmediği ancak, klinikte kullanılmayan çok yüksek dozlarda inhibisyon yaptığı gözlenmiştir (1,16,20).

Tablo I : Antibiyotiklerin bağışık yanıt üzerindeki baskılayıcı etkileri (1).

KEMOTAKSİS	LENTOSİT TRANSFORMASYONU	GEÇİKMİŞ HİPERSENSİTİVİTE	ANTİKOR YAPIMI	DİĞER KONAKÇI SAVUNMA MEKANİZMALARI
Gentamisin	Trimetoprim	Rifampin	Kloramfenikol	Fagositoz
Tobramisin	Sülfametaksazol	Amfoterisin B [†]	Trimetoprim-Sülfametaksazol	Tetrasiklin Doksisisiklin Amfoterisin B
Amikasin	Trimetoprim-Sülfametaksazol	Metronidazol [†]	Rifampin	Mikrobisidal aktivite
Tetrasiklin	Amfoterisin B	Doksisisiklin [†]	Doksisisiklin	Sülfonamidler Amikasin Gentamisin Tobramisin
Doksisisiklin	Tetrasiklin	Tetrasiklin [†]		
Limesiklin	Doksisisiklin			
Rifampin	Minosiklin			
Amfoterisin B	Limesiklin			
	Sefalotin			
	Kloramfenikol			
	Klindamisin			
	Nitrofurantoin			
				PMN'nin oksidatif metabolizması
				Kloramfenikol Trimetoprim Sülfametaksazol Trimetoprim-Sülfametaksazol Amfoterisin B
				Allografi atılımı [†] Rifampin [†] Trimetoprim [†]

(†) : Çalışmalar hayvan deneyleri ile yapılmıştır.

Amfoterisin B ile yapılan bir çalışmada, ilacın çok düşük dozlarıyla, *in vitro* spontan insan lenfosit transformasyonunun baskılandığı görülmüştür. Bu etki, mitojene (fitohemaglutinin, konkanavalin A, pokeweed mitojen) ve antijene (PPD) bağlı lenfosit transformasyonunda gözlenmiştir (1).

In vitro koşullarda % 45 serum varlığında amfoterisin B ile yapılan çalışmalarda ise, lenfosit transformasyonunun çok az veya hiç etkilenmediği saptanmıştır. Bu sonucun, amfoterisin B'nin, serum kolesterolüne bağlanması ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (21).

Rifampin ile yapılan çalışmalarda, mitojene ve antijene bağlı insan lenfosit transformasyonunun, *in vitro* koşullarda baskılandığı gözlenmiştir (16,20,22-25). Diğer taraftan, rifampin uygulanan hastalarda, tedaviden sonraki 3-4 aylık sürede, lenfosit transformasyonunun sabit olarak baskılanmadığı görülmüştür. Ancak konkanavalin A'ya reaksiyon veren, fakat fitohemaglutinine cevap vermeyen, T lenfosit alt grubunda da bir inhibisyon gösterilmiştir (25).

Kloramfenikol'ün fitohemaglutinine bağlı lenfosit transformasyonunu *in vivo* inhibe ettiği gösterilmiştir (26). *In vitro* koşullarda ise, kloramfenikol'ün normal insan lenfositlerinin fitohemaglutinin, konkanavalin A veya pokeweed mitojen ile uyarımında inhibisyon gözlenmemiştir. Ancak, streptokinaz-streptodornaz ve mantar ekstraktlarına karşı lenfosit transformasyonunda doza bağlı olarak baskılanma olduğu belirtilmiştir (16, 20,27,28).

Yapılan birçok çalışmada, tetrasiklinlerin *in vitro* fitohemaglutinine bağlı lenfosit transformasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu inhibisyonun, tetrasiklinlerin hücre içine penetrasyonlarının artmasına

bağlı olabileceği gibi, DNA ve protein sentezi üzerindeki etkileri ile de ilgili olabileceği düşünülmüştür (16,20,29,30).

Diğer antibiyotiklerin de insan lenfosit transformasyonu üzerine etkileri, in vitro olarak araştırılmıştır (1). Sefalotinin lenfosit transformasyonunu inhibe ettiği (31,32) veya etkisiz (16,20) olduğu gözlenmiştir. Klindamisin ve nitrofurantoin ile çok yüksek konsantrasyonlarda, fitohemaglutinine bağlı lenfosit transformasyonunda baskılanma görülmüş; gentamisin ile herhangi bir etki saptanmamıştır (16,20).

Gecikmiş tip hipersensitivite :

Gecikmiş tip hipersensitivite, hücrel bir immün reaksiyondur. Antijen deri içine enjekte edilir. Antijenin verilmesinden 24-48 saat sonra, deride belirgin hücrel infiltrasyon ve ödem meydana gelir (12, 13). Yapılan bir çalışmada, amfoterisin B, sağlam farelere tek intraperitoneal enjeksiyon şeklinde verilmiş, dinitroklorobenzene karşı gecikmiş tip hipersensitivitede artma görülmüştür (33).

İnsanlarda, gecikmiş tip hipersensitivite üzerine rifampin'in etkileri araştırılmıştır (1). Tedaviden önce PPD'si pozitif, akciğer tüberkülozu veya atipik mikobakteri enfeksiyonu olan 11 olguya, diğer antitüberküloz ilaçlar yanında rifampin başlanmıştır. Olguların 5'inde PPD'ye karşı negatif gecikmiş deri testi görülmüştür. Rifampin içermeyen antitüberküloz tedavi olan, 10 olguluk kontrol popülasyonunda ise, tedaviye başladıktan sonra PPD'ye yanıtın halen pozitif kaldığı gözlenmiştir.

Diğer bir çalışmada ise, başlangıçta pozitif deri testi olan 11 hastanın 6'sında rifampin tedavisinden sonra PPD'nin negatifleştiği gösterilmiştir. 11 hastanın hepsinin de tedaviye iyi cevap vermesi nedeniyle, bu bulgunun önemli olmadığı belirtilmiştir (1).

Antikor yapımı :

Daniel ve diğ. (34), sıklıkla kullanılan antibiyotiklerin, insanda antikor yapımını etkileyebileceğini bildirmişler ve kloramfenikol alan hastalarda, tetanoz toksoidine yanıtın azaldığını gözlemişlerdir. Benzer bir çalışmada da, 4 gün süre ile 80 mg trimetoprim / 400 mg sülfametoksazol verilen sağlam gönüllülerde, tekrarlanan dozda tetanoz toksoidine, ikincil antikor yanıtının belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (35). Bu bulgu, trimetoprim / Sülfametoksazol kombinasyonunun, insan lenfosit transformasyonu üzerindeki etkisi ile benzerlik göstermektedir (19).

Rifampin ile yapılan bir çalışmada, S. typhi aşısına karşı primer antikor yanıtının, akciğer tüberkülozlu 4 hastada, tedaviden sonra belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (36). Benzer şekilde, tüberkülozlu hastalarda influenza aşısı yapıldıktan 13 ay sonra dahi, antikor yanıtı üzerine rifampinin bir etkisi görülmemiştir (37). Humber ve diğ. (38), ise, rifampin alan kontroller veya tetanoz toksoidi verilen tüberkülozlu hastalarda anamnestik cevapta bir değişiklik saptamamışlardır.

Diğer konakçı savunma mekanizmaları :

Sülfonamidlerin, in vitro koşullarda normal insan PMN'nin C. albicans ve C. tropicalis'i öldürme yeteneklerini azalttığı gösterilmiştir. Bu inhibisyonun, sülfonamidlerin özellikle nötrofillerin peroksidaza bağlı mikrobisidal yollarını etkilemesine bağlı olabileceği belirtilmiştir (39,40). Değişik konsantrasyonlardaki kloramfenikol'ün, normal insan PMN lerinin fagositozu üzerindeki etkisinin, solunum fonksiyonlarının inhibisyonu ile olduğu saptanmıştır (1).

Benzer çalışmalarda da, doksisisiklin veya tetrasiklin'in tedavi dozlarıyla inkübe edilen normal insan PMN'nin mayaları fagositoz yeteneğinin

azaldığı gösterilmiştir (41). Amfoterisin B'nin de normal insan PMN'nin mayaları fagositoz yeteneğini inhibe ettiği belirtilmiştir (1).

Trimetoprim (5) ve rifampin (16,24,42) verilen hayvanlarda allograft atılımında gecikme görülmüştür.

Trimetoprim, sülfametaksazol ile yapılan çalışmalarda, ayrı ayrı veya kombine kullanımlarında, PMN kemilüminesensinin belirgin olarak baskılandığı görülmüştür (1).

Simetidin'in Başışık Yanıt Üzerine Etkisi

Başışık yanıt üzerinde bahsedilen bu antibiyotikler dışında, simetidin gibi kullanım alanı yeni olan ilaçların da etkili oldukları dikkati çekmektedir (43-45). Simetidin, peptik ülser tedavisinde kullanılan, histamin 2 reseptör (H2R) antagonisti olan bir ilaçtır (44). Kullanımında esas terapötik amaç, parietal hücrelerde H2R'nin blokajı ile, gastrik asid salgısının inhibisyonudur (44,46). Gastrik parietal hücrelere ilaveten, timusa bağlı T lenfositlerinin alt sınıfı gibi diğer hücre popülasyonları da H2R'ü içerirler (47,48).

Deneysel sistemlerde histaminin çeşitli başışık yanıtları örneğin; sitotoksisite (49), migrasyon inhibisyon faktör (MIF) üretimi (50), mitojen ve antijene bağlı hücre proliferasyonunu (51,52) baskıladığı gösterilmiştir. Histaminin bu etkisinin, muhtemelen H2R içeren süpresör T hücrelerinin uyarılmasına bağlı olabileceği; dolayısıyla H2R antagonisti olan simetidin'in histaminin inhibitör etkisini interfere ettiği ve bu yolla hücresel başışık yanıtı artırdığı öne sürülmüştür (52,53).

Duodenal ülserli hastaların simetidin ile tedavisinde, belirli antijenlere (PPD, Kandidin, Trikofitin ve Streptokinaz-Streptodornaz) karşı

hücre sel yanıtın arttığı görülmüştür. Nitroklorobenzene karşı kazanılmış toleransı olan bir hastada da, simetidin tedavisi sonunda toleransın geri döndüğü gözlenmiştir (54).

Başka bir çalışmada ise; bölünmüş dozlarda simetidin ile tedavi edilen normal kişilerin serumunun, fitohemaglutininle lenfosit transformasyonunu arttırdığı belirtilmiştir (53).

Kullanılan İlaçların Farmakolojik Özellikleri

Kloramfenikol (55) :

Kloramfenikol bir nitrobenzen türevidir olup, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Gram negatif veya pozitif birçok mikroorganizma üzerine etkilidir. Genellikle bakteriyostatiktir, antibakteriyel etkisini bakterilerin ribozomlarında protein sentezini inhibe ederek gösterir.

En önemli kullanılış yeri, *S. typhi* enfeksiyonudur. Tifo olgularının çoğunda, etken olan *S. typhi* suşları kloramfenikole duyarlıdır. Az sayıda da olsa, bazı suşlarda kloramfenikole direnç saptanmıştır.

En önemli yan etkisi, kemik iliğini baskılamasıdır. Bu baskılama iki şekilde olur. Birinci şekil ilacın yalın toksik etkisine bağlı olup, yüksek dozda ve uzun süre kullanımda ortaya çıkar. Bu etki reversibl olup kemik iliğinde hematopoiezle ilgili hücrelerin mitokondriyel ribozomlarında protein sentezinin bozulmasına bağlıdır.

Kemik iliği depresyonunun ikinci şekli ise, doza ve tedavi süresine bağlı olmayan, aplastik anemidir. Bu nadir görülen, fakat irreversibl olması nedeniyle ölümlü sonuçlanabilen ciddi bir komplikasyondur. Bugün, idiyosenkrazi tipinde bir reaksiyon kabul edilmektedir.

Baktrim^(R) (55) :

Bir sülfonamid olan sülfa~~met~~aksazol ile trimetoprim'in 5:1 oranındaki kombinasyonudur. Sülfonamidlere duyarlı olan bakteri ve diğer mikroorganizmalar folik asid veya dihidrofolatı dışardan sitoplazmaları içine alamazlar, sentez etmek zorundadırlar. Dışardan aldıkları prekürsör madde olan p-aminobenzoik asidi (PABA), dihidropteridin ve glutamik asid ile birleştirerek folik aside dönüştürürler. Bu olayı, dihidrofolat sentez enzimi katalize eder. Sül fonamidler bakteri hücrelerinde PABA'nın anti-metabolitidirler. Dihidrofolat sentetaza karşı PABA ile yarışır. Sül fonamidlerin etkisi ile folik asid sentezi azalınca, dihidrofolat redüktaz enzimi tarafından oluşturulan "tetrahidrofolat" yapımı azalır. Sonuç olarak pürin bazları, timin ve metioninin yapımını sağlayan enzimlerin kofaktörü olan tetrahidrofolat türevleri yapılamaz ve bakterilerde DNA ve RNA sentezi bozulur.

Sül fonamidlerin "dihidrofolat redüktaz" enzimi üzerine etkisi yoktur. Ancak diaminoprimidin türeği olan, "trimetoprim" ve "primetamin" bu enzimi inhibe eder. Dolayısıyla sül fonamidler ve trimetoprim aynı sentez yolunun farklı noktalarını etkilediklerinden, birbirlerinin antibakteriyel etkinliğini güçlendirirler.

Ko-trimaksazol, ampisiline dirençli Salmonella enfeksiyonlarında kullanılabilir. En önemli yan etkisi hematolojik bozukluklardır.

Rifampin (55) :

Bir rifamisin türü olup, tüberküloz tedavisinde izoniazidten sonra ikinci önemli ilaçtır. Antibakteriyel etkisini bakterilerde DNA tarafından düzenlenen RNA sentezini bozarak gösterir.

Yan etkileri seyrek görülür. Hepatotoksiktir. Anti-rifampin antikör

oluřturarak allerjik trombositopeni ve hemoliz yapabilir.

Simetidin (46) :

Simetidin özgül, kompetitif bir H2R antagonistidir. Gastrik asid salgısı üzerinde kuvvetli inhibitör etkiye sahiptir. Ana kullanım yeri, duodenal ülser ve Zollinger-Ellison sendromudur. Ayrıca, gastrik ülser, özafagitis tedavisinde, stress ülserleri ve üst gastrointestinal kanamaların önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilir.

Toksisitesi düşük bir ilaçtır. Kemik iliğindeki H2R'nin inhibisyonuna bağılı olarak hematolojik bozukluklar yapabilir. Otoimmün hemolitik anemiye sebep olur fakat ilacın kesilmesi ile geriye döner. Gastrik karsinoma ile ilişkisi bugün için açıklık kazanmamıştır.

BÖLÜM III

G E R E Ç v e Y Ö N T E M

Hayvanlar : Araştırmamızda, H.Ü. Denev Hayvanları Ünitesinden sağlanan, ortalama 2 kg ağırlığındaki Yeni Zelanda tavşanları kullanıldı. Her grup için 2 adet olmak üzere toplam 20 tavşanda çalışıldı. Her ilaç grubu, S. typhi ve BCG aşısı uygulanan 2 gruptan oluştu. Tavşanlara ilaçların verilmesi yanında S. typhi veya BCG ile aşılama yapıldı. İlaçlara uygun süre devam edildi. Ayrıca, ilaç almayan sadece S. typhi veya BCG aşısı yapılan bir kontrol grubu bulundu.

İlaçlar : Bactrim^(R) ampul (Roche), Synthomyetin succinate^(R) ampul (Lepetit), Rifocin^(R) İ.M. 250 mg ampul (Yurtoğlu), Tagamet^(R) ampul (Fako) firmalarından sağlanmıştır. İlaçların dozları hayvanların kg ağırlıklarına göre hesaplanmıştır. İlaçların uygulama dozları ve verilme süreleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Aşılar : Denevlerimizde Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü'nden sağladığımız Tifo aşısı (Vaccinum Febris - 100 milyon S. typhi / ml), Deri İçi BCG aşısı ve 5 Mantoux PPD (RT 23, TW 80) (0.1 cc = 5 TU) aşılaları kullanıldı.

Tifoya karşı aşılama, bir hafta ara ile deri altı 0.5 cc - 1 cc ve 1.5 cc dozları ile yapıldı.

Denev öncesi PPD negatif olan tavşanlara 0.1 cc BCG aşısı deri içi uygulandı. Aşılı tavşanların hücre sel yanıtı tüberkülinle kontrol edildi.

Serum örnekleri : Kontrol ve deney, tifo aşısı grubunu oluşturan hayvanlardan, deneye sokulmadan önce serum örnekleri alındı. Daha sonra her aşı enjeksiyonundan önce ve aşılamadan sonra 2.nci ve 4.ncü haftalarda olmak üzere her hayvandan toplam 5 kan örneği alındı. Serumlar ayrı ayrı -20°C de dondurularak saklandı.

Antijenler : Kullandığımız Salmonella Grup Agglütinasyon Antijenleri TO ve TH, Refik Saydam Merkez Hıfzıssıha Enstitüsü'nden temin edildi.

Tablo II : Kullanılan İlaçlar, uygulama dozları ve verilme süreleri.

UYGULANAN İLAÇ	UYGULAMA DOZU	UYGULAMA SÜRESİ
BAKTRİM ^(R)	8 mg/kg/gün trimetoprim 40 mg/kg/gün sülfametaksazol	10 gün
SYNTHOMYCETİN SUCCINATE ^(R)	50 mg/kg/gün	18 gün
RİFOCİN ^(R)	25 mg/kg/gün	18 gün
TAGAMET ^(R)	25 mg/kg/gün	6 hafta

Kemoterapötiklerin İmmün Yanıt Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

A- Kemoterapötiklerin antikor yanıtı üzerine etkilerinin saptanması :

Kontrol ve deney grubunda tifoya karşı aşılama yapılacak tavşanlardan deney öncesi serum örnekleri alındı. Daha sonra gruplar halinde Baktrim^(R), Kloramfenikol, Rifampin ve Simetidin hesaplanan dozlarda i.m. olarak uygulandı. İlaç uygulamasının dördüncü gününde ilk tifo aşısı yapıldı. Her aşı enjeksiyonundan önce ve aşılamadan sonraki 2 nci ve 4 ncü haftalarda alınan serum örneklerinde antikor düzeyleri Gruber-Widal Agglütinasyon yöntemi ile saptandı. Sonuçlar, sadece aşılama yapılan kontrol grubunun antikor düzeyleri ile karşılaştırıldı.

B- Kemoterapötiklerin hücre sel yanıt üzerine etkilerinin saptanması :

Deney öncesi PPD negatif olan tavşanlara gruplar halinde Baktrim^(R), Kloramfenikol, Rifampin ve Simetidin i.m. olarak uygulanmaya başlandı. Uygulamanın dördüncü gününde BCG aşısı yapıldı. BCG aşısı uygulandıktan sonra 15, 30 ve 45 nci günlerde PPD yapıldı. Sonuçlar 48 saat sonra değerlendirildi. İlaç uygulanmayan yalnız BCG yapılarak, hücre sel yanıtları PPD ile belirlenen bir kontrol grubu bulundu.

Gruber-Widal Agglütinasyon Yöntemi

Bu yöntem'de, S. typhi (O) ve S. typhi (H) antijenleri kullanılarak tüpte agglütinasyon yapılmıştır.

1. Her deney grubu için 0.25 ml serum fizyolojik içeren 7 şer adet serolojik tüp hazırlandı.

2- Serum örneklerinin 4.9 ml serum fizyolojik, 0.1 ml serum içermek üzere 1/50 sulandırılmaları hazırlandı (1 no'lu tüp).

3- 1/50 sulandırımındaki serumdan 0.25 ml 2 nci tüpe aktarılarak köpürtmeden karıştırıldı. Bu tüpten 0.25 ml alınarak 3 üncü tüpe aktarıldı, aynı işlemler 7 nci tüpe dek sürdürüldü. 7. tüpten 0.25 ml dışarı atıldı. Böylece 1/50 (1. tüp) - 1/100 (2. tüp) - 1/200 (3. tüp) - 1/400 (4. tüp) - 1/800 (5. tüp) - 1/1600 (6. tüp) - 1/3200 (7. tüp) - 1/6400 (8. tüp) lük sulandırımlar elde edildi.

4- Kontrol dahil tüm tüplere 0.25 ml antijen ilave edildi. Böylece sulandırımlar bir kat artarak 1/100, 1/200, 1/400, 1/800, 1/1600, 1/3200, 1/6400, 1/12800 oldu. 24 saat etüvde bekletildi ve sonuçlar aglütinaskop ile okundu. Aglütinasyonun görüldüğü son tüp serumdaki antikor düzeyi olarak ifade edildi.

BÖLÜM IV

B U L G U L A R

Kemoterapötiklerin İmmün Yanıt Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

I- Serum örneklerinde Gruber-Widal Aglütinasyon Yöntemi ile Saptanan Antikor Düzeyleri :

Tablo III'de kontrol ve değişik ilaç gruplarında her aşı enjeksiyonundan önce ve aşılama sonrası 2 nci ve 4 ncü haftalarda alınan serum örneklerinde ölçülen antikor düzeyleri verilmiştir. Tabloda da belirtildiği gibi, her grup 2 adet olmak üzere toplam 10 tavşanda antikor düzeyleri saptanmıştır. S. typhi O ve S. typhi H antijenlerine karşı antikor titreleri Tabloda verilmiştir.

II- Geç tip aşırı duyarlılık testi ile saptanan hücresel yanıt :

Deney öncesi PPD negatif tavşanlara BCG uygulandıktan sonra 15, 30 ve 45 nci günlerde yapılan tüberkülin testinin okuma sonuçları Tablo IV'de verilmiştir. Okumalar 48 saat sonra yapılmış, enjeksiyon yerinde meydana gelen reaksiyonun (endürasyon) çapı mm. olarak ölçülmüştür. Enjeksiyon yerinde herhangi bir reaksiyon görülmemesi negatif sonuç olarak değerlendirilmiştir.

III- Sonuçların değerlendirilmesi :

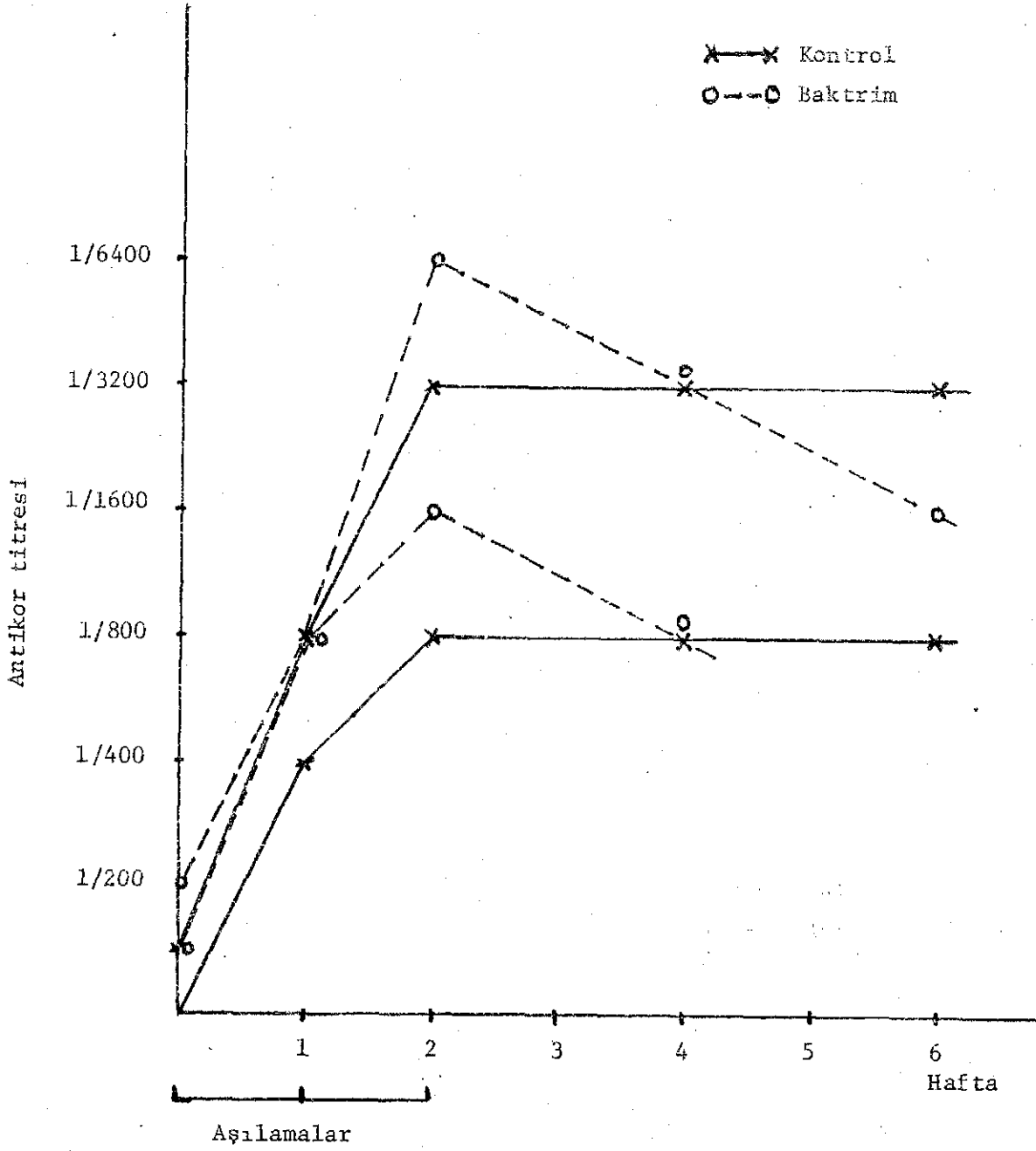
Baktrim^(R), kloramfenikol, rifampin ve simetidin uygulanan hayvanların, deney öncesi ve sonrası serum örneklerinde tifoya karşı saptanan antikor düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırılarak, sonuçlar Şekil 1-4'de sunulmuştur. Bu ilaçlar yanında BCG ile aşılama yapılan diğer hayvanların PPD'ye yanıtları, kontrol grubu ile karşılaştırılmış, sonuçlar Şekil 5-8'de verilmiştir.

Tablo III : Kontrol ve deney gruplarında her aşı öncesi ve 3 ncü aşıdan sonraki 2 ve 4 ncü haftalarda saptanan antikor düzeyleri.

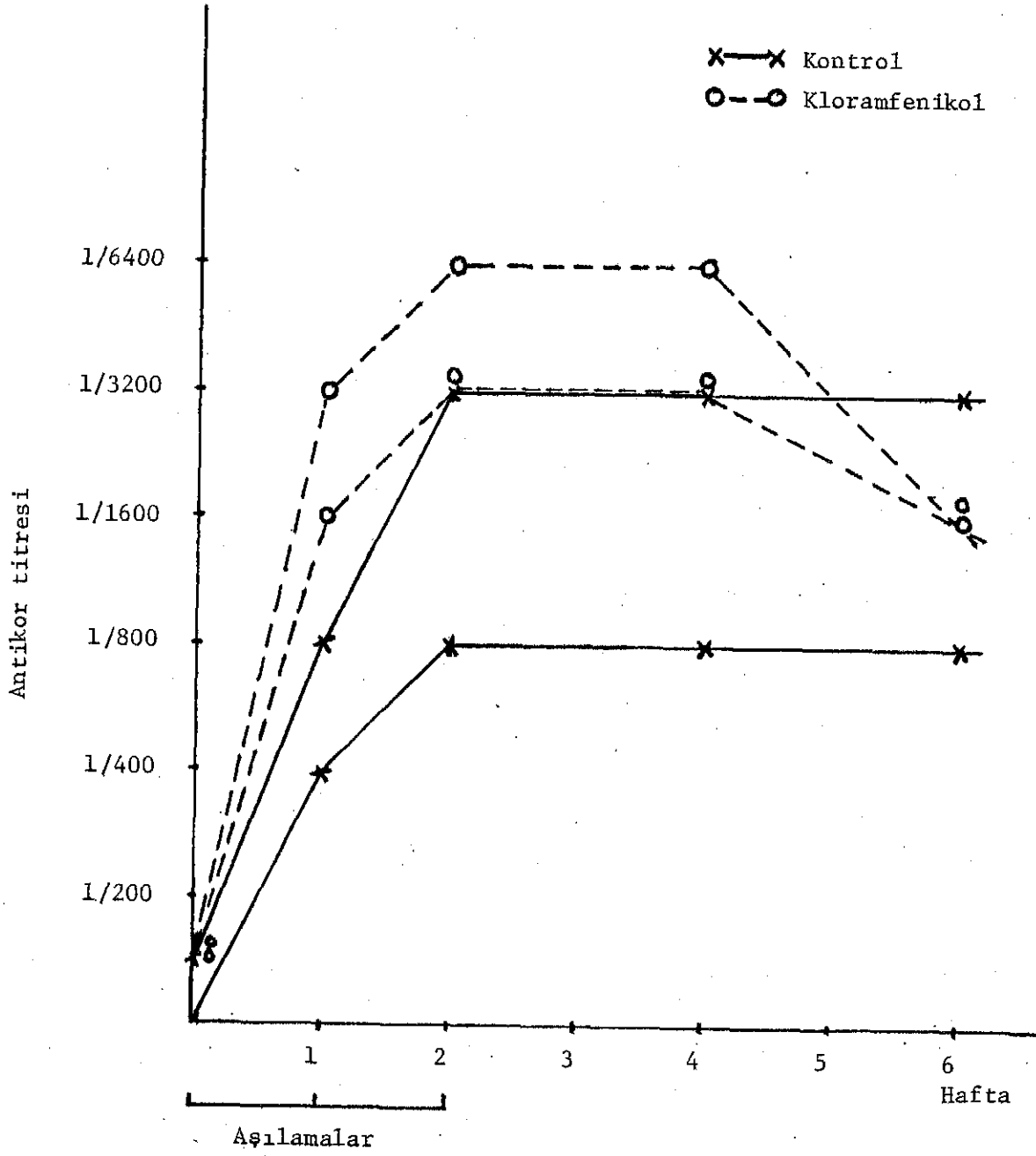
			1 nci aşı öncesi	2 nci aşı öncesi	3 ncü aşı öncesi	3 ncü aşıdan 2 hafta sonra	3 ncü aşıdan 4 hafta sonra
KONTROL	A	TO	1/50	1/400	1/400	1/400	1/400
		TH	1/50	1/400	1/800	1/800	1/800
	B	TO	1/100	1/800	1/1600	1/1600	1/1600
		TH	1/100	1/800	1/3200	1/3200	1/3200
BAKTRİM (R)	A	TO	1/200	1/400	1/3200	1/1600	1/800
		TH	1/200	1/800	1/6400	1/3200	1/1600
	B	TO	1/100	1/400	1/800	1/400	öldü
		TH	1/100	1/800	1/1600	1/800	"
KLORAMFENİKOL	A	TO	1/100	1/1600	1/1600	1/3200	1/1600
		TH	1/100	1/1600	1/3200	1/3200	1/1600
	B	TO	1/100	1/3200	1/6400	1/6400	1/1600
		TH	1/100	1/3200	1/6400	1/6400	1/1600
RİFAMPİN	A	TO	1/100	1/1600	1/1600	1/1600	1/1600
		TH	1/100	1/1600	1/3200	1/3200	1/1600
	B	TO	1/200	1/1600	1/1600	öldü	-
		TH	1/200	1/1600	1/3200	"	-
SİMETİDİN	A	TO	1/50	1/1600	1/3200	1/1600	1/1600
		TH	1/50	1/1600	1/3200	1/1600	1/1600
	B	TO	1/200	1/800	1/3200	1/800	1/800
		TH	1/200	1/800	1/3200	1/800	1/800

Tablo IV : Deney ve kontrol gruplarının BCG uygulamaduktan 15, 30 ve 45 gün sonra PPD ile ölçülen hücreesel yanıtları.

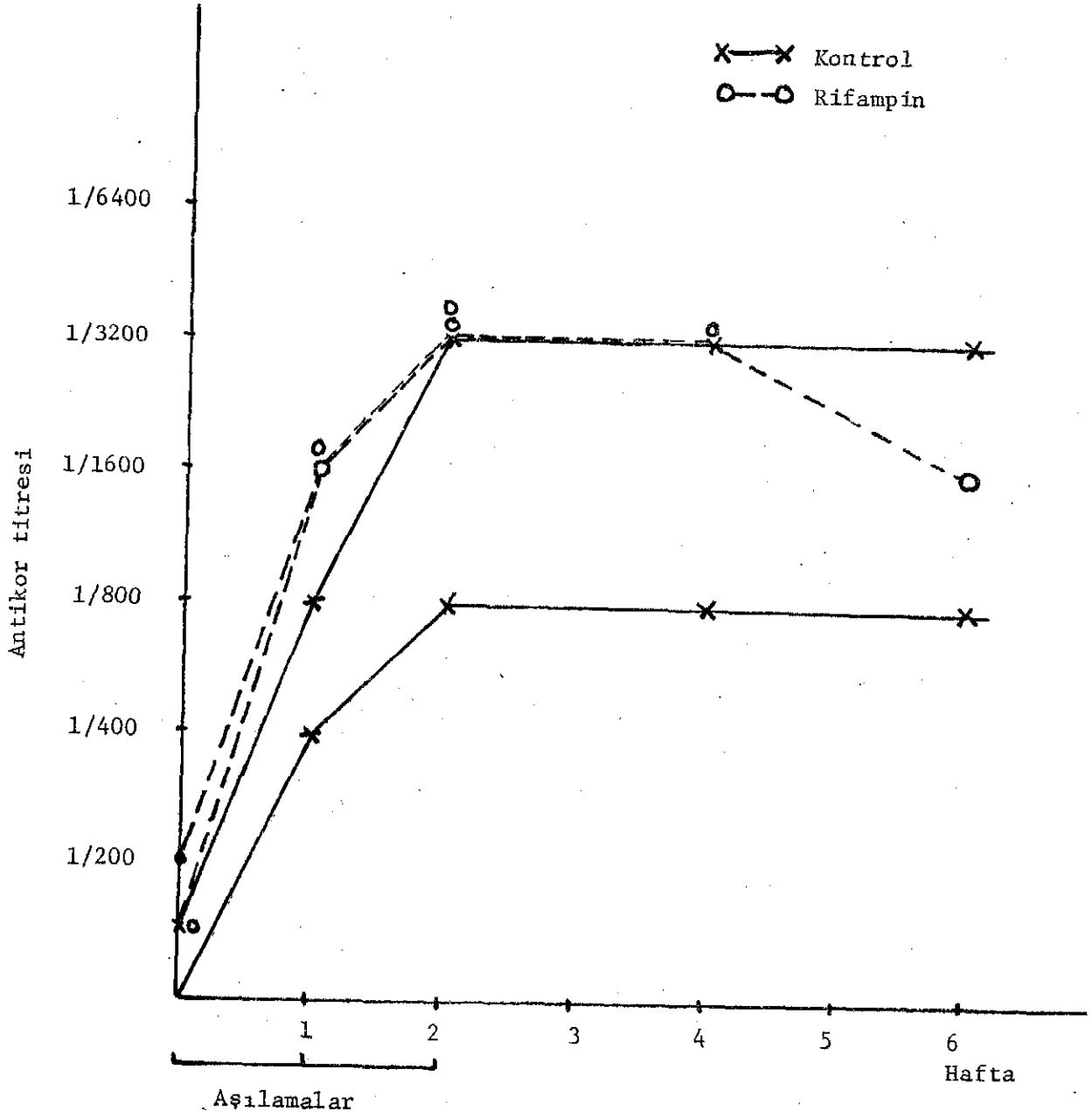
	PPD'nin yapıldığı günler	KONTROL	BAKTRİM (R)	KLORAMFENİKOL	RİFAMPİN	ŞİMETİDİN
A	15	-	-	-	-	2 mm
	30	6.5 mm	-	4 mm	7 mm	12 mm
	45	7 mm	3 mm	5.5 mm	7 mm	12 mm
B	15	-	-	-	-	4 mm
	30	8 mm	1 mm	4.5 mm	7 mm	11 mm
	45	9 mm	4 mm	5 mm	8 mm	11 mm



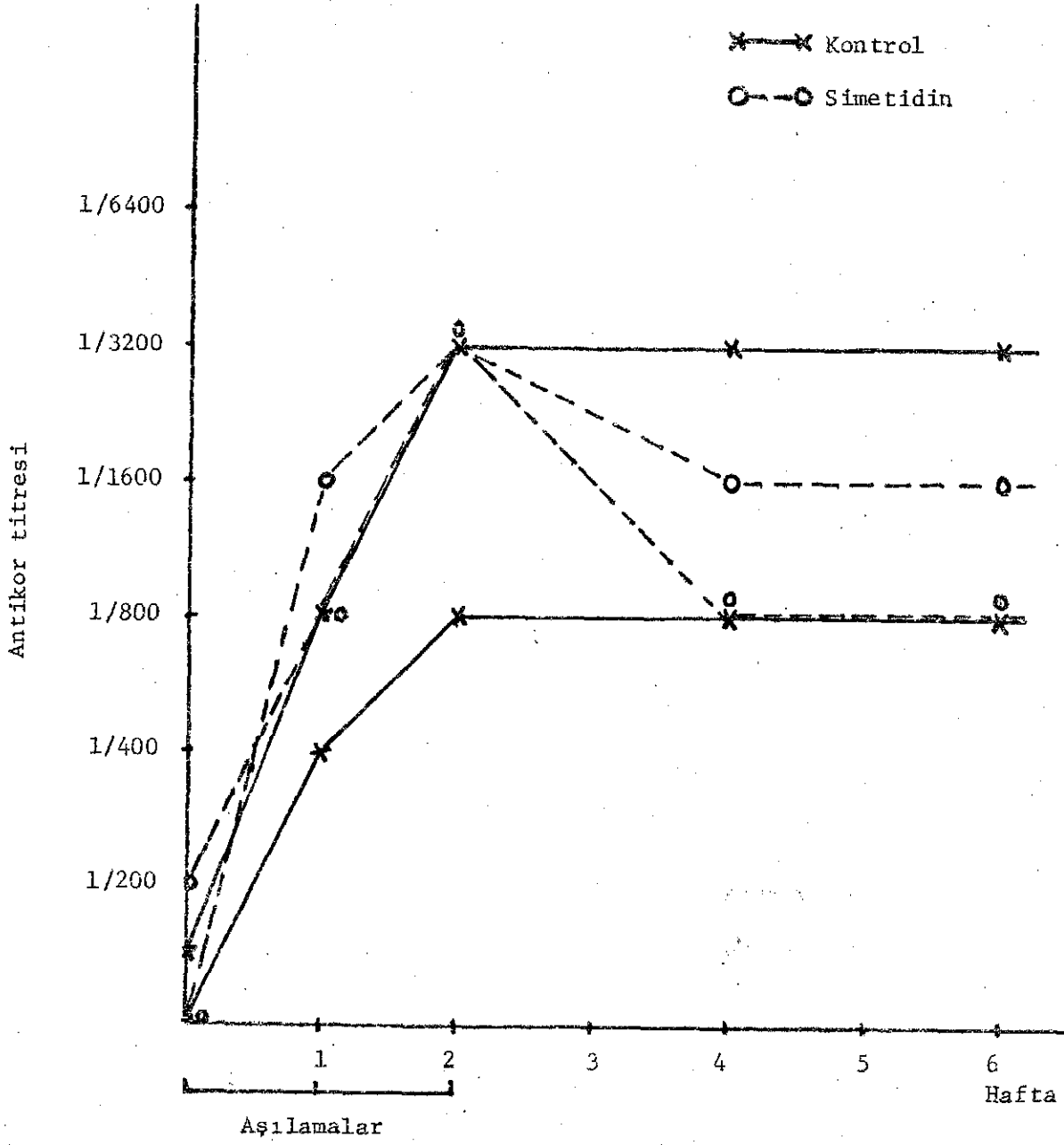
Şekil 1 : Baktrim uygulanan grup ve kontrol grubunun St. typhi'ye karşı antikor titrelerinin değişimi.



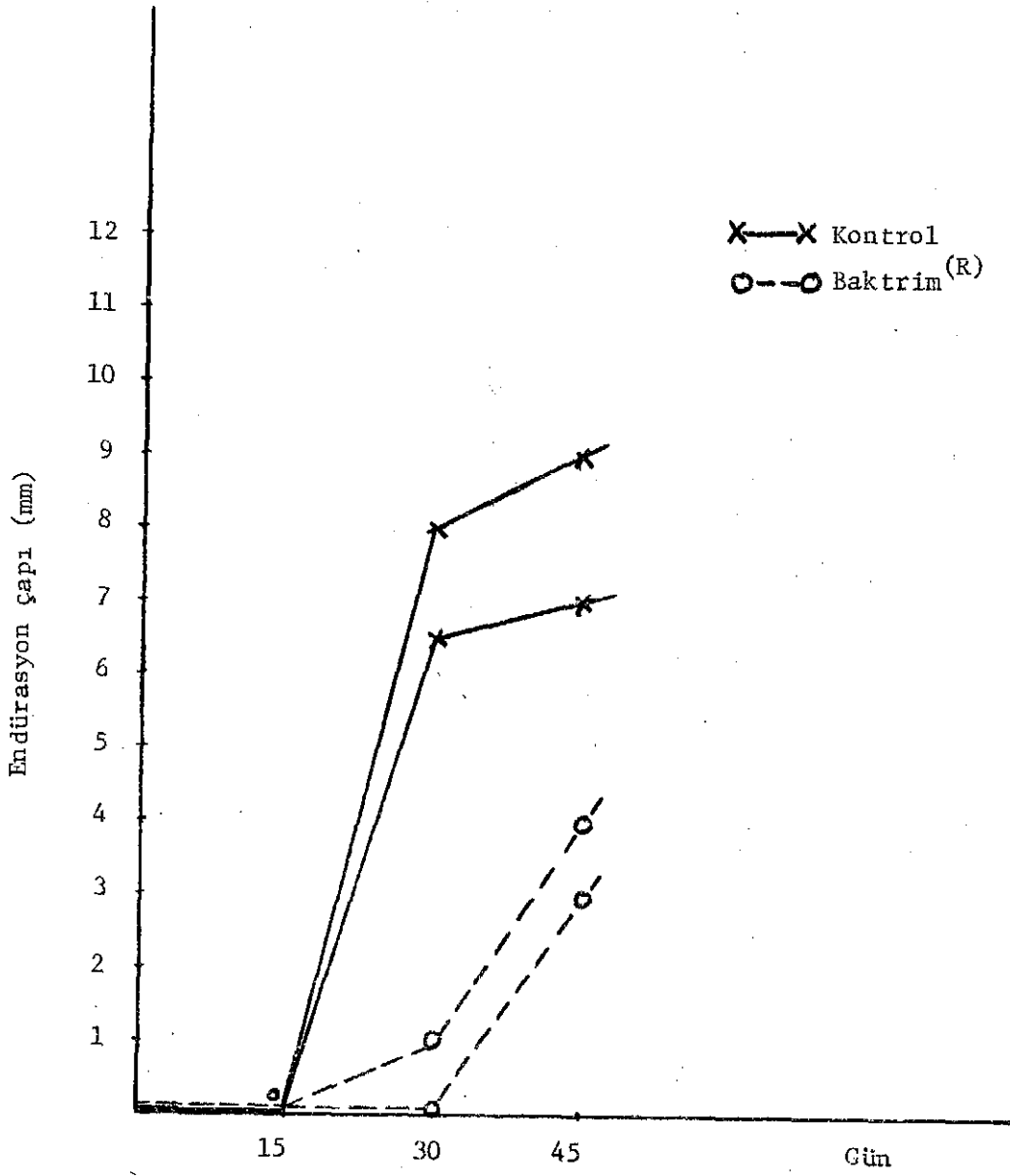
Şekil 2 : Kloramfenikol uygulanan grup ve kontrol grubunun S. typhi'ye karşı antikor titrelerinin değişimi.



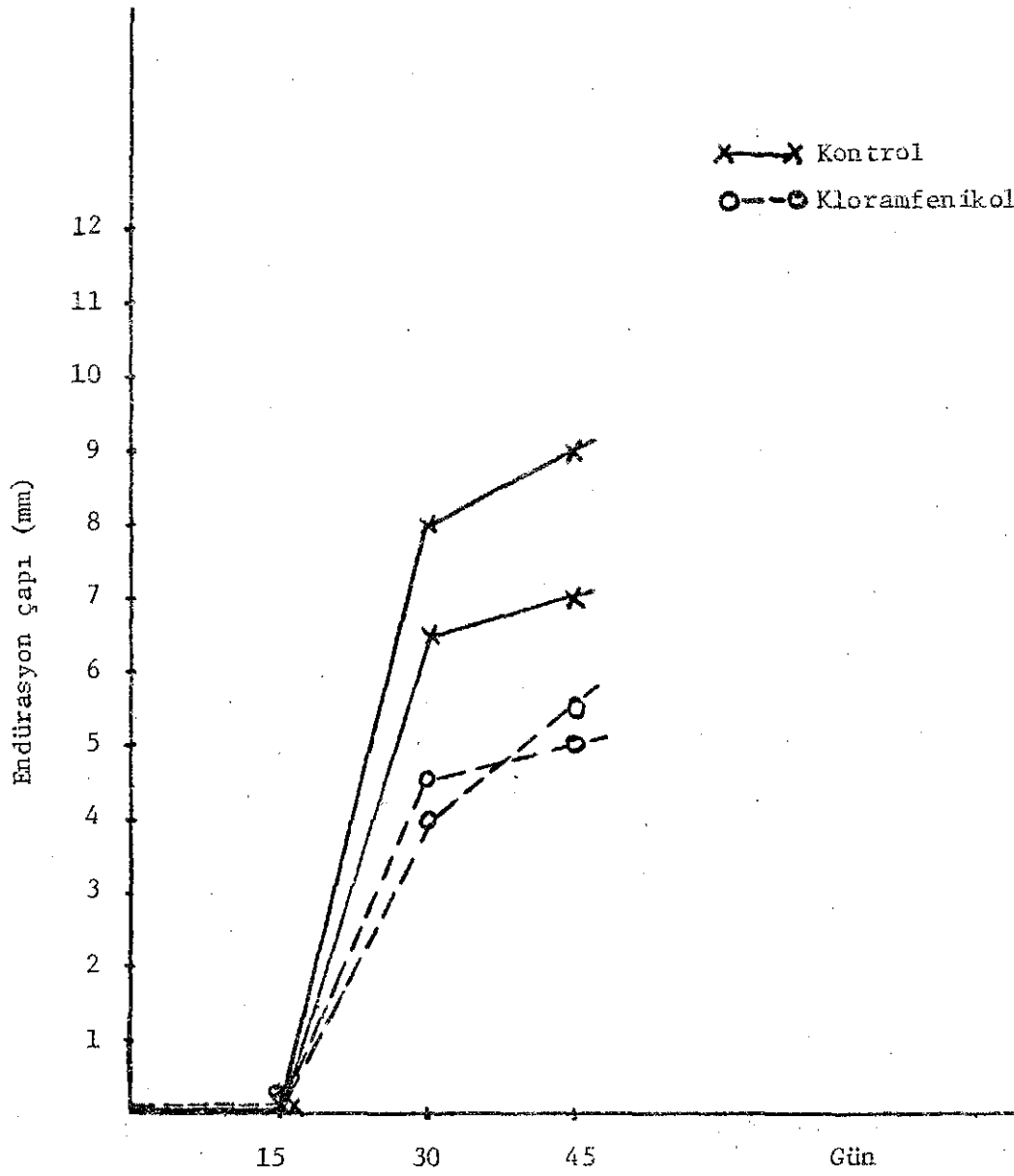
Şekil 3 : Rifampin uygulanan grup ve kontrol grubunun T. typhi'ye karşı antikor titrelerinin değişimi.



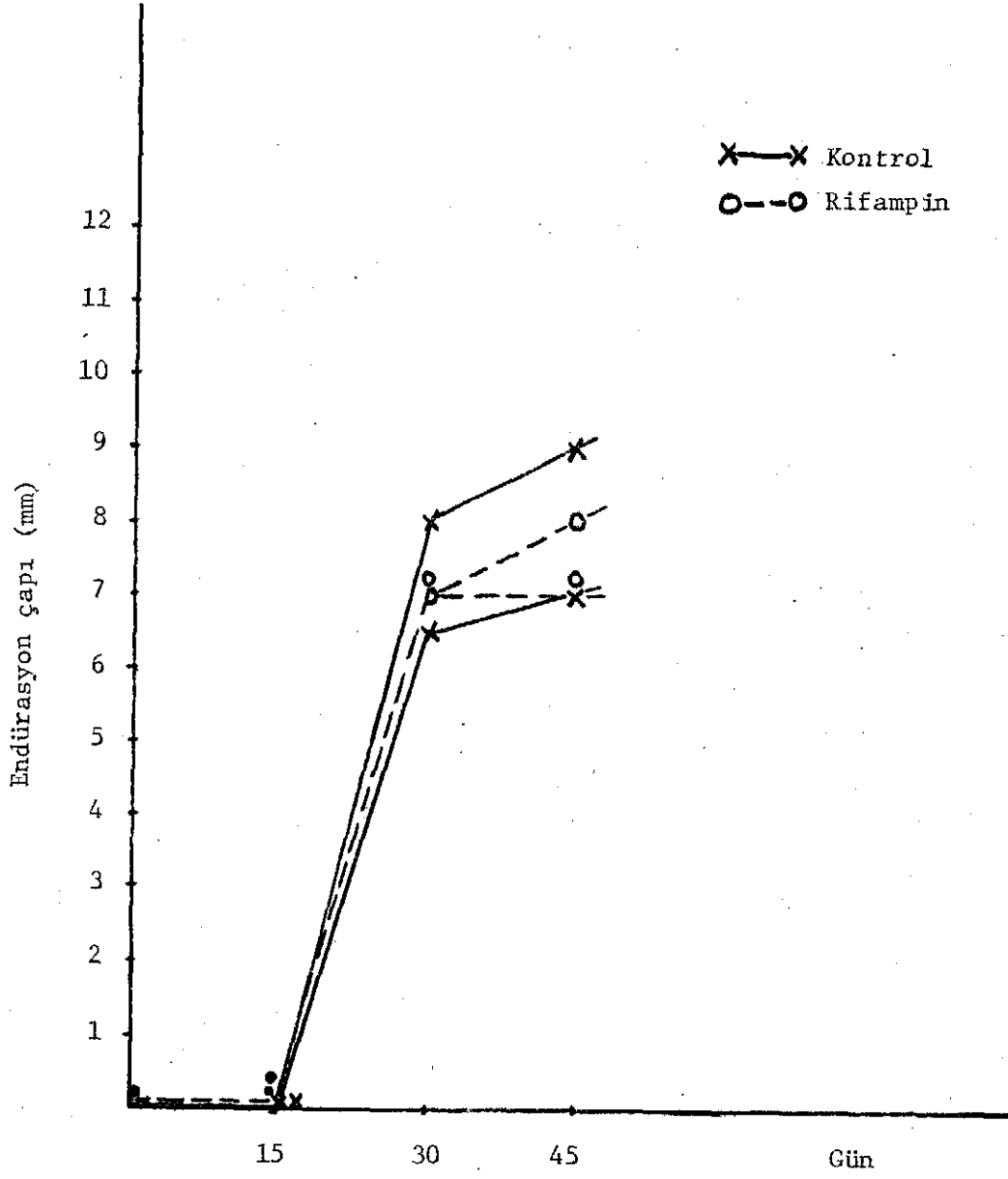
Şekil 4 : Simentidin uygulanan grup ve kontrol grubunun S.typhi'ye karşı antikor titrelerinin değişimi.



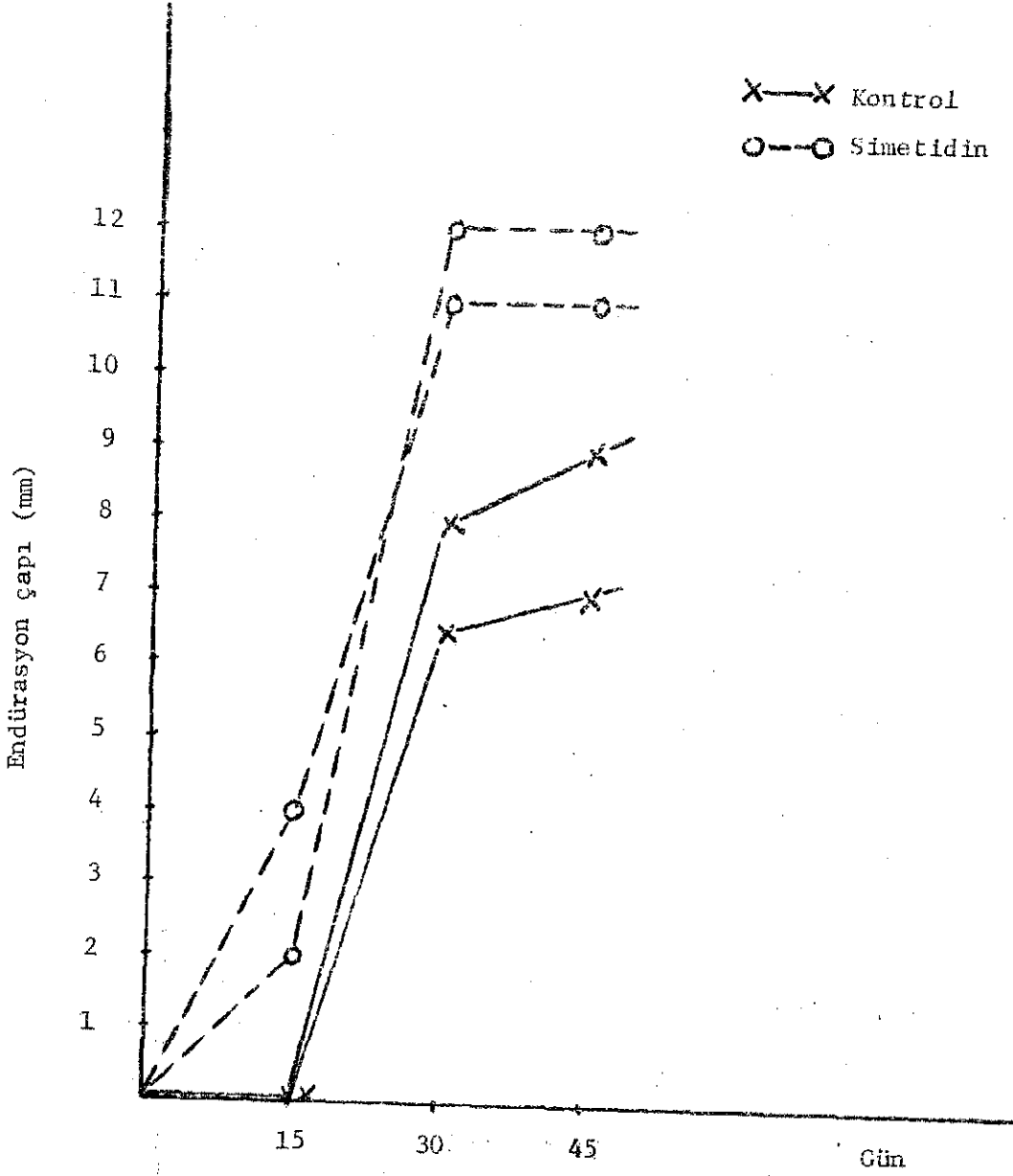
Şekil 5 : Baktrim^(R) uygulanan grup ve kontrollerin PPD yanıtları.



Şekil 6 : Kloramfenikol uygulanan grup ve kontrolların PPD yanıtları.



Şekil 7 : Rifampin uygulanan grup ve kontrollerin PPD yanıtları.



Şekil 8 : Simetidin uygulanan grup ve kontrollerin PPD yanıtları.

BÖLÜM V

T A R T I Ş M A

Antibiyotiklerin fonksiyonları mikroorganizmaları öldürmek veya üremelerini inhibe etmek, normal savunma mekanizmalarıyla konağın mikroorganizmalardan temizlenmesine yardımcı olmaktır. Eğer konakçı yanıtı yeterli değilse mikroorganizmaların uzaklaştırılmasında antibiyotikler başarısız kalırlar. Özellikle cerrahi hastaların normal bağışık yanıtlarında bir yetersizlik söz konusudur. Dolayısıyla bu hastalarda sıklıkla kullanılan antibiyotiklerin bağışık yanıt üzerindeki etkileri önem kazanmaktadır.

Kemoterapötiklerin immün sistem üzerindeki etkileri, humoral bağışık yanıtta olduğu gibi, hücresel bağışık yanıtta da görülebilir (1,16). Bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmı birbirini desteklemekte, bir kısmı ise birbiriyle çelişkili görülmektedir. Bu nedenle çalışmamızda çeşitli kemoterapötiklerin antikor oluşumu ve hücresel bağışık yanıt üzerindeki etkilerini araştırdık.

Yaptığımız çalışmada, hayvanlara *S. typhi* aşısı yanında, 10 gün süre ile, günde 8 mg/kg trimetoprim - 40 mg/kg sülfametaksazol uygulanmıştır. İlaç uygulamasının 4 ncü gününde, *S. typhi*'ye karşı antikor titresi kontrol grubuna paralel bir artış gösterirken, 10 günlük Baktrim^(R) uygulamasını izleyen dönemde bir miktar arttıktan sonra, aşılama sonrası 2 nci ve 3 ncü haftalarda, kontrollerin bir plato çizmelerine karşın deney grubunda hızlı bir düşüş gözlenmiştir (Şekil 1).

Arvilommi ve diğ. (56), yaptıkları araştırmada trimetoprim-sülfame-

taksazol 'ün tetanoz toksoidine sekonder antikor yanıtını baskıladığını, buna karşın Salmonella ve kabakulak antikor titrelerini etkilemediğini saptamışlardır. Çeşitli antijenlere karşı değişik antikor yanıtı alınmasının nedenlerinin açık olmadığını belirterek, konuya değişik açıklamalar getirmişlerdir. Bu konudaki açıklamalarından biri, Baktrim^(R) tedavisinin kısa süreli olmasıdır (hastalara 4 gün süre ile 80 mg trimetoprim-400 mg sülfametaksazol verilmiştir). Diğer açıklamaları ise, çalışmada kullanılan antijenlere karşı oluşan T-hücreye bağımlı antikor üretimindeki değişikliklerdir.

Makinadon ve diğ. (11) ise, deney hayvanları üzerinde yaptıkları çalışmalarda, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bazı antibiyotiklerin immün baskılayıcı etkilerini göstermişlerdir. Antibakteriyel ajanın immün yanıtın geç dönemini etkileyerek, konağın immünolojik savunma mekanizmalarını değiştirdiğini öne sürmüşlerdir.

Bizim bulgularımız Makinadon ve diğ. ile uygunluk gösterirken, Arvilommi ve diğ. 'nin ki ile çelişir gibi görünmektedir. Bu çelişki, muhtemelen Baktrim^(R) uygulama sürelerinin farklılığından kaynaklanmaktadır.

Kloramfenikol ile yaptığımız çalışmada, kloramfenikolün antikor yanıtını olumsuz yönde etkilemediğini 4 hafta süresince kontrol grubu ile eşdeğer bir yanıt geliştirdiğini ancak, ilaç uygulaması (50 mg/kg/gün, 18 gün) kesildikten 2 hafta sonra önemsiz bir düşüş oluşturduğunu gözledik (Şekil 2).

Daniel ve diğ. (33), çalışmalarında kloramfenikol alan hastalarda tetanoz-toksoidine karşı oluşan antikor yanıtının baskılandığını gözlemişlerdir. Bu durumu, kloramfenikolün protein sentezi üzerindeki olumsuz etkisi ile açıklamaya çalışmışlardır.

Ambrose ve Coons (57), *in vitro* doku kültürlerinde kloramfenikolün antikor sentezi üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Difteri toksoidi enjekte edilen tavşandan aldıkları lenf dokusu kültürlerinde, değişik konsantrasyonlardaki (5-50 mikrogram/ml) kloramfenikolün, aynen bakteri hücrelerinde de olduğu gibi, memeli hücresinde de protein sentezini etkilediğini ve dolayısıyla antikor sentezinin baskılandığını göstermişlerdir.

Bulgularımız bu araştırmacılarla uygunluk göstermemektedir. Bu farklılığın nedenini kloramfenikolün antikor yanıtı üzerine etkisi ile ilgili bilgilerin sınırlı oluşuna ve deney sayımızın azlığına bağlayabiliriz.

Rifampin, özellikle tüberküloz olmak üzere çeşitli bakteriyel enfeksiyonlarda kullanılan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Özgül olarak bakteride DNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek etkisini gösterir (58).

Araştırmamızda, rifampine bağlı olarak humoral immün yanıtta önemli bir değişiklik saptamadık (Şekil 3).

Rifampin'in immün sistemi baskılamasına ilişkin bildiriler mevcuttur (24,58-60). Paunescu (59), günde 40 mg/kg dozda uygulanan rifampinin, tavşanlarda sığır serum albuminine karşı dolaşan antikor yapımını baskılandığını ve uygulama ortadan kalktığı anda hızla antikor üretiminin başladığını gözlemiştir.

Graber ve diğ. (36), *S. typhi* aşısına karşı anamnestik (= hatırlanan) cevabın, rifampin alan pulmoner tüberkülozlu hastalarda belirgin şekilde baskılandığını saptamışlardır.

Bassi ve diğ. (58), gönüllülerde ve kontrollarda kolera aşısına karşı alınan antikor yanıtının benzer olduğunu gözlemişlerdir.

Benzer şekilde, influenza aşısı (37) ve tetanoz toksoidi (38)'ne

yanıtlarda da rifampine bağılı değişiklik görülmemiştir.

Bulgularımız, literatürdeki birçok çalışma ile uygunluk göstermektedir.

Çalışmamızda immün yanıtta etkileri yönünden araştırdığımız bir diğer ilaç, özellikle son yıllarda peptik ülser tedavisinde sıklıkla kullanılan ve H₂R antagonisti olan, Simetidin (Tagamet^(R))'dir. Gastrik parietal hücrelere ilaveten timusa bağımlı bazı T lenfositleri de H₂-reseptörü içermektedir (47,48). Bu nedenle çalışmamızda, simetidin'in de immün sistem üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Antikor üretimine olan etkisi ile ilgili bulgularımız gözden geçirildiğinde; sekonder yanıt kontrol tavşanlarda uygulamanın 2 nci haftasından itibaren plato çizerken, simetidin uygulanan tavşanlarda uygulamanın 2 nci haftasından itibaren hızlı bir düşüş ve daha sonra 4 ncü haftadan itibaren kontrollere benzer şekilde plato oluşturmuştur (Şekil 4).

Ershler ve diğ. (44), farelere simetidin'in iki ayrı dozunu (25 veya 100 mg/kg) uygulamışlar ve bu farelerden hazırladıkları dalak hücre-si kültürlerinde immünoglobulin sentezini incelemişlerdir. Düşük doz simetidin ile bu kültürlerdeki immünoglobulin sentezi kontrollara oranla oldukça yüksek bulunmuştur. Simetidin'in yüksek dozda uygulanmasında ise immünoglobulin sentezinde bir değişiklik görülmemiştir. Aynı araştırmacılar farelere tetanoz toksoidi vererek, in vivo antikor üretiminin simetidin'den etkilenmesini incelemişlerdir. Simetidin uygulanan farelerde anti-tetanoz antikorlarını kontrollerden belirgin şekilde yüksek olarak bulmuşlardır. Ershler ve diğ. simetidin'in immün modülatör bir ilaç olduğunu, ancak modülasyonun doza bağımlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Araştırmacılar, bu immün modülatör etkiyi şu şekilde açıklamışlardır : Bilindiği gibi histamin, H₂-reseptörü içeren süpresör T lenfositlerini uyararak immün baskılayıcı

etkisini göstermektedir. H2R antagonisti olan simetidin ise, histaminin bu etkisini ortadan kaldırarak antikor yapımının artmasına neden olmaktadır.

Ershler ve diğ.'nin simetidin'in antikor yapımını arttırıcı etkisi ile ilgili bu açıklamalarına karşın Festen ve diğ. (61), 40 günlük simetidin uygulamasına rağmen in vivo ve in vitro hümorale immün yanıtta herhangi bir değişiklik saptamamışlardır.

Simetidin ile ilgili bulgularımız literatürde belirtilenlerle paralellik göstermemektedir. Farklı sonuçların elde edilmesinde en önemli nedenler simetidin ile ilgili bilgilerin sınırlı oluşu ve deney sayımızın azlığıdır. Bu koşullarda simetidin'in hümorale yanıtı baskıladığı konusunda kesin bir yargıya varamamaktayız.

Çalışmamızda uygulanan ilaçların hümorale immün yanıtta etkileri yanısıra, hücresele immün cevaba etkilerini de PPD yanıtları ile saptamaya çalıştık. Bu ilaçlardan Baktrim^(R), bilindiği gibi iki ayrı bileşenden (trimetoprim ve sülfametaksazol) oluşan ve trimetoprim bileşeni ile dihidrofolat redüktaz enzimi inhibitörü olan antibakteriyel bir ajandır (19,55). Trimetoprim, kimyasal yapı olarak primidin halkası içerir ve bu yönü ile immün baskılayıcı ajan olarak kullanılan azotiopurin'e yapısal benzerlik gösterir (5). Bu nedenle azotiopurin gibi hücresele cevabı baskılaması beklenebilir.

Baktrim^(R) ile ilgili bizim bulgularımızda da, hücresele yanıtın önemli derecede baskılandığı görülmektedir. Şöyle ki, kontrol tavşanlarda aşılardan 30 gün sonraki PPD yanıtı 6.5 mm ve 8 mm iken; Baktrim^(R) uygulanan grupta önemli bir yanıt alınamamış (0 mm ve 1 mm), 45 nci günde PPD'ye alınan yanıt, kontrol grubunda 7 mm ve 9 mm iken, Baktrim^(R) uygulanan grupta

3 mm ve 4 mm olmuştur. Alınan yanıtın bir diğer özelliği ise, kontrollerle oranla daha geç alınmış olmasıdır (Şekil 5).

Ghilchik, Morris ve Reeves'in araştırmalarında trimetoprim'in farelerde azotiopurin'e benzer şekilde deri allograft yaşamını uzattığı gösterilmiş ve immün baskılayıcı etkisi vurgulanmıştır (4).

Arvilommi ve diğ. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, insanlarda "dinitroklorobenzen"e karşı duyarlılığın trimetoprim ile baskılandığı gösterilmiştir (35).

Gaylarde ve Sarkany, araştırmalarında Baktrim^(R)'in fitohemaglutinin'e bağlı lenfosit transformasyonunu % 60 oranında baskıladığını gözlemişlerdir (19).

Bulgularımız bu araştırmacıların bulgularıyla uygunluk göstermektedir.

Araştırmamızda, kloramfenikol'ün BCG ile uyarılmış hücresel yanıtı büyük ölçüde (ortalama % 37) baskıladığı gözlenmiştir (Şekil 6).

DaMert ve Sohnle, çalışmalarında kloramfenikol'ün mitojenle uyarılan periferik kan lenfositlerinin transformasyonu ve lenfokin salgılamaları üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Kloramfenikol'ün değişik konsantrasyonlarının fitohemaglutininin, konkanavalin A veya pokeweed mitojen ile uyarılan lenfositlerin blastogenezisi üzerinde minimal etkili olduğunu saptamışlardır. Buna karşın, kandida antijeni, streptokinaz-streptodornaz ile uyarılan blastogenezisin kloramfenikolün dozuna bağlı olarak baskılandığını gözlemişlerdir. 25-50 mikrogram/ml kloramfenikol konsantrasyonunda blastogenezisin % 25-30 oranında azaldığını bildirmişlerdir (27).

Bizim bulgularımız da, DaMert ve Sohnle'nin çalışmalarını desteklemektedir.

Yaptığımız çalışmada, rifampin uygulanan tavşanların PPD'ye yanıt-
larının kontrollardan farklı olmadığı görülmüştür (Şekil 7).

Grassi ve Pozzi, rifampin'in gecikmiş hipersensitivite üzerine et-
kilerini in vivo ve in vitro deneylerle araştırmışlardır. Fitohemaglüti-
nin varlığında lenfositlerin blastojenik transformasyonunun baskılandığı-
nı saptamışlardır. İlaveten, Freud adjuvanı inoküle edilen kobaylarda ve
sıçanlarda tüberkülin reaksiyonunun inhibe olduğunu gözlemişlerdir (23).

Serrou çalışmasında, 5 ve 50 mikrogram/ml konsantrasyonlardaki ri-
fampin'in insan lenfositleri üzerine etkisini araştırmıştır. Fitohemaglü-
tinin ile uyarılan lenfositlerin blastogenezisinde ve lökosit migrasyon
inhibisyon testlerinde belirgin bir inhibisyon saptamıştır (24).

Humber ve diğ. ise çalışmalarında, pulmoner tüberkülozu olan hasta-
ların hücresele immün yanıtlarının rifampin'den etkilenmesini kontrollü
olarak araştırmışlardır. Ancak kontrol grubu ve rifampin alan hasta gru-
bunda benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Araştırmacıların literatür ile çe-
lişkili görülen çalışmalarına getirdikleri açıklamalar şu şekildedir : Do-
laşan T lenfosit popülasyonunun özellikle mikobakteriyel antijenlere kar-
şı reseptör içeren hücre fraksiyonunun, enfeksiyon bölgesine toplandığı-
nı, fakat geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu için geçen sürede bu bölge-
de maksimal deri testi reaksiyonu verebilecek yeterli hücre sayısının bu-
lunduğunu öne sürmüşlerdir. Bu konudaki diğer açıklamaları ise dolaşan
T hücrelerinin fonksiyonel yetersizliğidir (38).

Bulgularımız Humber ve diğ. ile uyusmaktadır.

Çalışmamızda kullandığımız her 3 antibiyotik de hücresele immün ya-
nıt üzerine az veya çok olumsuz etki gösterirken, Simetidin'de tamamen
ters yönde bir etki görülmüştür. Hücresele immün yanıtın kontrollere oranla
belirgin şekilde yükseldiği saptanmıştır (Şekil 8).

Perry ve diğ. (62), tanımlanan geçirilmiş tüberküloz öyküsü olan bir hastada, simetidin tedavisinden sonra hastalığın aktifleştiğini bildirmişlerdir.

Bulgularımız, Perry ve diğ.'nin simetidin'in hücreyel immün yanıtı arttırdığına ilişkin iddialarını desteklemektedir. Böyle bir sonuç elde edilmiş olması doğaldır. Çünkü, H₂R antagonisti olan simetidin histaminle rekabete girerek, histaminin hücreyel immün sistem medyatörlerine olan inhibitör etkisini ortadan kaldırmaktadır (62). Bilindiği gibi histamin inhibitör etkisini T lenfositleri üzerindeki H₂-reseptörlerini uyarak oluşturmaktadır. Bu etki simetidin aracılığı ile ortadan kaldırılınca, geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonları belirgin şekilde artmaktadır.

Sonuç olarak tüm bulgularımız gözden geçirildiğinde, bazılarının literatürle uyum sağladığı, bazılarının ise çelişkili olduğu görülür. Bu çelişki birçok faktöre bağlı olabilir. Bu faktörlerden en önemlisi çalışmada kullandığımız ilaçlarla ilgili yayınların çok sınırlı olması, bunun da ötesinde mevcut yayınların kendi içlerinde de yerleşmemiş ve çelişkili bulunmasıdır. Nitekim çalışma sonuçlarında tutarsızlık yaratan bu faktörler, araştırmacılar tarafından aşağıdaki biçimde değerlendirilmiştir (11).

1- Kullanılan ilaçların etkin dozlarının değişik canlı türlerinde farklı oluşu,

2- İlacın yıkımının veya detoksifikasyonunun değişik türlerdeki farklılığı,

3- Kullanılan ilacın immün yanıtın hangi döneminde verildiği; (Örneğin uygulanan ilacın, antikor yanıtını baskılama yönünden en etkin olduğu dönem, immün yanıtın "latent" ve "erken logaritmik" dönemidir).

4- Uygulanan ilacın verilmiş süresinin farklılığı; (antijen katabolize olmadan önce ilacın verilmesi antikor yanıtını etkilemeyecektir).

Kullanılan yöntemlerle ilgili olarak literatürde bildirilen bu olumsuz etkenlerin yanında, bizim çalışmamızdaki diğer bir dezavantaj; her ilaç için kullanılan deney hayvanı sayısının istatistik değerlendirme yapılamayacak kadar az olmasıdır. Hemekadar hücresel bağışık yanıtta Baktrim^(R) ve kloramfenikol uygulanan hayvanlarda baskılanma, simetidin grubunda bir artma görülmüşse de yukarıda belirtilen faktörler nedeniyle kesin bir sonuç belirtememekteyiz. Bu nedenle daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

Ö Z E T

Son yıllarda çeşitli antibiyotiklerin ve kullanıma yeni sokulmuş olan Simetidin'in klinikte sıklıkla kullanıldığı görülmektedir. Antibiyotikler ve Simetidin'in bağışık yanıt üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmaların azlığı ve yetersizliği nedeniyle bugün geniş bir kullanım alanı olan trimetoprim / sülfametaksazol (Baktrim^(R)), kloramfenikol, rifampin ve simetidin'in hümorale ve hücresele bağışık yanıtlar üzerine etkilerini araştırdık. Deney hayvanlarıyla yaptığımız çalışmada hümorale yanıtı S.typhi'ye karşı antikor oluşumu; hücresele yanıtı ise BCG ile aşılannmış hayvanların PPD yanıtlarıyla saptadık.

Baktrim^(R) ile yaptığımız çalışmada; hümorale yanıtta Baktrim^(R)'e bağılı önemli bir değışiklik gözlemedik. Ancak immün yanıtın geç döneminde Baktrim^(R)'e bağılı bir miktar baskılanma saptadık. Hücresele yanıtın ise Baktrim^(R) ile önemli derecede baskılandığını saptadık.

Kloramfenikol'ün hümorale yanıtı olumsuz yönde etkilemediğini buna karşın hücresele yanıtı büyük ölçüde (ortalama % 37) baskılandığını saptadık.

Sıklıkla kullanılan bir diğere ilaç olan rifampin ile yaptığımız çalışmada ise; hümorale ve hücresele immün yanıtta rifampine bağılı önemli bir değışiklik gözlemedik.

İmmün yanıtta etkileri yönünden araştırdığımız diğere bir ilaç da simetidin'dir. Hümorale immün yanıtta simetidin'e bağılı bir baskılanma; hücresele immün yanıtta ise kontrollere oranla belirgin bir yükselme saptadık.

Çalışma sonuçlarımıza göre; her ne kadar Baktrim^(R) ve kloramfenikol ile bir baskılanma, simetidin grubunda bir artma görülmüşse de sonuçlarımızı etkileyebilecek çeşitli faktörler yanında özellikle deney sayımızın azlığı nedeniyle kesin bir sonuca gidilemeyeceği kanısındayız.

K A Y N A K L A R

1. Hauser, W.E., Remington, J.S. : Effect of antibiotics on the immune response, *Am. J. Med.*, 72, 711 (1982).
2. Spath, P., Garraty, G., Petz, L. : Studies on the immune response to penicillin and cephalothin in humans. II. Immunohematologic reactions to cephalothin administration, *J. Immunol.*, 107, 860 (1971).
3. Yunis, A.A. : Chloramphenicol-induced bone marrow suppression, *Semin Hematol.*, 10, 225 (1973).
4. Best, W.R. : Chloramphenicol-associated blood dyscrasias. A review of cases submitted to the American Medical Association Registry, *JAMA*, 201, 181 (1967).
5. Ghilchik, M.W., Morris, A.S., Reeves, D.S. : Immunosuppressive powers of the antimicrobial agent trimethoprim, *Nature*, 227, 393 (1970).
6. Hartmann, G., Honikel, K.O., Knüsel, J. : The specific inhibition of the DNA-directed RNA synthesis by rifamycin, *Biochim. Biophys. Acta*, 145, 843 (1967).
7. Mandell, G.L. : Interaction of intraleukocytic bacteria and antibiotics, *J. Clin. Invest.*, 52, 1673 (1973).
8. Klempner, M.S., Styrut, B. : Clindamycin uptake by human neutrophils, *J. Infect. Dis.*, 144, 472 (1981).

9. Lobo, M.C., Mandell, G.L. : The effect of antibiotics on *Escherichia coli* ingested by macrophages, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 142, 1048 (1973).
10. Johnson, J.D., Hand, W.L., Francis, J.B., et al. : Antibiotic uptake by alveolar macrophages, *J. Lab. Clin. Med.*, 95, 429 (1980).
11. Makinodan, T., Albright, J.F., Perkins, E.H., Nettesheim, P. : Suppression of immunologic responses, *Med. Clin. North Am.*, 49, 1569 (1965).
12. Gülmezoğlu, E. : Bağışık yanıtın oluşu, Bağışıklığın temelleri, III.Baskı, Hacettepe Üniversitesi yayınları, s. 36 (1983).
13. Webb, D.R., Winkelstein, A. : Immunosuppression, Immunopotentialiation, Anti-Inflammatory Drugs. Chapter : 19, 277, *Basic and Clinical Immunology*, eds: Fudenberg, H.H., et al., Lange Medical Publications, 1982.
14. Munoz, J., Geister, R. : Inhibition of phagocytosis by aureomycin, *Proc. Soc. Exp. Biol.- Med.*, 75, 367 (1950).
15. Forsgen, A., Schmeling, D., Banck, G. : Effect of antibiotics on chemotaxis of human polymorphonuclear leukocytes in vitro, *Infection*, 6(suppl 1), 102 (1978).
16. Forsgen, A., Banck, G., Beckman, H., Bellahsene, A. : Antibiotic-host defense interaction in vitro and in vivo, *Scand. J. Infect. Dis.*, 24 (suppl), 195 (1980).
17. Gange, R.W. : Neutrophil chemotaxis in the presence of antibiotics : a re-evaluation using an agarose technique, *Br. J. Dermatol.*, 103, 51 (1980).

18. Belsheim, J., Garpe, H., Persson, S. : Tetracyclines and host defense mechanisms : interference with leukocyte chemotaxis, *Scand. J. Infect. Dis.*, 11, 141 (1979).
19. Gaylarde, P.M., Sarkany, I. : Suppression of thymidine uptake of human lymphocytes by co-trimoxazole, *Br. Med. J.*, 3, 144 (1978).
20. Forsgen, A., Banck, G. : Influence of antibiotics on lymphocyte function in vitro, *Infection*, 6 (suppl 1), 91 (1978).
21. Bindschodler, D.D., Bennett, J.E. : A pharmacologic guide to the clinical use of amphotericin B, *J. Infect. Dis.*, 120, 427 (1969).
22. Nilsson, B.S. : Rifampicin : an immunosuppressant ? (letter), *Lancet*, 2, 374 (1971).
23. Grassi, G.C., Pozzi, E. : Effect of rifampicin on delayed-hypersensitivity reactions, *J. Infect. Dis.*, 126, 542 (1972).
24. Serrou, B. : Rifampicin and immunosuppression. (letter), *Lancet*, 2, 172 (1974).
25. Goldstein, R.A., Ang, U.H., Follmer, J.W., Janicki, B.W. : Rifampin and cell-mediated immune responses in tuberculosis, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 113, 197 (1976).
26. Becker, D., Katz, J., Metz, J. : Comparative effects of thiamphenicol and chloramphenicol on haemopoiesis and lymphocyte transformation in vitro in man, *Postgrad. Med. J.*, 50 (suppl 5), 88 (1974).
27. DaMert, G.J., Sohnle, P.G. : Effect of chloramphenicol on in vitro function of lymphocytes, *J. Infect. Dis.*, 139, 220 (1979).

28. Pisciotta, A.V., DePrey, C. : Inhibition of mitosis by chloramphenicol in phytohemagglutinin stimulated lymphocytes, *Blood*, 30, 457 (1967).
29. Thong, Y.H., Ferrante, A. : Inhibition of mitogen-induced human lymphocyte proliferative responses by tetracycline analogues, *Clin. Exper. Immunol.*, 35, 443 (1979).
30. Munster, A.M., Loadholat, C.B., Leary, A.G., Barnes, M.A. : The effect of antibiotics on cell-mediated immunity, *Surgery*, 81, 692 (1977).
31. Larson, S.E., DaMert, G.J., Gollins-Lech, C., Sohnle, P.G. : Direct stimulation of lymphokine production by cephalothin, *J. Infect. Dis.*, 142, 265 (1980).
32. Chaperon, E.A., Sanders, W.E. : Suppression of lymphocyte responses by cephalosporins, *Infect. Immun.*, 19, 378 (1978).
33. Blanke, T.J., Little, J.R., Shirley, S.F., Lynch, R.G. : Augmentation of murine immune responses by amphotericin B, *Cell Immunol.*, 33, 180 (1977).
34. Daniel, T.M., Suhrland, L.G., Weisberger, A.S. : Suppression of the anamnestic response to tetanus toxoid in man by chloramphenicol, *N. Engl. J. Med.*, 173, 367 (1965).
35. Arvilommi, H., Vuori, M., Salmi, A. : Immunosuppression by co-trimoxazole (letter), *Br. Med. J.*, 3, 761 (1972).
36. Graber, G.D., Jebaily, J., Galphin, R.L., Doering, E. : Light chain proteinuria and humoral immunoincompetence in tuberculous patients treated with rifampin, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 107, 713 (1973).

37. Albert, R.K., Lakshminarayan, S., Miller, W.T. : Long-term therapy with rifampin and the secondary antibody response to killed influenza vaccine, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 117, 605 (1978).
38. Humber, D.P., Nsanzumuhire, H., Aluoch, J.A., et al. : 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).
39. Pincus, S.H., Klebanoff, S.J. : Quantitative leukocyte iodination, *N. Engl. J. Med.*, 284, 744 (1971).
40. Klebanoff, S.J. : Iodination of bacteria : a bactericidal mechanism, *J. Exp. Med.*, 126, 1063 (1967).
41. Forsgen, A., Schmeling, D., Quie, P.G. : Effect of tetracycline on the phagocytic function of human leukocytes, *J. Infect. Dis.*, 130, 412 (1974).
42. Bellahsène, A., Forsgen, A. : Effect of rifampin on the immune response in mice, *Infect. Immun.*, 27, 15 (1980).
43. Jorizzo, J.L., Sams, W.M., et al. : Cimetidine as an immunomodulator : Chronic Mucocutaneous Candidiasis as a Model, *Ann. Intern. Med.*, 92, 192 (1980).
44. Ershler, W.B., Hacker, M.P., et al. : Cimetidine and the immune response. I. In vivo augmentation of nonspecific and specific immune response, *Clin. Immunol. Immunopath.*, 26, 10 (1983).
45. Avella, J., Madsen, J.E., Binder, H.J., Askenase, P.W. : Effect of histamine H₂-receptor antagonists on delayed hypersensitivity, *Lancet*, 25, 624 (1978).

46. Hıncal, F. : *Simetidin, Farmasötik Bilimler Dergisi*, 6, 5 (1981).
47. Plaut, M., Lichtenstein, L.M., Gillespie, E., et al. : *Studies on the mechanism of lymphocyte-mediated cytotoxicity, J. Immunol.*, 111, 389 (1983).
48. Rocklin, R.E., *Modulation of cellular-immune responses in vivo, and in vitro by histamine receptor-bearing lymphocytes, J. Clin. Invest.*, 57, 1051 (1976).
49. Henney, C.S., Bourne, H.R., Lichtenstein, L.M. : *The role of cyclic 3',5' adenosine monophosphate in the specific cytotoxic activity of lymphocytes, J. Immunol.*, 108, 1526 (1972).
50. Ballet, J.J., Merler, E.E. : *The separation and reactivity in vitro of a subpopulation of human lymphocytes which bind histamine. Correlation of histamine reactivity with cellular maturation, Cell. Immunol.*, 24, 250 (1976).
51. Wang, S.R., Zweiman, B., *Histamine suppression of human lymphocyte responses to mitogens, Cell Immunol.*, 36, 28 (1978).
52. Rocklin, R.E., *Histamine-induced suppressor factor (HSF) : effect on migration inhibitory factor (MIF) production and proliferation, J. Immunol.*, 118, 1734 (1977).
53. McGuigan, J.E., *A consideration of the adverse effects of simetidine, Gastroenterology*, 80, 181 (1981).
54. Daman, L.A., Rosenberg, E.W., *Acquired tolerance to dinitrochlorobenzene reversed by cimetidine (lett.), Lancet*, 2, 1087 (1977).
55. Kayaalp, O., *Kemoterapotikler, Tıbbi Farmakoloji, II. Baskı, Nüve Matbaası, Ankara* (1981).

56. Arvilommi, H., Vuori, M., Salmi, A., Sulphamethoxazole-Trimethoprim :
Effect on antibody response in man, *Chemotherapy*, 22, 37 (1976).
57. Ambrose, C.T., Coons, A.H. : Studies on antibody production. VIII. The
inhibitory effect of chloramphenicol on the synthesis of antibody
in tissue culture, *J. Exper. Med.*, 117, 1075 (1963).
58. Bassi, L., Di Bernardino, L., Arioli, V., et al : Conditions for
immunosuppression by rifampicin, *J. Infect. Dis.*, 128, 736 (1973).
59. Paunescu, E., In vivo and in vitro suppression of humoral and cellular
immunological response by rifampicin, *Nature*, 228, 1188 (1970).
60. Serrou, B., Solassol, C., et al. : Immunosuppressive effect of rifampicin,
Transplantation, 14, 654 (1972).
61. Festen, H.P.M., DePauw, B.E., et al. : Cimetidine does not influence
immunological parameters in man, *Clin. Immunol. Immunopath.*, 21,
31 (1981).
62. Perry, G., Pitlick, S., et al. : Tuberculosis after cimetidine therapy :
An adverse clinical immune effect, *Gastroenterology*, 82, 395 (1982).



