

Antimikrobiklerin İmmün Sisteme İstenmeyen Etkileri

Selim Badur

İnfeksiyon hastalığı etkeni olan bir mikroorganizma vücuda girdiğinde, konağın savunma mekanizmasını oluşturan bağışıklık sistemi harekete geçerek istenmeyen bu yabancı konuyu çeşitli yollardan dışarı atmaya çalışır. Bu amaçla, nötrofiller, mononükleer fagositler hücreler, antikor oluşturan B lenfositleri, hücresele bağışıklığın yapıtaşları olan T lenfositleri, NK hücreleri ve antikora bağımlı hücresele sitotoksitede rol oynayan hücreler, birbirleri arasında ortaya çıkan karmaşık bir etkileşim mekanizması uyarınca hedef alacakları yabancı etkeni değişik yollardan yıkıma uğratırlar. Organizmanın mikroorganizmaya karşı vermekte olduğu bu mücadelede, onu tek başına bırakmamak ve etkenin üstesinden bir an önce gelebilmek için tedavi amaçlı kemoterapötik maddelerin dışarıdan vücuda verilmeleri ise, 19. yüzyılın sonuna dek uzanan bir uygulamadır. Patojen mikroorganizmaların üremelerini engelleyerek veya onları direkt olarak öldürerek etki gösteren antimikrobik maddelerin kullanımına başlandıktan kısa bir süre sonra, bu "yararlı" maddelerin, yardımına gittikleri konak üzerinde toksik veya allerjik reaksiyonlara neden olarak, "zararlı" yan etkileri olduğu da anlaşılmıştır. 1950'li yıllara gelindiğinde ise, antimikrobik maddelerin kemik iliğine toksisite gibi direkt yan etkilerinin yanısıra, organizmanın kendi savunma mekanizması olan bağışıklık sistemine de etki ettikleri farkedilmiştir (1,2).

Bu yıllarda bazı bilim adamları, antimikrobik tedaviye alınan hastaların bazılarında immün yanıtın zayıf bir şekilde ortaya çıkışını kemoterapinin başarısına ve erken antimikrobik kullanımı sonucu, immün sistemin yeterince uyarılamasına bağlamışlardır. Diğer bir grup araştırmacı ise, in vitro koşullarda mikroorganizmaya karşı etkili olduğu belirlenen ve serumda yeterli düzeye ulaşan antimikrobiklerin, gerek profilaksi gerekse tedavi amacıyla kullanılmalarına rağmen konakta infeksiyon tablosunun devam etmesini, tedavinin immün sistem üzerine olası olumsuz etkisi ile açıklamaya çalışmışlardır. İkinci grupta yer alan bilim adamları, antimikrobik maddelerin optimal tedavi etkilerinin sadece sağlıklı bir bağışıklık sistemi varlığında ortaya çıktığına inanmakta olup, bu etkinin immün yetmezlik tablosu gösteren hastalarda görülmediğini klinik bulgularla doğrulamışlardır.

Antimikrobikler ve immün sistem ilişkisinin in vitro koşullarda ilk kez 1950 yılında incelendiğini görüyoruz; bu tarihte Munoz ve Geister (3) çok düşük konsantrasyonlardaki klortetrasiklinin, stafilokokların lökositlerce fagositozunu önemli oranda inhibe ettiğini saptamışlardır. Kırk yılı aşkın bir süredir, bu alanda çok çalışma yapılmasına rağmen, bağışıklık sistemi ile antimikrobik maddelerin birbirlerine etkileri konusunda henüz aydınlatılmamış birçok nokta bulunmaktadır. Ancak özellikle son on yılın yayınları tarandığında, birçok antimikrobiğin immün sistemi olumlu ya da olum-

suz biçimde etkilediğini deneysel biçimde kanıtlayan çalışmalara rastlanmaktadır. Örneğin birçok antibiyotığın, nötrofillerin işlevlerini, lenfositlerin mitojenlere yanıtını, NK hücrelerinin aktivitesini baskıladıkları; veya süpresör hücreleri uyararak sonuçta IgE sentezinin azalmasına yol açtıkları gösterilmiştir. Bir dizi çalışmada ise, fluorokinolonların interlökin-2 (IL-2) sentezini artırmaları örneğinde olduğu gibi, bazı antibiyotiklerin sitokinler gibi çeşitli mediyatörlerin sentezini olumlu ya da olumsuz yönde etkiledikleri gösterilmiştir. Kemoterapötik maddelerin bağışıklık sisteminin çeşitli yapıtaşları üzerine yukarıda belirtilen şekilde direkt etkilerinin yanısıra, hedef aldıkları mikroorganizmaların yapılarında değişikliğe yol açarak bağışıklık sisteminin yanılıya düşmesine neden olabilirler. Sonuçta mikroorganizma-bağışıklık sistemi-antimikrobik arasında karşılıklı ve karmaşık bir ilişki ağı ortaya çıkar (4).

Etki Mekanizmaları

Antimikrobikler ile immün sistem ilişkisini ele alan çok sayıda yayın bulunmasına rağmen, bu incelemeler konusunda kesin ve klasikleşmiş bazı sonuçların ortaya çıkmadığı görülmekte olup, birbirleri ile çelişkili ve çok heterojen bulgular ile karşılaşmaktayız. Özellikle bir çalışmadan diğerine, deney koşullarının ve özellikle kullanılan ölçüm tekniklerinin farklı olması; incelenen konakların bağışıklık durumlarının başlangıçta farklı özelliklere sahip olmaları; ayrıca deneylerde değişik etki mekanizmalarına ya da emilim oranlarına sahip çeşitli antimikrobiklerin, farklı dozlarda ve koşullarda uygulanışı, elde edilen sonuçların karşılaştırılmasını imkansız kılmakta ve ortaya çıkan heterojen bulgular, bir genelleme yapılmasını güçleştirmektedir. Buna rağmen elde edilen veriler en azından etki mekanizmasına göre immün sistem-antimikrobik ilişkisinin iki farklı grupta ele alınabileceğini göstermiştir. Birinci grupta, antibiyotiklerin immünokompetan hücrelere direkt etkisi ele alınmış olup, bu maddelerin kemotaksi ve fagositozdan başlayarak, hücresele ve hüneral yanıtı; IL ve prostaglandinler gibi mediyatörlerin sentezine; immünokompetan hücre yüzey reseptörlerinin oluşumuna uyarıcı veya baskılayıcı etkileri incelenmiştir. İndirekt etki başlığı altında toplanan ikinci grupta ise, antimikrobiklerin bakteriler üzerine çeşitli etkileri sonucu, bağışıklık sisteminin dolaylı yoldan etkilenmesi söz konusudur; örneğin mikroorganizmanın antibiyotik ile karşılaşmasını takiben, morfolojisinde, yapısında, antijenik ve immünolojik özelliklerinde, hatta enzim veya toksin sentezlemede farklılaşmalar olmakta ve sonuçta immün yanıt indirekt yoldan etki göstermekte, adeta yanılıya uğratılmaktadır (5). Burada bu iki tip etki mekanizmasına ait çeşitli çalışmaların örnekler verilecektir.

Direkt Etkiler

Antimikrobikler ile konağın savunma mekanizmasının ilişkisini konu alan incelemeler, özellikle direkt etkiler konusunda yoğunlaşmıştır. Ancak genel olarak yayınlarda, izole insan ya da hayvan hücreleri ile in vitro koşullarda çalış-

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul.

5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (30 Ekim-1 Kasım 1991, Adana) bildirilmiştir.

şıldığı görülmekte, in vivo insan deneylerine pek rastlanmamaktadır; bu konudaki ender çalışmalardan biri sefadroksilin IgE sentezine etkisini konu alan araştırmadır (6). Direkt etkinin incelenmesinde, büyük olasılıkla bu hücrelerin eldesinin kolaylığı nedeniyle, antimikrobiklerin fagositoza etkisi çok sayıda yayına konu olmuştur (7,8).

Kemotaksi ve Fagositoz Üzerine Antimikrobiklerin Etkisi: Genel olarak normal serum düzeyindeki miktarlarda, birçok β -laktam antibiyotiklerin kemotaksi üzerine etkisi bulunmadığı gözlenmişse de, yüksek konsantrasyondaki sefoksitin ve sefamandolün; ayrıca tedavi dozundaki sefoperazonun, polimorfonükleer lökositlerin (PNL) migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (9). Kloramfenikol, klindamisin, eritromisin etkileri konusunda ise, kemotaksi ölçümünün yapıldığı yöntemle göre değişen, çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (2). Benzer şekilde, kullanılan yöntemle ve doza bağlı olarak aminoglikozidler ile de farklı sonuçların alındığı, yapılan çalışmalarda gözlenmektedir (10). Örneğin gentamisin tedavisi dozunun nötrofil kemotaksisini inhibe ettiği ileri sürülmüş olmasına rağmen, bazıları bu etkiyi çok yüksek konsantrasyonlarda saptamışlar; bir çalışmada ise saf gentamisin nötrofil kemotaksisini etkilemediği, ancak dolgu maddeleri eşliğindeki preparat şeklinin yüksek oranlarda inhibitör etkiye neden olduğu kanıtlanmıştır (11). In vitro koşullarda trimetoprim eşliğinde veya tek başına kullanılan sülfonamidlerin PNL'lere etki göstermedikleri; benzer şekillerde nalidiksik asid ve kinolon grubu antibiyotiklerin (norfloksasin, ofloksasin, pefloksasin) PNL migrasyonunu etkilemedikleri saptanmıştır (12). Eritromisin etkisi konusunda da çelişkili bulgular vardır; in vitro koşullarda ve tedavi dozunda kemotaksi ve nötrofil migrasyonunu inhibe eden eritromisin, askorbat veya tiamin eşliğinde ve yüksek konsantrasyonda, nötrofillerin hareketini artırmaktadır (13). Yine in vitro koşullarda, insan PNL'lerinin kemotaksisini inhibe ettiği gösterilen antibiyotikler, tetrasiklin, doksisisiklin, rifampisin ve fusidik asiddir. Antifungal maddelerden, amfoterisin-B'nin düşük konsantrasyonlarda bile kemotaksiyi inhibe ettiği; mikonazol, griseofulvin, nistatinin ise inhibisyon özelliğinin bulunmadığı gösterilmiştir. Antimikrobakteriyel ilaçlardan, özellikle klofaziminin lökosit migrasyonunu inhibe ettiği ve lepra olgularında immünosüpresif olarak kullanıldığı bilinmektedir (2).

Ancak in vitro koşullarda migrasyonun inhibe edilmesinin gösterilmesi, in vivo koşullarda da aynı olayın gerçekleşmesinin kanıtı mıdır? Oral ya da parenteral yoldan antibiyotik kullanan hastalarda kan hücrelerinin kemotaksisi üzerine yapılmış çalışmalar çok azdır. Ayrıca immün sistemi normal şekilde işleyen sağlıklı gönüllülerde in vivo antibiyotik etkinliğini araştıran incelemeler de fazla değildir. 1980 yılında Forsgren ve arkadaşları (14), normal tedavi dozunda üç gün süreyle doksisisiklin kullanan sağlıklı gönüllülerde, lökosit migrasyonunu ölçmüşler ve % 50 oranında inhibisyon saptamışlardır. Nelson ve arkadaşları (15) ise inhalasyon yoluyla *Proteus mirabilis* verilen farelerin alveollerinde, eritromisin PNL migrasyonuna neden olduğunu; ayrıca bu migrasyon oranının, antibiyotik dozuna bağlı olduğunu saptamışlardır. PNL fonksiyonları bozuk hastalarda yapılan araştırmalarda ise, örneğin asemptomatik orak hücre anemili 20 çocuğa kotrimoksazol uygulamasının, anormal PNL migrasyonunu düzelttiği saptanmış; benzer şekilde yinelenen kronik bakteri enfeksiyonlu altı AIDS olgusunda bozuk PNL migrasyonu, beş gün süreyle eritromisin ve kotrimoksazol vererek incelenmiş ve eritromisin migrasyonda düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir (2).

Fagositoz olayına antimikrobiklerin etkisini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmış ise de sonuçlar oldukça çelişkilidir. Genel olarak β -laktam antibiyotiklerin PNL fagositozunu etkilemediği kabul edilir. Ancak penisilin G, sefalotin, sefodizimin fagositozu stimüle ettiklerini gösteren in vitro çalışmalar bildirilmişse de bu bulguları genelleştirmek mümkün değildir. Başta gentamisin olmak üzere aminoglikozidlerin, PNL'in bazı mikroorganizmaların fagositozunu inhibe ettiği bilinmektedir; ancak bu antibiyotikler ile ilgili bulgular da çok çelişkilidir; aynı grupta yer alan antibiyotiklerden streptomisin fagositozu uyarıcı rolü saptanmışken; sisomisin ve amikasinin etkisiz; gentamisin ise deney koşullarındaki farklılığa bağlı olarak değişken sonuçlar verdiği görülmektedir (5). Deneysel peritonili hayvanlar ile yapılan çalışmalarda yüksek doz klindamisin fagositozu baskıladığı in vitro koşullarda gösterilmiş ise de, in vivo ortamda aynı bulgulara rastlanmamıştır (5,8). Kloramfenikol ve kotrimoksazolün, PNL'lerin aktivitesini azalttığı; eritromisin ve rifampisin ile çelişkili bulgular elde edildiği saptanmıştır. Tetrasiklinler, kullanılan yöntemle göre, ayrıca deneyin in vivo veya in vitro yapılmasına göre, ya fagositoza etkisiz, ya da inhibitör etki göstermişlerdir. Sülfonamidler ile yapılan deneylerde ise, kronik granülomatoz olgularda lökositlerin bakterisid aktivitesinde artış olduğu; ancak sağlıklı kişilerin lökositlerinde bu aktivitenin azaldığı saptanmıştır (2,5). Desnottes (16) siprofloksasin, ofloksasin gibi kinolonların fagositozu güçlendirdiğini bildirmiştir. Genel olarak antimikrobakteriyel ilaçların PNL'lerin fagositik aktivitesini değiştirmediği, ancak rifampisin bu etkiyi artırdığı saptanmıştır ve nihayet, birçok antifungal ilaç fagositozu etkilemezken, amfoterisin B'nin yüksek konsantrasyonda *Candida albicans*'in fagositozunu azalttığı saptanmıştır.

Monositlerin fagositer aktivitelerini konu alan çalışmalar fazla değildir. Gentamisin monosit kemotaksisini azalttığı; penisilin etkisiz kaldığı gösterilmiştir. Tetrasiklin, fusidik asid ve trimetoprim, yüksek dozlarda monosit kemotaksisini bozmakta; penisilin, ampisilin, sefotaksim, tobramisin, kloramfenikol, rifampisin, ofloksasin ise etkisiz kalmaktadırlar. Sonuçta nötrofillere oranla monositlerin antimikrobik maddelerden daha az etkilendikleri anlaşılmaktadır.

Fagositoz olayına antimikrobik maddelerin etkisi konusunda, yukarıda belirtilen örneklerden anlaşılacağı gibi oldukça heterojen bulgular ile karşı karşıyayız. Ancak sonuç olarak, fagositoza etkinin, antibiyotiklerin etki mekanizması veya kimyasal grubu ile ilgili olmadığı; aynı antibiyotiklerin deney koşullarına bağlı olarak tamamen çelişkili sonuçlar verebildiği anlaşılmıştır.

Lenfosit Proliferasiyonuna Etki: In vivo ortamda yabancı bir antijenin lenfositler için yapacağı uyarıyı, in vitro koşullarda mitojenlerle de elde etmek mümkündür. Yapılan çalışmalarda, çeşitli antimikrobik maddelerin, mitojen/antijen ile uyarıları insan lenfositlerinin transformasyonuna etki ettikleri saptanmıştır. Ancak uyarıcının farklı olması, farklı dozlarda kullanımı gibi bazı deney koşulları, elde edilen bulguların karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Genel olarak antimikrobik maddelerin, lenfosit proliferasyonuna ya etki etmedikleri, ya da inhibitör etki gösterdikleri bildirilmektedir. Örneğin düşük dozlarda trimetoprim ve sülfametoksazol ile muamele edilen lenfositlerin, PHA ile transformasyonlarında azalma saptanmıştır; her iki drog bir arada kullanılır ise bu etki daha da güçlü olmaktadır (14). In vitro koşullarda rifampisin lenfositlerin antijen veya mitojenlere yanıtının önemli oranda baskılandığı gösterilmiştir; benzer bir etki

tetrasiklin grubu antibiyotikler için de bildirilmiştir. Buna karşılık kloramfenikol ve sefalotin ile, doza bağlı olarak değişen farklı etkiler saptanmıştır.

Geç Tip Aşırı Duyarlığa Etki: İn vivo koşullarda, antibiyotiklerin hücresele bağışıklığa etkileri araştırıldığında, çeşitli antijenler ile yapılan deri deneylerinden yararlanılabilir. Az sayıda yayının bulunduğu bu tip çalışmalar arasında, rifampisin kullanan hastalarda PPD deri testinin şiddetinin azaldığının bildirilmesi pratik açıdan önem taşıyan bir olgudur. Ancak bu tip bir etki, başka araştırmacılar tarafından doğrulanmamıştır (2). Amfoterisin B uygulanan farelerde ise geç tip aşırı duyarlık reaksiyonlarının şiddetlendiği saptanmış olup, bu immünoajuvan etki, T lenfositlerinin spesifik uyarılması ya da süpresör hücrelerin baskılanması ile açıklanmıştır.

Doku Reddi Üzerine Etki: Rifampisin immünoşüpresif etkisi, transplantasyon yapılan hayvan modellerinde gösterilmiştir; düşük konsantrasyondaki bu kemoterapötik madde, tavşanlarda deri greftlerinin daha uzun süre kalmasına yol açmıştır. Benzer bir etki, kotrimoksazol için de bildirilmiştir (2,5).

Antikor Yanıtına Etki: İlk olarak 1960'lı yıllarda kloramfenikol ve ampisilin kullanımının insanlarda ikincil antikor yanıtını zayıflattığı; kotrimoksazol tedavisinin ise tetanos toksoidine anamnestic yanıtı baskılayıcı etkisi gösterilmiştir (2). Rifampisin kullanan hastalarda TAB aşısına ikincil antikor yanıtının ve kolera aşısına primer yanıtın anlamlı oranlarda zayıfladığı saptanmış; bu durum B lenfositlerinden ziyade timusa bağımlı antijenlere karşı oluşacak humoral cevaptaki T lenfositlerinin katkısının azalması ile açıklanmıştır (5). Genel olarak tetrasiklin, kloramfenikol, sefalotin, polimiksin B gibi kemoterapötik maddelerin altı gün süreyle kullanımları, antikor sentezinin azalmasına yol açmaktadır (17). Deneysel infeksiyon oluşturmaksızın sağlıklı deney hayvanları ile çalışıldığında, aynı grupta yer alan antibiyotiklerin antikor sentezini farklı biçimde etkilediği saptanmıştır. Örneğin tetrasiklin grubunda yer alan oksitetrasiklin humoral yanıtı kamçulamakta, doksisiklin ise baskılayıcı etki göstermektedir (5); aynı etki mekanizmasına sahip sefalosporinlerden ise, sefoksitin inhibitör, sefalotin ve sefotaksim uyarıcı etki göstermektedirler (5). Yapılan bir çalışmada ise antibiyotik ve antikorların sinerjistik etkisinden tedavide yararlanılabileceği savunulmuştur (18).

Mediyatör Sentezine Etki: Son yıllarda, antibiyotikler ile immün sistem ilişkisini ele alan çalışmalarda, antimikrobik maddelerin çeşitli mediyatörlerin sentezini ne oranda ve nasıl etkiledikleri araştırılmaktadır. Örneğin IL-1'in immünoştimülan; arakidonik asid metabolizması ürünlerinden özellikle E grubu prostaglandinlerin ve lökotrienlerin inhibitör etkileri bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda kinolonlardan siprofloksasin, pefloksasin, ofloksasinin IL-1 ve IL-2 sentezini olumsuz etkiledikleri saptanmıştır (19-20). Öte yandan sefotaksim, IL-1 sentezini artırarak immünoştimülatör; prostaglandin sentezini artırarak ise immünoşüpresif etkisi gösterilmiştir (5). Sefadroksil ise prostaglandin sentezini artırmak suretiyle IgE sentezinde azalmaya yol açmaktadır (6).

İndirekt Etkiler

Uygun antibiyoterapi için, etkili antibiyotığın seçiminin yanısıra, bu tedavinin gerekli miktarlarda ve uygun bir süre

uygulanması gereklidir. Yüksek dozlarda antimikrobik madde kullanımı, immün sistemin uyarılması için gerekli sürenin oluşumuna engel olmakta; düşük dozda kullanım ise, hem dirençli suşların oluşmasına, hem de bakteri hücresinin yapısında kalitatif ve kantitatif değişimlere yol açarak immün sistemin yanılmasına yol açmaktadır (21). Örneğin düşük konsantrasyonda karbenisilin içeren besiyerine ekilen *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerinin filamanlar oluşturduğu; aynı tip oluşumların sefuroksimli ortamda *P. mirabilis*, ampisilinli ortamda *Escherichia coli* bakterileri için de söz konusu olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde, düşük doz penisilin ve tetrasiklin, *Neisseria meningitidis*'in piluslarının kaybına; ayrıca *Salmonella paratyphi A* bakterisinin flagellumlarının kaybına yol açmaktadır. Bu tip örnekleri çoğaltmak mümkündür ve gözlenen tüm bu morfolojik değişimler, beraberinde antijenik farklılaşmaya ve metabolik aktivitenin azalmasına yol açmaktadır. Örneğin kapsülsüz *Klebsiella pneumoniae* bakterileri, siprofloksasinli ortamda, önceden reaksiyon vermediği homolog kapsül bağışık serumu ile reaksiyon verebilmektedir. Sonuç olarak minimal inhibitör konsantrasyonun (MIC değeri) altında (sub-MIC) antibiyotik kullanımı, bakteri hücrelerinde antijenik ve immünojenik değişimlere yol açabilmekte ve bunun sonucu olarak immün yanıtı yavaşlatmaya uğratabilmektedir (2,5).

Sonuç olarak yukarıda bazı örneklerini verdiğimiz bulgular, antimikrobik maddelerin bu etkinliklerin yanısıra, immün sistem üzerine de bir dizi etkiye sahip olduklarını gösteriyor. Bu durum, ya direkt olarak immün sistemi oluşturan yapıtaşlarının antibiyotiklerden etkilenmesi; ya da antimikrobik maddelerin bakteride yapısal ya da işlevsel değişimlere yol açarak indirekt yoldan immün sistem fonksiyonlarını etkilemesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Ancak elde edilen bulguların zaman zaman büyük farklılıklar göstermesi kesin genellemelere gidilmesini engellemektedir. Bu çelişkili bulguların çeşitli nedenleri vardır; örneğin kullanılan tekniklerdeki standardizasyon eksikliği; ölçüm tekniklerinin ve deney koşullarının; ayrıca kullanılan antimikrobiklerin verilmiş yolları ve dozlarındaki farklılıklar çalışma sonuçlarının karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Ayrıca in vitro koşullarda elde edilen bulguların in vivo karşılığının ne olduğu tartışma konusudur. Yapılan çalışmalar genellikle gözlemlere dayanmakta olup, ilişki mekanizmaları hakkında fazla bilgi verilmemektedir. Öte yandan gönüllülerde yapılmış klinik çalışmaların sayısı çok azdır. Ancak tüm bu olumsuz özelliklere rağmen, elde edilen bulgular antimikrobiklerin güçlü birer immünoştimülatör yapıya sahip olduklarını göstermektedir.

Genelde baskılayıcı özellikleri ağır basan antimikrobiklerin, ne oranda patolojik bozukluklara yol açtıkları kesin olarak gösterilememiştir. Buna karşılık özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda (örneğin yenidoğanlar veya siroz, diyabet olgularında) güçsüz immün sistemin antimikrobik ajan tarafından tamamen baskılanabilmesi tehlikeli sonuçlar doğurabilir. Ülkemizdeki basit bir infeksiyon hastalığında, organizmanın kendini savunmasına zaman tanımadan antibiyotik uygulamasına geçmek hemen hemen gelenek haline gelmiştir. Bu tip bir uygulama, kullanılan antibiyotige dirençli mikroorganizmalar ile gelişen infeksiyonlarda, konağın doğal direncini ortadan kaldırarak infeksiyonun yayılmasına yol açma tehlikesini taşır. Bu durum göz önüne alınarak, en azından ezberle ve sorumsuzca antibiyotik kullanımının immünoşüpresif etki göstererek belki de immün sistemin üstesinden gelebileceği bir infeksiyon hastalığına karşı, organizmayı tamamen savunmasız kılabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Hauser JE, Remington JS. Effect of antibiotics on the immune response. *Am J Med* 1982; 72: 711-6.
2. Korzeniowski OM. Effects of antibiotics on the mammalian immune system. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 469-78.
3. Munoz J, Geister R. Inhibition of phagocytosis by aureomycin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950; 75: 367-70.
4. Miller TE. Host defence mechanisms, antibiotics and immunosuppressive agents. A complex relationship. *Eur J Clin Microbiol* 1984; 3: 285-7.
5. Gillissen G. Side effects of antibiotics on immune response parameters and their possible implications in antimicrobial chemotherapy. *Zentralbl Bakteriol Hyg [A]* 1988; 270: 171-99.
6. Clot PJ, Pelous C. Stimulation of T-suppressor cell activity by cephadroxil. *Immun Infek* 1987; 5 (Suppl 1): 4-7.
7. Mandell LA. Effects of antimicrobial and antineoplastic drugs on the phagocytic and microbicidal function of the polymorphonuclear leukocyte. *Rev Infect Dis* 1982; 4: 683-97.
8. Milatovic D. Antibiotics and phagocytosis. *Eur J Clin Microbiol* 1983; 2: 414-25.
9. Labro MT, Pochet I, Babin-Chevaye C. Effect of ceftriaxone-induced alterations of bacteria on neutrophil function. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 857-69.
10. Burgaleta C, Moreno T. Effect of beta-lactams and aminoglycosides on human polymorphonuclear leukocytes. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 529-35.
11. Goodhart GL. Effect of aminoglycosides on the chemotactic response of human polymorphonuclear leukocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 12: 540-2.
12. Lombard J, Descotes J, Evreux J. Polymorphonuclear leukocyte chemotaxis little affected by three quinolones in vitro. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 615-7.
13. Esterly NB, Furey NL, Flanagan LE. The effect of antimicrobial agents on leukocyte chemotaxis. *J Invest Dermatol* 1978; 70: 51-5.
14. Forsgren A, Banck G, Beckman H. Antibiotic-host defence interactions in vitro and in vivo. *Scand J Infect Dis* 1980; 24 (Suppl): 196-200.
15. Nelson S, Summar WR, Terry PB. Erythromycin-induced suppression of pulmonary antibacterial defenses: A potential mechanism of superinfection in the lung. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1207-12.
16. Desnottes JF. Quinolones et phagocytes. *Pathol Biol (Paris)* 1987; 35: 1426-30.
17. Lochmann O, Janovska D, Vymola F, Svandova E. Effect of antibiotics on the formation of specific antibodies. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1979; 23: 220-5.
18. Overbeck BP, Veringa EM. Role of antibodies and antibiotics in aerobic gram-negative septicemia: possible synergism between antimicrobial treatment and immunotherapy. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 751-60.
19. Riesbeck K, Forsgren A. Selective enhancement of synthesis of interleukin-2 in lymphocytes in the presence of ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 409-13.
20. Roche Y, Pocardalo JJ, Gougerot-Pocardalo M-A. Effet des antibiotiques sur la production in vitro d'IL-1 les monocytes humains. *Pathol Biol (Paris)* 1987; 35: 142-5.
21. Atkinson BA, Amaral L. Sublethal concentrations of antibiotics, effects on bacteria and the immune system. *CRC Crit Rev Microbiol* 1982; 9: 101-38.