

**İMMUN MODÜLATÖR OLARAK ANTİBİYOTİKLER**

Kaya KILIÇTURGAY

*Antibiotics as immune modulators.*

Hemen bütün antimikrobiik droqlar muazzam sayıda mikroorganizmanın ölümüne, membran, duvar ve sitoplazmik komponentlerin serbest kalması ile enfiamasyonun immünolojik medatörlerinin harekete geçmesine yol açıborlara en azından indirekt immun modülatörler olarak da bakılabilir, demektir(23).

Birçok raporla doğrulandığı gibi, antibiyotiklerle immunitate arasında bir ilişki vardır(14,28). Ama antibiyotiklerin immun modülatör olarak etkileri pratikte çogunlukla önemsenmez veya gözardı edilir ve dikkate alınmaz.

İdeal anlamda bir antibiyotikten, etken bakteriyi öldürerek infeksiyonu kontrol ederken, bunun yanısıra, bir biyolojik cevap değiştirici (biologic response modifier) veya bir immun modülatör olarak, immun cevapları güçlendirmesi, enfiamasyonun konağa zararlı etkilerini kontrol edebilmesi de beklenir. Çünkü klinik tablonun ağırlığını ve прогнозunu sadece spesifik etken değil, aynı zamanda konağın ona karşı oluşan tepkisinin kalitesi ve şiddeti tayin etmektedir. Mesela sepsis sendromunda multipl organ sistem yetmezlikleri, endotoksik şok, yetişkin solunum sıkıntısı sendromu gibi ciddi komplikasyonlar, esas itibariyle antibiyotikle parçalanan muazzam sayıda bakteriden serbest kalan yapısal ürünlerden (endotoksin, tekoik asid) uyarı almış hücreleri sentezleyip saldığı yoğun proinflamatuar sitokinlerin tetiklemesi ile gelişmektedir.

Bir antibiyotiğin modülatör etkisi, ya mikroorganizma üzerinden "dolaylı" veya immun mekanizmalar üzerinden "doğrudan" olabilir. Mesela antibiyotik bakteri duvarının topografik yapısını değiştirek opsonik fagositozu kolaylaştırabilir(11,29). Keza, antibiyotiğin çok toksik oluşu nedeni ile pratikte yararlanılması pek mümkün olmasa bile, polimiksin B'nin lipopolisakkardin kor glikolipidine (lipid A) sıkıca bağlanarak onu inaktive ettiği, böylece endotoksin etkisine bağlı, bilinen bulguların ortaya çıkışmasını engelleyebileceğii belirlenmiştir(20). Bu nedenle de sepsis sendromunda denemesi önerilmiştir(23).

Diğer taraftan bazı antibiyotikler immun regülasyona katılan santral ve aksesuvar birçok hücreyi doğrudan etkileyerek immun cevapları değiştirebilirler.

Biyolojik cevap değiştiriciler olarak antibiyotikler 4 grupta toplanabilir(11):

- 1- Konak savunması üzerinde belirgin etki göstermeyecekler (örnek: genellikle beta-laktamlar)
- 2- Immun sistemle sinerjik davrananlar (örnek: kinolonlar)
- 3- Immun fonksiyonları deprese edenler (örnek: tetrasiklinler)
- 4- Immun fonksiyonları şiddetlendirenler (örnek: bazı sefalosporinler)

Ezas itibariyle, antibiyotiklerin fagositik procesler üzerine doğrudan modülatör etkileri son 15 yilda hayli yoğun araştırmalara konu olmuştur. Ancak yaymlar, çeşitli yöntem farklılıklarından doğan nedenlerle, sonuçları itibariyle, büyük ölçüde birbiri ile çelişmekte ve dolayısıyle isabetli değerlendirme yapmakta güçlük vardır(12). Milatovic(19)'in bu konudaki derleme yazısı bu hususu açıkça ortaya koymaktadır.

Burada, bazı raporların ışığı altında bu modülatör etkilere kısaca dokunulacaktır.

**Beta-laktamlar**

Penisilin, karbenisilin, piperasilin, tienamisinin ve birçok sefalosporinin nötrofillerin bakterisidal etkileri üzerine doğrudan etkileri yoktur(12). Beta-laktam antibiyotikler daha çok, fagositice edilecek mikroorganizmaların hücre duvarında değişiklik yaparak endirekt yoldan fagositozu kolaylaştırabilirler(19).

Ancak, bir beta-laktam antibiyotik olan imipenemin in-vitro serum konsantrasyonlarına uyan konsantrasyonlarda, polimorfonükleer lökositlerin (PNL) kemotaksis, aderans, opsonizasyon, fagositoz ve öldürme kapasitelerini ve hatta antikora bağımlı hücresel sitotoksitesi artırdığı gösterilmiştir(24).

Farelerde yapılan deneylerle moksalaktam ve sefoksitinin, izotip şalterini değiştirerek IgM antikor yapımını stİMULE ettiği, buna karşılık sefoksitinin IgM yapımını inhibe ettiği bildirilmiştir(15). Bir başka deneyel çalışmada sefetozol ve sefoperazonun total IgM düzeyini artırdığı, fakat total IgG düzeyini artırmadığı gösterilmiştir(2).

Ancak, en yeni 3. jenerasyon sefalosporin olarak sefodizim, net immun modülatör etkilere sahip olması ile dikkat çekici bulunmuştur. Drog, *T.gondii* ve *C.albicans* verilmiş farelerde sürüyiyi uzatmıştır. Antibiyotığın TNF ve IL-1'in insan monositlerinde yapımını aşağıya çektiği de gösterilmiştir. Sefodizim bakterinin fagositik hücreler tarafından opsoninsız fagosit edilerek, non-oksidatif yoldan öldürülmesini stİMULE etmektedir. Sağlıklı gönüllülerde sefodizim fagosit ve lenfosit fonksyonlarını şiddetlendirir ve immun yetmezlikli kişilerde hatta NK hücre fonksyonlarını restore eder(16,17).

Ote yandan, beta-laktam antibiyotiklerle kombine edilen sulbaktamın PNL'lerin antibakteriel aktivitelerini şiddetlendirdiği, ayrıca ampisilinin PNL'ler üzerindeki şemilüminesans inhibe edici etkisini kısmen önlediği gösterilmiştir(26).

### Kinolonlar

Kinolon deriveleri lenfosit kültürlerinde, konsantrasyona bağlı olarak DNA sentezini inhibe ederler. Ayrıca protein sentezi ve dolayısı ile sitokin yapımı da etkilenebilir(10).

Ofloksasin, 10 gün süre ile (600 mg/gün) yaşlı hastalara verildikte, T ve B hücre sayıları, gama-INF ve immunglobulinlerin plazma konsantrasyonları üzerine herhangi bir etki yapmamıştır(21). Deneyler ofloksasının, granulosit ve monositlerin fagositik ve kemotaktik fonksyonları üzerine doğrudan belirgin etkisi olmadığını göstermektedir(1,8,22). Ancak önceden ofloksasin ile enkübe edilmiş *S.aureus*, granulositler tarafından, enkübe edilmiş stafilocoklara göre daha iyi öldürülmektedir. Bakterinin ofloksasına maruz kalması, muhtemelen mikroorganizmanın yüzey karakteristiklerini değiştirmekte ve onları fagitoza elverişli hale getirmektedir(1).

### Tetrasiklin ve Kloramfenikol

Genellikle, kloramfenikol ve tetrasiklinler sellüler ve humoral cevapları olumsuz etkilerler. Bunların PNL kemotaksisini deprese ettiği(6,7,12), kloramfenikolun cıcvılderde antikor oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir(18). Bununla birlikte, bir başka çalışmada, tedavi dozlarında tetrasiklinlerin kemokinésis ve kemotaksis üzerindeki olumsuz etkilerinin ihmali edilebilecek düzeyde kaldığı bildirilmiştir(5).

### Aminoglikozidler

Genel kani, gentamisin, kanamisin ve streptomisinin, PNL'erde fagositik aktiviteyi olumsuz etkiledikleri yönündedir(12,19). Amikasin ve sisomisin ise immun sistem üzerinde etkisiz bulunmuşlardır(4).

### Makrolidlər

Eritromisin ve klaritromisin, normal konsantrasyonlarda immun fonksyonları üzerinde etkisiz kalmakla birlikte yüksek dozlarda fagositik aktiviteyi artırmışlardır(19,25).

### Ko-trimoksazol

In-vitro drog, fitohemaglutininle stİMULE olmuş lenfositlerde mitogenezi inhibe etmiş ve aşya cevap olarak anti-tetanik antikor yapımını azaltmıştır(13). In-vitro, farelerde deri greflerinin sürüvisini uzatmıştır(9).

Ko-trimoksazol ayrıca in-vitro makrofajlarda şemilüminesans ve prostaglandin türevlerinin oluşumunu inhibe etmiş, LTB4 yapımını endüklemiştir, tromboksan B<sub>2</sub> yapımını ise baskılamıştır(3). *T.gondii*'yi hücre içinde öldürme ve tümör hücreleri için sellüler sitotoksik etkileri de şiddetlendirmiştir(9).

### Antitüberkülo Drogalar

Deney koşullarında, etionamid, hücresel immüniteyi belirgin biçimde inhibe etmiş, etam-

butol, PAS, INH ise bu etkiyi göstermemiştir. Rifampisin ise kemotaksi ve antikor cevabını belirgin biçimde baskılamaktadır(12,27).

Sonuç itibariyle, antibiyotiklerin olumlu veya olumsuz doğrultuda ortaya çıkan immun modülatör etkilerine, onları özellikle immun yetmezlikli hastaların infeksiyöz problemleri için kullanırken, dikkate almamız gereken önemli bir parametre gibi bakılabilir.

## KAYNAKLAR

- 1- Adam D, Koga N, Mitsuhashi S, Zaloudek D, Marget W: Investigation on ofloxacin: antibacterial activity and influence on the immun system, *Infection (Suppl 4)*: 245 (1986).
- 2- Akahane K, Furuhama K, Kato M, Une T, Onodera T: Influences of cephem antibiotics on the immun response in mice, *Cancer Chemotherapy* 36: 300 (1990).
- 3- Anderson R, Grabow G, Oosthuizen R, Theron A, Van Rensburg AJ: Effect of sulfamethoxazole and trimethoprim on human neutrophil and lymphocyte functions in vitro: in vivo effect of co-trimoxazole, *Antimicrob Agents Chemother* 17: 322 (1980).
- 4- Artsimovic N G, Nastoiahechala N N, Navashin P G: Study of the immunotropic activity of aminoglycoside antibiotics, *Antibiot Khimoter* 36:27 (1991).
- 5- Back O, Norberg B: The effect of a therapeutic doxycycline concentration on polymorphonuclear leukocyte migration in vitro, *Scand J Infect Dis* 16:369 (1984).
- 6- Belsheim J, Gnarpe H, Löfberg J: Granulocyte function during prophylaxis with doxycycline, *Scand J Infect Dis* 11:287 (1979).
- 7- Belsheim J, Gnarpe H, Persson S: Tetracyclines and host defence mechanisms: Interference with leucocyte chemotaxis, *Scand J Infect Dis* 11:141 (1979).
- 8- Boagarts M A, Malbrain S, Scheers W, Vermilghen R L: Effect of quinolones on granulocyte function in vitro, *IXth International Congress of Infectious and Parasitic Diseases*, Munich, July 20-26 (1986).
- 9- Carré Ph, Forgue M F, Pipy B, Berard M, Bessière M H, Didier A, Leophonte P: Effet du co-trimoxazole sur certaines fonctions de macrophages: Microbicidie, tumoricidie, production de radicaux libres oxygénés, de prostaglandines et de leukotrienes, *Pathol Biol* 38:289 (1990).
- 10- De Simone C, Baldinelli L, Ferrazzi M, De Santis S, Pugnaloni L, Sorice F: Influence of ofloxacin, norfloxacin, nalidixic acid, pyromodic acid and piremidic acid on human interferon production and blastogenesis, *J Antimicrob Chemother* 17: 811 (1986).
- 11- Editorial: Antibiotics as biologic response modifiers, *Lancet* 337: 400 (1991).
- 12- Pietta A, Mangiarotti P, Grassi G G: Chemotherapeutic agents: aspects of their activity on natural mechanisms of defense against infections. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 21: 325 (1983).
- 13- Forsgren A, Banck G, Bechman H, Bellahsene A: Antibiotic-host defence interactions in vitro and in vivo, *Scand J Infect* 24 (Suppl):112 (1980).
- 14- Garaffo R, Jamblou D, Lapalus P: Effects of antibiotics on the production of prostaglandins by macrophages in vitro, *Pathol Biol* 37:643 (1989).
- 15- Gillissen G: Nouveaux antibiotiques beta-lactam et réponse immunitaire, *Méd Hyg (Genève)* 39:122 (1981).
- 16- Labro M T: Cefodizime as a biological response modifier: a review on its in-vivo ex-vivo and in-vitro immunomodulatory properties, *J Antimicrob Chemother* 26 (Suppl C):37 (1990).
- 17- Labro M T, Amit N, Babin-Chevaye C, Hakim J: Cefodizime (HR-221) potentiation of human neutrophil oxygen-independent bactericidal activity, *J Antimicrob Chemother* 19:331 (1987).
- 18- Laval A, Visa M, Berhanu A, Kerveillant-Lenoire S: Immunomodulator effects of 2 antibiotics, chloramphenicol and kitasamycin in the chicken, *Ann Res Vet* 19:259 (1988).
- 19- Milatovic D: Antibiotics and phagocytosis, *Eur J Clin Microbiol* 2:414 (1990).
- 20- Morrison D C, Jacobs D M: Binding of polymycin B to the lipid A portion of bacterial lipopolysaccharides, *Immunochimistry* 13:813 (1976).
- 21- Munno I, Arpinelli F, Benedetti M, Spoglianti R, Ferlini A: The effect of ofloxacin on the immune system of elderly patients, *J Antimicrob Chemother* 25:455 (1990).
- 22- Pulverer G, Peters G: Investigation on ofloxacin: antibacterial activity and influence on the immune system, *2nd European Congress of Clinical Microbiology*, Brighton, September 1-5 (1985).
- 23- Ritts R E: Antibiotics as biologic response modifiers, *J Antimicrob Chemother* 26 (Suppl C):31 (1990).
- 24- Rodriguez A B, Barriga C, de la Funte M: Phagocytic function and antibody-dependent cellular cytotoxicity of human neutrophils in the presence of N-formimidoyl thienamycin, *Agents Actions* 31:86 (1990).

- 25- Roszkowski K, Beuth J, Ko H L, Peters G, Pulverer G: Comparative study on the macrolides erythromycin and clarithromycin: antibacterial activity and influence on immun response, *Int J Med Microbiol* 273:518 (1990).
- 26- Santos J I, Arbo A: The in vitro effect of subbactam on polymorphonuclear leukocyte function, *Diagn Microbiol Infect Dis* 12:1475 (1989).
- 27- Scharre K A, Eckels D D, Gerswin M E: Depression of colony formation by human thymus-derived lymphocytes with rifampin and other antimicrobial agents, *J Infect Dis* 193:832 (1981).
- 28- Shibli A M: Influence of antibiotics on host-parasite interactions with an emphasis on in vivo studies, *J Chemother* 2:75 (1990).
- 29- Tripodi M-F, Adinolfi L E, Utili R, Marrone A, Ruggiero G: Influence of subinhibitory concentrations of loracarbef (LY 163892) and daptomycin (LY146032) on bacterial phagocytosis, killing and serum sensitivity, *J Antimicrob Chemother* 26:491 (1990).