

Bazı antibiyotiklerin ve Toł pa Turba Hazırlığının anjiyomodölatör özellikleri

DOROTA M. RADOMSKA-LEŚNIEWSKA¹, EWA SKOPIŃSKA-RÓŻEWSKA^{2,3},
JAROSŁAW JÓZ WIĄK¹, URSZULA DEMKOWA⁴, BARBARA JOANNA BAŁAN⁵

¹Histoloji ve Embriyoloji Bölümü, Biyoyapı Merkezi, Varşova Tıp Üniversitesi, Varşova, Polonya

²Patomorfoloji Bölümü, Biyoyapı Merkezi, Varşova Tıp Üniversitesi, Varşova, Polonya

³Askeri Hijyen ve Epidemiyoloji Enstitüsü, Varşova, Polonya

⁴Laboratuvar Teşhis ve Gelişimsel Çağın Klinik İmmünolojisi Bölümü, Varşova Tıp Üniversitesi, Varşova, Polonya

⁵İmmünoloji, Biyokimya ve Beslenme Bölümü, Varşova Tıp Üniversitesi, Varşova, Polonya

Soyut

Antibiyotik tedavisine bağlı olarak bozulan bağışıklık sistemi, immünomodölatör uygulaması ile eski haline getirilebilir. Bu yazıda ampisilin, amikasin, doksisisiklin, rifampisin, rifamycine ve immünomodölatör Toł pa Peat Preparatının (TPP) fare derisinde insan mononükleer hücreleri (MNC) enjeksiyonu ile indüklenen neovasküler reaksiyon üzerindeki etkisini tahmin ediyoruz. 15 sağlıklı gönüllüden alınan MNC, Balb/c farelerine intradermal olarak enjekte edildi. Antibiyotikler (3, 15 veya 75 mg/kg vücut ağırlığı) tek başına veya TPP (10 mg/kg vücut ağırlığı) ile birlikte farelere arka arkaya üç gün deri altından uygulandı.

Yeni oluşan kan damarlarının sayısı, hücre enjeksiyonundan 72 saat sonra diseksiyon mikroskopunda ölçüldü. Sonuçlar: TPP, 5 ve 10 mg/kg dozlarında MNC'nin anjiyojenik aktivitesini uyardı. Rifamisin güçlü uyarıcı etki gösterdi, ampisilin bağışıklık tepkisini hafifçe uyardı, doksisisiklin ve rifampisin ise bunu aşığı doğru düzenledi. Amikasin, anjiyogenez testlerinin sonuçlarını etkilememişti. Rifamisin dışında çalışılan antibiyotikler (15 mg/kg), test edilen immünomodölatörün anjiyostimölatör etkisini inhibe eder. TPP, uyarıcı etkisini sürdürmek ve uygun konakçı bağışıklık fonksiyonunu eski haline getirmek için antibiyotik tedavisinden sonra uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: antibiyotikler, anjiyogenez, Toł pa Turba Hazırlığı (TPP), amikasin, ampisilin, doksisisiklin, rifamisin, rifampisin, bağışıklık sistemi.

(Cent Eur J Immunol 2016; 41(1): 19-24)

giriş

Antibiyotikler, modern tıbbın önemli bir parçasıdır ve çok sayıda bulaşıcı hastalığın tek tedavisidir. Ancak bu tür bir terapi, ciddi tıbbi rahatsızlıklara neden olabilecek yan etkilere neden olabilir. Bağışıklık sistemi üzerindeki olumsuz etki bunlardan biridir [1]. Bozulmuş savunma sistemi işlevinin düzeltilmesi, immünomodölatörler dahil olmak üzere bağışıklık sistemi değişimcileri ile sağlanabilir. Bu maddeler, bağışıklık sisteminin uygun işlevini eski haline getirebilir, yani aşığı doğru düzenlenmiş olan işlevi artırabilir ve yukarı doğru düzenlenmiş süreçleri bastırabilir [2]. Toł pa Turba Hazırlama (TPP) bu ilaç grubuna aittir.

Doğal hümmik madde kaynağı olan turba, fizyoterapi, romatoloji ve spor hekimliğinde uzun süredir kullanılmaktadır. Turbadan izole edilen biyolojik olarak aktif maddelerin incelenmesi 1945'te başlamış ve 1956'dan beri Wrocław Ziraat Akademisi tarafından sürdürülerek Toł pa Turba Hazırlığının [3] izole edilmesiyle sonuçlanmıştır [4].

Wrocław Ziraat Akademisi, endüstriyel ölçekte turba müstahzarının üretimi için lisansı Wrocław'da bulunan Polonyalı-Amerikan Torf Corporation şirketine sattı. TPP'nin, bağışıklık yanıtı da dahil olmak üzere birçok işlevi düzenleyen, bağışıklık düzenleyici ve antioksidan özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Ingłot ve ark. [4], insan periferik kan lökositleri tarafından tümör nekroz faktörü a ve interferon a ve y gibi sitokin üretimi üzerinde TPP'nin uyarıcı etkisini tanımlamıştır. Aynı grup, atletlerin TPP ile oral tedavisine ilişkin çalışmalar gerçekleştirerek, turba preparasyonunun immüno-koruyucu aktivitesini yayınladı [5]. Geriatrik hastalarda ve koroner kalp hastalığı olan hastalarda azalan anjiyojenik yanıt, Skopińska ve ark. [6]. Preparat, romatoid artrit (RA) hastalarından alınan insan lökositlerinin anormal derecede yüksek anjiyojenik aktivitesini de geri kazandırdı. Ayrıca, RA hastalarından monositlerin spontan IL-1 üretimi TPP tarafından inhibe edilmiştir.

Kıdemli ve 1987 yılında immüno-ve im-

Yazışma: Barbara Joanna Bałan, İmmünoloji, Biyokimya ve Beslenme Bölümü, Varşova Tıp Üniversitesi, Pawinskiego 3 A, 01-106 Varşova, Polonya, e-posta: vhm@post.pl Gönderildi: 28.01.2016; Kabul tarihi: 3.02.2016

Dorota M. Radomska-Lesniewska ve ark.

in vivo (sıçan modeli) deneysel miyokard enfarktüsünden sonra bu ilacın bağışıklık sistemini uyarıcı etkisi.

Günümüzde TPP, tekrarlayan enfeksiyonlar için spesifik endikasyon ile 2,5 mg turba içeren tabletler halinde sunulmaktadır. Hazırlık, dermatologlar ve güzellik uzmanları için potansiyel ilgi alanıdır. Hafif büzücü ve anti-inflamatuar aktivite nedeniyle hümmik maddeler, atopik dermatit, cheriropodopompholyx, sedef hastalığı ve hafif fokal hiperhidroz gibi enflamatuar deri hastalıklarının topikal tedavisinde yararlı yardımcı maddelerdir [8].

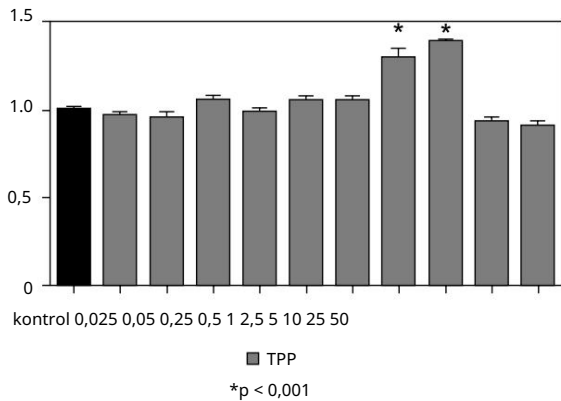
Önceden var olanlardan yeni kan damarlarının oluşması işlevi olan anjiyogenez, embriyogenez, üreme işlevi veya yara onarımı dahil olmak üzere birçok fizyolojik süreçte önemli bir rol oynar. Neovaskülarizasyon, hücre bağışıklığının bir parçası olduğu için, bağışıklık yanıtının incelenmesi için iyi bir model olabilir [9].

Antibiyotik tedavisinin hala yaygın olması nedeniyle, antibiyotik bağışıklık fonksiyonu üzerindeki etkilerine ilişkin bilgi önemlidir. Bu nedenle, immünomodulatorlerin bir tibiyotik tedavisi sırasında mı yoksa sonrasında mı uygulanması gerektiği sorusu hala geçerlidir. Bu yazıda, bu konu hakkında daha fazla bilgi edinmek için beş popüler antibiyotik ve TPP'nin (farelere tek başına veya birlikte uygulanan) anjiyogenez süreci üzerindeki etkisini değerlendiriyoruz.

araç ve yöntemler

Çalışmalar, tümü Bilgilendirilmiş Onam formları imzalamış olan, Varşova, Polonya'daki Tüberküloz ve Akciğer Hastalıkları Enstitüsünden 15 sağlıklı gönüllünün periferik kanından elde edilen mononükleer hücrelere (MNC) dayalı olarak yürütülmüş tür.

Aşğıdaki antibiyotikler ve immünomodulatorler analiz edilmiş tir: • ampisilin (Polfa, Polonya), • amikasin sülfat (Amikasin, Polfa, Polonya),



Şekil 1. Çeşitli dozlarda Tołpa Turba Preparatının (seri: OHP G9R) mono nükleer hücrelerin anjiyojenik aktivitesi üzerindeki etkisi

• doksisiklin hidroklorür (Vibramycin, Polfa, Polonya), • rifampisin (Polfa, Polonya), • rifamisin (Rifamisin SV, Glaxo),

Tołpa Turba Hazırlama Şubesi OHPG9R (Torf Corporation, Wrocław, Polonya).

Mononükleer lökositlerin izolasyonu

Mononükleer lökositlerin (MNC) izolasyonu Boyum yöntemiyle gerçekleştirildi ve bir kan örneğinin Ficoll/Uropoline gradyanı üzerinde santrifüjlenmesine dayanıyordu [10]. İzole edilmiş hücrelerin yaşayabilirliği, tripan mavisi hariç tutularak tahmin edildi ve her zaman %98'den yüksekti.

anjiyogenez testi

Anjiyogenez testi Sidky ve Auerbach'a [11] göre Skopińska-Rębska ve ark. [12] modifikasyonu. Polonya Bilimler Akademisi yetiştirme kolonisinden 6-8 haftalık kendilenmiş Balb/c fareleri üzerinde deneyler yapıldı. Parker ortamında yeniden süspanse edilen MNC (aşılamaya başına 5 x 10⁵), önceden anestezi uygulanmış Balb/c farelerinin yan taraflarına intradermal olarak (fare başına 4-6 enjeksiyon) enjekte edildi. Farelere deri altından üç günlük doz halinde bir tibiyotik uygulandı: 3, 15 veya 75 mg/kg vücut ağırlığı (önerilen günlük insan dozundan hesaplanmış tir), MNC enjeksiyonlarının yapıldığı günden başlayarak birbirini takip eden üç gün boyunca. Tołpa Peat Preparasyonu, aşğıdaki günlük dozlarda deri altından uygulandı: 0.025, 0.05, 0.25, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 25 ve 50 mg/kg fare vücut ağırlığı. Antibiyotik ve TPP'nin birleşik etkisini incelemek için, antibiyotik, çalışılan hayvanlara 15 mg/kg ve TPP 10 mg/kg dozunda uygulandı. Gruplar her zaman üç fareden oluşuyordu.

Her deney en az iki kez tekrarlandı. 72 saat sonra fareler öldürülmüş ve iç deri yüzeyinde diseksiyon mikroskobu (6x büyütme) kullanılarak yeni oluşan kan damarları sayılmış tir.

Deneyler Yerel Etik Kurul tarafından onaylandı.

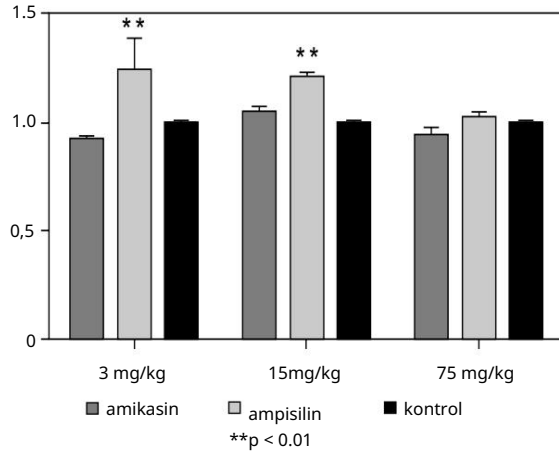
istatistiksel analiz

Anjiyojenik aktivite, yeni oluşan kan damarlarının sayısı olarak hesaplandı ve aşğıdakilerin bölümü olarak sunuldu: a) test edilen gruptaki yeni oluşan kan damarları ve b) kontrol grubundaki yeni oluşan kan damarlarının ortalama sayısı, inhibisyon/stimülasyon indeksi olarak adlandırılır (ben = a/b). Tüm veriler ortalama ± SEM olarak gösterilir. Gruplar arasındaki farklar, iki yönlü ANOVA ve ardından Bonferroni son testi (GraphPadPrism yazılımı) ile hesaplandı. Farklılıklar p-değeri < 0.05'te anlamlı kabul edildi.

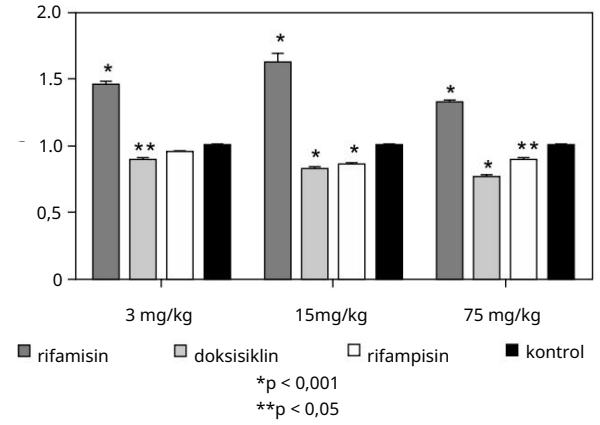
Sonuçlar

Sonuçlar Şekil 1-5.

Tołpa Peat Preparasyonu doza bağlı bir etki gösterdi anjiyogenez testinde (Şekil 1).



Ş ekil 2. Çeş itli ampisilin ve amikasin dozlarının mononükleer hücrelerin anjiyogenik aktivitesi üzerindeki etkisi



Ş ekil 3. Çeş itli dozlarda doksisisiklin, rifampisin ve rifampisin mono nükleer hücrelerin anjiyogenik aktivitesi üzerindeki etkisi

10 TPP dozu arasında, 0,025-50 mg/kg vücut ağırlığı aralığında, sadece 5 ve 10 mg/kg uyarılmış ($p < 0,001$) neovasküler reaksiyon. En etkilisi 10 mg/kg idi.

Ampisilin, etkisi güçlü olmamasına rağmen ($p < 0,01$), düşük dozlarında (3 ve 15 mg/kg) anjiyostimulatör aktivite göstermiştir. En yüksek doz anjiyogenez testinde MNC aktivitesini değiştirmemiştir (Ş ekil 2).

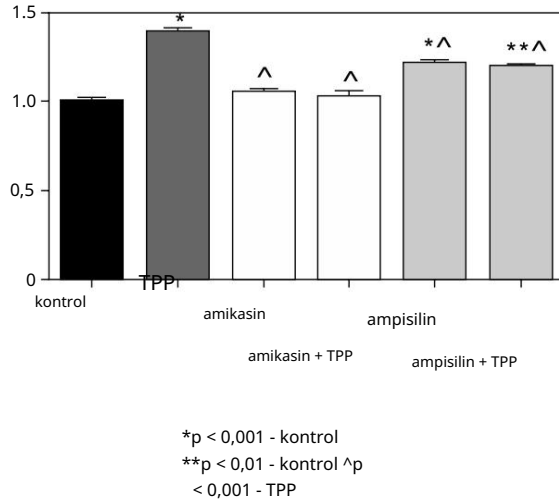
Amikasin, incelenen hücrelerin anjiyogenik aktivitesini etkilemedi (Ş ekil 2).

İncelenen her dozda fareye uygulanan rifampisin için güçlü anjiyogenez uyarımı elde edildi. En yüksek etki 15 mg/kg'da görülmüştür (Ş ekil 3).

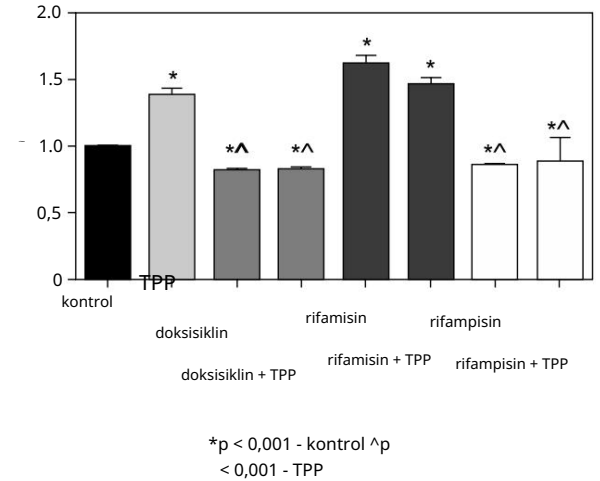
Rifampisin 15 mg/kg ($p < 0,001$) ve 75 mg/kg ($p < 0,05$) dozunda anjiyogenez baskılamak, en küçük dozun neovasküler reaksiyonda etkisi olmamıştır (Ş ekil 3).

Doksisisiklin her dozda anjiyogenez testinin sonuçlarını azalttı: 3 mg/kg ($p < 0,05$), 15 mg/kg ($p < 0,001$) ve 75 mg/kg ($p < 0,001$) (Ş ekil 3).

Rifampisin dışında hemen hemen tüm çalışılan antibiyotikler (15 mg/kg), TPP'nin (10 mg/kg) anjiyostimulatör etkisini ortadan kaldırdı (Ş ekil 4 ve 5). Antibiyotik (ampisilin, amikasin, rifampisin, doksisisiklin) ve TPP alan gruplarda anjiyogenez testlerinin sonuçları, anjiyogenez testlerinden elde edilen sonuçlara göre önemli ölçüde ($p < 0,001$) azaldı.



Ş ekil 4. Antibiyotik (ampisilin veya amikasin) ve Toł pa Peat Preparatının (TPP) mononükleer hücrelerin anjiyogenik aktivitesi üzerindeki birleşik etkisi. Antibiyotik ve TPP, sırasıyla 15 mg/kg ve 10 mg/kg vücut kütlesi dozunda subkutan olarak uygulandı.



Ş ekil 5. Antibiyotik (doksisisiklin, rifampisin veya rifampisin) ve Toł pa Peat Preparatının (TPP) mononükleer hücrelerin anjiyogenik aktivitesi üzerindeki birleşik etkisi. Antibiyotik ve TPP, sırasıyla 15 mg/kg ve 10 mg/kg vücut kütlesi dozunda subkutan olarak uygulandı.

Dorota M. Radomska-Lesniewska ve ark.

tek başına TPP alan gruplar. Tek başına antibiyotik (ampisilin, amikasin, rifampisin, doksisisiklin) ve TPP ile antibiyotik alan fare grupları arasında istatistiksel bir fark yoktu. Rifampisin ile TPP ve tek başına rifampisin enjekte edilen gruplarda anjiyogenez testlerinin sonuçları aynı düzeydeydi (istatistiksel fark görülmedi).

Tartışma

Antibiyotiklerin bağışıklık fonksiyonu üzerindeki düzenleyici etkisine ilişkin bilgi yaygınlaşmalı ve klinik uygulamada kullanılmalıdır. Bazen, bazı bağışıklık parametrelerinin bastırılması bile, özellikle tıbbi vakalarda faydalı olabilir. Bir örnek, kanser, romatoid artrit ve psoriasis dahil olmak üzere birçok hastalıkta anormal şekilde artan hücre bağışıklık tepkisinin bir parçası olan anjiyogenezdir. Bu durumlarda, bakteriyel enfeksiyon sırasında, antibiyotik azaltıcı anjiyogenezin uygulanmasının çifte yararlı etkisi olabilir: antibakteriyel ve bozulan anjiyogenezin onarıcı [1]. Normal bağışıklık fonksiyonu sunan hastalarda antibiyotik tedavisi genellikle bazılarının azalmasına neden olur.

bağışıklık fonksiyonu [13]. Önceki raporlarımız [9, 14], anjiyogenez süreci üzerindeki antibiyotik etkisinin antibiyotiğin tipine ve dozuna bağlı olduğunu göstermiştir. Anjiyogenez testinde sefalosporinler, sefradin, sefzolodin ve seftriakson inhibitör aktivite gösterirken, sefuroksim ve seftazidim anjiyojenik yanıtı uyardı. Sefoperazon, sağlıklı donörlerin MNC'sinin enjeksiyonu ile indüklenen neovasküler reaksiyonu değiştirmemiştir [14]. Ancak, sarkoidoz hastalarının bronkoalveolar lavajından elde edilen hücrelerin anjiyojenik yanıtını uyardı [15].

Ampisilinin çeşitli immünite parametreleri üzerindeki düzenleyici etkisi birkaç kez rapor edilmiştir [16-18]. Farelerde GvH reaksiyonunu ve antikor üretimini uyarırken, farelerde antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksikite (ADCC) ve PHA kaynaklı reaksiyon, uygulanmasıyla düşürülmüş tür [16, 17]. Ayrıca ampisilin, PHA'ya insan lenfosit proliferasyonunu modüle etmiştir - bu etki doza bağlıdır [16]. Wlodarska ve ark. [18] hamile C3HW farelerine verilen ampisilin yavrularının immün reaktivitesini modüle ettiğini gösterdi. Bu farelerin yetişkin soyu, azalmış hücresel bağışıklık ve lenf düğümlerinde azalmış bir T lenfosit yüzdesi sergilerken humoral bağışıklık gelişmiştir.

Bu çalışmada, incelenen iki ampisilin dozunda (3 ve 15 mg/kg) insan MNC kaynaklı anjiyogenezde bir artış göstermektedir; bu, bu antibiyotiğin, bağışıklık fonksiyonu uygun veya azalmış olan hastalar için güvenli olduğu ve bakteriyel enfeksiyonda güvenle kullanılabilirliği anlamına gelir.

Artsimowich ve ark. [19], amikasinin sağlıklı farelerin humoral ve hücre tepkilerini (GvH) etkilemediğini ve siklofosfamid ile bağışıklığı baskılanmış hayvanlarda bu parametreleri uyardığını gösterdi. İn vitro çalışmada, [20] insan lenfositlerinin humoral yanıtının

amikasin tarafından değiştirilmemiştir. Araştırmamız bu sonuçları doğrulamaktadır. İnsan MNC'sinin anjiyojenik yanıtı, bu çalışmada amikasin tarafından değiştirilmedi. Bununla birlikte, Roszkowski ve ark. [21], bu ilacın 3, 15 ve 75 mg/kg'lık yedi günlük amikasin Balb/c fareleri tedavisinin humoral yanıtı ve LPS ile indüklenen lenfosit aktivitesini düşürdüğünü bildirmiştir.

Çoğu araştırmacı, doksisisiklin kemo taksiler, fagositoz, hücre içi bakteri öldürme, antikor üretimi ve protein sentezi gibi çeşitli bağışıklık fonksiyonları üzerinde inhibe edici etkiler bildirmiştir [13]. İn vitro ve in vivo çalışmalarda gecikmiş hiper duyarlılık reaksiyonu, lenfositlerin mitojenle indüklenen blast transformasyonu da doksisisiklin uygulamasıyla azaltılmıştır [13, 22]. Bu yazıda sunulan anjiyogenez testlerinin sonuçları, incelenen her dozda farelere uygulanan doksisisiklin inhibisyon etkisi göstermiştir.

Rifampisinler, ya doğal olarak Amycolatopsis rifamycinica bakterisi tarafından sentezlenen bir antibiyotik grubudur, veya kimyasal olarak. Rifampisinler özellikle mikobakterilere karşı etkilidir ve bu nedenle tüberküloz, küzüm ve Mycobacterium avium tedavisinde kullanılır. karmaşık (MAC) enfeksiyonlar. Rifampisin, bir haftalık uygulamadan sonra (10-30 mg/kg dozlarda) fare peritoneal makrofajlarının fago sitozu gibi bağışıklık fonksiyonunun birçok parametresini arttırdığı gösterilmiştir [23]. Amagay ve ark. [24], rifampisin antikor üretimini ve Th lenfosit aktivitesini değiştirmedikçe ve baskılayıcı T lenfosit aktivitesini arttırdığını gösterdi. Bu antibiyotik ile on günlük tedavi, farelerde gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonunu etkilememiştir [1].

Çalışmamızın sonuçları, her rifampisin dozunda insan MNC'sinin göjenik aktivitesinde güçlü bir artış olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, bu ilacın, bağışıklık fonksiyonu baskılanmış hastaların tedavisinde güvenle kullanılma olasılığını göstermektedir. Rifampisin aynı zamanda rifampisinlere ait olmasına rağmen, 15 ve 75 mg/kg dozlarında anjiyojenik yanıtı azaltarak ters etkiler gösterir. En küçük dozun hiçbir etkisi olmadı. Daha önceki sonuçlarımız, 50 mg/kg dozunda uygulanan rifampisin'in de anjiyogenezin inhibe ettiğini göstermiştir [25]. Ayrıca bu çalışmada, rifampisin anti-SRBC antikorlarının üretimini hafifçe uyardığını ve B6A1 farelerinde in vivo hücresel yanıtı baskıladığını gösterdi. PHA ve Con A'nın neden olduğu azalttı

in vitro çalışmalarda lenfositlerin çoğalması (doz 70 µg/ml). Diğer araştırmalara göre [26], uzun süreli rifampisin tedavisi, anti-SRBC antikorlarının (20 mg/kg) üretimini inhibe eder veya hiçbir etki göstermez [27]. Mitojenle uyarılan lenfosit proliferasyonunun ve blast transformasyonunun inhibisyonu da in vitro ve in vivo çalışmada gösterilmiştir. Nötrofillerin kemotaktik aktivitesini bastırdı. Tüberküloz hastalarında uzun rifampisin tedavisi, daha sonra normal seviyelere dönen hücresel yanıt parametrelerini azaltmıştır [27].

Toł pa Peat Preparasyonu, insan MNC'sinin anjiyogenik aktivitesini ortalama dozlarda (5 ve 10 mg/kg vücut kütlesi) uyardı ve daha düşük ve daha yüksek dozlarda anjiyogenez üzerinde hiçbir etki göstermedi. Rifamisin dışındaki çalışılan antibiyotikler (15 mg/kg), 10 mg/kg TPP'nin anjiyostimülatör etkisini ortadan kaldırdı. Daha önceki araştırılmamızda eritromisin ve sefradin için benzer bir etki elde edilmişti [28]. Bu gerçek, TPP'nin bu antibiyotiklerle tedaviden sonra uygulanması gerektiğini ima eder. Buna karşılık, TPP ile birlikte kullanılan rifamisin, MNC'nin anjiyogenik aktivitesini değiştirmeyi engelledi. Clin damycin'in benzer aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir [28].

Özetlemek gerekirse, çalışmalarımız antibiyotik uygulamasının ölçülen bağışıklık fonksiyonu üzerinde düzenleyici bir etkisi olduğunu göstermektedir. anjiyogenez testi ile. Rifamisin güçlü uyarıcı etki gösterdi, ampisilin bağışıklık tepkisini hafifçe uyardı, doksisisiklin ve rifampisin ise bunu aşırı ağırlıkla düzenledi. Amikasin, LIA testinin sonuçlarını etkilememiştir.

Rifamisin dışındaki çalışılan antibiyotikler (15 mg/kg), TPP'nin anjiyostimülatör etkisini ortadan kaldırdı.

Sonuçlar

Antibiyotikler anjiyogenezi ve bağışıklık sistemini modüle eder cevap.

Toł pa Peat Preparasyonu, uyarıcı etkisini sürdürmek ve uygun bağışıklık fonksiyonunu eski haline getirmek için antibiyotik tedavisinden sonra uygulanmalıdır.

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Referanslar

1. Radomska D (1994): Antibiyotikler ve bağışıklık sistemi. *Romatoloji* 32: 63-68.
2. Radomska-Leśniewska DM, Skopińska P, Bałan BJ, et al. (2015): *Rhodiola spp.*'nin anjiyomodülatör özellikleri ve diğer doğal antioksidanlar. *Cent Eur J Immunol* 40: 249-262.
3. Tołpa S (1992): Tołpa Torf hazırlığına ilişkin araştırmanın keşfi ve geliştirilmesinin tarihi. İçinde: Tołpa Torf Hazırlığının (TPP) araştırılmasında prelinik. Danysz A (ed.) Turba Şirketi, Wrocław.
4. Ingłot A, Zielińska-Jencylik J, Sypuła J (1993): Tołpa Torf Preparasyonunun (TTP) immünomodülatör etkilerini, interferon indüksiyonuna hiporeaktiviteyi ve tümör nekroz faktörü tepkisini ölçerek değerlendirmek için bir yöntem. *Arch Immunol Ther Exp* 41: 87-93.
5. Ingłot AD, Sobiech KA, Zielinska-Jencylik J, et al. (1999): Doğal immün uyarıcı ile tedavi edilen sporcularda interferon ve tümör nekroz faktörü yanıtının indüklenmesine karşı toleransın gelişmesi ve kaybolması. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 47: 237-244.
6. Skopińska-Rębska E, Polakowski I, Żukowska M, et al. (1993): Tołpa Turba Hazırlığının (TPP) insan mononükleer lökosit kaynaklı anjiyogenez üzerindeki etkisi. *Herba Polon* 39: 41-51.
7. Krzemiński TF, Nożyński JK, Grzyb J, et al. (2005): TNFα-indükleyleyici Tołpa Peat'ten sonra anjiyogenez ve kardiyoproteksiyon. *İn vivo deneysel miyokard enfarktüsünden sonra sıçan kalplerinde hazırlık tedavisi. Vaskül Pharmacol* 43: 164-170.
8. Wollina U (2009): Turba: Dermatokozmetikler ve dermatoterapötikler için doğal bir kaynak. *J Cutan Aethet Surg* 2: 17-20.
9. Radomska-Leśniewska DM, Skopińska-Rębska E, Malejczyk J (2010): Klindamisin ve lincomycin'in insan kanı mononükleer hücrelerinin anjiyogenik aktivitesi üzerindeki etkisi. *Merkez Eur J Immunol* 35: 217-222.
10. Boyum A (1968): Tek çekirdekli hücrelerin bir santrifüjleme ve 1 g'da çöktürme ile izolasyonu. *Tarama J Clin Lab Invest* 97: 77-89.
11. Sidky YA, Auerbach R (1975): Lenfosit kaynaklı anjiyo oluşumu: aşırı duyarlılık reaksiyonu için kantitatif ve hassas bir deney. *J Exp Med* 141: 1084-1100.
12. Skopińska-Rębska E, Sommer E, Demkow U, et al. (1997): Akciğer kanserinde anjiyogenez inhibitörlerinin değerlendirilmesi. TIA testi ile taranması. *Annals Acad Med Bialostocensis* 42(Ek 1):287-296.
13. Pomorska-Móć M, Pejza Z (2012): Antibiyotiklerin kazanılmış bağışıklık üzerindeki in vivo etkileri - mevcut bilgi durumu. *Pol J Vet Sci* 15: 583-588.
14. Radomska-Leśniewska D, Skopińska-Rębska E, Jankowska-Steifer E (2010): Seçilmiş sefalosporinlerin insan kanı mononükleer hücrelerinin anjiyogenik aktivitesi üzerindeki etkisi. *Merkez Eur J Immunol* 35: 14-19.
15. Rogala E, Skopińska-Rębska E, Bałan B, et al. (2001): Sarkoidoz hastalarından elde edilen BAL hücrelerinin homojenatlarının neden olduğu anjiyogenez üzerine sefoperazonun etkisi. *Terapi* 3: 18:00-20:00.
16. Skopińska-Rębska E, Nowaczyk M, Lao M, Górski AJ (1981): Ampisilin'in insan periferik kan lenfositleri üzerindeki Fc-İgG reseptörlerinin ekspresyonu üzerindeki etkisi. *Biomed buz* 35: 41-42.
17. Skopińska-Rębska E, Kamiński M, Nowaczyk M, et al. (1985): Ampisilin'in immünomodülatör etkisi. *Folia Biol (Praha)* 31: 200-212.
18. Włodarska B, Bany J, Marczak M, et al. (1987): Hamilelik sırasında ampisilin ile tedavi edilen annelerden doğan farelerin değerlendirilmesi. *Folia Biol (Praha)* 33: 210-215.
19. Artsimowich NG, Nastoiaschaia NN, Mułtanowska VN, et al. (1991): Antibiyotiklerin ve aminoglikozitlerin *Izuchenie immunotropnoi aktivitesi. Antibiot-Khimioter* 36:27-29.
20. Villa ML, Radppocido G, Piazza P ve diğerleri. (1986): İnsanda antijene özgü antikor tepkileriyle antibiyotiklerin etkileşimi. *Int J Immunopharmacol* 8: 805-809.
21. Roszkowski W, Ko HL, Roszkowski K ve ark. (1985): Antibiyotikler ve immünomodülasyon: sefotaksim, amikasin, mezlosilin, piperasilin, klindamisin etkileri. *Med Mikrobiol Immunol* 173: 279-289.
22. Forsgren A, Gnarp H (1973): Tetrasiklinler ve konak - savunma mekanizması. *Antimikrob Ajanlar Chemother* 6: 711-715.
23. Amurio T, Lewden S, Nicolas R, et al. (1982): Klindamisin, eritromisin, rifamisin veya gentamisin ile tedavinin farelerde peritoneal makrofajların yutma kapasitesi üzerindeki etkisi. *Pathol Biol Paris* 38: 13-18.
24. Amagai T, Matsuzawa T, Cinaber B (1990): Ribavirin ve rifamisin SV'nin, S1 farelerinin yetişkin yaşama boyunca bağışıklık sisteminin yaşla ilişkili değişiklikleri üzerindeki etkisi. *İmmunol Lett* 4: 149-153.
25. Demkow U, Radomska D, Chorostowska-Wynimko J, Skopińska-Rębska E (1998): Seçilen rifampisin etkisi

Dorota M. Radomska-Lesniewska ve ark.

Bağış ıklık yanıtının parametreleri. Pnö monol Allergol Pol 66: 45-53.

26. Bellahsene A, Forsgen A (1980): Rifampinin farelerde bağış ıklık tepkisi üzerindeki etkisi. Enfekte Bağış ıklık 27: 15-20.
27. Bassi L, di Bernardino L, Perna G (1979): Tüberkülozlu hastalarda viral bir antijene karşı antikor yanıtı üzerinde rifampinin etkisinin olmaması. Am Rev Resp Dis 112: 739-741.
28. Radomska-Leś niewska D, Demkow U, Sokolnicka I, Chorostowska-Wynimko J: İmmün anjiyogenezde antibiyotiklerin ve immünomodölatörlerin etkileş imleri. Terapi 2001; 3:10-11.