

## LEVAMİSOLUN, PPD (-) VE PPD (+) HASTALARDA ÇEVRE KANI LÖKOSİT SAYILARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Aydoğan ALBAYRAK (x)

Dr. Kâmuran TURGUT (xx)

Dr. Mahmut DİKMEN (xx)

Dr. İsmail SELAMET (xx)

### ÖZET:

*Levamisolun normal şahısların ve PPD (-) hastaların çevre kani lökosit sayılarında meydana getirdiği değişiklikler önemsizdir, PPD (+) hastalarda ise istatistiksel olarak önemli bir lenfosit artışı meydana gelmektedir.*

### GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Tetramisole ve onun bir levorotator enantiomeri olan levamisole 1971 de keşfedilmelerinden bu yana değerli bir antihelmintik ilaç olma durumunu sürdürürken gerek deney hayvanlarında, gerekse insanlarda bağışıklık üzerine olan etkileri yönünden de derin bir ilgi ve araştırma kaynağı olmuşlardır. Deney hayvanlarından elde edilen sonuçlara göre levamisole, T lenfositlerin B lenfositler üzerine etkisini artırarak antikör yapımını hızlandırır. Komplemanda artışa yol açar ve fagositozu da olumlu yönde etkiler yani stimule eder. Bu son etki RES i zayıf olanlarda daha belirgindir. İnsanlarda, çeşitli viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı direnç sağladığı bilinmektedir. İnsanlarda buna örnek olarak aftos stomatit, herpes ve adi siyillerin iyileşmeleri gösterilebilir. Bu ilacın deney hayvanlarında ve insanlarda tümörlerin büyümeleri üzerine inhibitör etkisi olduğu da ileri sürülmektedir (1).

Biz, levamisolun bağışıklıkla ilgili hücrelerin fonksiyonel özellikleri üzerindeki etkilerini incelemeyi önce, sayısal değerler üzerinde, kısa sürede bir etkisi olup, olmadığını, normallerde, sellüler bağışıklığı sağlam ve bozulmuş hastalar üzerinde araştırmak istedik. Burada, bu basit çalışmaya başlarken merakımızın ana kaynağının lenfosit sayılarında bir değişiklik olup olmayacağı hususu olduğunu belirtmek zorundayız.

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hast. Kürsüsü Profesörü

(xx) Aynı Kürsü Mütahassısları

## MATERYEL VE METOD:

Materyel olarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Göğüs Kliniklerinde yatmakta olan 37 akciğer tüberkülozu ve 16 çeşitli kanser vak'ası ile 19 normal (vak'a) kullanılmıştır. Bu vak'aların PPD deri testine göre dağılımları tablo I de görülmektedir.

TABLO: I- Levamisol İle Çalışma Kapsamına Alınan Vak'alar

Hastalık Tipi	PPD (-)	PPD(+)	Toplam
Akc. Tüberkülozu	7	30	37
Neoplazma	11	5	16
Normal K.	0	9	9
TOPLAM	18	44	62

Çalışma kapsamına giren tüm vak'aların, PPD deri testinden önce dikkatle beyaz küreleri sayılmış ve periferik yaymaları yapılmıştır. Bunu takiben 5 ü PPD ile deri testi yapılmış ve 48 saat sonra standart usullere göre değerlendirilerek vak'alar PPD (-) ve PPD (+) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bundan sonra her üç grup vak'aya 3 gün üst üste kg başına 2 mg. levamisol sabahları kahvaltı üzerine bir defada verilmiştir. Bundan 48 saat sonra tekrar beyaz küre sayımları ve periferik yaymalar yapılmış ve her vak'anın tedavi öncesi ve sonrası formülleri elden geldiği kadar dikkatle değerlendirilerek mutlak monosit, lenfosit ve granülosit sayıları hesap edilmiştir. Sonuçların istatistik değerlendirilmeleri üniversitemiz istatistik enstitüsü elemanlarınca yapılmıştır.

## BULGULAR:

Kontrol vak'alara ait çevre kanı bulguları tablo II de toplu olarak gösterilmiştir. Tablodan da anlaşılacağı gibi normal vak'aların hepsinde levamisolden sonra çevre kanında monosit, lenfosit ve parçalı hücrelerin sayılarında birbirinden farklı olmayan ve istatistik önemi bulunmayan artışlar meydana gelmiştir.

TABLO: II- Kontrol Vak'aların Çevre Kanı Bulguları (9 Vak'a)

Hücre Tipi	Levamisolden Önce		Levamisolden Sonra		Fark	İstatistik Değer
	mm <sup>3</sup>	%	mm <sup>3</sup>	%		
Monosit	279	5,4	313	5,1	% 12,1	SD= ± 262 t= 0,4 p 0,05 Önemli Fark Yok
Lenfosit	1698	30,2	1862	31	% 9,6	SD= ± 714 t= 0,8 p 0,05 Önemli Fark Yok
Parçalı	3703	64,3	4199	63,4	% 13,4	SD= ± 977 t= 1,5 p 0,05 Önemli Fark Yok

PPD (-) olan 18 vak'ının çevre kanı bulguları ise tablo III de gösterilmiştir.

TABLO: III- Vak'aların Çevre Kanı Bulguları (18 Vak'a)

Hücre Tipi	Levamisolden Önce		Levamisolden Sonra		Fark	İstatistik Değer
	mm <sup>3</sup>	%	mm <sup>3</sup>	%		
Monosit	344	5,4	240	4	% 30	SD= ± 588 t= 0,3 p 0,05 Önemli Fark Yok SD= ± 933
Lenfosit	1502	23,8	1834	31	% 17,5	t= 1,5 p 0,05 Önemli Fark Yok SD= ± 1578
Parçali	4463	70,8	3896	65	% 12,5	t= 1,5 p 0,05 Önemli Fark Yok

Tabloda görüldüğü gibi gecikmiş tipte aşırı duyarlılığı bozulmuş hastalarda normallerin zıddına olarak monosit ve granüositlerde dikkati çekecek kadar belirgin, fakat istatistik olarak önemi bulunmayan azalışlar meydana gelmiştir. Buna karşılık lenfositlerde artış olmuştur. Bu artış % 20 ye yakın olmasına rağmen istatistik değerlendirmede önemli çıkmamıştır.

PPD (+) olan 35 vakanın çevre kanı bulguları ise tablo IV te topluca görülmektedir.

TABLO: IV-PPD (+) Olan Vak'aların Çevre Kanı Bulguları

Hücre Tipi	Levamisolden Önce		Levamisolden Sonra		Fark	İstatistik Değer
	mm <sup>3</sup>	%	mm <sup>3</sup>	%		
Monosit	253	3,6	290	4,5	% 14,6	SD= ± 292 t= 0,9, p 0,05 Önemli Fark Yok
Lenfosit	1549	26	2064	31,2	% 33,2	SD= ± 676 t= 2,9 p 0,05
Parçali	4860	70,4	4191	63,7	% 13	SD= ± 1467 Önemli Fark Var t= 2,9 p 0,05 Önemli Fark Var

Bu tablomuz bize levamisol ile, PPD (+), yani gecikmiş, tipte aşırı duyarlılığı bozulmamış olan hastalarda da lenfositlerin çok belirgin bir şekilde attığını ve bunun istatistik önem taşıyan bir artış olduğunu göstermektedir. Bu hastaların monositlerinde de bir miktar artış saptanmış, fakat bu, istatistik olarak önemsiz bulunmuştur. Granulositler bu grupta da düşüş göstermiş ve % 13 dolaylarındaki bu azalma istatistik olarak önemli bulunmuştur.

Vak'aların levamisolden sonraki çevre kanı değişikliklerine göre dağılımları V. tabloda toplu olarak görülmektedir.

TABLO: V- Vak'aların Levamisolden Sonra Çevre Kanı Değişikliklerine Göre Dağılımı

Hücre Tipi	VAK'ALARIN DAĞILIMI					
	ARTIŞ			AZALIŞ		
	PPD(-)	PPD (+)	Toplam	PPD (-)	PPD (+)	Toplam
Monosit	7	24	31	11	11	22
Lenfosit	10	26	36	8	9	17
Parçalı	7	12	19	11	23	34

Bu tablodan bir sonuç çıkarmak gerekirse, monositlerin, PPD (+) olan vak'aların çoğunda bariz bir artış göstermekten başka bir özelliği bulunmadığı söylenebilir. Buna karşılık lenfositlerin hem PPD (-), hem PPD (+) vak'aların çoğunda arttığı görülmektedir. Elli üç vak'adan 36 sında artış, 17 sinde ise azalış bulunmuştur ki her üç vak'adan ikisinde lenfositlerin arttığını gösterir. Granulositlerde ise durumu hemen hemen lenfositlerin zıddına çıkmış, yani vak'aların üçte birinde artış, üçte ikisinde ise azalış saptanmıştır.

Çalışmamıza ait bulgular şu şekilde özetlenebilir:

1. Levamisol, normal şahısların çevre kanında istatistik önemi olmayan değişiklikler meydana getirmektedir. Bu genellikle monosit ve lenfositlerin yanı sıra granulositlerde de artış şeklindedir.

2. PPD (-) olan, yani gecikmiş tipte aşırı duyarlılığı, dolayısı ile sellüler bağışıklığı bozuk bulunanlarda levamisol, normalin zıddına monosit ve granulositlerde azalmaya, buna karşılık lenfositlerde yine artmaya sebep olmaktadır. Fakat her üç tip hücreye ait değişiklikte istatistik olarak önemsiz çıkmıştır.

3. PPD (+) olan, yani sellüler bağışıklığı iyi durumda ki hastalarda levamisolden sonra monosit ve lenfositlerde artma, granulositlerde ise yine azalma vardır. Burada monositlerdeki değişiklik istatistik olarak önemsiz, fakat lenfositlerdeki artış ile granulositlerdeki azalış önemli çıkmıştır.

## TARTIŞMA:

Levamisolun normallerde ve hastalarda çevre kanına yansıyan bu sellüle değişiklikleri nasıl oluşturduğunu rasyonel bir şekilde açıklamak, bizce olanaksızdı. Hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlara göre ilacın çelişkili görünen bir takım etkileri vardır. Örneğin, bu ilaç nükleik asit ve dolayısı ile protein sentezi üzerine inhibitör bir etkiye sahiptir (2); belirli dozlar da uygulandığı zaman hücrelerden histamin deşarjını kuvvetle inhiibe eder (3), plazmada fagositozu hızlandıran termolabil ve dializabl bir maddenin ortaya çıkmasını sağlar (4) ve bazı deney hayvanlarında da splenik kontraksiyona yol açar (5). Bu deneysel sonuçları insanlara adapte etmeye çalışmak pek doğal olarak yanlış varsayımlara götürebilir. Bu nedenle biz, bulgularımızı açıklayabilmek için birkaç fikir ileri sürmekle yetinecek, bir tartışmaya girmeyeceğiz.

1. Levamisol, RES ve lenfatik depoları stimüle ederek sirkulasyondaki lenfositlerin sayısını kısa sürede artırabilir (splenokontraksiyon örneğinde olduğu gibi). Burada test için uygulanan 5 ü PPD solusyonunun, özellikle tüberkülozlu hastalarda, hücre sayılarında önemli değişiklikler yapacak sistemik bir etkide bulunabileceğini bir olanak dışı kabul ediyoruz.

2. Hastalarda lenfositlerdeki pozitif sayısal ve fonksiyonel değişiklikler fagositozla ilgili hücrelerin daha iyi kullanılmalarına ve dolayısı ile azalmalarına yol açabilir. (Örneğin MİF ün yeterli duruma gelmesi sirkulasyondaki fagositlerin antijen birikimi alanlarında ekstravaze olmalarına ve sayılarının azalmalarına yol açabilir.

3. İlacın nükleik asit sentezini inhiibe edici etkisi granüositleri de kapsamına alıyorsa ömür süreleri çok kısa olan bu hücrelerde kısa sürede ve gelip geçici azalma beklenebilir.

4. Plazmada levamisol tedavisi ile ortaya çıkan fagositoz hızlandırıcı termolabil faktör granüositler üzerinde de aynı etkiye sahipse, bu hücrelerde de fagositik fonksiyon artışı ve onu takiben de retikuloendotelial sistemde sekestrasyon hızlanması olasılığı vardır. Bu da granulositlerde kullanım yoluyla azalışa neden olabilir.

## SUMMARY

Effects of Levamisole on peripheral Blood Leukocyte Counts of Cases with PPD(-) and PPD (+) Reaction.

The changes produced by levamisole on peripheral white cell counts of normal persons and PPD (-) patients are not significant statistically. There is, however, an statistically important elevation of lymphocyte count in cases with (+) PPD reaction.

## KAYNAKLAR

- 1- Treatment of Cancer with Immunomodulators: *Corynebacterium parvum* and Levamisole. H.F. Dettgen, c.m. Pinsky\* and L. Delmonte. Sayfa 511-538 cilt 60, sayı 3, May. 1976.
  - 2- Ex Medica. Phar. and Tox. Vol. 40-10-1977
  - 3- " " " " " " " " 36-8-1976
  - 4- " " " " " " " " 35-8-1975
  - 5- " " " " " " " " 35-8-1975
  - 5- " " " " " " " " 33-8-1975
1. Levamisol, RES ve lenfosit depolarını artırarak, özellikle EAK, sarkinomlardaki lenfositlerin sayısını hızla artırır (splenektomi sonrası). Özellikle hiperkilozu hastalarında, bu ilaçın uygulanması ile PPD-kolononunun özellikle hiperkilozu hastalarda, hücre sayılarında önemli değişiklikler yapacak şekilde bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.
2. Hastalarda lenfositlerdeki pozitif etkiyi ve fonksiyonel değişiklikleri, hastaların ilgilili hücrelerin daha iyi kullanmalarına ve dolayısıyla uzamalarına yol açar. Özellikle MIF ün yeteri düşük olan sarkinomlardaki lenfositlerin etkin hücrelerin oranlarında, özellikle hücrelerin ve sayılarının azalmasına yol açar.
3. Levamisol, sarkinomun etkisini azaltarak, özellikle lenfositlerin sayısını artırarak, hücrelerin etkin hücrelerin oranlarında, özellikle hücrelerin ve sayılarının azalmasına yol açar.
4. Hastalarda lenfositler, özellikle lenfositlerin hücrelerini artırarak, hücrelerin etkin hücrelerin oranlarında, özellikle hücrelerin ve sayılarının azalmasına yol açar.