

# SULBAKTAMIN T LENFOSİT SUBGRUPLARI ÜZERİNE İN-VİVO ETKİSİ

Yakup ASLAN, Hilal MOCAN, Erol ERDURAN, Müjgan AYNACI,  
Ayşenur ÖKTEN

## ÖZET

Sulbaktamın (SBT) total T lenfosit (CD3), T lenfosit subgrupları (CD4, CD8) ve CD4/CD8 oranı üzerine etkilerini araştırmak amacı ile 59 olgu iki gruba ayrılarak incelenmiştir.

Çalışma grubunda yaş ortalaması  $5.7 \pm 4.3$  yıl olan ve sulbaktam/sefoperazon (SBT/CPZ) ile tedavi edilen (40 mg/kg/gün parenteral) 31 olgu mevcut olup bunların 16'sı akut piyelonefrit (APN), 12'si pnömoni ve 3'ü peritonitli idi. Kontrol grubunda ise yaş ortalaması  $5.9 \pm 4.1$  yıl olan ve sefoperazon (CPZ) ile tedavi edilen (100 mg/kg/gün parenteral) 28 olgu mevcut olup bunların 14'ü APN, 11'i pnömoni ve 3'ü peritonitli idi.

Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası analiz sonuçları CD3 %  $72.9 \pm 7.7$ , %  $73.6 \pm 5$  ( $p > 0.05$ ); CD4 %  $41.8 \pm 4.9$ , %  $51.7 \pm 4.2$  ( $p < 0.05$ ); CD8 %  $27.2 \pm 8.9$ , %  $24.0 \pm 4.9$  ( $p < 0.05$ ) ve CD4/CD8  $1.73 \pm 0.53$ ,  $2.20 \pm 0.81$  ( $p < 0.05$ ) olarak bulunmuştur.

Kontrol grubunda aynı parametrelerin tedavi öncesi ve sonrası değerleri istatistiksel olarak farksız olmuştur. Her iki grubun tedavi sonrası değerleri karşılaştırıldığında çalışma grubunda CD4 yüzdesi ve CD4/CD8 oranı yüksek ( $p < 0.05$ ), CD8 yüzdesi ise düşük olarak bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Bu sonuçlarla sulbaktamın CD4/CD8 oranını artırarak immunomodulatör bir rol oynayabileceği düşünülmüştür.

## SUMMARY

### *In-vivo effect of sulbactam on T lymphocyte subgroups.*

This study was carried out to evaluate the in-vivo effect of sulbactam (SBT) on total T lymphocyte ratio (CD3), T lymphocyte subgroups (CD4, CD8) and CD4/CD8.

Fifty nine patients were included to the study. Of these, 31 aged  $5.7 \pm 4.3$  years were treated with sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) in a dose of 40 mg/kg/day parenterally. Their diagnosis were pyelonephritis in 16, pneumonia in 12 and peritonitis in 3. Another 28 patients aged  $5.9 \pm 4.1$  years treated with cefoperazone (CPZ) constituted the control group. Pyelonephritis was the diagnosis in 14 patients, pneumonia in 11 and peritonitis in 3.

In the study group treated with SBT/CPZ, pre and post treatment values were as follows: CD3  $72.9 \pm 7.7$  %,  $73.6 \pm 5.0$  % ( $p > 0.05$ ), CD4  $41.8 \pm 4.9$  %,  $51.7 \pm 4.2$  % ( $p < 0.05$ ); CD8  $27.2 \pm 8.9$  %,  $24.0 \pm 4.9$  % ( $p < 0.05$ ) and CD4/CD8  $1.73 \pm 0.53$ ,  $2.20 \pm 0.81$  ( $p < 0.05$ ).

In the control group treated with CPZ, there were not any significant differences in pre and post treatment values for the same parameters. CD4 and CD4/CD8 ratios were higher in the study group whereas CD8 was lower compared to controls ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ , subsequently).

These results suggested that sulbactam might play an immunomodulatory role increasing the CD4/CD8 ratio during the treatment.

## GİRİŞ

Sulbaktam (SBT) irreversibl beta-laktamaz inhibitör etkisi olan bir semisentetik beta-laktam sulfondur (7). Sulbaktam yalnız başına sınırlı sayıda bakterinin beta-laktamazını inhiye etmesine rağmen, ampisilin veya sefoperazon (CPZ) gibi antibiyotiklerle kombine edildiğinde bir çok bakteriye karşı güçlü beta-laktamaz etki oluşturur (11).

Beta-laktamazlar dahil olmak üzere çeşitli antimikrobiyal ajanların immun fonksiyonları stimule veya supresse ettiğini gösteren bir çok bildiri mevcuttur (7,8). Bazı antibiyotikler spesifik antimikrobiyal etkiye ilave olarak, infeksiyonun seyrini değiştiren nonspesifik etkiler göstermektedirler(7).

Bildiğimiz kadarı ile beta-laktamaz inhibitörlerinin total T lenfosit yüzdesi (CD3<sup>+</sup> T lenfosit) ve T lenfosit subgrupları (CD4<sup>+</sup> T lenfosit=CD4, CD8<sup>+</sup> T lenfosit= CD8) üzerine etkisini gösteren bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışmada bir beta-laktamaz inhibitörü olan sulbaktamın periferik kandaki total T lenfosit yüzdesi, T lenfosit subgrupları ve CD4/CD8 oranı üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya 31'i çalışma grubunu, 28'i kontrol grubunu oluşturacak şekilde ciddi infeksiyonu olan 59 olgu alınmıştır. Çalışma grubunda yer alan 31 hastaya SBT/CPZ (sulperazon) (40 mg/kg/gün İV 3 doz veya İM 2 doz), kontrol grubunda yer alan 28 hastaya CPZ (100 mg/kg/gün İV 3 doz veya İM 2 doz) verilmiştir. Çalışma grubundaki olguların 12'si erkek, 19'u kız ve yaş ortalaması 5.7±4.3 (1-17), kontrol grubundaki olguların 11'i erkek, 17'si kız, yaş ortalaması 5.9±4.1 idi.

Her iki gruptaki olgular akut piyelonefrit (APN), pnömoni veya peritonit tanısı ile yatırılan, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), PZ ve PTZ düzeyleri normal olan hastalardan seçilmiştir. Olguların hiçbirinde infeksiyon haricinde, immun sistemi etkileyen sekonder bir hastalık veya ilaç kullanım öyküsü yoktu. Tedavi esnasında KCFT'si normalin iki katını aşan olgular çalışmadan çıkarılmış ve PZ, PTZ'si yükselen hastalara İV K vitamini verilmiştir.

Bütün olgulardan tedavi başlangıcı ve bitiminde CD3, CD4, CD8 analizleri için heparinize tüp içine venöz kan örnekleri alınmıştır. Alman kan örnekleri yarım saat içinde laboratuvara ulaştırılarak aynı gün içinde Behring Murine Monoclonal Antibody kitleri kullanılarak immunofloresan yöntemle T lenfositler ve T lenfosit subgrupları ayrılmış, yüzdelere en az 200 lenfosit sayılarak verilmiştir.

İstatistiksel analizler için student-t ve iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testleri kullanılmıştır.

## BULGULAR

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan olguların yaş, cinsiyet ve infeksiyon türleri istatistiksel olarak farksız bulunmuştur (p>0.05) (Tablo 1).

Çalışma grubundaki olguların laboratuvar sonuçları tablo 2'de, kontrol grubundaki olguların sonuçları ise tablo 3'te gösterilmiştir.

Çalışma grubunda tedavi öncesi ile tedavi sonrası CD3 yüzdeleri farksız iken (p>0.05), tedavi sonrası CD4 yüzdesi, CD4/CD8 oranı belirgin derecede ar-

tmış ( $p<0.05$ ), CD8 yüzdesi ise azalmış olarak bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Kontrol grubunda tedavi öncesi ve sonrası total CD3, CD4, CD8 yüzdeleri ve CD4/CD8 oranları arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Her iki grubun tedavi öncesi CD3, CD4, CD8 yüzdeleri, CD4/CD8 oranları ve tedavi sonrası CD3 yüzdeleri istatistiksel olarak farksız bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Buna karşılık çalışma grubunda tedavi sonrası CD4 yüzdesi ve CD4/CD8 oranı kontrol grubuna göre daha yüksek ( $p<0.05$ ), CD8 yüzdesi ise daha düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Tedavi süresi SBT/CPZ grubunda  $10.4\pm 2$  (7-15) gün, CPZ grubunda ise  $11.9\pm 1.8$  (9-15) gün olup aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

## TARTIŞMA

T lenfositler periferik kanda başlıca helper T lenfosit ( $CD4^+$  T lenfosit) ve supressor T lenfosit ( $CD8^+$  T lenfosit) olmak üzere ikiye ayrılırlar (9).  $CD4^+$  ve  $CD8^+$  T lenfositler immün sistemde bir regülatör görevi yaparlar(9).

Helper T lenfositler salgıladıkları lenfokinler ile sitotoksik ve supressor T hücreleri, monosit ve makrofajların proliferasyonu ve aktivasyonunu ve B lenfositlerin antikor yapımını stimule etmektedirler (5,9). Supressor T lenfositler ise sitotoksik ve helper T hücrelerinin aktivasyonu ve B lenfositlerin antikor yapımını inhibe ederler (5,9).

Periferik kandaki T lenfositlerin % 35-60'ını  $CD4^+$ , % 20-30'unu  $CD8^+$  T lenfositler oluşturur (9). Bu hücreler birbirlerinin fonksiyonlarını negatif feedback'lerle kontrol ederler (6). İmmün balans için CD4/CD8 oranının 1.5-2 arasında olması gerekmektedir (2,10).

Yakın dönemlerde antibiyotiklerin konakçı immünitesi üzerindeki biyolojik etkilerini araştıran bir çok çalışma gerçekleştirilmiştir (3,7). Bunun sonucu olarak bazı antibiyotiklerin humoral ve sellüler efektör mekanizmaları kolaylaştırdığı veya lökosit fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir (4,7). Santos ve Arbo (7) SBT'ın in-vitro olarak polimorf nüveli lökositlerin fagositozunu artırarak immunomodülatör etki gösterdiğini bildirmişlerdir.

Tablo 1. Olguların tanımı.

|                                       | SBT/CPZ grubu<br>(n=31) | CPZ grubu<br>(n=28) | P           |       |
|---------------------------------------|-------------------------|---------------------|-------------|-------|
| Yaş ( $\bar{X} \pm SD$ )<br>(min-max) | 5.7±4.3<br>(1-17)       | 5.9±4.1<br>(1-15.5) | >0.05       |       |
| Cinsiyet                              | Erkek                   | 12 (38.7 %)         | 11 (39.3 %) | >0.05 |
|                                       | Kız                     | 19 (61.3 %)         | 17 (60.7 %) | >0.05 |
| İnfeksiyon                            | Piyelonefrit            | 16 (52 %)           | 14 (50 %)   | >0.05 |
|                                       | Pnömoni                 | 12 (38 %)           | 11 (39.3 %) | >0.05 |
|                                       | Peritonit               | 3 (10 %)            | 3 (10.7 %)  | >0.05 |

Tablo 2. SBT/CPZ ile tedavi edilen grubun CD3, CD4, CD8 yüzdeleri ve CD4/CD8 oranları.

|         | Tedaviden önce         | Tedaviden sonra          | <i>p</i> |
|---------|------------------------|--------------------------|----------|
| CD3 (%) | 72.9 ± 7.7<br>(62-88)  | 73.6 ± 5.0<br>(68-89)    | >0.05    |
| CD4 (%) | 41.8 ± 4.9<br>(28-56)  | 51.7 ± 4.2<br>(40-59)    | <0.05    |
| CD8 (%) | 27.2 ± 8.9<br>(13-38)  | 24.0 ± 4.9<br>(13-36)    | <0.05    |
| CD4/CD8 | 1.73 ± 0.53<br>(1-2.4) | 2.20 ± 0.81<br>(1.6-3.2) | <0.05    |

\* minimum-maksimum.

Tablo 3. CPZ ile tedavi edilen grubun CD3, CD4, CD8 yüzdeleri ve CD4/CD8 oranları.

| Parametreler | Tedaviden önce           | Tedaviden sonra        | <i>p</i> |
|--------------|--------------------------|------------------------|----------|
| CD3 (%)      | 72.8 ± 5.8<br>(64-84)    | 73.2 ± 4.5<br>(67-86)  | >0.05    |
| CD4 (%)      | 42.0 ± 4.1<br>(36-52)    | 42.6 ± 3.9<br>(38-50)  | >0.05    |
| CD8 (%)      | 26.9 ± 3.8<br>(17-36)    | 26.7 ± 3.5<br>(21-33)  | >0.05    |
| CD4/CD8      | 1.70 ± 0.35<br>(1.2-2.2) | 1.72 ± 0.25<br>(1.4-2) | >0.05    |

\* minimum-maksimum.

Son literatür taramasında SBT veya CPZ'un T lenfosit yüzdeleri ve T lenfosit subgrupları üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada CPZ ile tedavi edilen olgularda CD4 ve CD8 yüzdeleri ve CD4/CD8 oranı değişmediği halde, SBT/CPZ ile tedavi edilen olgularda CD4 yüzdesi artmış, CD8 yüzdesi azalmış ve CD4/CD8 oranı yükselmiş olarak bulunmuştur. Her iki grupta tedaviden sonra total CD3 yüzdelerinde değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca, SBT/CPZ uygulanan grupta tedavi süresi, CPZ uygulanan gruba göre daha kısa bulunmuştur. SBT/CPZ grubunda belirlenen farklılıkların bu kombinasyondaki sulbaktama bağlı olduğu kabul edilmiştir.

Sonuç olarak, sulbaktamın açıklayamadığımız bir mekanizma ile CD4 yüzdesini artırıp, CD8 yüzdesini azaltarak immunomodülatör bir etki gösterebileceği kanısına varılmıştır. Bu immunomodülatör etkisi dolayısıyla sulbaktam ile kombine edilmiş antibiyotiklerin infeksiyonun seyrini değiştirebileceği ve ciddi infeksiyonlarda etkili bir tedavi ajanı olarak kullanılabilirliği düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

- 1- Bellanti S A: Immunology, *JAMA* 247: 2957 (1982).
- 2- Gavse W C, Mountz J D, Steinberg A D: Subpopulations of CD4, CD8 thymocytes, *Eur J Immunol* 17: 1387 (1987).
- 3- Hauser W E, Remington J S: Effects of antibiotics on the immune response, *Am J Med* 72: 711 (1982).
- 4- Kazmierczak A, Pechinot A, Siebor E, Cordis X, Labia R: Sulbactam: Secondary mechanisms of action, *Diagn Microbiol Infect Dis* 12: 139 (1989).
- 5- Reinherz E L, Schossman S: The differentiation and function of human T lymphocytes, *Cell* 19: 821 (1980).
- 6- Royer H D, Reinherz E L: T lymphocytes: Ontogeny, function and relevance to clinical disorders, *N Engl J Med* 317: 1136 (1987).
- 7- Santos J I, Arbo A: The in vitro effect of sulbactam on polymorphonuclear leukocyte function, *Diagn Microbiol Infect Dis* 12: 147 (1989).
- 8- Szentivanyi A, Friedman H, Gillissen G (eds): *Antibiosis and Host Immunity*, Plenum, New York (1987).
- 9- Stites D P, Terr A I (eds): *Basic and Clinical Immunology*, 7. baskı, Appleton Lange Co, London (1991).
- 10- Warner N L: Human lymphocyte subpopulations: analysis by multiparameter flow cytometry and monoclonal antibodies, *Cancer Detect Prevent (Suppl 1)*: 515 (1987).
- 11- Wise R: Antimicrobial potentiating agents, *J Antimicrob Chemother* 5: 121 (1979).