

Kanatlı İmmün Sistemi Üzerine Bazı Antibakteriyel İlaçların Etkisi*

Yusuf ŞANLI, Ali BİLGİLİ, Ayhan FİLAZI, Ender YARSAN
Ankara Üniv. Veteriner Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji A.B. Dalı, Ankara-TÜRKİYE

Reşat AŞTI, Nevin KURTDEDE
Ankara Üniv. Veteriner Fak. Histoloji ve Embriyoloji A.B. Dalı, Ankara-TÜRKİYE

Hakan YARDIMCI
Ankara Üniv. Veteriner Fak. Mikrobiyoloji A. B. Dalı, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 17.06.1998

Özet: Bu çalışmada kanatlı hayvan sektöründe sağaltıcı ve verim artırıcı amaçlarla fazlaca kullanılan bazı antibakteriyel ilaçların kanatlı immün sistemi üzerindeki etkileri incelendi. Çalışmada 150 adet Ross PM-3 ırkı günlük etlik civciv kullanıldı. Antibakteriyel ilaç çeşitleri olarak da sağaltıcı amaçlarla içme suyu içerisinde uygulanabilen oksitetrasiklin ve amoksisilin spesiyalitetleri ile verim artırıcı ve koruyucu derişimlerde sürekli yemlere katılarak verilebilen çinko basitrasin ve salinomisin ön karışımları seçilmiştir.

Deneme hayvanları yaşamlarının ilk 21 gününde antibakteriyel ve antikoksidial ilaçlardan arındırılmış başlatma yemi ve daha sonraki süreçte de piliç geliştirme yemi ile adlibitum olarak beslenmiştir. Yaşamlarının ilk 19. gününde bütün civcivlerden kan örnekleri alınarak Newcastle virüsüne karşı maternal antikor titrelere belirlenmiştir. Deneysel çalışma seçeneklerine göre 30 hayvanlık 5 deneme grubuna ayrılan civcivlerde 19. günde su içerisinde canlı Newcastle aşısı uygulanmıştır. Gruplardan birisi kontrol için ayrılırken, II. ve III. gruplara su içerisinde ve sağaltıcı dozlarda 3 gün süreyle sırasıyla oksitetrasiklin ve amoksisilin, IV. ve V. gruplara da sürekli olarak yem içerisinde sırasıyla çinko basitrasin ve salinomisin verilmiştir. İlaç uygulamasını izleyen 3 gün boyunca II. ve III. gruplardan kan örnekleri alınarak antibakteriyel ilaç yoğunluğu saptanmıştır; 7., 14., ve 28. günlerde Newcastle'a karşı bireysel antikor titrelere ölçülmüştür. Aşılama işleminden 28 gün sonra bütün gruplardan 10'ar adet hayvan kesilerek Bursa fabricius (BF) ve timüslerinde (T) lenfosit derişimleri belirlenmiştir.

Deneysel bulgular kapsamında olmak üzere; 19 günlük civcivlerde Newcastle'a karşı ortalama maternal antikor titresi 4 olarak belirlenmiştir. Canlı Newcastle aşısı ile aşılama işleminden 4. hafta sonra kontrol grubunda aynı antikor düzeyininin 7.7'ye yükselmesine karşın, II., III., IV. ve V. gruplarda sırasıyla 5.7, 5.8, 6.1 ve 5.6 değerlerinde kaldığı ortaya çıkmıştır.

Denemelerin 47. gününde bütün piliçler ayrı ayrı tartılarak deneme gruplarının ortalama canlı ağırlıkları hesaplanmıştır. Böylece kontrol grubuna göre sağaltıcı, koruyucu ve anabolik dozlarda antibakteriyel ilaç verilen bütün deneme gruplarında % 8.5 ile % 19.46 oranları arasında canlı ağırlık artışı olduğu saptanmıştır. Aynı süre sonunda kesilen piliçlerden sağlanan B. fabricius ve timüs örnekleri için hesaplanan ortalama ağırlıklarda kontrol grubuna göre oksitetrasiklin, amoksisilin ve çinko basitrasin verilen gruplarda (BF/T) sırasıyla % 6.7/18, %4.4/21 ve % 17/22 oranlarında artış ve salinomisin uygulanan grupta da % 57.2/1.4 oranlarında azalma olduğu ortaya çıkmıştır. Antibakteriyel ilaç verilen bütün deneme gruplarına ait B. fabricius ve timüs örneklerinde belirlenen ortalama lenfosit yoğunluğunun kontrol grubundan anlamlı boyutlarda daha düşük olduğu belirlenmiştir. Lenfosit yoğunluğundaki azalmanın salinomisin verilen grupta en yüksek boyutta olduğu, bunu sırasıyla oksitetrasiklin, amoksisilin ve çinko basitrasin uygulanan grupların izlediği anlaşılmıştır.

Bu çalışma ile sağlanan bulguların güncel bilimsel verilerin ışığında değerlendirilmesi sonucunda; sağaltıcı amaçlarla kullanılan oksitetrasiklin ve amoksisilin ile verim artırıcı olarak kullanılan çinko basitrasin ve salinomisin kanatlı immün sisteminde öncelikle hücresel ve buna bağlı olarak da humoral immüniteyi ileri derecede baskıladığı gerçeği ortaya çıkmıştır. belirtilen olumsuz gelişmeleri nedeniyle, aynı çeşitlerden ilaçların immün sistemi baskılanmış veya yeterince gelişmemiş kanatlılarda verim artırıcı ve koruyucu sağaltım amacıyla kullanılmalarının sakıncalı olabileceği ve aşılamalardan beklenen aktif immünizasyon etkinliğini ciddi boyutlarda baskılayabilecekleri anlaşılmıştır.

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

The Effects of some Antibacterial Drugs on the Immune System of Poultry

Abstract: This study was conducted to determine the effects of some different antibacterial drugs used in the poultry industry for their effects on the immune system of poultry. This experiment was carried on a hundred and fifty Ross PM-3 type, daily broiler chicks. Oxytetracycline and amoxicillin used in treatment of drinking water, and zinc bacitracin and salinomycin capable of being continuously added to feed in anabolic and preservative concentrations were chosen as antibacterial drug samples.

* Bu araştırma TÜBİTAK tarafından VHAG-1226 nolu projeye desteklenmiştir.

In the first 21 days of their lives the broilers were fed with a chick starter feed, that did not contain any antibacterial or anticoccidial agents, later with chick development feed ad libitum. On the 19th day of their lives blood samples were taken from all chicks and maternal antibody titers against Newcastle disease virus were determined. According to the experimental alternatives chicks were divided into five experimental groups of 30 animals and live Newcastle vaccine was applied in drinking water on the 19th day. While one of the groups was left as a control group, oxytetracycline and amoxicillin were given respectively to the 2nd and 3rd groups in drinking water at treatment dose for 3 days, also zinc bacitracin and salinomycin were given to the 4th and 5th groups respectively continuously in the feed. For 3 days after the application of the drug, by taking the blood samples from the 2nd and 3rd groups, the concentration of the antibacterial drugs were determined and at the 7th, 14th and 28th days the antibody titers against Newcastle were determined. Twenty-eight day after vaccination 10 animals were slaughtered from each group to determine the lymphocyte concentration of Bursa fabricius and timus. The results were as follows: The maternal antibody levels developed against Newcastle vaccine were 4.4 in 19 day old chicks, four weeks later, an increase was found in the control group, vaccinated under the same conditions. At the end of the same period of time, Newcastle antibody levels reached approximately 7.7, while the antibody levels stayed at 5.7, 5.8, 6.1 and 5.6 levels and did not show any increase in the 3rd, 4th and 5th groups, respectively. On the 47th day of the experimental period the live weights of all chicks were determined. All experimental groups treated increased liveweight 8.5-19.46 % compared with the control group. The weights of Bursa fabricius (BF) and thymus (T) of slaughtered animals increased (BFT) 6.7/18 %, 4.4/21 % and 17/22 % in chicks treated with oxytetracycline amoxycillin and zinc bacitracin, respectively and were decreased 57.2/1.4 % in chicks treated with salinomycin compared with the control group. The average lymphocyte concentration of BF and T of all groups were determined to be lower than in the control group. The lowest value was observed in the fifth group, effect followed by the second, third and fourth groups.

It is concluded that amoxicillin with a therapeutic effect and zinc bacitracin and salinomycin with an anabolic effect can depress the cellular immunity and according to this can depress the humoral immunity. Therefore the expected effect of immunisation after vaccinations can be reversed.

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

Giriş

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 gelişebileceği anlaşılmıştır. Şöyle ki; özellikle sistemik infeksiyonların sağaltımında kullanılan çeşitleri olmak üzere, antibakteriyel ilaçlardan bazılarının insan ve hayvan immün sistemlerini baskılayıcı, bazılarının etkinleştirici ve kimilerinin de tümüyle etkisiz kaldıkları anlaşılmıştır (1, 2, 3, 4).

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 çevresel etmenlere ve bakteriyel hastalıklara karşı da savunmasız duruma düşme olasılığı artmaktadır. Kaldı ki böyle durumlarda aynı antibakteriyel ilaçlar tümüyle gereksiz şekilde kullanılmış olabilmektedir (5, 6, 7, 8).

Belirtilenlere koşut olarak, tavukçuluk sektöründe yaygın bir uygulama niteliğinde olmak üzere, bir yandan

bütün gelişme aşamalarındaki kanatlılara polivan aşilar uygulanırken, aynı zamanda antibakteriyel ilaç katkılı yemler kesintisiz verilebilmekte ve aynı ilaçlarla koruyucu ve iyileştirici sağaltım uygulamalarına da başvurulabilmektedir. Böyle durumlarda ise çok yönlü aşılama ve koruyucu sağaltım girişimlerinde ön görülen koruyucu etkinlik uygulamalarıyla özellikle kanatlılarda aşılama ve koruyucu sağaltım uygulamalarından beklenen güvence de ortadan kalkabilir (4, 9, 10, 11).

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 bağımsızlık kazanma durumu üzerine etkilerinin olup olmadığı hususları ortaya konmaya çalışılmıştır.

Materyal ve Metot

Materyal

Çalışmada yumurtadan yeni çıkmış ve henüz yem verilmemiş Ross PM-3 ırkı toplam 150 adet et-tipi civciv

kullanılmıştır. Sağaltıcı olarak ağız yoluyla kullanılmak üzere amoksisilin ve oksitetrasiklin esasına dayanan birer spesiyalite çeşidi ile verim artırıcı ve anabolizan amaçlarla kullanılmak üzere, çinko basitrasin ve salinomisin esasına dayanan birer premiks spesiyalitesi seçilmiştir. Denemeye alınan civcivlerde immün sisteme yönelik hümorale ve hücresele etkinliğin uyarılması amacıyla canlı Newcastle aşısı ile antibakteriyel kalıntı analizleri için mutant hale getirilmiş olan *Bacillus subtilis* ATCC 6633 suşu kullanılmıştır. Deneysel çalışmalar aşamasında civcivlerin beslenmesi için her çeşit antibakteriyel ilaç varlığından arındırılmış ve dengeli rasyon esasına dayanan %21.99 oranında ham protein ve 3191 kcal/kg metabolik enerji içeren geliştirme yemi hazırlanmıştır. Besi yeri olarak mikrobiyolojik disk difüzyon yönteminde kullanılmaya özgü selektif nitelikli Mueller-Hinton agar, Base agar ve Seed agar seçilmiştir.

Metot

Deneme hayvanlarının seçimi ve hazırlanması: Hayvanlar önceden hazırlanmış ve dezenfekte edilmiş deneme kümesine alınarak gerekli sağlık kontrolleri yapıldıktan sonra denemelere hazır hale getirilmiştir. Deneysel çalışma seçeneklerine geçilene değin deneme hayvanları antibakteriyel ve antikoksidial ilaçlardan arındırılmış dengeli rasyonlarla ad libitum olarak beslenmiştir. Bu amaçla hayvanlara yaşamlarının ilk 21 gününde başlatma yemi ve daha sonraki süreçte de piliç geliştirme yemi verilmiştir. Deneme hayvanlarının kümesine alınmasını izleyen 19. günde bütün hayvanların kan örnekleri alınarak Newcastle'a karşı maternal antikor titreleri saptanmıştır.

Deneme gruplarının oluşturulması ve çalışma seçenekleri:

1. Maternal antikor seviyesini belirlemek için kan alındıktan sonra piliçler 30 hayvanlık 5 gruba bölünmüş ve bütün gruplara içme suyuyla canlı Newcastle aşısı uygulanmıştır. Ertesi gün su içerisinde ve 3 gün boyunca II. gruba 27.5 mg/L oksitetrasiklin ve III. gruba 1 g/L amoksisilin verilmiştir. IV. ve V. gruba ise yem içerisinde ve sürekli olarak sırasıyla 50 ppm çinko basitrasin ve 60 ppm salinomisin yedirilmiştir. I. grup ise kontrol grubu olarak ayrılmıştır.

2. Aşılamaı izleyen 7., 14. ve 28. günlerde hayvanlardan kan örnekleri alınarak, her bir örnekte Newcastle'a karşı antikor titreleri saptanmıştır. Ayrıca ilaçlamayı takip eden 3 gün boyunca da II. ve III. gruplardan alınan kan örneklerinde oksitetrasiklin ve amoksisilin yoğunluğu ölçülmüştür.

3. Aşılama işleminden 28 gün sonra bütün gruplardan 10'ar adet hayvan kesilerek B. fabricius ve timuslarında lenfosit derişimleri belirlenmiştir. Ayrıca aynı bezlerin fizyolojik durumları ile ağırlıkları da saptanmıştır.

Hemaglutinasyon inhibisyon (HI) testi: Deneme hayvanlarının kan serumu örneklerine Newcastle virüsünün antikor titresi Allan (12) ve Arda'nın (13) bildirdikleri hemaglutinasyon inhibisyon yöntemi uyarınca ölçülmüştür. Antibakteriyel ilaç uygulamasından sonraki 28. günde kesilen piliçlerden alınan B.fabricius ve timus örneklerinde lenfosit yoğunluğunun sayımı işleme Crosmon'un triple boyası ile boyandıktan (14) sonra, subjektif skorlama sistemine (15) göre gerçekleştirilmiştir. Deneme hayvanlarından alınan kan örneklerinden ayrılan serum kısmında oksitetrasiklin düzeyleri Oka ve Keiichi (16), amoksisilin düzeyleri ise Galesloot ve Hassing (17) tarafından önerilen mikrobiyolojik disk difüzyon yöntemleriyle belirlenmiştir.

İstatistik analizler: Lenfosit yoğunluğunu gösteren değerler nonparametrik olduğundan gruplar arasındaki farklılıklar Krushal-Wallis yöntemine (18) göre belirlenmiştir. Diğerleri için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulanmıştır. Grup ortalamaları, standart sapmaları, en alt ve üst değerlerinin hesaplanması, Krushal-Wallis ve varyans analizi ile farklı olan gruplarda hangi grubun diğerlerinden ayrıml gösterdiğini tespit etmek için yapılan Duncan testi SPSS Release 6.0 bilgisayar programı ile belirlenmiştir (19).

Bulgular

Çalışmada farklı deneme gruplarında kullanılan bütün hayvanlardan alınan kan serumu örneklerinde newcastle virüsüne karşı maternal antikor ile aşılama sonucu oluşan aynı nitelikli antikor düzeyleri, HI testi ile saptanmıştır. Elde edilen bireysel test sonuçlarının log₂'ye göre değerlendirilmesiyle bulunan ortalama ve sınır değerleri topluca Tablo 1'de verilmiştir.

Amoksisilin ve oksitetrasiklin verilen II. ve III. grupta ilaçların terapötik plazma yoğunluklarına ulaşım ulaşmadığını belirlemek amacıyla ilaç verilmesini takiben 12., 36., 60. ve 84. saatlerde alınan kan örneklerinde ölçülen antibakteriyel ilaç yoğunluğu Tablo 2'de verilmiştir.

Buna göre su içerisinde ve sağaltıcı dozlarda üç gün boyunca verilen oksitetrasiklin ve amoksisilin 12. saatten itibaren terapötik plazma yoğunluklarına ulaştığı ve su içerisinde antibakteriyel ilaç uygulanan 3 gün boyunca aynı düzeyin korunduğu görülmüştür. Böylece denemeye alınan hayvanlarda her bir ilaç için öngörülen kan değeri

Hayvanların yaşı	I. grup ¹	II. grup ²	III. grup ³	VI. grup ⁴	V. grup ⁵
19. gün*	4.4±0.4 (4-5)	4.4±0.7 (4-6)	4.4±0.6 (4-6)	4.4±0.5 (4-5)	4.4±0.6 (4-5)
26. gün	5.5±1.27 (5-9)	5.2±0.42 (5-6)	5.4±0.84 (4-6)	5.3±0.67 (5-7)	5.1±0.57 (4-6)
33. gün	7.2±1.03 (6-9)	5.4±0.84** (4-6)	5.6±0.84** (5-7)	5.8±0.92 (4-7)	5.3±0.95** (4-7)
47. gün	7.7±0.82 (7-9)	5.7±0.82** (5-7)	5.8±0.63** (5-7)	6.1±0.57** (5-7)	5.6±0.97** (5-7)

*Aşılamadan önceki maternal antikor düzeyleri,

**P<0.01; 1: Kontrol grubu, 2: Oksitetrasiklin verilen grup, 3: Amoksisilin verilen grup,

4: Çinko basitrasin verilen grup, 5: Salinomisin verilen grup.

Tablo 1. Serumların Log₂'ye göre ortalama HI titreleri alt ve üst değerleri yansıtan veriler.

Tablo 2. Tavukların serum örneklerinde ölçülen oksitetrasiklin ve amoksisilin yoğunlukları (µg/ml).

Kan alma saati	Oksitetrasiklin	Amoksisilin
12. saat	0.50±0.21	2.1±0.99
36. saat	0.65±0.29	2.4±1.12
60. saat	0.86±0.33	2.9±1.31
84. saat	0.57±0.25	2.2±1.03

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 timüsleri çıkarılmıştır. Her bir B. fabricius ve timus örneği ayrı ayrı tartılarak ağırlıkları saptanmıştır. Böylece bireysel ağırlık verileri esas alınmak suretiyle bütün gruplarda yer alan piliçler için ortalama ve sınır değerlerdeki canlı ağırlık ile B. fabricius ve timüs için aynı nitelikli ağırlık değerleri belirlenmiştir. Elde edilen bulgular Tablo 3'te toplanmıştır.

Kontrol ve deneme gruplarından ayrılan 10'ar adet hayvanın kesilmesinden sonra çıkartılan B. fabricius ve timüsün korteks ve medullalarında subjektif skorlama sistemi ile belirlenen ortalama lenfosit yoğunlukları Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4'te yer alan verilerin kontrol grubuna ilişkin değerlerle karşılaştırılması sonucunda, en yüksek lenfosit yoğunluğuna kontrol grubunda (Şekil 1 ve 2) en düşük lenfosit yoğunluğuna ise salinomisin verilen grupta (Şekil 3 ve 4) rastlanmıştır.

Tartışma

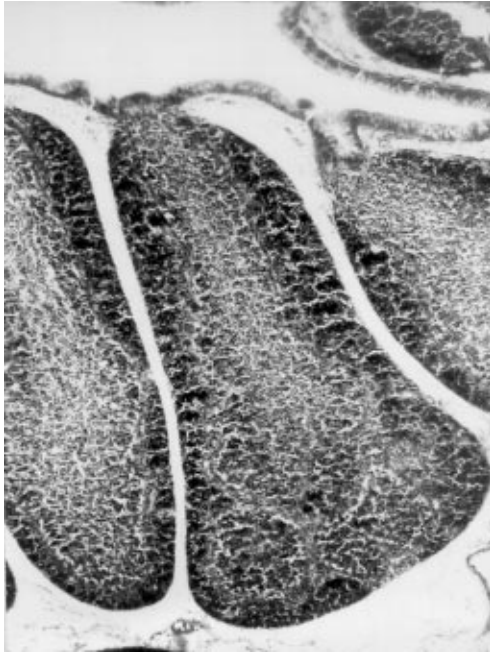
Antibakteriyel ilaçlar ile immün sistemde görevli hücreler arasında gerçekleşebilen çok yönlü etkileşimler immün sistemin bütünlüğü ve immün yanıtların etkin bir

biçimde gelişmesi yönünden olduğu kadar, aktif ve pasif immünizasyon temeline dayanan koruyucu sağaltım uygulamalarının başarısı yönünden de belirleyici konuma sahiptir. Bu nedenle özellikle kanatlı sektörde vazgeçilmez 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 (3, 6, 10, 11, 20, 21, 22).

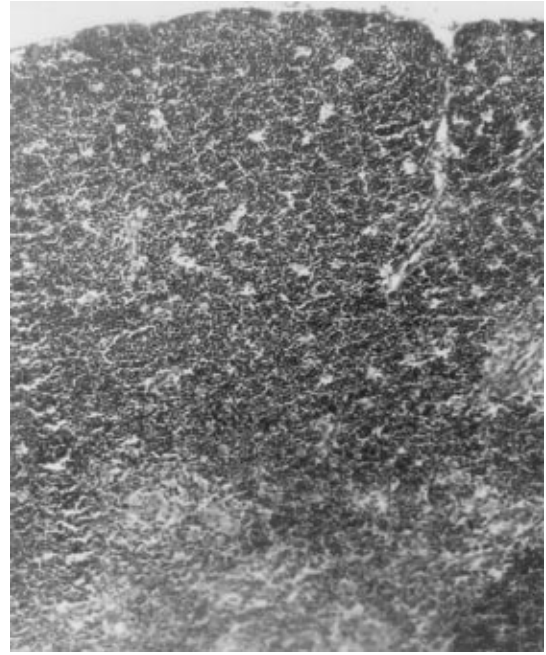
Sektörel ölçekte kullanılan başlıca antibakteriyel ilaçların bileşimi, etki mekanizması, farmakokinetik ve farmakodinamik etkileri oldukça ayırım göstermektedir. O nedenle bu çalışma hepsi de ağız yoluyla sağaltıcı, koruyucu ve verim artırıcı amaçla kullanılabilen ve farklı etki mekanizmalarına sahip olan dört farklı antibakteriyel ilaç çeşidiyle sınırlandırılmıştır.

Belirtilen amaçla özellikle et-tipi piliç üretiminde enfeksiyöz bakteriyel hastalıklara karşı sağaltıcı olarak fazlaca kullanılan geniş antibakteriyel spektrumlu ve bakterisid etkili bir penisilin türevi olan amoksisilin ile benzeri özelliklere sahip olan ve bakteriyostatik etki gösteren tetrasiklin türevi oksitetrasiklin esasına dayanan spesyaliteler seçilmiştir. Belirtilenlere koşut olarak, aynı çeşitten kanatlı üretiminde koruyucu ve verim artırıcı amaçlarla sürekli olarak düşük derişimlerde yeme katılarak kullanılan salinomisin ve çinko basitrasin etken maddesini içeren premiks çeşitleri de çalışma kapsamına alınmıştır.

Deneyisel çalışmalar sonucunda elde edilen ve Tablo 1, 3 ile 4'de sergilenen bulgular kanatlı immün sisteminde ortaya çıkan anlamlı değişiklikler yönünden değerlendirildiğinde; sağaltıcı dozlarda oksitetrasiklin ve amoksisilin ile anabolik dozlarda ve sürekli olarak çinko basitrasin ve salinomisin verilen deneme gruplarından elde



Şekil 1. Kontrol grubunda ait Bursa fabricius. Triple X390.



Şekil 2. Kontrol grubuna ait timüs. Triple X600.

edilen bulgular söz konusu ilaçların kanatlı immün sistemini olumsuz yönde etkilediğini yansıtmaktadır. Şöyle

ki; amoksisilin, çinko basitrasin ve salinomisin verilen gruplardaki canlı ağırlık artışı kontrol grubuna göre

Grup	Canlı Ağırlık (gr)	Bursa fabricius (gr)	Timüs (gr)
I	1644.0±216.86 (1380-2030)	4.58±1.28 (2.5-6.43)	9.8±1.74 (7.25-13.21)
II	1785.5±155.95 (1570-2050)	4.9±1.42 (3.6-7.5)	11.57±1.77 (9.0-13.7)
III	1934.5±167.64** (1660-2160)	4.78±1.17 (3.25-6.5)	11.94±3.09 (9.2-15.4)
VI	1943.0±134.19** (1785-2190)	5.36±1.56 (3.0-8.25)	12.02±2.6 (8.5-15.9)
V	1964.0±124.03** (1820-2180)	1.95±0.41** (1.08-2.53)	9.66±3.45 (5.0-15.0)

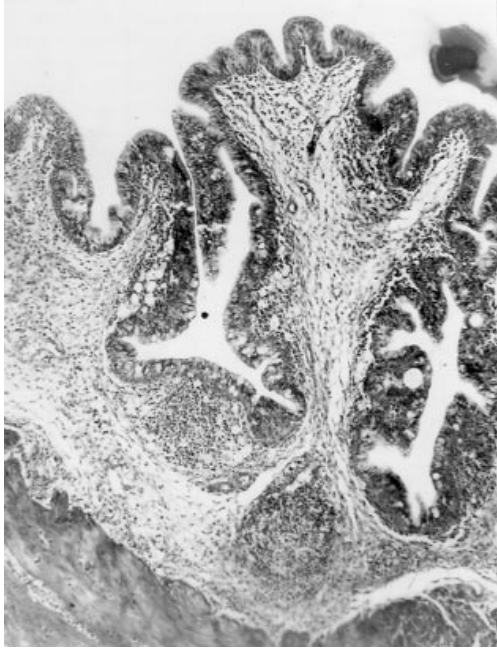
**P<0.01

Tablo 3. 47. gün kesilen hayvanların canlı ağırlıkları, B. fabricius ve timüsün ağırlıkları, alt ve üst değerleri yansıtan veriler.

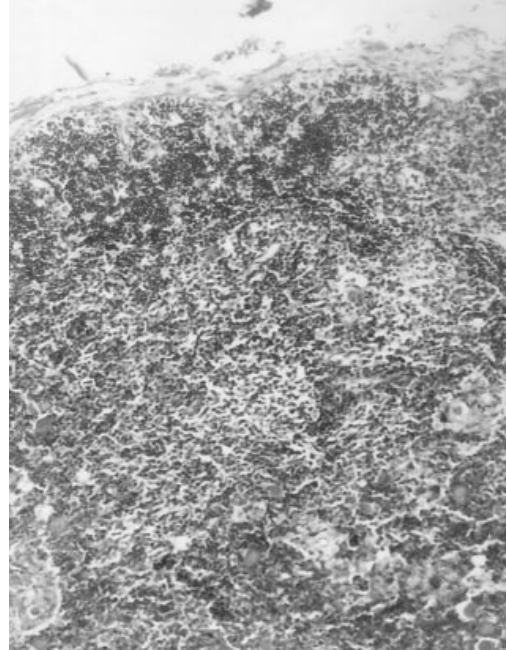
Grup	Bursa fabricius		Timüs	
	Korteks	Medulla	Korteks	Medulla
I	1.05±0.16	1.20±0.26	1.00±0.00	1.20±0.26
II	1.75±0.26**	1.75±0.26**	1.70±0.26**	1.70±0.26**
III	1.85±0.34**	1.90±0.32**	1.40±0.21**	1.50±0.00**
VI	1.65±0.24**	1.65±0.34**	1.65±0.24	1.65±0.24**
V	3.35±0.58**	3.35±0.58**	1.95±0.64**	1.95±0.64**

**P>0.01

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



Şekil 3. Salinomisin verilen gruba ait Bursa fabricius. Triple X420.



Şekil 4. Salinomisin verilen gruba ait timüs. Triple X430.

sırasıyla % 17.67, %18.19 ve % 19.46 boyutlarına ulaşırken, oksitetrasiklin verilen grupta ise % 8.5 oranında kalmıştır. Sıralanan rakamsal veriler, sağlıklı ve hızlı büyüme aşamasında olan piliçlere ağızdan sağaltıcı, koruyucu ve verim artırıcı dozlarda verilen antibakteriyel ilaçların önemli oranlarda canlı ağırlık artışı sağladığını ortaya koymaktadır. Belirtilen durum, salt verim artırıcı amaçlarla sürekli rasyona karıştırılarak kullanılan çinko basitrasin, flavomisin, avoparsin ve maduramisin gibi antibakteriyel ilaçlara ilişkin olarak gerçekleştirilmiş yüzlerce araştırma ile doğrulanmıştır (1, 3, 11, 23, 24). Buna karşın, sağaltıcı dozlarda ve 3-4 gün süreyle ağız yoluyla kullanılan antibakteriyel ilaçların benzeri etkilerini yansıtan bilimsel verilerle karşılaşılmamıştır. Araştırılmaya muhtaç yönleri bulunan ve yemden yararlanma etkinliğini olumsuz yönde etkileyen patojen mikroorganizmaları bertaraf ederek, özellikle laktobasiller gibi yararlı mikroorganizmaların baskın hale gelmelerini sağlamalarından ileri geldiği sanılmaktadır.

Ağızdan sağaltıcı dozlarda oksitetrasiklin ve amoksisilin ile verim artırıcı dozlarda çinko basitrasin verilen deneme gruplarında B. fabricius ve timüs ağırlıklarında kontrol grubuna göre % 4.4 ile % 21 oranları arasında ortalama ağırlık artışının ve salinomisin verilen grupta ise aynı çeşitten örneklerde (Tablo 3) sırasıyla ortalama % 1.4 ile % 57.2 oranlarında azalma

durumunun saptanmış olması, söz konusu antibiyotiklerin kanatlı immün sistemine yönelik karmaşık etkilerinin varlığını doğrular nitelikte bulunmuştur. Belirtilenlere koşut olarak sağaltıcı ve verim artırıcı dozlarda antibiyotik çeşitleri verilen bütün deneme gruplarında B. fabricius ve timüs örneklerinin lenfosit yoğunluğunda kontrol grubuna göre 1/4 ile 2/3 oranlarında azalma olması da (Tablo 4) aynı yöndeki etkilerin önemli bir yansıması olarak oraya çıkmaktadır. Açıklanan durum ise, deneysel çalışmalarda kullanılan antibiyotiklerin kanatlılarda hücresel immüniteyi ileri derecede baskıladığını doğrular nitelikte görülmektedir. Diğer taraftan, Tablo 1'deki verilerin B. fabricius ve timüs örneklerindeki ağırlık artışı ve azalması ile lenfosit yoğunlukları arasında doğrudan bir ilişki bulunmadığı, bu durumun aynı çeşitten antibiyotiklerin kanatlı immün sistemine yönelik baskılayıcı etkilerinden kaynaklandığı sanılmaktadır.

Bütün antibakteriyel ilaçların konakçı savunma sisteminde görevli hücrelerle az veya çok etkileşimleri 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 (6, 7).

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 (3, 4). Konu, bu yönden ele alındığında florokinolon 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 (6, 7, 10).

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 (6). 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 hiç bir olumsuz etkisi belirlenmemiştir (3, 7, 20). Benzeri şekilde Şanlı ve ark. (24) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada fluorokinolon grubu antibakteriyel bir ilaç olan danofloksasinin sağaltıcı dozlarda kullanılmasıyla kanatlı immün sistemini olumlu yönde etkileyerek öncelikle hücrel immüniteyle sinerjistik yönde etkileştiği ve buna bağlı olarak da hümorale immünitenin gelişmesine yardımcı olduğu yorumuna varılmıştır.

Rakamsal verilere dayalı olarak yukarıda irdelenen deneysel çalışma bulguları; ağızdan sağaltıcı dozda verilen oksitetrasiklin ve amoksisilin ile anabolik dozlarda ve sürekli rasyona katılarak yedirilen çinko basitrasinin ve salinomisininin kanatlı immün sisteminde hücrel immüniteye katılan başlıca hücre çeşitlerinin yoğunluğunda azalmaya yol açmakta ve hümorale immünitenin gelişmesine yönelik açıkça baskılayıcı etki oluşturduklarını sergilemektedir. Henüz araştırılmaya ve açıklamaya 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 immünotoksitesite olarak nitelendirilebilen olumsuz etkilere yol açabildikleri 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 immünooglobülinlerin sentezi olumsuz yönde etkilenebilir. Keza, immün sistem kapsamında komplement sistemi ile kemotaksis olayı da bozulabilir (11, 20, 26).

Dofwang ve ark. (3)'ünca et-tipi civcivler üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada 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. (11), Brucella abortus suş 19 ile aşılınmış 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 immünooglobülin titrelerinin 4. haftaya kadar değişmemesine karşın, 5. ve 6. haftalarda belirgin şekilde azaldığı ve 20. haftada ise kontrol grubuna ait değerlerle aynı boyuta ulaştığı belirlenmiştir. Buna karşın Back ve Norberg (27) tarafından in vitro koşullarda gerçekleştirilen deneysel bir çalışmada; sağaltım dozunda kullanılan doksisisiklin'in polimorf nükleer leukositlerde kemokinesisi 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 (6, 20). Benzeri şekilde Şanlı ve ark. (24) yaptıkları çalışmada ağızdan sağaltıcı dozlarda kullanılan güçlendirilmiş sülfonamid kombinasyonu ile anabolik dozda ve sürekli yeme katılarak yedirilen virjinyamisin etken maddesinin kanatlı immün sisteminde hücrel immüniteye katılan başlıca hücre çeşitlerinin sayısında önemli ölçüde azalmaya yol

açarak hümorale immüneyi baskılayıcı yönde etkileşim gösterdikleri ortaya çıkmıştır.

Buraya değin özetlenen bilimsel veriler 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 esasa alınmak suretiyle de; bu çalışmada sağaltıcı dozda ağızdan kullanılan oksitetrasiklin ve amoksislin ile anabolik dozda ve sürekli yeme katılarak yedirilen çinko basitrasın ve salinomisin kanatlı immün sisteminde hücresele immüneye katılan başlıca hücre çeşitlerinin sayısında

önemli ölçüde azalmaya yol açarak hümorale immüneyi baskılayıcı yönde etkileşim gösterdikleri gerçeği ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmayla sağlanan bulgulardan hareket edilerek vurgulanması gerekli olan diğer önemli bir husus da deneysel çalışmalarda kullanılan antibakteriyel ilaç çeşitleriyle aşılmalarda ortaya çıkabilecek etkileşme olasılığıdır. Belirtilen etkileşme olasılıkları gerektiğince 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. Akar, F., Filazi, A., Kurtdede, N., Bağcı, C., Yarsan, E.; Büyümekte olan piliçlerin immün sistemi üzerine maduramisinin etkisi. *Türk Vet. Hek. Derg.* 1994; 6, 21-24.
2. Bodur, S.; Antibiyotiklerin immün sistem üzerine olan etkileri. *ANKEM Derg.* 1993; 7, 161-163.
3. Dofwang, I.J., Cook, M.E., Sunde, M.L.; Interaction of dietary antibiotic supplementation and stocking density on broiler chick performance and immune response. *Br. Poult. Sci* 1987; 28, 47-55.
4. Şanlı, Y., Kaya, S.; *Veteriner İlaç Rehberi ve Uygulamalı Bilgiler El Kitabı*, Medisan Yayınevi, Yayın No, 16, Ankara, 1994; s: 363-402.
5. Aruillommi, H., Vouri, M., Salmi, A.; Sulfamethoxazole-trimethoprim: Effect on antibody response in man. *Chemothera.* 1976; 22, 37-42.
6. Aucoin, D.P.; Intracellular-Intraphagocytic dynamics of fluoroquinolone antibiotics: A comparative review. *Supl. Compen. Contin Educ. Pract. Vet.* 1996; 18, 9-13.
7. Bailly, S., Michile, F., Bougero-Pocidallo, M., A.; Effect des quinolones sur la production de TNF par le monocytes humains. *Path. Biol.* 1990; 38, 267-271.
8. Bowen, J.M.; Immunotoxicity of antibiotics. *Clin. Pharmacol. Note.* 1983; 35, 4-5.
9. Burgaleta, C., Moreno, T.; Effect of β -lactams and aminoglycosides on human polymorphonuclear leucocytes. *J. Antimicrob. Chemother.* 1987; 20, 529-535.
10. Gismondo, M.R., Chisari, G., Lo Bue, A.M.; Effect of ampicillin and sulbactam/ampicillin on the immune system. *J. Int. Med. Res.* 1991; 19(Suppl 1), 24A-28A.
11. Nicoletti, P., Mason, R.M., Tehrani, J.; Antibodies in calves on feed supplemented with chlortetracycline after vaccination with *Brucella abortus* strain 19. *JAVMA*, 1987; 190, 1002-1003.
12. Alian, W.H., Gough, R.E.; A standard haemagglutination inhibition test for Newcastle disease. (1) A comparison of macro and micro methods. *Vet. Rec.* 1974; 95, 120-123.
13. Arda, M.; Hollanda'da Newcastle hastalığı üzerinde çalışmalar ve HI testinin yeni yöntemle göre değerlendirilmesi. *Vet. Hek. Derg.* 1976; 46, 19-28.
14. Böck, P.; *Romeis mikroskopische technik*. 17 Aufl. Urban und Schwarzenberg. München, 1989; pp: 1-102.
15. Blalock, T.L., Thaxton, J.P., Garlich, J.d.; Humoral immunity in chicks experiencing marginal vitamin B-6 deficiency. *J. Nutr.* 1984; 114, 312-322.
16. Oka, H., Keiichi, U.; Improvement of chemical analysis of antibiotics. *J. Chromatog.* 1984; 295: 129-139.
17. Galesloot, T.H., Hassing, F.; A rapid and sensitive paper disc method for detection of penicillin in milk. *Neth. Milk and Dairy Journal*, 1962; 16: 89-95.
18. Conover, W.J.; *Practical Nonparametric Statistics*. John Wiley and Sons. New York, 1980; pp: 216-228.
19. Düzgüneş, O., Kesici, T., Gürbüz, F.; *İstatistik Metodları*, II. Baskı, A.Ü.Z.F. Yayınları, Yayın No: 1291. Ders Kitabı No: 861, A.Ü. Basımevi, Ankara, 1993; s: 36-84.
20. Gemmell, C.G.; Antibiotics and neutrophil function potential immunomodulating activities. *J. Antimicrob. Chemother.* 1993; 31 (Suppl. B): 23-33.
21. Kılıçturgay, K.; İmmün modulator olarak antibiyotikler. *ANKEM Derg.* 1993; 7, 157-160.

22. Lagrange, P.H.; Mecanismes physikopathologiques de l'infection bacterienne et antibiotiques. *Path. Biol.*, 1990; 38, 239-241.
23. Roche, Y., Fay, M., Gonhgerot, M.; Enhancement of interleukin,2 production by quinolone-treated human mononuclear leucocytes. *Int. J. Immunopharmac.* 1988; 10, 161-167.
24. Şanlı, Y., Aşti, R., Bilgili, A., Yardımcı, H., Kurtdede, N., Filazi, A., Akan, M.; Kanatlı immün sistemi üzerine antibakteriyel ilaçların etkileri. *Etilik Vet. Mikrob. Derg.*, 1997; 9: 159-179.
25. Van Rensburg, C. E., Joone, G., Anderson, R.; Interactions of the oxygen-dependent antimicrobial system of the human neutrophil with difloxacin, ciprofloxacin, pefloxacin and fleroxacin in the intraphagocytic eradication of *J. Aureus*. *J. Med Microbiol.*, 1990; 32, 15-17.
26. Anderson, R.; The effects of antibiotics and drug associations including antibiotics on immunodefence system. *Useful and harmful interaction of antibiotics*. Ed: Newman, W., Boca Raton, Florida, CRC Press, 1985; pp: 218-229.
27. Back, O., Norberg, B.; The effect of a therapeutic doxycycline concentration on polymorphonuclear leucocyte migration in vitro. *Scand. J. Infect. Dis.* 1984; 16, 369-372.