

ANTİPSÖDOMONAL İLAÇ VE KOMBİNASYONLARININ POLİMORF NÜVELİ LÖKOSİT FONKSİYONLARINA ETKİSİ*

THE EFFECTS OF ANTIPSEUDOMONAL DRUGS AND THEIR COMBINATIONS ON THE POLYMORPHONUCLEAR LEUCOCYTE FUNCTIONS

Pervin RAYAMAN, Gülgez Neslihan TAŞKURT, Adile ÇEVİKBAŞ,
Erkan RAYAMAN, Ümran SOYOĞUL GÜRER

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Haydarpaşa/İstanbul

İletişim / Correspondence:

Ümran Soyoğul Güler

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34668 Haydarpaşa/İstanbul

E-mail: umran.gurer@superonline.com

* 8. Antimikrobik ve Kemoterapi Günleri'nde (2 - 4 Nisan 2008, İstanbul) sunulmuştur.

ÖZET

Çalışmamızda antipsödomonal ilaçlardan sefepim (160µg/ml), seftazidim (130 µg/ml), tobramisin (8 µg/ml), amikasin (21µg/ml) ve siprofloksasinin (4,6 µg/ml) tek başına ve amikasin+sefepim, amikasin+seftazidim, amikasin+tobramisin, siprofloksasin+sefepim, siprofloksasin+seftazidim ve siprofloksasin+tobramisin kombinasyonlarının terapötik konsantrasyonlarının PNL fonksiyonları (fagositik ve hücre içi öldürme aktivitesi) üzerine etkisi yaş ortalaması 25 olan sağlıklı gönüllülerde in vitro koşullarda araştırılmıştır.

PNL'ler (1×10^7 hücre /ml) EDTA'lı venöz kandan ficoll-hypaque gradient yöntemi ile ayrılmıştır. Fagositoz ve hücre içi öldürme aktivitesi tayininde Alexander ve arkadaşlarının yöntemi değiştirilerek kullanılmıştır.

Sefepim ve amikasin fagositik ve hücre içi öldürme aktivitelerini değiştirmemiştir. Seftazidim, tobramisin, siprofloksasin fagositik aktiviteyi anlamlı olarak artırmıştır ($p < 0,05$, $p < 0,05$ ve $p < 0,001$). Hücre içi öldürme aktivitesindeki artış anlamlı bulunmamıştır.

Antipsödomonal ilaç kombinasyonları tek başına amikasin ve siprofloksasin ile karşılaştırıldığında amikasin + seftazidim kombinasyonu hücre içi öldürme aktivitesini, amikasin + tobramisin kombinasyonu fagositik aktiviteyi, anlamlı olarak artırmıştır ($p < 0,05$). Amikasin + sefepim kombinasyonu PNL fonksiyonlarını etkilememiştir. Siprofloksasin + sefepim, siprofloksasin + seftazidim, siprofloksasin + tobramisin kombinasyonları fagositik aktiviteyi anlamsız olarak artırmıştır ($p > 0,05$).

Anahtar Kelimeler: Antipsödomonal Antibiyotikler, Polimorf Nüveli Lökosit (PNL), Fagositoz, Hücre İçi Öldürme

SUMMARY

In our study the effects of antipseudomonal drugs cefepime (160µg/ml), ceftazidime (130 µg/ml), tobramycin (8 µg/ml), amikacin (21 µg/ml) and ciprofloxacin (4,6 µg/ml) alone and amikacin+cefepime, amikacin+ceftazidime, amikacin+tobramycin, ciprofloxacin+cefepime, ciprofloxacin+ceftazidime and ciprofloxacin+tobramycin combinations at therapeutic doses on polymorphonuclear leucocyte (PMN) functions (phagocytosis and intracellular killing activity) of healthy volunteers whose average age was 25, were investigated in vitro.

PMN's 1×10^7 cell/ml) were isolated by ficoll-hypaque gradient centrifugation method from venous blood with EDTA. Phagocytosis and intracellular killing activity were assayed by modifying Alexander's method.

Cefepime and amikacin did not change the PMN's phagocytic and intracellular killing activities. Ceftazidime, tobramycin, ciprofloxacin significantly increased the PMN's phagocytic activity ($p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,001$) The increase in intracellular killing activity was not statistically significant.

When antipseudomonal drugs combinations were compared with amikacin and ciprofloxacin alone, amikacin+ceftazidime combination increased PMN's intracellular killing activity, amikacin+tobramycin combination increased phagocytic activity significantly ($p < 0,05$). Amikacin + cefepime did not affect the PMN functions significantly. Ciprofloxacin+cefepime, ciprofloxacin+ceftazidime, ciprofloxacin+tobramycin increased PMN's phagocytic activity insignificantly ($p > 0,05$).

Key Words: Antipseudomonal Antibiotics, Polymorphonuclear Leucocyte (PMN), Phagocytosis, Intracellular Killing

GİRİŞ

Hastane infeksiyonu etkeni olarak *Pseudomonas aeruginosa*'nın sıklıkla gözlenmesi ve antibiyotiklere karşı dirençli suşların gelişmesi bu bakteriler ile oluşan infeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır.

Özellikle immün sistemi baskılanmış olan hastalarda *P.aeruginosa* infeksiyonları hızla gelişmektedir. Tedaviden başarılı sonuçlar alınabilmesi uygun tedavi şekli ile olmaktadır.

Tedavide aminoglikozid grubu antibiyotiklerin önemli biryeri olmasına rağmen pseudomonas tedavisinde antipsödomonal aktiviteye sahip β-laktam ve kinolon grubu antibiyotiklerin kullanımı ile de başarılı sonuçlar alınmıştır.

Tedavide antipsödomonal etkili antibiyotiklerin kombinasyon halinde kullanılması alternatif tedavi rejimlerinin başında yer almıştır. Bu antibiyotiklerin kombine kullanımı ile hastada ciddi infeksiyon oluşturan suşlara karşı in vitro antimikrobiyal etkili kombinasyonları bulunmuştur (1).

P.aeruginosa suşlarına karşı antibiyotiklerin in vitro antibakteriyel etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada sefepime karşı %23, sefpiroma karşı % 32 ,seftazidime karşı % 41, siprofloksasine karşı % 54 oranında direnç geliştirdiği bildirilmiştir.En etkili antibiyotiğin amikasin olduğu ve amikasinin tek başına veya kombine antipsödomonal ilaçlarla birlikte kullanımının tedavideki yerini koruyabileceği bildirilmiştir (1).

Sefalosporin grubu antibiyotikler yan etkilerinin az oluşmasının nedeni ile bugün tedavide sıklıkla kullanılmaktadır. Buna karşın bu grup antibiyotiklere de direnç gittikçe artmaktadır.

P.aeruginosa'ya karşı sefepim, sefpirom ve seftazidimin amikasin ile in vitro koşullarda terapötik konsantrasyonda oluşan sinerjist etki; sefepim+amikasin, sefpirom+amikasin kombinasyonlarında %80, seftazidim+amikasin kombinasyonunda % 93.3 olarak bulunmuştur (1).

Aynı çalışmada sefepim, sefpirom ve seftazidimin siprofloksasin ile kombinasyonunun in vitro koşullarda, klinikten izole edilen *P.aeruginosa* suşlarına karşı gösterdiği sinerjist etki sefepim+siprofloksasin, seftazidim+siprofloksasi kombinasyonlarında %60, sefpirom+siprofloksasin kombinasyonlarında % 40 olarak bulunduğu bildirilmiştir (1).

Araştırmacıların bulguları ciddi *P. aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde antibiyotiklerin tek başları-

na yetersiz kaldıklarında, uygun antibiyotik kombinasyonlarının seçiminin tedavide başarılı olacağını göstermektedir. *Pseudomonas* infeksiyonlarının özellikle immün sistemi zayıflamış ve baskılanmış kişilerde ciddi sorunlar yaşatacağı düşünüldüğünde bu kombine antibiyotik tedavisinin hastaların immün sistem hücre fonksiyonları üzerine etkilerinin bilinmesi de önemlidir.

P.aeruginosa'nın fagositoza ve antipsödomonal ilaçlara karşı gösterdiği direnç dikkate alındığında uzun süre tedavi gören, immün sistemi zayıf olan *P.aeruginosa* ile infekte hastaların; immün sistem hücreleri olumsuz yönde etkilenmektedir.

Son yıllarda ilaç tedavisi sırasında fagositik hücrelerin ve diğer immün efektörlerin vücut savunmasında yıkımı artıkça, hekimlerin düşünce biçiminde fagositik hücreleri stimüle etmek, bu hücrelerin yararlı potansiyelini korurken, zararlı potansiyelini azaltmak doğru bir düzenleme olarak kabul edilmektedir.

Antimikrobiyal ilaçların fagosit fonksiyonu üzerindeki uyarıcı ve düzenleyici etkilerinin klinik yararına, doğrudan antibakteriyel etkileri ile karşılaştırıldığında gerçekten minimal düzeyde önem verilmektedir.

İmmün sistemi güçlendirme ve düzeltme yeteneğini birarada bulunduran tek başına antibiyotik ve kombine kullanımlarının doğru seçimi, özellikle immün sistemi bozuk veya baskılanmış hastaların tedavisinde daha iyi bir klinik iyileşme sağlayacaktır. Aksi durumda bu hastaların tedavisinde immün sistemi olumsuz yönde etkileyen antibiyotiklerin kombine kullanımları, immün sistemi bozuk veya baskılanmış hastalarda infeksiyon tedavisini başarısız kılacak ve hastanın immün sistemini daha da olumsuz yönde etkileyecektir.

Çalışmamızda; son günlerde klinik hastalardan izole edilen *P.aeruginosa* suşlarına karşı duyarlılıkları tespit edilen antibiyotiklerin (sefepim, tobramisin ve seftazidim) tek başına ve amikasin veya siprofloksasin ile kombine kullanımlarının sağlıklı insan PNL fonksiyonları (fagositoz ve hücre içi öldürme aktivitesi) üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza yaş ortalaması 25 olan 20 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Gönüllülerden 10 ml periferik kan

Tablo 1. Antipsödomonal Antibiyotiklerin Sağlıklı Genç PNL 'lerinin Fagositik ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi Üzerine İn Vitro Etkisi (n=20)

Antibiyotikler	Fagositik Aktivite (%)	Hücre İçi Öldürme Aktivitesi (%)
Kontrol 1 (antibiyotiksiz)	70,60 ± 10,10	4,20 ± 1,47
Sefepim (160 µg/ml)	73,18 ± 8,73	5,30 ± 1,87
Seftazidim (130 µg/ml)	75,55 ± 9,99 *	5,05 ± 2,01
Tobramisin (8 µg/ml)	75,48 ± 9,96 *	5,00 ± 2,20
Amikasin (21 µg/ml)	74,53 ± 10,34	4,35 ± 2,23
Siprofloksasin (4,6 µg/ml)	79,38 ± 7,98 **	4,75 ± 1,86

* p < 0,05 , ** p < 0,001 . Değerler yüzde oranı ± standart sapma olarak ve sağlıklı gençlerin PNL'leri ile yapılan 20 ayrı deneyin ortalaması alınarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için Repeated Measures of Anova Testi kullanılmıştır.

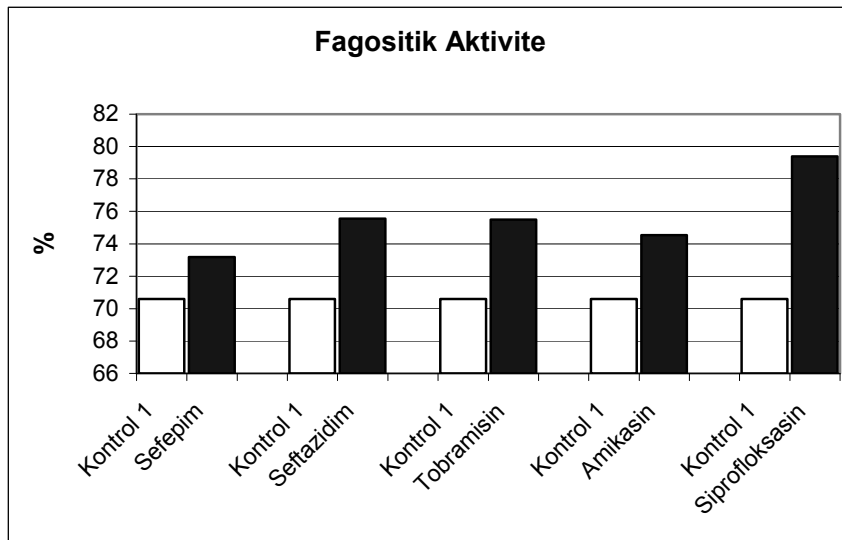
alınmıştır. Çalışma için gerekli olan Etik Kurul Raporu 'Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu' tarafından verilmiştir.

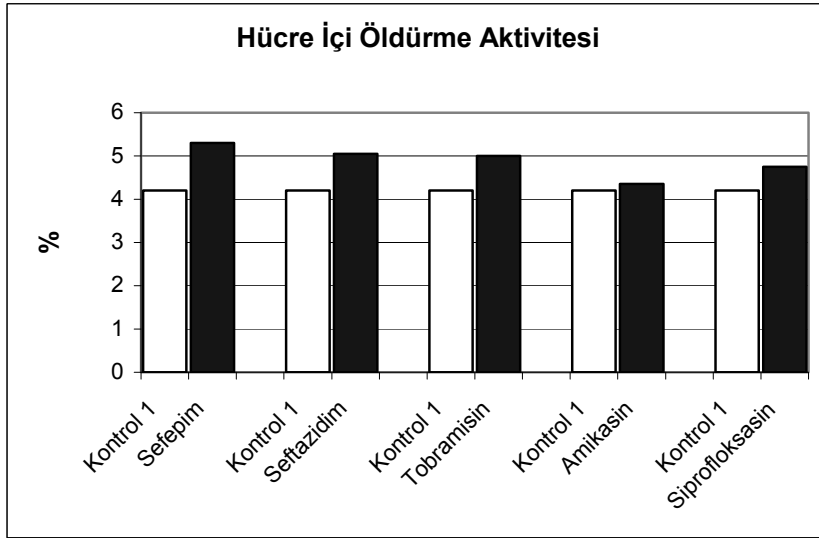
Polimorf Nüveli Lökositler (PNL), sağlıklı gönüllülerden alınan 10 ml. venöz kandan, Ficoll-hypaque gradient santrifüjleme yöntemi ile ayrılarak hücre yoğunluğu 1×10^7 hücre/ml olacak şekilde ayarlanmıştır (2,3).

PNL'lerin fagositoz ve hücre içi öldürme aktivitesini ölçmek için standart *C.albicans* ATCC 10231 kökeni kullanılmıştır. Maya hücrelerinin canlılığı metilen mavisini boyama yöntemiyle saptanmıştır. Terapötik konsantrasyondaki ilaçlar PNL'ler ile ayrı tüplerde 37 °C'de 30 dakika çalkalayıcı etüde inkübe edilmiştir.

C.albicans opsonize olması için ayrı bir tüpte taze insan serumu ile (4:1) 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra ilaç ve PNL karışımları üzerine opsonize maya hücreleri konularak 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Karışımın son hücre yoğunluğu 5×10^6 PNL/ml ve 5×10^6 maya/ml olmuştur. Ölü maya hücrelerini boyamak için ortama 1/1 oranında Metilen mavisini (%0,01) eklenmiştir (2,3).

Fagositik aktivite tayininde; 100 adet PNL içinde canlı (boya almayan) maya hücrelerini fagosite etmiş olan PNL'ler sayılmış, hücre içi öldürme aktivitesi tayininde ise; 100 adet PNL içinde, PNL'ler tarafından öldürülen maya hücrelerini (mavi boyanmış) içeren PNL'ler sayılarak, % cinsinden ifade edilmiştir (2-4).

**Şekil 1.** Sefepim (CEF), Seftazidim (CTZ), Tobramisin (TOB), Amikasin (AMK) ve Siprofloksasinin (CIP) Sağlıklı Genç PNL'lerinin Fagositik Aktivitesi Üzerine Etkisi



Şekil 2. Sefepim, Seftazidim, Tobramisin, Amikasin ve Siprofloksasinin Sağlıklı Genç PNL'lerinin Hücre İçi Öldürme Aktivitesi Üzerine Etkisi

Tablo 2. Amikasin+Sefepim, Amikasin+Seftazidim, Amikasin+Tobramisin kombinasyonlarının Amikasin'e Göre Sağlıklı Genç PNL 'lerinin Fagositik ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi Üzerine İn Vitro Etkisi (n=20)

Antibiyotikler	Fagositik Aktivite (%)	Hücre İçi Öldürme Aktivitesi (%)
Amikasin (21 µg/ml)	74,53 ± 10,34	4,35 ± 2,23
AMK + CEF (42+320 µg/ml)	77,95 ± 7,03	5,05 ± 2,74
AMK + CTZ (42+260 µg/ml)	78,00 ± 7,75	5,85 ± 2,46*
AMK + TOB (42+16 µg/ml)	78,80 ± 9,14*	4,10 ± 1,48

AMK: Amikasin, CEF: Sefepim, CTZ: Seftazidim, TOB: Tobramisin

* p < 0,05. Değerler yüzde oranı ± standart sapma olarak ve sağlıklı gençlerin PNL'leri ile yapılan 20 ayrı deneyin ortalaması alınarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için Repeated Measures of Anova Testi kullanılmıştır

BULGULAR

Çalışmamızda tek başına seftazidim (130 µg/ml), tobramisin (8 µg/ml), siprofloksasin (4,6 µg/ml) sağlıklı genç PNL'lerinin fagositik aktivitesini kontrole göre sırası ile anlamlı olarak (p<0,05, p<0,001) artırmıştır (Tablo 1, Şekil 1).

Çalışmamızda kullanılan antibiyotikler PNL'lerin hücre içi öldürme aktivitesini kontrol PNL'lere göre değiştirmemiştir (p>0,05) (Tablo 1, Şekil 2).

Amikasin+tobramisin (42+16 µg/ml) kombinasyonu PNL'lerin fagositik aktivitesini (p<0,05), amikasin+seftazidim (42+260 µg/ml) kombinasyonu tek başına kullanılan amikasine göre PNL'lerin hücre içi öldürme aktivitesini (p<0,05); anlamlı olarak artırmıştır (Tablo 2), (Şekil 3,4).

Siprofloksasin + sefepim, siprofloksasin + seftazi-

dim ve siprofloksasin + tobramisin kombinasyonları tek başına kullanılan siprofloksasine göre PNL'lerin fagositik ve hücre içi öldürme aktivitesini etkilememiştir (p>0,05), (Tablo 3).

Değerler yüzde oranı ± standart sapma olarak ve sağlıklı gençlerin PNL'leri ile yapılan 20 ayrı deneyin ortalaması alınarak verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için Repeated Measures of Anova Testi kullanılmıştır.

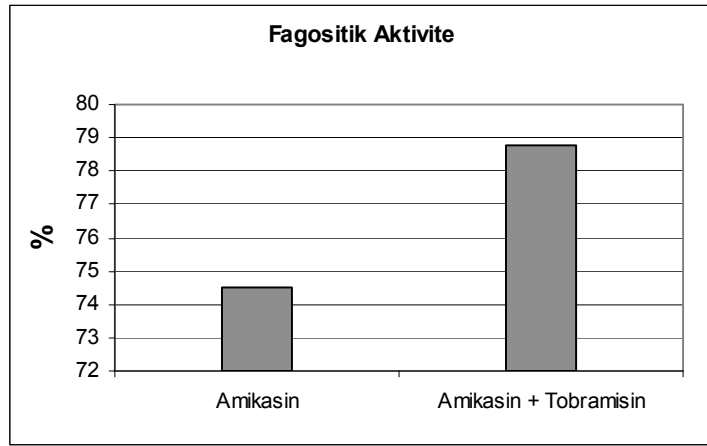
TARTIŞMA

Pseudomonas aeruginosa nonfermentatif Gram negatif çomaklar içinde infeksiyonlara en sık neden olan etkindir. Özellikle yoğun bakım ünitesi ve nöropenik hastaların izlendiği bölümlerde bu bakterinin etken olduğu hastane infeksiyonları ön plana çıkmaktadır (5).

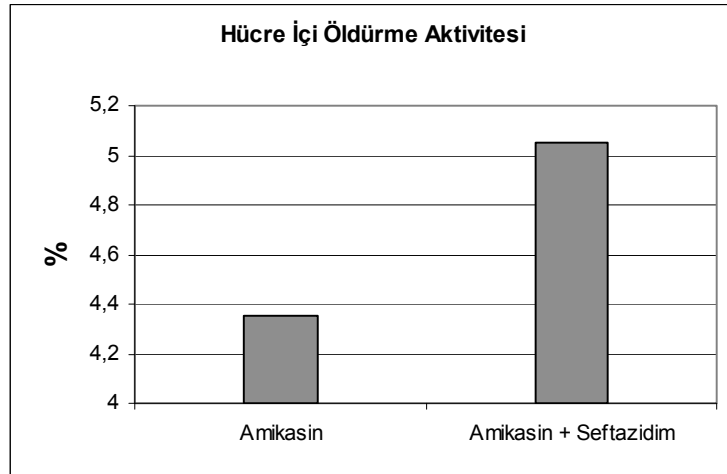
Tablo 3. Antipsödomonal Antibiyotik Kombinasyonlarının Sağlıklı Genç PNL'lerinin Fagositik ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesi Üzerine İn Vitro Etkisi (n=20)

Antibiyotik Kombinasyonları	Fagositik Aktivite (%)	Hücre İçi Öldürme Aktivitesi (%)
Siprofloksasin (4,6 µg/ml)	79,38 ± 7,98	4,75 ± 1,86
CIP + CEF (9,2+320 µg/ml)	78,23 ± 9,65	4,45 ± 1,99
CIP + CTZ (9,2+ 260 µg/ml)	79,83 ± 10,00	5,90 ± 2,17
CIP + TOB (9,2+16 µg/ml)	78,30 ± 8,95	5,00 ± 2,38

CIP: Siprofloksasin, CEF: Sefepim, CTZ: Seftazidim, TOB: Tobramisin



Şekil 3. Amikasin+Tobramisin Kombinasyonunun Amikasin'e Göre Fagositik Aktivitesi.



Şekil 4. Amikasin+Seftazidim Kombinasyonunun Amikasin'e Göre Hücre İçi Öldürme Aktivitesi.

P. aeruginosa infeksiyonlarında antibiyotiklerin bilinçsizce uygulandığı tedaviler bir yandan dirençli suşların ortaya çıkmasına ve yayılmasına yol açarken diğer yandan da bu suşlarla oluşan infeksiyonların tedavisinde güçlükler yaratmaktadır. Özellikle risk altında olan hastalarda *P. aeruginosa* infeksiyonları hızla geliştiğinden, başarılı sonuçlar, ancak uygun bir tedavi şekli, zamanında uygulandığında elde edilmektedir. *P. aeruginosa* tedavisinde aminoglikozit grubu antibiyotiklerin önemli bir yeri olmasına rağmen en önemli ilerlemeler antipsödomonal aktiviteye sahip beta laktam grubu antibiyotiklerin ve kinolonların keşfedilmesiyle elde edilmiştir. Ancak tedavi sırasında direnç gelişiminin sıkça gözlenmesi, hekimleri antipsödomonal etkili antibiyotiklerin tedavide kombine kullanımlarına yöneltmiştir (6,7,8).

Özbek B. (1) tek başına amikasin, sefepim, sefpirom, seftazidim ve siprofloksasinin klinikten izole ettiği 15 *P. aeruginosa* suşu üzerine etkilerini in vitro koşullarda araştırmışlardır. Araştırmacılar *P. aeruginosa* suşlarının %95'nin amikaseine, %77'sinin sefepime, %68'nin sefpiroma, %59'nun seftazidime, %46'sının siprofloksasine duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacıların bulguları ciddi *P. aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde antibiyotiklerin tek başlarına yetersiz kaldıklarında, etkili antibiyotik kombinasyonlarının seçiminin tedavide başarılı olacağını göstermektedir.

Adalati ve ark. (9) yaptıkları çalışmalarında amikasinin (8 µg/ml) tek başına PNL fonksiyonlarını etkilemediğini bildirmişlerdir.

Venezio ve ark. (10) terapötik konsantrasyonlarda kullanılan amikasininin in vitro ve in vivo koşullarda PNL fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemediğini göstermişlerdir. Çalışmamızda da amikasin sağlıklı gönüllülerin PNL fonksiyonlarını etkilememiştir.

Venezio ve ark. (10) in vivo koşullarda sağlıklı gönüllülere intavenöz olarak uygulanan terapötik konsantrasyonlardaki antibiyotiklerin (amikasin 32 µg/ml, tobramisin 8 µg/ml,) uygulandıktan 1saat, 3saat ve 24 saat sonra PNL'lerin adherensini, kemotaksisini ve kandidisidal aktivitesini değiştirmediğini bildirmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada *P.aeruginosa* suşları üzerine amikasinin %95, sefepimin % 77, amikasin + sefepim kombinasyonunun % 80 oranında etkili olduğu bildirilmektedir (1). Çalışmamızda tek başına sefepim, amikasin ve amikasin + sefepim kombinasyonu PNL fonksiyonlarını anlamlı olarak artırmamıştır.

Çalışmamızda amikasin + tobramisin kombinasyonunun tek başına amikaseine göre PNL'lerin fagositik aktivitesini anlamlı olarak artırmasına rağmen (p<0,05) hücre içi öldürme aktivitesini etkilememiştir(p>0,05).Tobramisin tek başına in vitro koşullarda fagositik aktiviteyi anlamlı olarak artırmıştır (p<0,05).

Amikasin + seftazidim kombinasyonunun tek başına amikaseine göre *P.aeruginosa* suşlarına karşı %93 oranında etkili olduğu bildirilmiştir. Bu etki tek başına seftazidimle %59 bulunurken kombinasyonda artmıştır (1). Aynı kombinasyon PNL'lerin fagositik aktivitesini etkilemezken hücre içi öldürme aktivitesini anlamlı olarak artırmıştır (p<0,05). Çalışmamızda seftazidim tek başına PNL'lerin fagositik aktivitesini anlamlı olarak artırmıştır (p<0,05).

Conejo ve ark (11) SUB-MIK'deki sefepimin *P.aeruginosa*'nın epitel hücrelerine yapışmasını engellediğini , terapötik konsantrasyondaki sefepimin PNL'lerin hücre içi öldürme aktivitesini etkilemediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da tek başına terapötik konsantrasyondaki sefepim PNL'lerin fonksiyonlarını artırmamıştır.

Tek başına siprofloksasin in vitro koşullarda *P.aeruginosa* suşları üzerine %46 oranında etkili bulunurken, bu etki sefepimle %60, seftazidim+siprofloksasin kombinasyonu ile %60 oranında bulunmuştur (1). Çalışmamızda tek başına siprofloksasin PNL fonksiyonlarının fagositozunu anlamlı olarak artırmıştır(p<0,001). Buna karşın hücre içi öldürme aktivitesindeki artış anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Çalışmamızda siprofloksasinin, sefepim, tobramisin ve seftazidimle ayrı ayrı olarak kombinasyonu PNL fonksiyonlarını artırmıştır. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Constance ve ark. (12) siprofloksasinin (2,5 µg/ml) kronik granüloamatöz hastalığı bulunan çocuk PNL'lerinin *S.aureus*'a karşı hücre içi öldürme aktivitesini artırdiğini bildirmişlerdir.

Gürer ve ark. (13) siprofloksasinin (2,5 µg/ml) yaşlı hastaların PNL'lerinin fagositik aktivitelerini (p=0,002) ve sağlıklı genç gönüllülerin fagositik ve hücre içi öldürme aktivitesini anlamlı olarak artırdiğini (p=0,005, p<0,05) bildirmişlerdir.

Özbek(1) çalışmasında tek başına seftazidimin, *P.aeruginosa*'ya karşı %59 oranında sinerjist etki gösterdiği ve seftazidim+amikasin kombinasyonunun

%80 oranında etkili olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda aynı kombinasyon PNL'lerin hücre içi öldürme aktivitesini anlamlı olarak artırmıştır ($p<0,05$). Psödomonas infeksiyonlarında etkene karşı etkili olan amikasin+seftazidim ve amikasin+tobramisin kombinasyonunun sağlıklı insan PNL'lerinin fonksiyonları üzerine immünomodülatör etki gösterdiği buna karşın diğer kombinasyonların PNL fonksiyonlarını anlamsız olarak artırdığı görülmüştür.

Günümüzde direnç gelişiminin üstesinden gelebilmek için yeni antipsödomonal ilaçlar ve yeni tedavi protokolleri geliştirilirken bu ilaçların immün sistem hücre fonksiyonları üzerine immünomodülatör veya immünosupresif etkileri olup olmadığı belirlenmelidir.

Çalışmamızda *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarının tedavisinde in vitro koşullarda en etkili antipsödomonal ilaçların tek başına ve kombinasyonlarının PNL fonksiyonları üzerine etkileri saptanmıştır.

Çalışmamızda kullanılan antipsödomonal ilaçlardan amikasin + tobramisin kombinasyonu PNL'lerin fagositik aktivitesini, tek başına amikasinine göre anlamlı olarak artırmasına ($p<0,05$) rağmen, PNL'lerin hücre içi öldürme aktivitesini etkilememiştir ($p>0,05$).

Bu antibiyotiklerden siprofloksasin, tobramisin ve seftazidim PNL'lerin fagositik aktivitesini kontrole göre sırası ile anlamlı olarak artırmıştır ($p<0,001$, $p<0,05$, $p<0,05$). İn vitro koşullarda *P.aeruginosa* üzerine %80 oranında etkili olan amikasin+seftazidim kombinasyonu sağlıklı insan PNL'lerin hücre içi öldürme aktivitesini tek başına amikasinine göre anlamlı olarak artırmıştır ($p<0,05$). Bu kombinasyonun *P.aeruginosa* infeksiyonlarında kullanımı hastanın immün sistemini güçlendirirken *P.aeruginosa* tedavisinden daha iyi sonuçlar alınmasını sağlayabilir.

Sonuç olarak; literatürün ve bulgularımızın ışığı altında özellikle immunosupresif hastalarda görülen *Pseudomonas* infeksiyonlarının tedavisinde etkene karşı doğru antibiyotik politikası seçilirken, hastaya uygulanacak olan bu antibiyotik tedavisinin hastanın PNL fonksiyonları üzerine de immunomodülatör etkili olup olmadığına bakılmalıdır. Bu şekilde etkene karşı etkili, hastanın immün sistem hücreleri üzerine de immunomodülatör etkili tek veya

kombine doğru antibiyotik tedavisinin seçilmesi immün sistemi zayıflamış bu hastaların tedavisine immunoterapik bir yaklaşım getirebilir ve hastanın tedavisinden kısa zamanda daha başarılı sonuçlar alınmasını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Özbek B. Sefepim, Sefpirom ve Seftazidimin Amikasin ve Siprofloksasin ile Kombinasyonlarının *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı İn Vitro Etkilerinin Araştırılması [doktora]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2005.
2. Roilides E, Walsh TJ, Rubin M, Venzon D, Pizzo PH. Effect of antifungal agents on the function of human neutrophils in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 196-201.
3. Alexander JW, Windhorst DB, Good RA. Improved tests for the evaluation of neutrophil function in human disease. *J LabClin Med* 1968; 72: 136-148.
4. Güner SÜ, Çevikbaş A, Johansson C, Derici K, Yardımcı T. Effect of fluconazole on human polymorphonuclear leucocyte functions ex vivo against *Candida albicans*. *Chemotherapy* 1999; 45: 277-283.
5. Gilligan PH. *Pseudomonas* and *Burkholderia*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. *Manual of Clinical Microbiology*, 6.baskı Washington D.C: American Society for Microbiology, 1995:509-519.
6. Chu DT, Fernandes PB. Structure-activity relationships of the fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 ;33: 131-135.
7. Giamarellou H. Therapeutic guidelines for *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:103-106.
8. Krogstad DJ, Moellering RC J. Antimicrobial combination. In: Lorian V. *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 2. baskı Baltimore: William & Wilkins , 1986; 537-595.
9. Adalati R, Güner SÜ, Çevikbaş A, Johanson C. In vitro effect of amikacin, imipenem, cefodizime, IFN α on polymorphonuclear leukocyte function in chronic hepatitis patients. *Chemotherapy* 2001;47:261-265.
10. Veneze FR, Divincenzo CA. Effects of aminoglycoside antibiotics on polymorphonuclear leukocyte function in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985; 27 (5):712-714.
11. Conejo MC, Pascual A, Suárez AI, Perea EJ: Effect of cefepime on adhesion and phagocytosis of *Pseudomonas aeruginosa*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1992 ;10(10):587-91.
12. Constance E, Rensburg JV, Joone G., Anderson R.: Interactions of the oxygen-dependent antimicrobial system of the human neutrophil with difloxacin, ciprofloxacin, perfloroxacin and fleroxacin in the intrahagocytic eradication of *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol*, 1990; 32:15-17.
13. Gurer SU, Gocer P, Ergac E, Erten N, Rayaman E, Gurbuz B, Uzer A, Karan A, Cevikbas A. The effects of some antibiotics on polymorphonuclear leukocyte functions of elderly patients in vitro before and after zinc supplementation. *Int Immunopharmacol* 2006;5:808-816.