

Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Sefodizimin Polimorf Nüveli Lökosit Fonksiyonları Üzerine Etkilerinin İn Vitro Araştırılması

Rıza ADALATI (*), Ümran SOYOĞUL GÜRER (**), Adile ÇEVİKBAŞ (**), Candan JOHANSSON (***)

(*) Haydarpaşa Numune Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Haydarpaşa, İstanbul
(**) Marmara Üniversitesi, Eczacılık fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Haydarpaşa, İstanbul
(***) Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim dalı, Haydarpaşa, İstanbul

ÖZET

Çalışmamızda Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) olan 11 hasta ve 6 sağlıklı kişide sefodizimin üç farklı konsantrasyonunun (1, 10, 100 µg/ml), polimorf nüveli lökositler (PNL) tarafından *Candida albicans* (*C. albicans*) blastosporlarının fagositozu ve hücre içi öldürülmesi (kandidasidal aktivite) üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Sefodizimin fagositoz ve hücre içi öldürme etkisi terapötik serum konsantrasyonlarında in vitro koşullarda incelenmiştir.

KBY olan hasta PNL'lerinde sefodizim 1 ve 10 µg/ml konsantrasyonda fagositik aktivite kontrol PNL'lerine (antibiyotik ile inkübe edilmemiş) göre anlamlı derecede artmıştır ($p < 0.05$). Aynı konsantrasyonda kandidasidal aktiviteyi de artırmasına karşın bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır ($p > 0.05$). Aynı antibiyotiğin 100 µg/ml konsantrasyonu PNL'lerin fagositik aktivite ve kandidasidal aktivitesinde, kontrol PNL'lerine göre değişiklik göstermemiştir ($p > 0.05$). Sağlıklı kişilerde sefodizimin 1, 10, 100 µg/ml konsantrasyonlarda, PNL'lerin fagositik ve kandidasidal aktivitesi üzerindeki etkisi kontrol PNL'lere göre farklı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Anahtar kelimeler: Sefodizim, kronik böbrek yetmezliği, polimorf nüveli lökosit fonksiyonları

SUMMARY

Investigation of the In Vitro Effect of Cefodizime on Polymorphonuclear Leucocyte Functions in Chronic Renal Failure Patients

In this study, in vitro effect of cefodizime (1, 10, 100 µg/ml) on polymorphonuclear leukocyte (PMN) functions (phagocytosis and intracellular killing) on *Candida albicans* (*C. albicans*) blastospores was investigated in 11 chronic renal failure patients and 6 healthy volunteers. The effect of therapeutic concentrations of cefodizime on phagocytosis and candidacidal activity was studied.

Phagocytic activity of PMNs in chronic renal failure patients was enhanced after pretreatment of PMNs with cefodizime at 1 and 10 µg/ml concentrations ($p < 0.05$), candidacidal activity was enhanced a little but it was not statistically significant at same concentrations ($p > 0.05$). Cefodizime at 100 µg/ml concentration had no effect relative to the control PMNs on phagocytosis and intracellular killing ($p > 0.05$).

In healthy volunteers, cefodizime at 1, 10 and 100 µg/ml concentration had no effect on phagocytosis and intracellular killing of *C. albicans* compared with control PMNs ($p > 0.05$).

Key words: Cefodizime, chronic renal failure, polymorphonuclear leukocyte functions

GİRİŞ

Mikroorganizma, antimikrobik ilaç ve konak immün sistemi arasındaki karşılıklı ilişkileri konu alan araştırmalar, özellikle immün sistemi bozuk ve baskılanmış kişilerde görülen hastalıkların tedavisinde önemli rol oynamaktadır. İnfeksiyon etkeni mikroorganizma,

konak vücuduna girdiğinde konağın immün sistemi harekete geçer ve karmaşık bir etkileşim mekanizması ile yabancı etkeni yıkıma uğratar. Bakteri infeksiyonlarında polimorf nüveli lökositlerin konağın nonspesifik savunma mekanizmasında anahtar rolü oynadığı bilinmektedir (1).

Günümüzde yaygın kullanım alanı bulan antimikro-

biklerin, immün sistem hücre ve hümorale komponentleri üzerine inhibitör ve immünomodülatör etkileri olduğu bilinmektedir (2, 3, 4). İmmün sistemi baskılanmış hastalarda görülen infeksiyon hastalıklarında, hasta PNL'lerinin fagositoz ve hücre içi öldürme aktivitelerinin, antimikrobikler tarafından artırılması tedavide olumlu yanıt alınmasını kolaylaştıracak ve hastanın tedavisine immünoterapik bir yaklaşım getirebilecektir.

Bilindiği gibi kronik böbrek yetmezliği (KBY) geri dönüşümsüz ve ilerleyici bir hastalıktır. Bu tip hastalarda böbreğin düzenleyici ve endokrin fonksiyonlarının kaybı dikkat çekmektedir. Diyaliz ve böbrek transplantasyonu düşünülen bu hastalarda kronik glomerulonefrit, hipertansif skleroz, kronik interstisyel nefrit, polikistik böbrek hastalığı ve Diabetes mellitus sık görülmekte ve hasta genellikle infeksiyon hastalığına yakalanmaktadır (5, 6).

KBY olan hastalarda, hastalığın oluşturduğu toksik etkiler PNL'ler dahil, immün sistemi olumsuz yönde etkilemektedir. İmmün sistemi baskılanmış bu tip hastalığa Diabetes mellitus ve habis tümörler gibi immün sistemi daha çok zayıflatıcı hastalıklar da eklendiğinde hastanın immün sisteminin daha da olumsuz etkilenebileceği açıktır. Bu olumsuzluklara infeksiyon hastalığının da eklendiğini düşünürsek şüphesiz hastanın immün sistemi daha da olumsuz yönde etkilenecektir (6, 7).

İmmün sistemi baskılanmış ve infeksiyonlara çok duyarlı kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda etkene karşı etkili, immün sisteme olumsuz etkileri bilinen bir antibiyotik seçimi etkenin ortadan kaldırılmasında yarar sağlarken immün sistemi daha çok baskılayacaktır. Etkene ve immün sisteme olumlu etkileri bilinen bir antibiyotik uygulanan şüphesiz hastalığın nedeni olan etkene ve hastanın immün sistemi üzerine de olumlu etkiler gösterecek ve hastanın baskılanmış immün sistemi kemoterapi sırasında olumlu yönde gelişecektir.

Bu çalışmada literatür bilgilerimizin ışığı altında kronik böbrek yetmezliği olan immün sistemi baskılanmış hasta grubunda sefodizimin (1, 10, 100 µg/ml) PNL fonksiyonlarına (fagositoz ve hücre içi öldürme aktivitesi) etkisi in vitro araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Grubu: Haydarpaşa Numune Hastanesi 2. dahiliye servisinde takip edilen yaş ortalaması 66.7 olan ve periton diyalizi yapılan kronik böbrek yetmezliği olan 11 hasta çalışmaya alınmıştır.

Sağlıklı Grup: Yaş ortalaması 36.5 olan altı sağlıklı kişi çalışmaya alınmıştır.

Antimikrobik İlaç: potensi 918 mg/ml olan sefodizim Hoechst İlaç Sanayi-i A.Ş tarafından sağlanmıştır.

Candida albicans suşunun hazırlanması: Klinik C.albicans suşu kullanılmıştır. Sabouraud Dextrose Agar (SDA)'a suşun pasajı yapılmış ve 37 °C 'de 18- 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda üreyen maya hücrelerinden Sabouraud Dextrose Broth (SDB)'a tekrar pasajı yapılarak 37 °C 'de 18- 24 saat inkübe edilmiştir. Ertesi gün deneylere başlamadan iki saat önce son pasajda üreyen maya suşu tekrar SDB'a pasaj yapılmış ve 37 °C 'de iki saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda maya suspan-siyonu 2000 rpm'de 10 dakika çevrilmiş ve daha sonra iki kez fizyolojik tuzlu su ile yıkanmıştır. Yıkama işlemi sonunda maya canlılığı metilen mavisi boyama yöntemi ile >%98 olarak belirlenmiştir. Maya sayımı Thoma lamında yapılmış ve HBSS içinde 1x 10⁷ hücre /ml 'ye ayarlanarak maya suspan-siyonu hazırlanmıştır (8, 9).

Polimorf Nüveli Lökosit (PNL) Elde Edilmesi: Kronik böbrek yetmezliği olan hasta grubu ve sağlıklı kişilerden alınan venöz kan (20 ml), içinde etilen diamin tetraasetik asid (EDTA) bulunan steril silikon kaplı tüplere konulmuştur. Alınan kan 2500 rpm'de 30 dakika çevrildikten sonra tüpün dibine çöken eritrositler ile tüpün üst kısmında bulunan plasma arasında oluşan sarımsı beyaz renkteki tabaka, içinde 2.5 ml Ficoll-Hypaque ve 2.5 ml polymorphoprep bulunan tüpe konulmuş ve 3000 rpm'de 30 dakika çevrilmiştir. İşlem sonunda tüpün dibine çöken eritrositler ile en üstteki monosit tabakası arasında kalan PNL'ler pastör pipeti ile alınmıştır. PNL'ler daha sonra 3 kez 3500 rpm'de buz soğukluğunda PBS (3 ml) ile yıkanmıştır. PNL'lerin canlılığı tripan mavisi boyama yöntemi ile > %98 olarak tespit edildikten sonra PNL sayımı Thoma lamında yapılmış ve 1x10⁷

hücre/ml olacak şekilde HBSS içinde sulandırılmıştır. (8, 9).

Fagositoz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesinin Tayini: İlaçların terapötik konsantrasyonları ayrı tüplerde hasta ve sağlıklı gönüllü PNL'leri ile birlikte 37 °C'de çalkalayıcı etüvde 30 dakika inkübe edilmiştir. Aynı ortamda maya suspansiyonu ayrı bir tüp içinde taze insan serumu (1/10) ile opsonize edilmiştir. İnkübasyon sonunda ilaç ve PNL karışımı üzerine opsonize maya hücreleri konulmuş ve tekrar 30 dakika aynı ortamda inkübe edilmiştir. İnkübasyonun 25. dakikasında her bir tüpe ölü mayaların boyanması için 1 ml metilen mavisi (%0.01) eklenmiştir. Fagositik aktivite tayininde PNL'ler sayılmış, bu hücreler içinde canlı maya hücrelerini fagosite etmiş olanların yüzdesi belirlenmiştir. Hücre içi öldürme aktivitesi tayininde ise değerlendirilmiş olan PNL'ler içinde fagositler tarafından öldürülen ölü maya hücrelerini (mavi boyanmış) içeren PNL'ler sayılmış ve sonuçlar yüzde cinsinden ifade edilmiştir. (8, 9, 10, 11).

BULGULAR

Kronik böbrek yetmezliği olan hasta PNL'leri ile 30 dakika inkübe edilen terapötik konsantrasyondaki sefodizim (1, 10 µg/ml) PNL'lerin fagositozunu kontrol grubuna (antibiyotiksiz ortam) göre anlamlı olarak artırdığı halde (p < 0.05); 100 µg/ml konsantrasyonda etkilememiştir (p > 0.05). Sefodizim PNL'lerin hücre içi öldürme aktivitesini 1 ve 10 µg/ml konsantrasyonlarda artırmasına karşın bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p > 0.05). 100 µg/ml konsantrasyonda ise değişiklik saptanmamıştır. (p > 0.05)(Tablo-1).

Tablo 1: KBY olan hastalarda, sefodizimin 1,10 ve 100 µg/ml konsantrasyonlarda PNL fonksiyonları (fagositik ve hücre içi öldürme aktivitesi) üzerine etkisi (n=11).

Sefodizim (µg/ml)	Fagositoz (%)	Hücre içi öldürme (%)
Kontrol (antibiyotiksiz)	44.9 ± 13.1	7.5 ± 9.7
100 µg/ml	*40.7 ± 17.7	*6.3 ± 7.57
10 µg/ml	**52 ± 14.6	*9.9 ± 10.52
1 µg/ml	**50.8 ± 16.2	*11.4 ± 14.71

*P>0.05, ** P<0.05

Eşleştirilmiş veriler için ANOVA testi, çoklu karşıtımlar için Student-Newman Keuls testi uygulanmıştır

Sağlıklı insan PNL'leri ile 30 dakika inkübe edilen sefodizim (1, 10, 100 µg/ml) PNL'lerin fagositozunu ve hücre içi öldürme aktivitesini deney öncesi kontrol PNL'lere göre etkilememiştir (p > 0.05)(Tablo-2).

Tablo 2: Sağlıklı kişilerde sefodizimin 1, 10, 100 µg/ml konsantrasyonlarda PNL fonksiyonları (fagositik ve hücre içi öldürme aktivitesi) üzerine etkisi(n=6)

Sefodizim (µg/ml)	Fagositoz (%)	Hücre içi öldürme (%)
Kontrol (antibiyotiksiz)	63.8 ± 15.40	9.7 ± 7.27
100 µg/ml	*55.25 ± 16.32	*7.76 ± 8.82
10 µg/ml	*57.65 ± 6.89	*10.68 ± 3.92
1 µg/ml	*63.7 ± 11.61	*12.86 ± 8.61

*P> 0.05 Eşleştirilmiş veriler için ANOVA testi

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda hastalığın oluşturduğu toksik etkiler, PNL'ler dahil immün sistemi olumsuz yönde etkilemektedir. İmmün sistemi baskılanmış bu hastalarda periton diyalizi yapılması ile peritonit oluşması önemli problemler oluşturmaktadır. Bu durumlarda kullanılan antibiyotikler çeşitli dozlarda periton içi veya damar içi yolla verilmektedir (12).

Biyolojik yanıtı değiştirici ajan olarak kabul edilen antimikrobik ilaçların infeksiyon hastalıklarının tedavisinde büyük önem kazandığı görülmektedir. Kronik böbrek yetmezliği bulunan, immün sistemi baskılanmış bu tip hastaların infeksiyon geçirmeleri durumunda, infeksiyon etkenine ve immün sisteme olumlu etkileri olan doğru antibiyotik seçimi hastalığın tedavisinde önem kazanmaktadır. Üçüncü kuşak bir sefalosporin olan sefodizimin antimikrobik etkinliği yanında immünojenik parametreleri olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (13, 14).

Çalışmamızda KBY olan periton diyalizi yapılan ve tedavilerinde en az üç çeşit ilaç alan (amino asit, antihipertansif, vitamin) 11 hastada sefodizimin PNL fonksiyonları (fagositoz, hücre içi öldürme aktivitesi) üzerine olan etkisi in vitro koşullarda araştırılmıştır. Kontrol grubu olarak altı sağlıklı kişi çalışmaya alınmıştır.

Çalışmamızda sefodizimin 100 mg/ml konsantrasyonu KBY'li hasta PNL fonksiyonları üzerine etkisiz iken, 1 ve 10 µg/ml konsantrasyonlar PNL'lerin

fagositik aktivitesini anlamlı düzeyde artırmıştır ($p < 0.05$). PNL'lerin hücre içi öldürme aktivitesinde artış olmasına karşın bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Bazı antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada sefodizimin diğer 3.kuşak sefalosporinlere eş değer düzeyde hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere karşı etkili olduğu bildirilmiştir(15).

Hastane infeksiyonlarından izole edilen 1985 suşa karşı sefodizimin etkinliği seftriakson ve sefodizime eş değer bulunmuştur. sefodizimin piperasilin ve amoksisilin/klavulanik aside nazaran daha yüksek oranda antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir(16).

Wenisch ve ark.(17) ciddi infeksiyonu olan 15 hastaya 10 gün süre ile uyguladıkları sefodizim (50 mg/kg) tedavisinin granulositik hücre fonksiyonlarında, tedavinin 3. gününden itibaren iyileşme sağlandığını ve bu olumlu gelişmenin tedavi bitiminden 14 gün sonra da devam ettiğini bildirmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada fagositik hücrelerin oksijen radikallerinde de önemli ölçüde artış görüldüğü bildirilmiştir.

Diğer bir çalışmada Balb/c farelerini T.gondii ile infekte edilmeden 2 saat önce sefodizim (10 mg/kg) profilaksisi uygulanmıştır. Diğer fare grubu sefodizim profilaksisi uygulanmadan T.gondii ile infekte edildiğinde infeksiyon etkenlerinin hayvanların humoral yanıtını baskıladığı, buna karşın sefodizim profilaksisi uygulanan farelerde sefodizimin humoral immün yanıtı iyileştirdiği gösterilmiştir. Kronik infeksiyonu olan farelerde sefodizim periton makrofajlarının IL-1 ve IFN salınımını artırdığı bildirilmiştir (18, 19).

Özellikle immün sistemi baskılanmış insan ve hayvanlarda sefodizimin immünomodülatör etkisi gösterilmiştir(18,20).

Sefodizim sub-MİK konsantrasyonunu P. aeruginosa'nın virülansını azalttığı, bakterinin morfolojik özelliklerini değiştirerek bakteriyi fagositoza karşı duyarlı kıldığı ve fagositik yanıtı stimüle ettiği gösterilmiştir. Ayrıca makrofajların hücre içi öldürme aktivitesini artırdığı, hızlı opsonizasyon olayının

gerçekleştirdiği, immün sistemi baskılanmış ve sağlıklı kişilerin nötrofillerinin kemoluminesensini stimüle ettiği gösterilmiştir (21).

Sefodizim bakterinin hücre duvarı üzerine etkilidir. Aynı zamanda opsonize olmayan partiküllerin ve dirençli mikroorganizmaların fagositozunu artırarak da etki göstermektedir. İn vivo koşullarda sefodizimin fare makrofajlarının oksidatif yanıtını artırdığı gösterilmiştir (18, 20).

Ex vivo veriler, sefodizimin farelerde doza bağlı olarak monosit ve nötrofillerin non spesifik fagositozunu ve olgunlaşmamış B hücrelerini stimüle ederek IgG yapımını indüklediğini göstermiştir (22).

Bir çok araştırmacının ve bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi sefodizim (1, 10 mg/ml) immünomodülatör etki göstermektedir. Bu etki çan eğrisi şeklinde doza bağlı yükselme ve inişler yapmaktadır. Yüksek doz sefodizimin (100 mg/ml) kontrol grubu ile hemen hemen aynı etkiyi gösterdiği görülmüştür (23).

Multiple miyelomalı hastalara verilen sefodizimin (1.2 g/gün/i.v) hastaların non spesifik immün mekanizmasını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Bu hastaların granulositik hücrelerinin kemoluminesens ve fagositozunda anlamlı bir artışın olduğu, buna karşın kemotaksisde anlamlı olmayan az oranda bir artış olduğu saptanmıştır (24).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalara 10 gün süre ile verilen sefodizimin (1.2 gr/gün/i.v) hastaların fagositik hücre fonksiyonlarını anlamlı düzeyde artırdığı ve bu artışın sefodizimin tedavisinin bitiminden sonra 14 gün kadar devam ettiği saptanmış ve aynı araştırmada kronik böbrek yetmezliği olan hastalara 10 gün süre ile uygulanan sefodizimin (2gr/gün/i.v), makrofajların fagositik aktivitelerini artırdığı bildirilmiştir (14).

Kanserli hastalarda uygulanan üçlü sitotoksik tedavi protokolu (vepesid, bleomisin, sisplatin) ile birlikte yedi gün süre ile sefodizim (2 g/gün/i.v) tedavisi uygulanan ve sefodizim tedavisi uygulanmayan iki ayrı hasta grubunda, sitotoksik tedavi sonrasında trombosit, eritrosit, lökosit ve bütün T hücre sayılarında azalma saptanmasına karşın, tedavilerine sefodizim eklenen hastaların CD4 (T helper, inducer) ve CD4/

CD8 (T helper, T supressor) oranlarında anlamlı bir artışın olduğu izlenmiştir. Araştırmacılar antineoplastik tedavi sırasında hastaya antibiyotik verilmesinin zorunlu olduğu durumlarda, sefodizim tedavisinin hastanın lenfosit alt gruplarında oluşturduğu olumsuz etkileri düzeltilebileceğini ve antineoplastik tedavi protokoluna immünomodülatör etki gösteren sefodizimin eklenmesinin neoplastik hastaların tedavisinde büyük yararlar sağlayabileceğini bildirmişlerdir (25).

Auer ve ark.(26) miyeloproliferatif sendromlu böbrek ve karaciğer hasarlı, T hücre eksikliği ve hümmoral immün yetmezliği ile birlikte alt solunum yolu enfeksiyonu olan dokuz hastada 10 günlük sefodizim (2 gr/gün/i.v) tedavisinin altı hastada klinik olarak bir iyileşme sağladığını, hastaların NK ve lenfosit hücrelerinin aktivitesinde ve IgG sentezinde bir artışın olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan bir başka çalışmada enfeksiyon öncesi dört gün süre ile damar içi olarak uygulanan sefodizim (2 x 30 mg/kg/gün) profilaksisinin deney hayvanların (Balb/c, NMRI fareleri, sıçanlar) yaşam sürelerini, IgG sentezini artırdığı ve hümmoral yanıtı düzenlediği bildirilmiştir. Sefodizimin Balb/c farelerinde ve sıçanlarda gösterdiği bu olumlu etkiler NMRI farelerinde görülmemiştir. Bu durum muhtemelen ırka bağlı farklılıktan kaynaklanmaktadır. Sefodizimin NMRI fare periton makrofajlarının lizozomal enzim konsantrasyonu, kemoluminesens yanıtını artırdığı, immün sistemi baskılanmış infekte farelerin periton makrofajlarından IL-1 ve IFN salgılanmasını artırdığı gösterilmiştir (22).

Sefodizimin çalışmamızdaki KBY olan hastaların bozuk PNL fonksiyonlarını düzelttiği dikkate alındığında, özellikle immün sistemi baskılanmış veya bozulmuş hastaların profilaktik tedavisinde yararlı olacağı görülmektedir.

Leyhausen ve ark. (27) yaptıkları bir araştırmada sefodizimin 0.3-20 M konsantrasyonunun Molt-4 hücrelerine (insan lenfoblastik hücre serisi) bağlanarak hücrelerin çoğalmasını sağladığını, buna karşın L5178 (fare lenfoma hücresi) hücrelerine bağlanmadığını saptamışlardır.

Sefodizimin fagositlerin bakterisidal aktivitesini güçlendirdiği, nötrofillerin oksidatif solunum patla-

masını ve kemotaksisini artırdığı ayrıca opsonize olmayan partiküllerin fagositozunu ve insan makrofajlarından da IL-1 ve IFN salınımını artırdığı, buna karşın 100 mg/ml ve üstündeki konsantrasyonlarda bu olumlu etkileri göstermediği bildirilmiştir (18, 28).

Bizim çalışmamızda da 100 µg/ml konsantrasyondaki sefodizim, KBY olan hasta ve sağlıklı kişilerin PNL'lerinin fagositik fonksiyonlarını (fagositoz ve hücre içi öldürme aktivitesi) değiştirmediği saptanmıştır.

Sağlıklı insanlara yedi gün süre ile uygulanan sefodizimin (2x2 g/gün/i.v) non-spesifik fagositozu, lenfosit ve olgunlaşmamış B hücre proliferasyonunu artırarak bu hücreleri stimüle ettiği, NMRI farelerinde de sefodizimin (3 mg/kg/gün) immün yanıtı olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (22, 29).

Limbert ve ark.(22) sağlıklı dört kişide uyguladıkları sefodizimin (4 gr/gün/i.v) ex vivo koşullarda lenfositlerin proliferasyonunu stimüle ettiğini bildirmişlerdir.

Sefodizimin sağlıklı kişilerin NK hücre aktivitesi üzerine direk etkisi olmamasına karşın immün sistemi baskılanmış hastaların NK hücrelerini aktive ettiği, az da olsa IL-2 ve IFN yapımını artırdığı gösterilmiştir (18, 26).

Sefodizimin, sağlıklı genç donörlerin mononükleer hücrelerinde IL-1 üretimini ve PNL kemoluminesensini etkilemediği, fagositik aktivitede ise az bir artışa neden olduğu, buna karşın yaşlı sağlıklıların PNL'lerinin fagositik aktivitesini anlamlı olarak artırdığı bildirilmiştir (30).

Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması 38.2 olan sağlıklıların kontrol grubunda in vitro koşullarda sefodizim 1, 10 ve 100 µg/ml konsantrasyonda PNL'lerin fagositik ve hücre içi öldürme aktivitelerinde önemli bir değişiklik yaratmamıştır.

Shao ve ark.(23) diyabetik hasta grubu ile yaptıkları bir çalışmada 1 ve 10 mg/ml konsantrasyondaki sefodizimin PNL kemotaksisini artırdığını, buna karşın 100 mg/ml konsantrasyondaki sefodizimin PNL kemotaksisini değiştirmediğini göstermişlerdir.

Gürer ve ark (31) yaptıkları bir çalışmada sefodizimin

(10 µg/ml) KBY olan hasta PNL'leri tarafından *C.albicans* blastosporlarının fagositozunu ve kandidasidal kapasiteyi anlamlı olarak artırdığını ve sefodizimin KBY olan hastaların PNL fonksiyonları üzerine immünomodulator etkili bir antibiyotik olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda da sefodizim (1, 10 µg/ml) KBY olan hasta PNL'lerinin fagositik aktivitesini in vitro koşullarda anlamlı düzeyde artırmıştır (p < 0.05). Aynı dozdaki sefodizim, PNL'lerin hücre içi ölüm aktivitesini kontrol PNL'lerine göre artırmasına karşın bu artış anlamlı düzeyde olmamıştır (p > 0.05).

Diyabetik hastaların granülosit fonksiyonlardaki anormalliklerin insüline bağlı metabolik değişiklikler nedeni ile meydana geldiği açıklanmaktadır. Diyabetik hasta PNL membranının Ca⁺² regulasyonunda meydana gelen bozukluk nedeni ile mikroorganizmaların fagositozunu engellendiği bildirilmiştir. Muhtemelen sefodizimin bu dozları (1, 10 mg/ml) Ca⁺² regulasyonundaki bu bozukluğu düzenleyerek PNL'lerin fagositozunu artırmaktadır (32).

Sefodizimin çeşitli bakterilerin morfolojik yapısını değiştirdiği, mikroorganizmayı komplemana ve fagositoza karşı duyarlı kılarak, fagositlerin fagositik fonksiyonlarını artırdığı, bu artışın immün sistemi baskılanmış insanlarda, hayvanlarda ve yaşlı kişilerde daha fazla olduğu bildirilmiştir (25, 28, 30). Bizim çalışmamızdan alınan bulgular araştırmacıların bulguları ile paralellik göstermektedir.

Sefodizimin opsonize olmayan partikülleri fagositoza karşı duyarlı kılması, özellikle nötrofillerde oksijene bağımlı olmayan bakterisidal mekanizma ile sefodizimin işbirliği halinde olduğunu düşündürmektedir (28).

Sefodizim özellikle immün sistemi bozuk kişilerin makrofaj ve NK hücre ve PNL fonksiyonlarını, lenfosit proliferasyonunu, sağlıklı kişilerin immün sistem hücrelerine göre daha fazla düzeltmekte, IL-1 ve IFN yapımını artırmaktadır. Bizim çalışmamızda sefodizim (1,10 mg/ml) in vitro koşullarda immün sistemi bozuk veya baskılanmış KBY olan hasta PNL'lerinin fagositik aktivitesini artırması, sefodizimin kimyasal yapısındaki thiol-thiazol halkasının yan zincirindeki 3 cephem çekirdeği ile ilişkili olabilir. Sefodizimin immünomodulator özelliklerini

gösteren mekanizmalar kesin olarak aydınlatılmamış olmasına karşın bugün sefodizimin immün sistemin spesifik ve nonspesifik immün mekanizmasını farklı yollardan olumlu yönde etkilediği açıktır. Sefodizim immün sistemi bozuk ve baskılanmış hastaların PNL fonksiyonları, ve humoral sistemi üzerinde olumlu immünomodulator etki göstermesi bu antibiyotığın özellikle bu tip hastaların tedavisinde büyük yararlar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda immün sistemi baskılanmış hasta grubuna dahil edilen kronik böbrek yetmezliği olan ve periton diyalizi yapılan hastaların, infeksiyonlara duyarlılığı ve bozuk immün sistem hücre fonksiyonlarını da dikkata aldığımızda, bu hastalarda görülen infeksiyon etkenine karşı, sefodizim tedavisinin uygulanmasının, hastadaki infeksiyonun ortadan kaldırılmasını sağlayacağı gibi bu hastaların immün sistemini olumlu yönde etkileyerek tedavilerine immünoterapik bir yaklaşım getirebileceği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Densen P, Clark R A, Nausef W M: Granulocytic phagocytes, Mandel G L, Bennet J E, Dolin R: Principles and practice of infectious disease. Vol 1, Churchill Livingstone, New York, pp.78-101(1995).
2. Badur S: Antimikrobiklerin immün sisteme istenmeyen etkileri Klimik Derg. 1:105 (1991).
3. Hauser W G, Remington J S: Effect of antibiotics on the immune response. Am J Med 72:711(1982).
4. Milatovic: Antibiotics and host defence with special reference to phagocytosis by human polymorphonuclear leukocytes, J Antimicrob Chemother. 16: 135 (1985).
5. Hatemi H: Diabetes mellitus ve endokrin pankreas hastalıkları. Öbek A(ed), Güneş Kitabevi 46 (1990).
6. Lazarus J M, Benner B M: Chronic renal failure, Fauci A S, Braunwald E, Isselbacher K J, Wilson J D, Martin J B, Kasper D L, Hauser S L, Longo D L(eds): Harrison's principles of internal medicine, V 2, Mc Grw Hill Companies, International Ed 1513 (1998).
7. Arıcı M, Erdem Y: Kronik böbrek yetmezliği, Kadayıfçı A, Karaaslan A y(eds): İç Hastalıkları El Kitabı, Mediko Grafik Matbaası, 312(1998).
8. Güner S U, Çevikbaş A, Johansson C, Deric K, Yardımcı T: Effect of fluconazole on human polymorphonuclear leukocyte functions ex vivo against *Candida albicans*. Chemotherapy 45:277 (1999).
9. Roilides E, Walsh tJ, Rubin M, Venzon D, Pizzo P H:

Effect of antifungal agents on the function of human neutrophils in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 34:196(1990).

10. Daşdelen N, Güre Soyogul Ü, Çevikbaş A, İmamoğlu Ç, Johansson C: PNL fonksiyonlarını inhibe eden ve immünomodülatör etki gösteren antibiyotiklerin kombine kullanımlarının insan PNL fonksiyonları üzerine etkisinin in vitro araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 29: 17(1999).

11. Güre Soyogul Ü, Çevikbaş A, yıldırım A, Derici k, Daşdelen N, imammoğlu Ç, Johansson C: Kronik vajinal kandidiyazlı hastalarda flukonazolun polimorf nüveli lökosit fonksiyonlarına etkisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 26: 28(1996).

12. Keane W F, Everte E D at al : Peritoneal dialysis related peritonitis treatment recommendation. The Ad Hoc Advisory Committee on Peritonitis management. *International Peritoneal Dialysis. Perit Dial Int* 13:14(1993).

13. Vanhodor R, Ringior S: Cefodizime enhancement of depressed phagocytosis- associated respiratory burst activity in chronic uremic patients. *Infection* 20 (Suppl 1),(1992).

14. Vanholder R, Landschoot N, van Dagra E, Ringoir S: Cefodizime: A new cephalosporine with apparent immune stimulatory properties in chronic renal failure. *Nephrol D Transplant*. 221(1984).

15. Knothe H, Shah P M: In vitro activity of cefodizime. *Infection* 20(suppl.1): 63 (1992).

16. Nicoletti G, blandino G, Cocuzza G, et al: Comparative in vitro activity of cefodizime and otehr antibiotics against pathogens recently isolated in Italy. *Chemotherapy* 42: 100 (1996).

17. Wenisch C, Parschalk B, hasen L m; Weinsinger E, Graniner W: effect of cefodizime and ceftriaxone on phagocytic function in patients with severe infections. *Antimicrob Agents Chemother Mar*: 672 (1995).

18. Labro M T,: cefodizime as a biological response modifeir. A review of its in vivo, ex vivo and in vitro immunomodulatory properties. *J Antimicrob Chemother*, 26 (suppl C): 37(1990).

19) Sethi K K: Antibiotics and the Immune System with Special Reference to Cefodizime Workshop. December 20 (Schrinner E ed) Hoechst Aktiengesellschaft P.16 (1984).

20) Miyake Y, Tomonaga M, Tokah T, Yamada Y, Ishida N: Therapeutic efficacy of cefodizime against experimental infection in immunosuppressed mice. *Chemother-*

rapy 36: 128(1988).

21. Labro M T, Benna J E: Comparison of cefodizime with various cephalosporins for their indirect effect on the human oxidative burst in vitro. *J Antimicrob Chemother* 26(Suppl C):49(1991).

22. Limbert M, Bartlett R R, dicklett G et al: cefodizime an aminothiazolyl cephalosporin iv. Influence on the immune system. *J Antibiot* 37:1719 (1984).

23. Shaio M F, Chang F Y: Influence of cefodizime on chemotaxis and the respiratory burst in neutrophils from diabetic. *J Antimicrob Chemother* 26: 55 (1990).

24. Dammaco F, Ben Vestito S: Effect of cefodizime on non-specific immune functions in patients with multiple myeloma. *Infection* 20(Suppl 1):64(1992).

25. Mallman P, Brühl P: Immunological effect of cefodizime in patients undergoing antineoplastic Chemotherapy. *Infection* 20(suppl 1):67(1992).

26. Auer I, Hardörfer C, Zimmerman I: cefodizime stimulates sub populations of cells mediating spontaneous or antibody dependent cytotoxicity patients with bacterial infection. *Infection* 20(suppl 1): 54(1992).

27. Leyhausen G, Seibert G, Maidhorf A, Müller W E G: differential stimulation of lymphocyte cell growth in vitro by cephalosporins. *Antimicrob Chemother* 26:752(1984).

28. Labro M T, Amit N, Babin- Chevaye C, hakim J: Cefodizime (HR-221) potentiation of human neutrophil oxygen independent bactericidal activity. *J Animicrob Chemother* 19:331(1987).

29. Gialdroni G G, Shah P M : Cefodizime host defence enhancement: Concideration of dose relationships in healthy volunteers. *Infection* 20(suppl 1): 51(1992).

30. Meroni P L, Capsoni M et al: Immunop-harmacological activity of cefodizime in young nad elderly subjects: In vitro and ex vivo studies. *Infection* 20(suppl 1): 61(1992).

31) Güre S Ü, Palandüz Ş, Çevikbaş A, Derici K, Johansson C, Öztürk Ş: Effect of cefodizime, ofloxacin, ciprofloxacin and interferon -2a, alone and in combination, on phagocytic and candidicidal functions of leukocytes from patients with chronic renal failure. *Med Sci Res*, 27 : 315 (1999)

32) Pershadsingh H A, Mc Donald J M: Direct addition of insulin inhibits a high affinity Ca 2+ -ATP ase in isolated adipocyte plasma membranes. *Nature* 281: 495 (1979).