

KANATLI HAYVAN İMMÜN SİSTEMİ ÜZERİNE ANTİBAKTERİYEL İLAÇLARIN ETKİLERİ

THE EFFECTS OF ANTIBACTERIAL DRUGS ON IMMUNE SYSTEM OF POULTRY

*Yusuf ŞANLI** *Reşat AŞTI** *Ali BİLGİLİ**
*Hakan YARDIMCI*** *Nevin KURTDEDE** *Ayhan FİLAZİ**
*Mehmet AKAN**

ÖZET

Bu çalışmada kanatlı hayvan sektöründe farklı amaçlarla kullanılan bazı antibakteriyel ilaçların kanatlı immün sistemi üzerindeki etkileri incelendi. Çalışmada 120 adet günlük et-tipi civciv deneme hayvanı olarak kullanıldı. Üç farklı deneysel çalışma seçeneğinde denenmek üzere, ağız yoluyla sağaltıcı olarak fluorokinolon grubu bir antibakteriyel ilaç ve sülfonamid türevi + trimetoprim esasına dayanan bir kombinasyon ile verim artırıcı amaçlarla üretilen virjinyamisin içerikli bir premiks çeşidi seçildi.

Deneme hayvanları yaşamlarının ilk 19 gününde antibakteriyel ve anti-koksidial ilaçlardan arındırılmış başlatma yemi ve geri kalan sürede de piliç geliştirme yemi ile ad libitum olarak beslendi. Belirtilen süreçte belirli aralıklarla civcivlerden kan örnekleri alınarak Newcastle virüsüne karşı maternal antikor titreleri belirlendi. 4 farklı deneme grubuna ayrılan bütün hayvanlara 20. günde su içerisinde canlı Newcastle aşısı uygulandı. Denemelerin 21. gününden itibaren deneme gruplarından birisi kontrol için ayrılırken II. gruba su içerisinde ve sağaltıcı dozda fluorokinolon türevi ilaç, III. gruba güçlendirilmiş sülfonamid kombinasyonu ve IV. gruba da yem içerisinde sürekli olarak virjinyamisin içeren premiks katılarak verildi. İlaçlamayı izleyen 1., 7., 14. ve 28. günlerde bütün hayvanlardan kan örnekleri alınarak Newcastle'a karşı bireysel antikor titreleri ölçüldü. Ayrıca, ilaçlamayı izleyen ilk 3 gün boyunca 2. ve 3. gruptaki hayvanlardan alınan kan örneklerinde antibakteriyel ilaç derişimleri saptandı. İlaç uygulanmasından 28 gün sonra kesilen hayvanlardan B. fabricius ve timusları çıkartılarak ağırlıkları ve lenfosit derişimleri belirlendi.

* Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Ankara, Türkiye.

Deneysel bulgular kapsamında olmak üzere; 19 günlük civcivlerde Newcastle'a karşı ortalama maternal antikor düzeyinin 4.1 olduğu ve aşılansın kontrol grubunda 4 hafta sonra aynı antikor düzeyinin 9.8'e yükseldiği saptandı. Aynı bekleme süreci sonunda fluorokinolon türevi ilaç verilen hayvanlarda Newcastle antikor titresinin ortalama 9.9 boyutuna ulaşmasına karşın, diğer gruplarda bulunan hayvanlarda aynı ortalama titrelerin 7.6 düzeyinde kaldığı belirlendi. Denemelerin 47. gününde virjinyamisin verilen hayvanların canlı ağırlıklarında ortalama %7.2'lik bir artış olmasına karşın, diğer gruplarda belirgin bir farklılık görülemedi. Ağızdan antibakteriyel ilaç çeşitleri verilen bütün gruplardaki hayvanların B. fabricius ağırlığı kontrol grubundan ortalama %23 oranında düşük bulunurken, timus bezi ağırlıklarının II. grupta %71, III. grupta %60 ve IV. grupta da %48 oranlarında arttığı saptandı. Bütün deneme gruplarının B. fabricius ve timuslarında belirlenen ortalama lenfosit yoğunluklarının kontrol grubundan daha düşük olduğu belirlenmiştir. Azalma durumunun en düşük 4. grupta olduğu ve bunu sırasıyla 2. ve 3. grupların izlediği anlaşılmıştır.

Bu çalışma ile sağlanan bulguların güncel bilimsel verilerin ışığında değerlendirilmesiyle; fluorokinolon grubu antibakteriyel ilaçların kanatlı immün sistemi ile olumlu veya sinerjistik yönde etkileşmek suretiyle hücrenel ve humoral immüitenin olumlu yönde gelişmesine yardımcı olabildikleri anlaşıldı. Buna karşın, güçlendirilmiş sülfonamid kombinasyonları ile virjinyamisin gibi bakteriyostatik ilaçların humoral immüiteni baskılayıcı yönde etkileşime girebildikleri ve bu durumun da aşılamalardan beklenen immünizasyon etkinliğini olumsuz yönde etkileyebileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel ilaç, kanatlı hayvanlar, aşılama, immün sistem, etkileşme.

SUMMARY

This study was conducted to determine the effects of some different antibacterial drugs used in poultry industry for their effects on immune system of poultry. This experiment was carried on a hundred and twenty daily broiler chicks. The first experimental group of thirty chicks were given an antibacterial drug belonging to fluoroquinolone group orally, a combination based on sulfonamide derivative plus trimethoprim were assayed on the second experimental group and a premix consisting of virginamycin, produced as an anabolic drug were given to the third group of thirty chicks.

At the beginning broilers were fed with a chick starter ration, that did not contain any antibacterial or anticoccidial agents, later with chick development ration ad libitum. Blood samples were taken at regular intervals during stated durations, and maternal antibody titers against Newcastle disease virus were determined. They were divided into four experimental groups and live Newcastle vaccine were applied in drinking water on 20th day. One of the groups of thirty chicks were left as a control group after twenty-first day. The second group was treated with fluoroquinolone derivative dissolved in water at treatment dose and, an augmented sulfonamide combination and a ration prepared with a premix containing virginiamycin was given to the third and fourth groups, respectively. Blood samples were taken on the following 1st, 7th, 14th and 28th days after the administration and the antibody titers against Newcastle vaccine were determined.

In addition, blood samples of the chicks belonging to the second and third groups were taken on the following three days after administration and antibacterial drug concentrations were assayed. All chicks were slaughtered on the 28th day after drug application and weights of b. of Fabricius and thymus gland and lymphocyte concentrations were determined after excision.

The results, involves following findings; the maternal antibody levels developed against Newcastle vaccine were 4.1, in 19 day old chicks, four weeks later, an increase were found in the control group, vaccinated under same conditions. At the end of the same period of time, Newcastle antibody levels were reached approximately 9.9, on the other hand the antibody levels stayed at 7.6 level and, did not show any increase in the other two groups. At 47th day of experimental period live weights of the chicks treated with virginiamycin increased 7.2% and no significant differences were observed in the other groups. While the weights of b. of Fabricius of all three groups treated with antibacterial drugs orally were 23% lower in compare to the control group, the weights of thymus gland were determined to be increased 71%, 60% and 48% in the second, third and fourth groups respectively. The average lymphocyte concentration of B. of Fabricius and thymus of all three groups were determined to be decreased according to control group. The lowest value was observed on the fourth group, this value was followed by the second and third groups.

It is that concluded the development of cellular and humoral immunity can be enhanced by synergistic interaction of fluoroquinolone group of antibacterial drugs with immune system in fowls. On the other hand, bacterios-

tatic drugs such as augmented sulfonamide combinations and virginamycin can depress the humoral immunity so it is concluded that the expected effect of immunization after vaccinations can be reverse effect on immunization.

Key Words: Antibacterial drug, poultry, immunisation, immune system, interaction.

GİRİŞ

Günümüzde hastalıkların sağaltımı, önlenmesi ve yayılmasının azaltılması, yemden yararlanma oranının artırılması ve gelişmenin hızlandırılması amaçları ile antibakteriyel ilaç kullanımı oldukça yaygın hale gelmiştir. Besin değeri olan hayvanların %80'inde ya yaşamlarının belli dönemlerinde ya da tamamında içme suları ve yemleri ile bu tür ilaçlar verilmektedir. Bugün için özellikle kanatlılarda antibakteriyel ilaç kullanımı oldukça yaygın boyutlara varmıştır. Etlik piliçler genellikle 1 günlükten itibaren kesimden 3-5 gün öncesine kadar sürekli bu tür ilaçlara maruz bırakılmaktadırlar(24).

Antibiyotikler de dahil, bir çok kimyasal maddenin bilinen istenmeyen, yan ve toksik etkileri yanında, organizmanın kendi savunma mekanizması olan bağışıklık sistemiyle de çok yönlü etkileşime girebildikleri saptanmıştır. Ayrıca konu ile ilgili yapılan yoğun çalışmalar, antibiyotiklerin optimal sağaltıcı etkilerinin, ancak konakçının bağışıklık sisteminin bir bütünlük içerisinde ve sağlıklı olması halinde ortaya çıktığını, immün sistemleri baskılanmış olanlarda bazı antibiyotiklerin kendisinden beklenen antibakteriyel etkinliklerini yeterince gösteremedikleri kanıtlanmıştır(10, 21). Bu durumda bağışıklık sistemi sağlıklı biçimde çalışan bireyler için geçerli olan antibiyotik seçimi ve sağaltım seçeneklerinin (kullanım süresi, dozu vb.), başta nötropenik olgular üzere bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar için yeniden belirlenmesi gerçeği ortaya çıkmıştır. Tüm bu bulgular, sağaltım amacıyla kullanılan antibakteriyel ilaçlar ile konakçının bağışıklık sistemi arasında doğrudan bir etkileşimin söz konusu olduğunu göstermekte ve geleneksel uygulamalarda genellikle üzerinde durulmayan bu durumun önemini açıkça ortaya koymaktadır(10).

Antibakteriyel ilaçlar, özellikle kanatlı üretim sektöründe sağlıklı, verimli ve başarılı hayvancılığın başlıca güvencesi olarak algılanmaktadır. Ne var ki; son yıllarda aynı gruptan ilaçların vurgulanan çok yönlü yararlarına karşın, hayvansal besinlerin kirlenmesine yol açan sakıncalarının ötesinde, doğrudan uygulanan hayvanlara yönelik olumsuz veya yan etkilerinin de geliş-

bileceği anlaşılmıştır. Şöyle ki; özellikle sistemik infeksiyonların sağaltımında kullanılan çeşitleri olmak üzere, antibakteriyel ilaçlardan bazılarının insan ve hayvan immun sistemlerini baskılayıcı, bazılarının etkinleştirici ve kimilerinin de tümüyle etkisiz kaldıkları anlaşılmıştır(14, 24).

Farklı türlerden deney hayvanları üzerinde değişik gruplardan antibakteriyel ilaç çeşitleri kullanılarak gerçekleştirilen çok sayıda araştırma bulgularıyla kanıtlanmış olan bu durum, özellikle kanatlı hayvan üretimi yönünden büyük önem taşımaktadır. Çünkü, özellikle et-tipi piliç üretimi ve tavuk yetiştiriciliğinde antibakteriyel ilaçlardan bazıları koruyucu amaçlarla ve bazıları da verim artırıcı olarak kullanılmaktadır. Kanatlı immün sistemini baskılayıcı bir antibakteriyel ilacın belirtilen amaçlarla kullanılması durumunda öngörülen etkilerden hiç birinin gelişemeyeceği gibi, sürekli antibakteriyel ilaç verilen kanatlılar baskılayıcı çevresel etmenlere ve bakteriyel hastalıklara karşı da savunmasız duruma düşme olasılığı artmaktadır. Kaldı ki böyle durumlarda aynı antibakteriyel ilaçlar tümüyle gereksiz şekilde kullanılmış olabilmektedir(4, 5, 7).

Belirtilenlere koşut olarak, tavukçuluk sektöründe yaygın bir uygulama niteliğinde olmak üzere, bir yandan bütün gelişme aşamalarındaki kanatlılara polivalant aşılar uygulanırken, aynı zamanda antibakteriyel ilaç katkılı yemler kesintisiz verilebilmekte ve aynı ilaçlarla koruyucu ve iyileştirici sağaltım uygulamalarına da başvurulabilmektedir. Böyle durumlarda ise çok yönlü aşılamalardan ve koruyucu sağaltım girişimlerinden ön görülen koruyucu etkinlik sağlanamayacağı gibi, çok yönlü ekonomik kayıplar da kaçınılmaz olabilir. Keza böyle bir uygulamayla özellikle kanatlılarda aşılama ve koruyucu sağaltım uygulamalarıyla sağlanan güvence de ortadan kalkabilir(18, 21, 24).

Bu güne değin gerektiğince dikkatleri çekmeyen, ama yeni bilimsel verilerin ışığında beklenilenden daha önemli boyutlarının bulunabileceği sanılan bu konunun kapsamlı araştırmalara muhtaç yönlerinin bulunduğu bir gerçektir. Özgün nitelikli bir konu olarak ele alınan bu çalışmada özellikle et-tipi piliç üretimi olmak üzere, kanatlı hayvan sektöründe sağaltıcı, koruyucu ve verim artırıcı amaçlarla yaygın biçimde kullanılan bazı antibakteriyel ilaç çeşitlerinin uygulama amaçlarına bağımlı bir şekilde kanatlı immün sistemine yönelik etkileri araştırılmıştır. Aynı kapsamda olmak üzere, aşılama işlemleriyle eş zamanlı olarak kullanılan böyle ilaçların bağışıklık kazanma durumu üzerine etkilerinin olup olmadığı hususları ortaya konmaya çalışılmıştır.

MATERYAL ve METOT

Deneme hayvanları: Çalışmada 30 hayvanlık 4 ayrı gruptan oluşturulan toplam 120 adet et-tipi civciv kullanıldı.

Antibakteriyal ilaçlar: Sağaltıcı olarak ağız yoluyla kullanılmak üzere fluorokinolon türevi ilaç ve sülfonamid + trimetoprim kombinasyonu esasına dayanan bir spesiyalite çeşidi ile verim artırıcı ve anabolizan amaçlarla kullanılmak üzere, virjinyamisin esasına dayanan bir premiks spesiyalitesi seçildi.

Aşılama materyali: Denemeye alınan civcivlerde immün sisteme yönelik humoral ve hücrel etkinliğin uyarılması amacıyla canlı Newcastle aşısı kullanıldı.

Hayvan yemi: Deneyel çalışmalar aşamasında civcivlerin beslenmesi için her çeşit antibakteriyel ilaç varlığından arındırılmış ve dengeli rasyon esasına dayanan %21.99 oranında ham protein ve 3029 kcal/kg metabolik enerji içeren başlatma yemi ile %20.02 oranında ham protein ve 3191 kcal/kg metabolik enerji içeren geliştirme yemi kullanıldı.

Araç ve Gereçler

a. Antibakteriyel ilaç analizleri: İlaç uygulanmış civcivlerden alınan kan örneklerinde antibakteriyel ilaç derişimlerinin ölçülmesi için seçilen agar jel difüzyon metodu için petri kutuları, kompas, değişik hacimli erlenmayerler, beherglaslar, pipetler ve cam silindirler kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümler için ise görülebilir ve UV alanlarda ölçüm yapabilen UV-visible spektrofotometreden yararlanıldı.

b. Hemaglutinasyon inhibisyon testi: Şeffaf mikro-pleytler, 25-50 µl'lik mikropipetler, okuma aynası ve gerekli cam malzemeler seçildi.

c. İmmün sistemde görevli hücrelerin sayımı için: Araştırma mikroskopu kullanıldı.

Ayıraçlar, Çözücüler ve Besi Yerleri

Fluorokinolon türevi ilaç uygulanan hayvanlardan alınan kan örneklerindeki ilaç yoğunluğunu ölçmek için base agar (Himedia-M005) ile seed agar (Himedia-M003) kullanıldı. Bunun için test mikroorganizması olarak Mueller-Hinton buyyonunda kültürü yapılmış olan *Escherichia coli* ATCC 25922 suşundan faydalanıldı. Sülfonamid bileşiklerinin ölçülmesi için ise triklorasetik asit, sodyum nitrit, amonyum sülfamat, N-(1-naphtyl)-ethylenediamine dihidrokloride ve hidroklorik asit kullanıldı. Hemaglutinasyon testi için antijen olarak Newcastle virüsünden yararlanıldı.

Deneme hayvanlarının seçimi ve hazırlanması

Deneysel çalışmalar için yumurtadan yeni çıkmış ve henüz yem verilmiş 120 adet günlük civciv seçildi. Aynı hayvanlar önceden hazırlanmış ve dezenfekte edilmiş deneme kümesine alınarak gerekli sağlık kontrolleri yapıldıktan sonra denemelere hazır hale getirildi. Deneysel çalışma seçeneklerine geçilene değin deneme hayvanları antibakteriyel ve antikoksidial ilaçlardan arındırılmış dengeli rasyonlarla *ad libitum* olarak beslendi. Bu amaçlar hayvanlara yaşamlarının ilk 21 gününde başlatma yemi ve daha sonraki süreçte de piliç geliştirme yemi verildi. Böylece et-tipi piliçlerin normal yetiştirme koşullarına uygun bir ortam ve yemleme rejimi hazırlandı.

2. Deneme hayvanlarının küme alınmasını izleyen ilk 19 gün içerisinde bütün hayvanlarda Newcastle'a karşı maternal antikor titreleri saptandı. Böylece her bir hayvan için elde edilen değerler daha sonraki deneysel aşamalarda immün sistemde doğabilecek değişikliklerin değerlendirilmesi yönünden esas alındı.

Deneme gruplarının oluşturulması ve çalışma seçenekleri

1. Bu çalışma kapsamında seçilen antibakteriyel ilaç çeşitlerinin in vivo olarak piliçlerin immün sistemlerinde meydana getirebilecekleri etkilerin çok yönlü olarak değerlendirilebilmesi amacıyla her biri 30 hayvanlık 4 adet deneme grubu oluşturuldu. Bunlardan I. grup kontrol için ayrılırken, II. gruba su içerisinde ve sağaltıcı dozlarda fluorokinolon türevi ilaç, III. gruba su içerisinde ve sağaltıcı dozlarda sulfonamid + trimetoprim kombinasyonu ve IV. gruba da yem içerisinde sürekli olarak anabolik dozlarda virjinyamisin karıştırılarak verildi.

2. Bütün deneme gruplarına yem ve su içerisinde antibakteriyel ilaç verilmesinden bir gün önce içme suyuyla canlı Newcastle aşısı uygulandı.

3. İlaçlamayı izleyen 1., 7., 14. ve 28. günlerde hayvanlardan kan örnekleri alınarak, her bir örnekte Newcastle'a karşı antikor titreleri saptandı. Ayrıca ilaçlamayı takip eden 3 gün boyunca da II. ve III. gruplardan alınan kan örneklerinde fluorokinolon türevi ilaç ve sulfonamid yoğunluğu ölçüldü.

4. Antibakteriyel ilaç uygulanmasından 28 gün sonra bütün gruplardan 10'a adet hayvan kesilerek B. fabricius ve timuslarında lenfosit derişimleri belirlendi. Ayrıca aynı bezlerin fizyolojik durumları ile ağırlıkları da saptandı.

Analitik çalışmalar

Deneme hayvanlarının kan serumu örneklerinde Newcastle virüsünün antikor titresi Allan (1) ve Arda'nın (3) bildirdikleri hemaglutinasyon inhibisyon yöntemi uyarınca ölçülmüştür. Antibakteriyel ilaç uygulamasından

sonraki 28. günde kesilen piliçlerden alınan B. fabricius ve timus örneklerinde lenfosit yoğunluğunun sayımı işlemi Crosmon'un triple boyası ile boyandıktan(12) sonra, subjektif skorlama sistemine(9) göre gerçekleştirilmiştir. Deneme hayvanlarından alınan kan örneklerinden ayrılan serum kısmında ftuorokinolon türevi antibakteriyel ilaç derişimi Barry ve Fuchs(8) ile Ellerbrock(16) tarafından önerilen mikrobiyolojik disk diffüzyon yöntemi ve sülfonamid düzeyleri de Sunshine'ın(23) bildirdiği spektrofotometrik yöntemler kullanılarak belirlenmiştir.

İstatistik analizler

Gruplar arasındaki farklılıklar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile tespit edildi. Grup ortalamaları, standart hataları, en alt ve üst değerlerinin hesaplanması ve varyans analizinin yapılması için Minitab Release 6.1.1. bilgisayar programı kullanıldı.

Farklı olan gruplarda ise, hangi grubun diğerlerinden ayırım gösterdiğini tespit etmek için Duncan testi uygulandı(15). Bu test SPSS Release 5.01. bilgisayar programı ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmada farklı deneme gruplarında kullanılan bütün hayvanlardan alınan kan serumu örneklerinde Newcastle virusuna karşı maternal antikor ile aşılama sonucu aynı nitelikli antikor düzeyleri, HI testi ile saptanmıştır. Elde edilen bireysel test sonuçlarının \log_2 'ye göre değerlendirilmesiyle bulunan ortalama ve sınır değerleri topluca Tablo 1'de verilmiştir.

Aynı Tablo'da sergilenen değerlerin deneme grupları ve test dönemleri bakımından karşılaştırılması sonucunda bütün gruplarda yer alan 19 günlük civcivlerde ortalama maternal antikor düzeyi 4.1 olarak belirlenmiştir. Canlı Newcastle aşısı ile aşılama işleminden sonra; kontrol grubuna ait kan serumu örneklerinde ölçülen antikor değerlerinin 1. hafta sonunda %34, 2. hafta sonunda %119 ve 4. hafta sonunda da %239 oranında artarak ortalama 9.8 boyutuna çıktığı anlaşılmıştır.

Deneme gruplarında aşılama; ağızdan sağaltıcı ve koruyucu dozlarda antibakteriyel ilaç uygulanmasından sonra haftalık aralıklarla alınan kan serumu örneklerinde saptanan antikor değerlerindeki artışlar maternal antikor değerleriyle karşılaştırılmıştır. Buna göre ağızdan sağaltıcı dozda ftuorokinolon türevi antibakteriyel ilaç verilen deneme grubunda (II. grup) antikor değerlerinin 1. hafta sonunda %31, 2. hafta sonunda %107 ve 4. hafta sonunda da %141'lik artışlarla 9.9 değerine ulaştığı anlaşılmıştır. Buna karşın sağaltıcı

dozda sülfonamid türevi + trimetoprim esasına dayanan ilaç verilen deneme grubunda (III. grup) ölçülen antikor düzeylerinin 1. hafta sonunda %31, 2. ve 4. haftalar sonunda %85 artış göstererek 7.6 düzeyinde kaldığı, yem içerisinde anabolik dozlarda sürekli virjinyamisin verilen deneme grubunda (IV. gruba)'da 4. hafta sonunda %85'lik artışla 7.6 boyutunda kaldığı dikkati çekmiştir. Sergilenen duruma göre; aşılama işleminden bir ay sonra fluorokinolon türevi ilaç verilen deneme grubunda yer alan hayvanların kan serumu antikor düzeylerindeki artışın kontrol grubundan ortalama %2 oranında daha fazla gerçekleşmesine karşın diğer gruplardaki artışın kontrol grubundan %22.4 oranında daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır.

Tablo 1. Serumların \log_2 'ye göre ortalama HI titreleri alt ve üst değerleri yansıtan veriler ($p<0.001$).

Table 1. Maximum and minimum average values of serum HI titers according to \log_2 ($p<0.001$).

Hayvanların yaşı	I. grup	II. grup	III. grup	IV. grup
19. gün*	4.1±0.9 (4-5)	4.1±0.1 (4-5)	4.1±0.11 (4-5)	4.1±0.08 (4-5)
26. gün	5.5±1.84 (4-10)	5.4±1.5 (4-9)	7.1±1.52 (4-10)	6.7±1.49 (4-9)
33. gün	9.0±0.47 (8-10)	8.5±0.53 (8-9)	7.6±0.52 (7-8)	7.4±0.52 (7-8)
47. gün	9.8±1.14 (8-12)	9.9±0.88 (9-12)	7.6±0.97 (6-9)	7.6±1.26 (6-10)

* Aşılama öncesi maternal antikor düzeyini belirlemek amacıyla alınan kan serum örnekleri.

Aşılama işleminden 24 saat sonra II. ve III. grupta yer alan deneme hayvanlarına su içerisinde ve 3 gün süreyle sırasıyla sağaltıcı dozlarda fluorokinolon türevi ve sülfonamid türevi+trimetoprim kombinasyonu esasına dayanan ilaç çeşitleri verilmiştir. İlaçlama sürecinde günlük aralıklarla her gruptan belli sayıda hayvandan alınan kan serumu örneklerinde gerçekleştirilen analizler sonucunda II. grupta yer alan hayvanlarda ortalama $0.29\pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ düzeyinde fluorokinolon türevi ve III. grupta bulunan piliçlerde de ortalama $3.11\pm 0.47 \mu\text{g/ml}$ derişimlerinde sülfonamid türevi varlığı saptanmıştır. Böylece denemeye alınan hayvanlarda her bir ilaç için öngörülen kan değeri düzeylerinde yeterince biyoyararlanım etkinliğinin gerçekleştiği doğrulanmıştır.

Denemelerin 47. gününde bütün gruplarda yer alan piliçlerin canlı ağırlıkları belirlendikten sonra her gruptan 10 adet hayvan kesilerek B. fabricius ve timusları çıkarıldı. Her bir B. fabricius ve timus örneği ayrı ayrı tartılarak ağırlıkları saptandı. Böylece bireysel ağırlık verileri esas alınmak suretiyle bütün gruplarda yer alan piliçler için ortalama sınır ve değerlerdeki canlı ağırlık ile B. fabricius ve timus bezi için aynı nitelikli ağırlık değerleri belirlendi (Tablo 2).

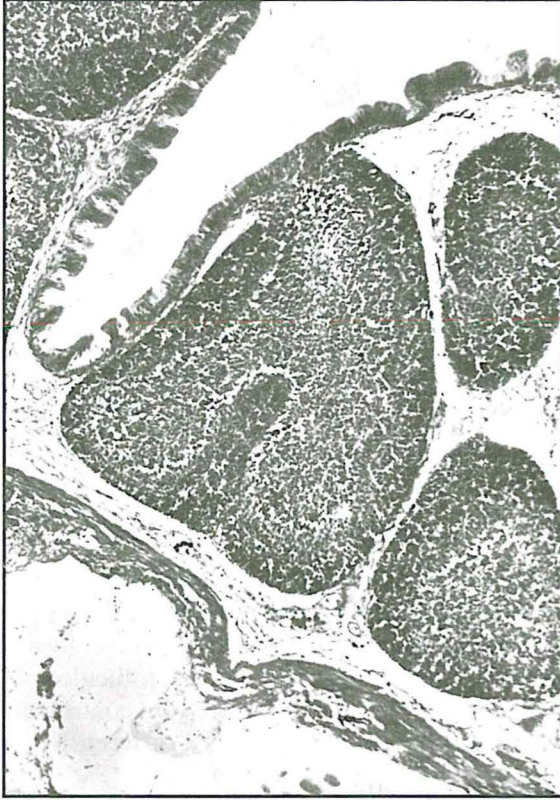
Canlı ağırlık, B. fabricius ve timus ağırlıklarına ilişkin olarak Tablo 2’de sergilenen değerlerin deneme gruplarına göre karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi sonucunda; kontrol grubu ile ağızdan sağaltıcı dozlarda fluorokinolon türevi antibakteriyel ilaç ve sülfonamid türevi+trimetoprim kombinasyonu verilen gruplarda yer alan piliçlerin ortalama canlı ağırlıkları arasında belirgin bir ayırım görülmezken, yem içerisinde ve anabolik dozlarda virjinyamisin verilen deneme grubunda ortalama %7.2 oranında canlı ağırlık artışı olduğu anlaşılmıştır. Öte yandan ağızdan antibakteriyel ilaç çeşitleri verilen bütün deneme grupları için hesaplanan ortalama B. fabricius ağırlığının kontrol grubundan %23 oranında düşük olmasına karşın, timus bezi ağırlıklarının kontrol grubuna göre II. grupta %71, III. grupta %60 ve IV. grupta da %48 oranında daha ağır olduğu dikkate çekmiştir.

Tablo 2. 47. gün kesilen hayvanların canlı ağırlıkları, B. fabricius ve timusun ağırlıkları, alt ve üst değerleri yansıtan veriler.

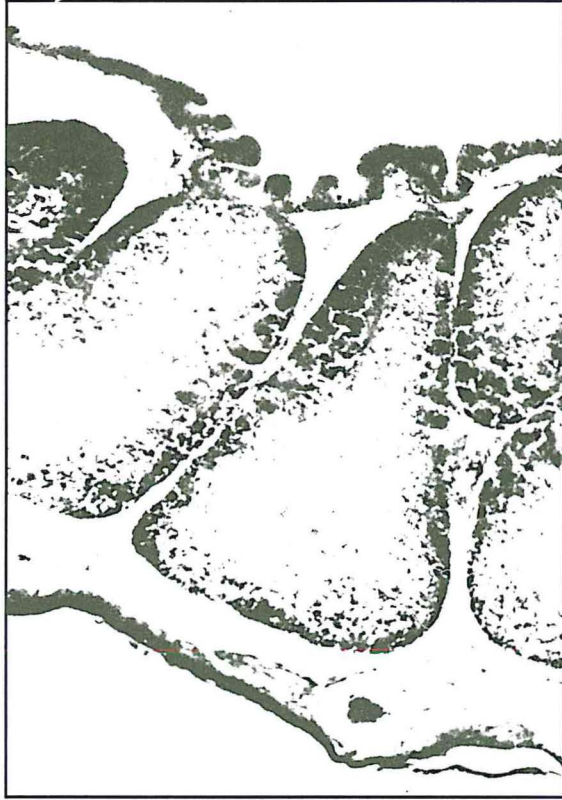
Table 2. Live weights, weight of b. of fabricius and timus of the animals slaughtered on 47th day.

Grup	Canlı Ağırlık (Kg)	B. fabricius (gr)	Timus (gr)
I	1.385±0.128 (1.230-1.610)	4.02±1.03 (2.3-5.24)	2.6±0.93 (1.03-4.20)
II	1.382±0.137 (1.210-1.640)	2.82±0.69 (1.86-3.86)	4.47±1.59 (1.99-6.17)
III	1.384±0.135 (1.100-1.560)	3.16±0.98 (1.41+4.38)	4.12±1.14 (2.84-6.1)
IV	1.485±0.169 (1.230-1.780)	3.1±0.76 (1.9-4.41)	3.87±1.12 (2.17-5.74)

Deneme gruplarından ayrılan 10'ar adet hayvanın kesilmesinden sonra çıkartılan B fabricius ve timusun korteks ve medullalarında subjektif skorlama sistemi ile belirlenen ortalama lenfosit yoğunlukları Tablo 3'te verilmiştir. Aynı tabloda yer alan verilerin karşılaştırılması sonucunda, en yüksek lenfosit yoğunluğuna I. grupta rastlandı (Şekil 1). Deney gruplarındaki lenfosit yoğunluğunun kontrol grubuna göre daha zayıf olduğu gözlemlendi. Deney grupları arasında da en zayıf lenfosit yoğunluğu IV. grupta saptandı (Şekil 2).



Şekil 1. Kontrol grubuna ait B. Fabricius. Triple x 100.
Figure 1. B. of fabricius of control groups. Triple x 100.



Şekil 2. IV. gruba ait Bursa Fabricius. Triple x 100.
Figure 2. B. of fabricius obtained from IV. group. Triple x 100.

Tablo 3. Kontrol ve deneme gruplarına ait B. fabricius lenf follikülleri ile timus'un korteks ve medullalarındaki lenfosit yoğunluğunu gösteren değerler 1 (iyi) - 4 (zayıf) arasında subjektif skorlama sistemine göre.

Table 3. Lymphocyt concentration in lymph follicules of b. of fabricius and in cortex and medulla of thymus obtained from control and experimental groups. According to subjective scoring system between 1 (good) and 4 (weak).

Grup	B. fabricius		Timus	
	Korteks	Medulla	Korteks	Medulla
I	1.20±0.25	1.60±0.39	1.40±0.21	1.80—0.25
II	2.10*±0.39	2.40*±0.39	1.90*±0.39	2.70*±0.42
III	2.20*±0.42	2.40*±0.61	1.70**±0.25	2.10*±0.21
IV	2.50*±0.33	2.60*±0.21	2.00*±0.33	2.70*±0.53

* p<0.001

** p<0.05

TARTIŞMA ve SONUÇ

Enfeksiyon hastalıklarının varlığında antibakteriyel ilaçların etkisi anlam kazanabilmektedir. Keza, konakçı immün sisteminin normal ve yeterli ölçülerde çalışması durumunda antibakteriyel ilaçların sağaltıcı etkileri de optimal ölçülerde gelişebilmektedir. Buna karşın immün sistemin çeşitli nedenlerle baskılanması veya yetersizliği hallerinde bazı antibakteriyel ilaçların etkileri ya hiç gelişmemekte ya da yetersiz kalmaktadır. Böyle koşullarda immün sistemi normal şekilde çalışan hastalar için antibakteriyel ilaç seçimi ve sağaltım programlarının geçerli olmasına karşın, aynı sistemin baskılanması veya yetersizliği durumunda belirtilen yaklaşımlar tümüyle değerini yitirebilmektedir. Belirtilen hususlar, sağaltım amacıyla kullanılan antibakteriyel ilaçlar ile konakçı immün sistemi arasında doğrudan bir etkileşimin söz konusu olduğunu ve etkili bir sağaltım yönünden büyük önem taşıyan bu ilişkinin uygulamalarda tümüyle gözardı edildiği gerçeği ortaya çıkmaktadır (11, 13, 17, 19, 20, 22).

Antibakteriyel sağaltım için ilaç çeşitlerinin seçimi ve antibakteriyel etkinliğin gerektiğince değerlendirilebilmesi için konakçı-patojen ajan ilişkisi ile patojenin hücre içi ve hücre dışı ortamlarda nasıl tutunarak, gelişip, çoğalma ve aynı ortamlarda savunma mekanizmalarınca yaratılan öldürücü etki mekanizmalarının çok iyi değerlendirilmesi gerekir. İn vivo koşullarda belli bir patojen ajana karşı etkili olduğu bilinen bir antibakteriyel ilacın tek başına aynı etkiyi meydana getirebilme olasılığı çok zayıftır. Dolayısıyla antibakteriyel etkinin gelişmesi ve hasta vücudunun patojen ajanlardan arınması aşamalarında ilaç çeşidi ile konakçının hücrel immüniteden sorumlu fagositik öldürücü hücreleri arasında çok yönlü etkileşmelerin bulunduğu gerçeği çok sayıdaki araştırma bulgularıyla doğrulanmıştır (10, 14, 17). Belirtilen yöndeki etkileşmelerin başlıca; a) ilacın hücre içi oluşumlarda etkili derişimlere değin geçebilmesini sağlayan farmakokinetik modeli, b) aynı düzeyde ilaç çeşidi ile fagositik hücreler arasında olumlu yönde bir etkileşmenin gerçekleşmesi ve c) antibakteriyel ilacın doğrudan patojen ajanı öldürebilmesi ya da fagositik etkinlikle öldürülmesine yardımcı olması aşamalarını kapsadığı kabul edilmektedir (5, 11, 24).

Antibakteriyel ilaçlar ile immün sistemde görevli hücreler arasında gerçekleşebilen çok yönlü etkileşmeler kaçınılmaz şekilde humoral immüniteye de yansır. Çünkü söz konusu etkileşmenin sinerjik veya baskılayıcı yönde olmasına koşut bir biçimde humoral immüniteye temel oluşturan çeşitli sitokinler, interleukinler ve immunglobülinlerin de sentezi artar veya azalır. Be-

İrtilen durum ise, immün sistemin bütünlüğü ve immün yanıtlar etkin bir biçimde gelişmesi yönünden olduğu kadar, aktif ve pasif immünizasyon temeline dayanan koruyucu sağaltım uygulamalarının başarısı yönünden de belirleyici konuma sahiptir. Belirtilen nedenle özellikle kanatlı sektöründe vazgeçilemez bir yetiştiricilik pratiği halinde kullanılan başlıca antibakteriyel ilaç çeşitlerinin öncelikle kanatlı immün sistemine yönelik etkileri ve sonra da çoğul aşılama yönünden yaratabileceği olumlu veya olumsuz yönlerinin ortaya konulması hem sağaltım seçenekleri ve hem de ekonomik kayıpların önlenmesi yönlerinden büyük önem taşır (5, 14, 17, 18, 20, 21).

Bu çalışma kapsamında belirtilen önemli hususlara açıklık getirilmeye çalışılmıştır. Ancak sektörel ölçekte kullanılan başlıca antibakteriyel ilaçların bileşimi etki mekanizması, farmakokinetik ve farmokodinamik etkileri yönünden oldukça ayırım göstermesi nedeniyle çalışma kapsamı hepsi de ağız yoluyla sağaltıcı, koruyucu ve verim artırıcı amaçla kullanılabilen ve farklı etki mekanizmalarına sahip olan üç farklı antibakteriyel ilaç çeşidiyle sınırlandırılmıştır.

Belirtilen amaçla özellikle et-tipi piliç üretiminde enfeksiyöz bakteriyel hastalıklara karşı sağaltıcı olarak kullanılan geniş antibakteriyel spektrumlu ve bakterisid etkili bir fluorokinolon türevi etken madde ile benzeri özelliklere sahip olan ve bakteriyostatik temelde sinerjistik etkileşme gösteren sülfonamid türevi-trimetoprim kombinasyonu esasına dayanan spesiyalitelere seçilmiştir. Belirtilenlere koşut olarak, aynı çeşitten kanatlı üretiminde koruyucu ve verim artırıcı amaçlarla sürekli olarak düşük derişimlerde yeme katılarak kullanılan, bakteriyostatik etkili virjinyamisin etken maddesini içeren premiks çeşidi de çalışma kapsamına alınmıştır.

Deneyel çalışmalar sonucunda elde edilen ve Tablo 1, 2 ile 3'te sergilenen bulgular kanatlı immün sisteminde ortaya çıkan anlamlı değişiklikler yönünden değerlendirildiğinde; sağaltıcı dozlarda fluorokinolon türevi antibakteriyel ilaç verilen deneme grubunda (II. grup) hem B. fabricius ve hem de timus lenfosit yoğunlukları ile canlı Newcastle aşısına karşı gelişen antikor titresinin kontrol grubuna göre anlamlı boyutlara yakın olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca aynı aşıya karşı oluşan antikor düzeyinin civciv yaşına koşut bir şekilde artış gösterdiği belirlenmiştir. Nitekim, aşılamayı ve ağızdan ilaç uygulanmasını izleyen ilk haftanın sonunda HI titresini %31, 2. haftanın sonunda %107 ve 4. haftanın sonunda da %141'lik değere ulaşmıştır. Belirtilen durum ise, immün sistemin bütünlüğü içerisinde ve beklenen bir biçimde hücresel immünitede gerçekleşen artışın daha büyük boyutlarda humoral immüniteye yansıdığını ortaya koymaktadır.

Yukarıda irdelenen durum ise, sağaltıcı dozlarda ve ağızdan verilen fluoro-kinolon türevi antibakteriyel ilaç ile kanatlı immün sistemi arasında olumlu yönde bir etkileşmenin varlığını vurgulamaktadır. Belirtilen ilişki kapsamında aynı antibakteriyel ilaç çeşidinin kanatlı immün sistemini uyarmak veya sinerjistik yönde etkileşmek suretiyle önce immün sistemde görevli hücre sayısını ve sonra da humoral immüniteye temel oluşturan immünglobulinler ile benzeri proteinlerin sentezini artırdığı sanılmaktadır (16, 17, 22).

Bütün antibakteriyel ilaçların konakçı savunma sistemiyle görevli hücrelerle az veya çok etkileşmeleri söz konusudur. Aynı konuda gerçekleştirilen çok sayıdaki deneysel çalışmalar sonucunda kesin bir görüş birliği sağlanamamakla beraber, bazı antibakteriyel ilaçların hücre içi ortamlarda fagositik etkinliği artırırken bazılarının da azalttığına ilişkin raporlar ve yorumlar bulunmaktadır(5, 7).

Belirtilen etkileri kapsamında olmak üzere, konakçı immün sistemi üzerinde olumlu yönde modülatör etki yapan antibakteriyel ilaçların büyük bir sıklıkla ve öncelikle patojen bakteriler üzerinde çok yönlü bozucu etki yaparak mononükleer ve polimorfonükleer makrofajlar tarafından etkin bir şekilde fagosite edilmelerine ve öldürülmelerine yardımcı olurlar. Böylece, patojen bakterilerde hücre morfolojisini, adeziyon protein sentezini ve R-plazmidler dahil enzim üretimini bozabilen bütün antibakteriyel ilaçlar genellikle fagositik etkinliği artırır. Çünkü açıklanan yöndeki etkileri sayesinde patojen bakterilerin hücre duvarında daha yüksek derişimlerde seçkin etkili opsoninler, komplementler ve antikorlar birikmek suretiyle fagositik etkinliğe daha duyarlı hale gelirler. Bu durumdaki bakteriler konakçı fagositik hücrelerindeki seçkin reseptörler tarafından çabucak tanınarak fagosite edilirler(13, 17).

Hücre içi enfeksiyonların karmaşıklığı ve dinamik doğası ile konakçı-patojen ajan ilişkileri ve antibakteriyel ilaçların hücre dışı ve hücre içi farmakokinetik kalıbı gibi değişkenlerin varlığı nedeniyle antibakteriyel ilaçların konakçı immün sistemiyle etkileşmeleri ve antibakteriyel etkinlikleri konusunda gerçekçi bir değerlendirme yapılması oldukça zordur. Bununla beraber bir antibakteriyel ilacın biyofazik derişimi ile antibakteriyel etkinliği arasında doğrudan bir ilişkinin bulunduğu bilinmektedir(14, 24). Konu bu yönden ele alındığında fluoro-kinolon grubu antibakteriyel ilaçların ayrıcalıklı bir konuma sahip oldukları hususu dikkati çekmektedir. Çünkü lipofilik ve amfoterik özellikli olan bu gruptan ilaçlar gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler ile fagositlerde kolayca birikebilmektedirler. Türev çeşidine göre değişmekle beraber, fluoro-kinolonların fagositik hücrelerdeki derişimi kan serumundaki

değerlerinin 6 katına kadar ulaşabilmektedir. Hatta enrofloksasin ve danofloksasin bileşiklerinde söz konusu birikim 20-30 katına kadar ulaşabilmektedir(5, 7, 18).

Antibakteriyel ilaçların doğrudan hücresel etkileriyle anlamlı immün modülasyona yol açabileceklerine ilişkin bilimsel veriler oldukça sınırlıdır. Ancak özellikle hücre içi yapılar düzeyinde olmak üzere, çeşitli in vivo ortamlarda kemoterapötik etkinliklerine koşut bir biçimde, belli boyutlarda bakteri antijenlerinin serbest bırakılmasına yol açabilen antibakteriyel ilaçların konakçı immün sistemi üzerinde geniş spektrumlu etkiler meydana getirerek hümmoral immünitenin de gelişmesine ve güçlenmesine katkı sağlayabildiklerine inanılmaktadır(5, 17, 18).

Yukarıda özetlenen görüşleri doğrular nitelikte olmak üzere; bir fluorokinolon türevi olan siprofloksasin ile gerçekleştirilen in vivo ve in vitro deneysel çalışmalar sonucunda, aynı ilacın T-lenfositleri uyarmak suretiyle çeşitli sitokinlerin üretimini artırdığı belirlenmiştir. Keza aynı ilacın in vitro sağaltıcı dozlarda monositleri ve/veya makrofajları olumlu yönde etkileyerek interleukin-2 üretimini yükselttiği saptanmıştır(5). Keza, siprofloksasin ile in vitro koşullarda insan nötrofil hücreleri üzerinde gerçekleştirilen diğer bir deneysel çalışmada(25) aynı ilacın kan serumundaki 100 µg/ml'lik derişimlerinde bile makrofajların viabilitesi, fagositozis ve kemotaksis özellikleri üzerinde hiçbir olumsuz etkisi belirlenmemiştir(7, 14, 17).

Buraya değin özetlenen bilimsel değerlendirmeler göz önünde bulunduğunda, bu çalışmada fluorokinolon grubu antibakteriyel ilaç kullanılarak et-tipi piliçler üzerinde gerçekleştirilen deneysel bulgular ile benzeri amaçlı araştırmalara ilişkin veriler arasında yakın bir uyumun bulunduğu anlaşılmaktadır. Belirtilen gerçeklerden hareket edilmek suretiyle; sağaltıcı dozlarda kullanılan fluorokinolon grubu antibakteriyel ilaçların kanatlı immün sistemini de olumlu yönde etkileyerek öncelikle hücresel immünite ile sinerjistik yönde etkileştiği ve buna bağlı olarak da hümmoral immünitenin gelişmesine yardımcı olduğu yorumuna varılmıştır.

Deneysel çalışma bulgularının sergilendiği Tablo 1, 2 ve 3'teki verilerin çok yönlü değerlendirilmesi sonucunda; sağaltıcı dozlarda sülfonamid grubu+trimetoprim kombinasyonu ile anabolik dozlarda ve sürekli virjinyamisin verilen deneme gruplarından elde edilen bulgular; söz konusu antibakteriyel ilaçların kanatlı immün sistemini olumsuz yönde etkilediğini yansıtmaktadır. Şöyle ki; belirtilen gruplarda (Grup III ve IV) kontrol grubuna göre canlı ağırlık, B. fabricius ve timus ağırlıkları %48-60 oranları arasında ve aynı yapılardaki lenfosit yoğunlukları da önemli boyutlarda azalmıştır. Buna karşın

aynı gruplarda canlı Newcastle aşısına karşı oluşan antikor titreleri maternal antikor titrelerinden ortalama %85.3 oranında yüksek olmasına karşın, aşılanmış kontrol grubuna ilişkin değerlerden ortalama %22.5 oranında daha düşük bulunmuştur. Üstelik de haftalık aralıklarla yapılan HI testi sonuçları dikkate alındığında aşılamayı izleyen 1. hafta sonunda her iki gruba ait ortalama antikor titrelerinde anlamlı bir artış gerçekleştikten sonra; 2. hafta sonunda ancak %5.5, 3. ve 4. haftalar sonunda da aynı değerlerde hiç bir değişiklik olmamıştır. Oysa aşılanmış kontrol grubu ile fluorokinolon türevi antibakteriyel ilaç verilen deneme grubunda antikor titrelerinin haftalık aralıklarla ve sırasıyla %31-34, %119-107 ve %139-141 oranları arasında arttığı dikkati çekmiştir.

Rakamsal verilere dayalı olarak yukarıda irdelenen deneysel çalışma bulguları; ağızdan sağaltıcı dozda verilen sülfonamid türevi+trimetoprim kombinasyonu ile anabolik dozlarda ve sürekli rasyona katılarak yedirilen virjin-yamisin etkin maddesinin kanatlı immün sisteminde hücresel immüniteye katılan başlıca hücre çeşitlerinin yoğunluğunda azalmaya yol açmakta ve humoral immünitenin gelişmesine yönelik açıkça baskılayıcı etki oluşturduklarını sergilemektedir. Henüz araştırılmaya ve açıklanmaya muhtaç yönlerinin bulunduğu inandığımız bu durumun var olan bilimsel verilere dayalı olarak irdelenmesinde yarar görülmüştür.

Kloramfenikol, tetrasiklinler ve sülfonamidler ile sülfonamid türevi+trimetoprim kombinasyonu esasına dayanan kombinasyonlar gibi geniş spektrumlu ve bakteriyostatik etkili ilaçların genellikle immünotoksisite olarak nitelendirilebilen olumsuz etkilere yol açabilecekleri anlaşılmıştır. Çünkü belirtilen çeşitten ilaçlar antibakteriyel etkilerini bakteri hücresinde protein sentezini inhibe etmek suretiyle gösterirler. Söz konusu etkileri kapsamında özellikle lenfositler gibi gelişmiş canlı hücrelerinde belli ölçülerde gerçekleşir. Dolayısıyla aynı yöndeki etkilerinden özellikle immüoglobulinlerin sentezi olumsuz yönde etkilenebilir. Keza, immün sistem kapsamında komplemant sistemi ile kemotaksis olayı da bozulabilir(2, 17, 21).

Protein sentezini inhibe etmek suretiyle etkileyen bakteriyostatik ilaçların konakçı immün sistemi üzerinde de benzeri bir etki oluşturmaları aynı zamanda kendi antibakteriyel etkilerinin bir ölçüde azalması anlamına gelir. Aynı zamanda belirtilen çeşitten etkileşmelerin varlığında dirençli bakteri suşları da daha hızlı bir şekilde ortaya çıkarak yayılabilir. Keza belirtilen durum, in vitro testlerle hastalık etkenine özgü en etkili antibakteriyel ilaç çeşidinin seçilebilmesine karşın, gerektiğinde başarılı bir sağaltımın yapılabilmesi veya bazı enfeksiyonların gerektiğinden fazla uzun sürmesinin nedenlerini açıklar(5, 17, 24).

Benzeri amaçla gerçekleştirilen bir çalışmada(4) tetanoza karşı aşılama programının başlangıcında 4 gün süreyle ağızdan sülfametoksazol+trimetoprim (400+80 mg) kombinasyonu ile sağaltılan gönüllü insanlarda tetanoz toksinin rapel dozuna karşı ikincil antikor yanıtının belirgin biçimde baskılandığı saptanmıştır. Aynı çalışmada ilaç kombinasyonu ile şekillenen baskılanma olgusunun aynı kombinasyonu oluşturan her bir antibakteriyel ilacın ayrı ayrı oluşturdukları baskılayıcı etkiden daha yüksek boyutlarda olduğu ortaya çıkmıştır.

Dofwang ve ark. (14) inca et-tipi civcivler üzerinde gerçekleştirilen bir araştırmada sırasıyla 50.4 ve 50 mg/kg dozlarında yeme katılarak verilen penisilin, linkomisin ve oksitetrasiklinin kırmızı kan hücrelerine karşı gelişen antikor düzeyleri incelenmiştir. Antibiyotik katkılı yemlerle beslenen hayvanlar 28. günde kesilerek B. fabricius ve dalakları çıkarılmıştır. Ağırlık esasına göre yapılan karşılaştırmalarda tetrasiklin verilen hayvanların B. fabriciusunda %20 oranında ağırlık artışı ve dalağında da düşük düzeylerde ağırlık kaybı belirlenirken, diğer ilaçlarla beslenen grupların hepsinde de ağırlık artışı saptanmıştır. Ayrıca 28. günde ölçülen kan serumu titrelerinin kontrol gruplarına göre ılımlı derecede azaldığı anlaşılmıştır.

Nicoletti ve ark. (21), *Brucella abortus* suş 19 ile aşılannmış danalarda 350 mg/kg derişiminde ve subterapötik doz oluşturacak şekilde sürekli yeme katılarak yedirilen klortetrasiklinin immün sistem üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Aynı danalardan haftalık aralıklarla alınan kan örneklerinde ölçülen toplam immünglobulin titrelerinin 4. haftaya kadar değişmemesine karşın, 5. ve 6. haftalarda belirgin şekilde azaldığı ve 10. haftada ise kontrol grubuna ait değerlerle aynı boyuta ulaştığı belirlenmiştir. Buna karşın Back ve Norberg (6) tarafından in vitro koşullarda gerçekleştirilen deneysel bir çalışmada; sağaltım dozunda kullanılan doksisisiklin'in polimorf nükleer leukositlerde kemokinesis ve kemotaksis etkinliği üzerinde belirgin bir baskılanmanın olmadığı belirlenmiştir. Oysa, in vivo koşullarda ve normal sağaltım dozlarında kullanılan tetrasiklinlerin polimorf nükleer leukositlerin kemotaksisini deprese ettiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır(5, 17).

Buraya değin özetlenen araştırma verileri ve ortaya çıkan ortak sonuçlar göz önüne alındığında; genellikle geniş spektrumlu ve bakteriyostatik etkili antibakteriyel ilaçların insan ve diğer deneme hayvanlarının immün sistemleri üzerindeki etkilerini yansıtan veriler ile bu çalışmayla sağlanan bulgular arasında dikkati çekici bir yakınlığın bulunduğu hususu kolaylıkla değerlendirilebilir. Belirtilen ilişki ve bilimsel gerçekler esas alınmak suretiyle de; bu çalışmada sağaltıcı dozda ağızdan kullanılan güçlendirilmiş sülfonamid kom-

binasyonu ile anabolik dozda ve sürekli yeme katılarak yedirilen virjinyamisin etken maddesinin kanatlı immün sisteminde hücresele immüniteye katılan başlıca hücre çeşitlerinin sayısında önemli ölçüde azalmaya yol açarak humoral immüniteyi baskılayıcı yönde etkileşim gösterdikleri gerçeği ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmayla sağlanan bulgulardan hareket edilerek vurgulanması gerekli olan önemli bir husus da deneysel çalışmalarda kullanılan antibakteriyel ilaç çeşitleriyle aşılmalarda ortaya çıkabilecek etkileşme olasılığıdır. Çünkü, fluorokinolon türevi antibakteriyel ilaç verilen deneme grubunda yer alan piliçlerde canlı Newcastle aşısına karşı oluşan antikor titrelerinin kontrol değerlerinden yüksek bulunmuş olmasına karşın, sağaltıcı dozda güçlendirilmiş sülfonamid kombinasyonu ile anabolik dozlarda virjinyamisin verilen gruplara ait aynı titrelerin daha düşük düzeylerde kaldığı anlaşılmıştır. Belirtilen durum ise, özellikle et-tipi piliçlerde vazgeçilmez bir uygulama niteliğinde olan aşılama programları kapsamında sağaltıcı, koruyucu ve verim artırıcı amaçlarla fluorokinolon grubu ilaçların seçilmesi durumunda daha güçlü ve uzun süreli bir immünizasyonun sağlanabilmesine yardımcı olmalarına karşın, geniş spektrumlu ve bakteriyostatik etkili ilaçlardan birinin kullanılması halinde tersi bir durumun söz konusu olabileceğini ortaya koymaktadır. Belirtilen etkileşme olasılıkları gerektiğinde dikkate alınmaksızın böyle ilaçların yaygın bir yetiştiricilik pratiği halinde ve endüstriyel ölçekte sürekli kullanıldıkları gerçeği göz önüne alındığında, belirtilen durumun beklenilenden daha büyük boyutlarda sakıncalarının bulunabileceği gerçeği kolaylıkla değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

- 1- **Allan WH and Gough RE** (1974). A standart haemagglutination inhibition test for Newcastle disease. (1) A comparison of macro and micro methods. *Vet Rec*, 95, 120- 123
- 2- **Anderson R** (1985). The effects of antibiotics and drug associations including antibiotics on immunodefence system. In: Newman, W. Useful and harmful interaction of antibiotics. Boca Raton, Florida, CRC Press.
- 3- **Arda M** (1976) Hollanda'da Newcastle hastalığı üzerinde çalışmalar ve HI testinin yeni yöntemine göre değerlendirilmesi. *Vet Hek Derg*, 46, 19-28.
- 4- **Aruillommi H Vouri M and Salmi A** (1976). Sulfamethoxazole-trimetoprim: Effect on antibody response in man. *Chemothera*. 22, 37- 42.
- 5- **Aucoin DP** (1996). Intracellular- Intraphagocytic dynamics of fluoroquinolone antibiotics: A comparative review. *Supl Compen Contin Educ Pract Vet*, 18, 9- 13
- 6- **Back O and Norberg B** (1984) The effect of a therapeutic doxycycline concentration on polymorphonuclear leucocyte migration in vitro. *Scand J Infect Dis*, 16, 369- 372.
- 7- **Bailly S Michile F, et bougerot- Pocardalo MA** (1990). Effect des quinolones sur la production de TNF par les monocytes humains. *Path Biol*, 38, 267-271.
- 8- **Barry AL and Fuchs PC** (1993). Selection of a fluoroquinolone class disc for susceptibility tests. *Amer J Med*, 94 (Suppl. 3 A), 17S- 22S.
- 9- **Blalock TL, Thaxton JP and Garlich JD** (1984). Humoral immunity in chicks experiencing marginal vitamin B-6 deficiency. *J Nutr*, 114, 312- 322.
- 10- **Bodur S** (1993). Antibiyotiklerin immün sistem üzerine olan etkileri. *ANKEM Derg.*, 7, 161- 163.
- 11- **Bowen J M** (1983). Immunotoxicity of antibiotics. *Clin Pharmacol Note*, 35, 4-5.
- 12- **Böck P** (1989). Romeis mikroskopische technik. 17 Aufl. Urban und Schwarzenberg. München.
- 13- **Burgaleta C and Moreno T** (1987). Effect of β - lactams and aminoglycosides on human polymorphonuclear leucocytes. *J Antimicrob Chemother*, 20 529- 535.

14- Dofwang II, Cook ME and Sunde ML (1987). Interaction of dietary antibiotic supplementation and stocking density on broiler chick performance and immun response. Br Poult Sci, 28, 47- 55.

15- Düzgüneş O, Kesici T ve Gürbüz F (1993). İstatistik Metodları, II. Baskı, AÜZF Yayınları, Yayın No: 1291. Ders Kitabı No: 861, A Ü Basımevi, Ankara.

16- Ellerbroek L (1991). Zum mikrobiologischen Nachweis der chinolon carbonsaeurederivate Enrofloxacin, Ciprofloxacin und Flumequin. Fleischwirtsch, 71 187-189.

17- Gemmell CG (1993). Antibiotics and neutrophil function potential immunomodulating activities. J Antimikrob Chemother. 31 (Supp. B): 23-33.

18- Gismondo MR, Chisari G and Lo Bue AM (1991). Effect of ampicillin and sulbactam/ampicillin on the immune system. J Int Med Res 19 (Suppl 1), 24A- 28A.

19- Kılıçturgay K (1993) İmmun modulator olarak antibiyotikler. AN-KEM Derg, 7, 157-160.

20- Lagrange PH (1990). Mecanismes physikopathologiques de l'infection bacterienne et antibiotiques path Biol, 38, 239- 241.

21- Nicoletti P, Mason RM and Tehrani J (1987). Antibodies in calves on feed supplemented with chlortetracycline after vaccination with Brucella abortus strain 19. JAVMA, 190, 1002- 1003.

22- Roche Y, Fay M and Gonhgerot M (1988) Enhancement of interleukin- 2 production by quinolone- treated human mononuclear leucocytes. Int J Immunopharmac 10, 161- 167.

23- Sunshine I (1975). Methodology for analytical toxicology. Vol 1. Printed in the United States.

24- Şanlı Y ve Kaya S (1994). Veteriner İlaç Rehberi ve Uygulamalı Bilgiler El Kitabı, Medisan Yayınevi, Yayın No, 16, Ankara.

25- Van Rensburg CE, Joone G and Anderson R (1990). Interactions of the oxygen-dependent antimicrobial system of the human neutrophil with difloxacin, ciprofloxacin, pefloxacin and fleroxocin in the intraphagocytic eradication of J. Aureus J Med Microbiol, 32, 15-17.