

# Sultamisilin (Sulbaktam-Ampisilin) Kullanımının İmmün Sistemin Çeşitli İşlevleri Üzerine Etkileri

Nilgün Işık<sup>1</sup>, Haluk Eraksoy<sup>2</sup>, Selim Badur<sup>1</sup>

**Özet:** Bu çalışmada, immünomodülatör özellikler gösterebilen sulbaktamın ampisilinle birleştirilmiş bir ester formu olan sultamisilin uygulandıktan sonra immün sistemin hangi parametrelerinin ve ne boyutta etkilendiği araştırılmıştır. Bu amaçla, önerilen tedavi dozunda sultamisilin tosilat (2x375mg/gün) 20 sağlıklı gönüllüye, bir hafta süreyle uygulanmış; belirli dönemlerde alınan kan örneklerinde, antibiyotığın immün sistemin çeşitli parametreleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Elde ettiğimiz bulgulara göre sultamisilin immün sistemin incelenen parametrelerine inhibitör etki göstermediği; buna karşılık özellikle maya hücrelerinin fagositozunu, alternatif kompleman yolunun aktivasyonunu ve C4 düzeylerini anlamlı derecede artırdığı ( $p<0.001$ ) belirlenmiştir. Çalışmamızda sultamisilin, klasik kompleman yolunun aktivasyonu, IgG ve IgA düzeyleri ve CD4 lenfosit sayısı üzerinde de olumlu yönde etkili olduğu ( $p<0.01$ ) belirlenmiş; C3, IgM, IL-2, sIL-2R düzeyleri ile CD8 lenfosit oranlarında ise bir farklılaşmaya yol açmadığı saptanmıştır ( $p>0.05$ ).

**Anahtar Sözcükler:** Sulbaktam, sultamisilin, fagositoz, immünomodülatör etki.

**Summary:** Influence of sultamicillin (sulbactam-ampicillin) use on the various functions of immune system. In this study, the immune system, of which parameters and to what extent has been influenced after administration of an oral ester formulation of ampicillin with sulbactam which was likely to display an immunomodulator effect was investigated. For this purpose, sultamicillin at advised therapeutic dose (375 mg bid) was given to 20 healthy volunteers for one week, and blood drawn at various intervals was used to examine various parameters. The data obtained did not demonstrate any inhibitor effect by sultamicillin on the parameters considered, whereas it enhanced the phagocytosis of yeast cells, activation of alternative complement pathway, and C4 levels significantly ( $p<0.001$ ). It was established that sultamicillin demonstrates a positive effect on the activation of classical complement pathway, IgG and IgA levels, and CD4 lymphocyte count as well ( $p<0.01$ ). On the other hand, it was also detected that it caused no difference in C3, IgM, IL-2 and sIL-2R levels, and CD8 lymphocyte counts ( $p>0.05$ ).

**Key Words:** Sulbactam, sultamicillin, phagocytosis, immunomodulator effect.

## Giriş

Günümüzde antibiyotikler, pek çok infeksiyon hastalığını tedavi etmek ya da bunlardan korunmak için yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Aralarında beta-laktamların da bulunduğu pek çok antibiyotığın immün sistemi uyara-bildiğini ya da baskılayabildiğini gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu nedenle birçok antibiyotığın özgül antimikrobik etkisine ek olarak infeksiyöz bir sürecin gidişi üzerine özgül olmayan bir etkisinin de olduğu bilinmektedir. Antibiyotik bu etkisini, ya bakterinin yüzey özelliklerini değiştirip humoral ve hücrel mekanizmalara yardımcı olmak biçiminde dolaylı olarak ya da fagositer hücre işlevi üzerinde etkili olarak doğrudan doğruya gösterir (1).

Bir beta-laktam sülfon bileşiği olan sulbaktamın bir beta-laktamaz inhibitörü olmasının yanı sıra kimi bakterilere karşı antibakteriyel etkinliği de vardır. Ayrıca sulbaktamın immünomodülatör özellikleri olabileceğini düşündüren ki-

mi in vitro bulgular yayımlanmıştır (2-4). Bu nedenle sulbaktamın ampisilinle birleştirilmiş bir ester formu olan sultamisilin sağlıklı gönüllülere uygulanarak, immün sistemin çeşitli parametrelerinden hangilerinin ve ne ölçüde etkilendiği araştırılmıştır.

## Yöntemler

Sultamisilin tosilat (Duocid® filmtablet, Pfizer İlaçları) çalışmamıza katılan 20 sağlıklı gönüllüye (yaş  $30\pm 15$ ), bir hafta süreyle önerilen tedavi dozu olan günde iki kez 375 mg biçiminde oral olarak uygulandı. Sultamisilin kullanımından hemen önce, sultamisilin uygulamaya başlandıktan sonraki ikinci ve beşinci günlerde ve sultamisilin uygulaması bittikten bir gün sonra olmak üzere, her bireyden toplam dört kez venöz kan örnekleri elde edildi. Örneklerde fagositoz oranı, kompleman aktivitesi, immüno-globülinler, IL-2 ve sIL-2R miktarları, CD4 ve CD8 lenfosit oranları incelendi.

Fagositoz oranını ölçmek için kullanılan opsonizasyon deneyinde, *Saccharomyces cerevisiae* (KUEN1059) hücreleri üzerine, gönüllülerin heparinli kanlarından izole edilen nötrofil süspansiyonu ve opsonin kaynağı olarak %10 sulandırılmış serumları eklendi. Karışım, bir tüp içinde  $37^{\circ}\text{C}$ 'de inkübasyondan sonra vital boyalı lam üzerine ya-

(1) İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul.

(2) İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

9. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi (19-25 Haziran 1994, Ürgüp, Nevşehir)'nde bildirilmiştir.

**Tablo 1. İmmün Sistemin Çeşitli Parametrelerindeki Değişiklikler\***

Parametre	Antibiyotik Öncesi	Uygulamanın İkinci Günü	Uygulamanın Beşinci Günü	Antibiyotik Sonrası
Fagositoz (%)	2.4±0.2	2.6±0.2	2.6±0.1	2.6±0.1
AH50/ml	44.37±8.15	52.7±13.1	52.2±12.3	54.5±13.8
CH50/ml	189.8±58.9	208.3±71.2	203.9±50±8	192.1±46.3
C3 (mg/dl)	96.7±15.9	92.9±13.6	96.4±12.9	101.9±13.1
C4 (mg/dl)	34.7±4.7	40.5±8.7	41.6±10.3	40.63±9.2
IgG (mg/dl)	1471.3±245.1	1612.2±272.7	1644.5±383.1	1734.7±273.9
IgA (mg/dl)	292.1±56.8	325.4±84.9	326.4±94.9	348.2±96.0
IgM (mg/dl)	166.6±86.2	183.4±99.6	177.1±83.6	185.4±83.3
IL-2 (pg/ml)	264.2±15.3	267.1±69.7	275.1±54.0	273.2±83.6
sIL-2R (pg/ml)	80.9±19.6	80.7±26.9	85.5±24.7	86.2±29.4
CD4 (%)	38.8±4.5			42.8±5.6
CD8 (%)	24.1±2.283			25.6±3.0

\*Değerler, ortalama ± standard sapma olarak verilmiştir.

yılarak ışık mikroskobu altında değerlendirildi. 100 nötrofilin fagosite ettiği maya hücresi sayısı hesaplanarak sonuçlar değerlendirildi (5).

Kompleman sisteminin, klasik (CH50) ve alternatif (AH50) etkinliğini ölçmek için hemolitik yöntem kullanıldı. C3 ve C4 miktarları ise türbidimetri tekniğiyle saptandı (6).

IgG, IgA ve IgM miktarları, nefelometrede (7); IL-2 ve sIL-2R miktarları mikroELISA yöntemiyle belirlendi. CD4 ve CD8 lenfositlerinin oranları ise immünofluoresans (IFA) yöntemiyle saptandı (8).

Tüm verilen istatistiksel olarak değerlendirilmesi için eşlendirilmiş serilerde Student-t testi kullanıldı.

### Sonuçlar

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular Tablo 1'de, istatistiksel değerlendirmeler ise Tablo 2'de gösterilmiştir. Sultamisilin kullanımı öncesinde, kullanırken ve kullandık-

tan sonraki günlerde elde edilen bulgular karşılaştırıldığına aşağıdaki sonuçlara varılmıştır:

[a] Nötrofillerin maya hücrelerini fagosite etme oranı, sultamisilin uygulaması öncesinde %2.4±0.2 iken, uygulamanın ikinci ve beşinci günlerinde artarak uygulama sonrasında %2.6±0.1 değerine ulaşmış ve anlamlı derecede artış göstermiştir (p<0.001).

[b] Alternatif kompleman yolu aktivasyonunda sultamisilin uygulaması öncesinde 44.4±8.2 AH50/ml olan değerler, uygulamanın ikinci ve beşinci günlerinde artarak uygulama sonrasında 54.5±13.8 AH50/ml olmuş ve yine anlamlı derecede artış gösterdiği saptanmıştır (p<0.001).

[c] C4 düzeylerinde sultamisilin uygulaması öncesinde 34.7±4.7 mg/dl olan ortalama değer, artış göstererek uygulama sonrasında 40.6±9.2 mg/dl düzeyine ulaşmış ve böylece anlamlı derecede artış gösterdiği belirlenmiştir (p<0.001).

[d] Klasik kompleman yolu aktivasyonunda sultamisilin uygulaması öncesinde 189.8±58.9 CH50/ml olan değerler, uygulamanın ikinci ve beşinci günlerinde 208.3±71.2 CH50/ml'ye ulaşarak anlamlı bir artış göstermiş (p<0.05); uygulama sonrasında ise 192.1±46.3 CH50/ml düzeyine inmiş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

[e] IgG düzeyleri, sultamisilin uygulaması öncesinde 1471.3±245.1 mg/dl iken, uygulama sonrasında 1734.7±273.9 mg/dl değerine ulaşarak anlamlı derecede artış göstermiştir (p<0.001).

[f] IgA düzeyleri, sultamisilin uygulaması öncesinde 292.1±56.8 mg/dl iken, uygulama sonrasında 348.1±96.0 mg/dl değerine ulaşarak anlamlı derecede artış göstermiştir (p<0.01).

[g] CD4 lenfosit sayıları, sultamisilin uygulaması öncesinde %38.8±4.5 iken, uygulama sonrasında %42.8±5.6 olarak anlamlı derecede artış göstermiştir (p<0.01).

[h] C3 düzeyleri, sultamisilin uygulaması öncesinde 96.7±15.9 mg/dl iken uygulama sonrasında 101.9±13.1 mg/dl bulunmuş ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

**Tablo 2. İmmün Sistemin Çeşitli Parametrelerindeki Değişikliklerin İstatistiksel Değerlendirmesi\***

Parametre	0-2.Gün	0-5.Gün	0-8. Gün
Fagositoz	p<0.001	p<0.001	p<0.001
AH50	p<0.001	p<0.01	p<0.001
CH50	p<0.001	p<0.05	p>0.05
C3	p>0.05	p>0.05	p>0.05
C4	p<0.001	p<0.001	p<0.01
IgG	p<0.001	p<0.05	p<0.001
IgA	p<0.05	p>0.05	p<0.01
IgM	p>0.05	p>0.05	p>0.05
IL-2	p>0.05	p>0.05	p>0.05
sIL-2R	p>0.05	p>0.05	p>0.05
CD4			p<0.01
CD8			p>0.05

\*Student-t testi

[i] IgM düzeyleri, sultamisilin uygulaması öncesinde  $166.6 \pm 86.2$  mg/dl iken, uygulama sonrasında  $185.4 \pm 83.3$  mg/dl bulunmuş ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

[j] Sultamisilin uygulaması öncesinde IL-2 ve sIL-2R düzeyleri sırasıyla  $264.2 \pm 15.3$  pg/ml ve  $80.9 \pm 19.6$  pg/ml; uygulama sonrasında ise  $273.2 \pm 83.6$  pg/ml ve  $86.2 \pm 29.4$  pg/ml olarak bulunmuş ve bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

[k] CD8 lenfosit sayıları, sultamisilin uygulaması öncesinde  $\%24.1 \pm 2.3$  iken, uygulama sonrasında  $\%25.6 \pm 3.0$  deeriyle anlamlı bir fark göstermemiştir ( $p > 0.05$ ).

### İrdeleme

Çeşitli antibiyotiklerin immün sistem parametreleri üzerine etkileriyle ilgili olarak birçok çalışma yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar bir bütün olarak değerlendirildiğinde, bir çalışmadan diğerine deney koşullarının, ölçüm tekniklerinin ya da uygulanan dozların farklı olması nedeniyle birbirleriyle çelişen bulguların bildirildiği gözlenmektedir. Bu nedenle özellikle in vivo çalışmalarla, antibiyotik-immün sistem etkileşiminin daha belirgin biçimde aydınlatılması gereklidir (1).

Beta-laktam antibiyotiklerin kimi beta-laktamaz inhibitörleriyle kombine edilmesi, beta-laktamaz sorunuyla başa çıkabilmek için bulunan çözümlerden biridir. Böyle bir beta-laktamaz inhibitörü olan sulbaktam, bir aminopenisilin olan ampicilininle kombine edildiğinde, ampicilinin pek çok beta-laktamaz oluşturan bakteriye karşı etkinliği yeniden kazanılmıştır. Bu arada sulbaktam-ampicilin kombinasyonunun oral uygulamaya elverişli bir biçimi olarak ester formu (sultamisilin tosilat) hazırlanmıştır. Sultamisilin, sindirim kanalından emildikten sonra barsak mukozasında hidrolize uğrayarak sulbaktam ve ampicilin bileşenlerine ayrışır ve sistemik dolaşımında ilacın parenteral formu gibi davranır (9).

Sulbaktam, MIC değerlerinin üzerindeki konsantrasyonlara çıkıldığında çeşitli *Enterobacteriaceae* türlerinin sferoplast formlarına dönüşmesine ve sonunda erimelerine yol açarken, MIC'e eşit ya da onun altındaki konsantrasyonlarda aynı bakteriler filamantöz biçimlere dönüşmektedir. Nötrofillerin de böyle biçim değişikliğine uğramış bakterileri fagosite etmesi ve bunlara bakterisid etki göstermesi kolaylaşmaktadır (2).

Santos ve Arbo (3), sulbaktamın nötrofil işlevinin çeşitli parametreleri üzerindeki doğrudan etkisini ortaya koymak üzere bu ajanın nötrofil kemotaksisi, solunum patlaması ve bakterisid etkinliği üzerindeki etkinliğini araştırmışlar ve her şeyden önce inhibitör bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Yine bu çalışmada nötrofillerin bakteri öldürücü aktivitelerinde artış olduğu da gösterilmiştir. Doza bağımlı olmayan bu etkinin sulbaktamın antibiyotik etkisine bağlanamayacağını bildiren araştırmacılar, bakterisid yeteneğin artışı sulbaktamın nötrofillerin oksidatif mekanizması üzerindeki doğrudan etkisine bağlamışlardır. Bul-

gularımıza göre sultamisilin uygulaması da immün sistem parametrelerinden özellikle fagositozu olumlu yönde etkilemektedir. Sultamisilin uygulaması nötrofillerin maya hücrelerini fagosite etme oranında anlamlı derecede artışa yol açmıştır.

Gismondo ve arkadaşları (4), ampicilin ya da sulbaktam-ampicilin uygulamasından önceki ve sonraki çeşitli immünolojik parametreleri karşılaştırmışlar ve lenfosit proliferasyonu, lenfokin yapımı, T ve B lenfosit oranları ve dolaşımdaki çeşitli immünoglobülin sınıflarının düzeyleri üzerine herhangi bir baskılayıcı etki bulmamışlardır.

Wong ve arkadaşları (10) asplenik hastalarda herhangi bir antibiyotik kullanıldığında genellikle kompleman aktivitesinde bir düşme olduğunu bildirmektedir. Çalışmamızda ise sultamisilin alternatif kompleman yolunun aktivasyonunu ve C4 düzeyini anlamlı derecede artırdığını, klasik komplemanın yolunun aktivasyonunda ve C3 düzeyinde böyle bir etkisinin olmadığını bulduk.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, sultamisilin (ve sulbaktam-ampicilin), gerek fagositoz üzerindeki gerekse IgG, IgA ve C4 düzeyleri üzerindeki etkilerinin ortaya koyduğu immünomodülatör özellikleri nedeniyle özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda yeğlenebilecek bir seçenek olmaktadır.

### Kaynaklar

1. Badur S. Antimikrobiklerin immün sisteme istenmeyen etkileri. *Klimik Derg* 1991; 4: 105-8
2. Kazmierczak A, Pechinot A, Siebor E, Cordin X, Labia R. Sulbactam: secondary mechanism of action. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989; 12(Suppl): 139-46S
3. Santos JI, Arbo A. The in vitro effect of sulbactam on polymorphonuclear leukocyte function. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1989; 12(Suppl):147-52S
4. Gismondo MR, Chisari G, Lo Bue AM. Effect of ampicillin and sulbactam/ampicillin on the immune system. *J Int Med Res* 1991; 19(Suppl 1): 24-8A
5. Miller ME. Phagocytosis in newborn infant: humoral and cellular factors. *J Pediatr* 1969; 74: 255-9
6. Giclas PC. Complement tests. In: Rose NR, de Macario EC, Folds JD, Lane HC, Nakamura RM, eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 5th ed. Washington, DC: ASM Press, 1997:181-91
7. Check IJ, Papadea C. Immunoglobulin quantitation. In: Rose NR, de Macario EC, Folds JD, Lane HC, Nakamura RM, eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 5th ed. Washington, DC: ASM Press, 1997:134-46
8. Fabbi M, Tiso M. Immunofluorescence. In: Caponi L, Migliorini P, eds. *Antibody Usage in the Laboratory*. Berlin: Springer, 1999:61-83
9. Friedel HA, Campoli-Richards DM, Goa KL. Sultamicillin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1989; 37: 491-522
10. Wong WY, Overturf GD, Powars DR. Infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1124-36