

## ANTİBİYOTİKLERİN İMMUNMODULATÖR ETKİLERİ

A. Gökhan AKKAN

Mikroorganizmaların yapısal ve biyokimyasal mekanizmalarla hastalığa neden olmaları **mikrobiyal patojenite** olarak tanımlanmaktadır. Bu yüzden mikrobiyal patojenite, hücrelerin tek bir yapısal komponentleri ile (örn: kapsüller, fimbriae, LPS veya diğer hücre duvar komponentleri) veya ya konak dokularını haraplayan ya da konak savunmasına karşı bakterileri koruyan aktif maddelerin salınımı ile ilişkilidir.

Bakteriyel patojenitenin safhalarını kabaca şöyle sıralayabiliriz:

1. Kolonizasyon
2. Yapışma
  - 1.1. Reseptör
  - 1.2. Adezyon molekülleri (adezinler) (Tablo 1)
3. Çoğalma
4. İnvazyon (Tablo 2)
5. Konak fagositik savunmasından kaçma (evazyon) (Tablo 3)
6. Konak immün cevaplarına karşı savunma.

Tablo 1. Bakterilerin konak hücre veya doku yüzeylerine yapışmalarına örnekler (9).

Bakteri	Adezin	Reseptör	Bağlanma bölgesi	Hastalık
Streptococcus pneumoniae	Hücre bağlayan protein	N-asetilheksozamin galaktoz disakkarid	Mukozaal epitel	Pnömoni
Neisseria gonorrhoeae	N-metilfenil-alanin pili	Glukozamin-galaktoz karbonhidrat	Uretral/servikal epitel	Gonore
Enterotoksijenik E.coli	Tip-1 fimbriae	Spesifik karbonhidrat türleri	İntestinal epitel	Diyare
Mycoplasma	Membran proteini	Sialik asid	Respiratuvar epitel	Pnömoni
Chlamydia	Bilinmiyor	Sialik asid	Konjunktival veya uretral epitel	Konjunktivit veya üretrit

Tablo 2. İnvazinlere örnekler (9).

İnvazin	İlgili bakteri	Aktivite
Hyaluronidaz	Streptokoklar, stafilokoklar, Clostridium türleri	Konnektif dokuların hyaluronik asidini parçalar
Kollagenaz	Clostridium türleri	Kasların kollajen yapılarını çözer
Nöraminidaz	Vibrio cholerae ve Shigella	İntestinal mukozanın nörominik asidini parçalar
Koagülaz	Staphylococcus aureus	Fibrinojeni pıhtılaşmaya neden olan fibrine dönüştürür
Kinazlar	Stafilokoklar, streptokoklar	Plâzminojeni, fibrini sindiren plâzmine dönüştürür
Lökosidin	Staphylococcus aureus	Nötrofil membranlarını parçalar ve lizozomal granüllerin salınımına neden olur
Streptolizin	Streptococcus pyogenes	Fagositleri uzaklaştırır, fagosit membranını parçalar ve lizozomal granüllerin salınımına neden olur
Hemolizinler	Streptokoklar, stafilokoklar, Clostridium türleri	Fosfolipazlar ve lesitinazlar lizis ile kırmızı kan hücrelerini (ve diğer hücreleri) haraplar
Lesitinazlar	Clostridium perfringens	Hücre membranında lesitini parçalar

Tablo 3. Fagositlerle etkileşen bazı bakteriler (9).

Bakteri	Etkileşim tipi	Mekanizma
Streptococcus pyogenes	Fagositleri öldürür	Streptolizin hücre sitoplazmasına lizozomal salınma neden olur
	Nötrofil kemotaksisini inhibe eder	Streptolizin kemotaktik bir uzaklaştırıcıdır
	Engulfment'e (yutma) karşı koyar	M proteini
Staphylococcus aureus	Fagositlerin bulmasından sakınır	Hiyaluronik asid, kapsül
	Fagositleri öldürür	Lökosidin hücre sitoplazmasına lizozomal salınma neden olur
	Oponize fagositozu inhibe eder	Protein A, Ab'nin Fc kısmını inhibe eder.
	Öldürmeye karşı koyar	Bazı suşlarda polisakkarit kapsül Karotenoidler, katalaz, süperoksit dismutaz toksik oksijen radikalleri detoksifiye eder
	Engulfment'i inhibe eder	Hücreye bağlı koagülaz ligantları fagositik temas için saklar
Streptococcus pneumoniae	Engulfment'e karşı koyar	Kapsüller polisakkarit
Klebsiella pneumoniae	Engulfment'e karşı koyar	Polisakkarit kapsül
Haemophilus influenzae	Engulfment'e karşı koyar	Polisakkarit kapsül
Pseudomonas aeruginosa	Fagositleri öldürür	Eksotoksin A makrofajları öldürür; Hücreye bağlı lökosidin
	Engulfment'e karşı koyar	Biyofilm polimerler
Mycobacterium'lar	Öldürme ve sindirime karşı koyar	Hücre duvarı komponentleri toksik oksijen radikalleri detoksifiye eder; fagolizozomların asidifikasyonunu önler
Mycobacterium tuberculosis	Lizozomal füzyonu inhibe eder	Mikobakteriyel sülfatidler lizozomları modifiye eder
Treponema pallidum	Engulfment'e karşı koyar	Polisakkarit kapsül materyali

Patojen mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyöz hastalıkların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin yaygın yan/istenmeyen etkilerinden birinin de **immuntoksisite** olduğu çok uzun yıllardır bilinmektedir (Tablo 4). Antibiyotikler immün cevaplardaki bu istenmeyen etkilerini çeşitli immün parametreleri direkt olarak etkileyerek yapmaktadır (Tablo 5).

Tablo 4. Immün cevaplarda istenmeyen etkilere neden olan antibiyotikler (7).

Kemotaksi	Lenfosit transformasyonu	Gecikmiş aşırı duyarlılık	Antikor yapımı	Çeşitli
Gentamisin	Trimetoprim	Rifampin	Kloramfenikol	Fagositoz
Tobramisin	Sulfametoksazol	Amfoterisin B	TMP-SMX	Tetrasiklin
Amikasin	TMP-SMX	Metronidazol	Rifampin	Doksisiklin
Tetrasiklin	Amfoterisin B	Doksisiklin	Doksisiklin	Amfoterisin B
Doksisiklin	Tetrasiklin	Tetrasiklin		Fagositlerin mikrobisidal aktivitesi
Limesiklin	Doksisiklin			Sulfonamidler
Rifampin	Minosiklin			Amikasin
Amfoterisin B	Limesiklin			Gentamisin
	Sefalotin			Tobramisin
	Kloramfenikol			PMN'nin oksidatif metabolizması
	Klindamisin			Kloramfenikol
	Nitrofurantoin			TMP
				Sulfametoksazol
				TMP-SMX
				Allograftın yaşam süresi
				Rifampin
				Trimetoprim

Tablo 5. Antibiyotiklerin etkiledikleri immün parametreler (6).

Fagositoz ve intraselüler öldürme			
Humoral immün cevaplar			
Selüler immunité			
Mediyatör yapımı ve reseptör ekspresyonu			
IL-1	IL-2		
TNF	CSF	MAF	BCGF
Araşidonic asid metabolizma ürünleri			
Siklooksijenaz yolağı (örn: PGE)			
Lipooksijenaz yolağı (örn: LT)			
Intraselüler cAMP/cGMP düzeyi			
Th/Ts/c oranında değışiklik			

Ancak antibiyotiklerin oldukça düşük kan konsantrasyonlarında (MİK-MBK'larının altında) dahi antimikrobiyal etkilere sahip olmaları, özellikle de bazı antibiyotiklerin, farmakokinetik parametrelerine (tel/2, Vd) göre, etkisinin bitmesinin beklendiğı zamanda bile halen antibakteriyel etki gösterdiğinin (postantibiyotik etki) gözlemlenmesi ve bu etkilerin mekanizmalarının aydınlatılması için son 15-20 yılda yapılan çalışmalar bu antibiyotiklerin "**Terapötik immünmodulatör**" etkileri üzerinde yoğunlaşmıştır (16). **Peki araş-**

**tırıcılar antibiyotiklerin etkilerinin gerçekten immün cevapları arttırmasını mı yoksa sadece direkt antibakteriyel etkilerini mi yansıttığını ölçebilmiş veya gösterebilmiş midir?** Sorunun yanıtı kısaca EVET. Bu konuda çok olmasa da tatmin edici araştırmalar yayınlanmıştır. Örneğin; Cuffini ve ark. (1)'ları fındık farelerini bir florokinolon olan rufloksasin ile tedavi ettikten sonra bu hayvanlara, rufloksasine dirençli bir organizma olan *Candida albicans*'dan  $10^9$  cfu iv infüzyon şeklinde vermişler ve plasebo grubunda % 5.5 olan yaşam süresinin rufloksasin tedavi grubunda % 87.5'e çıktığını göstererek, rufloksasinin antimikrobiyal etkisinin dışında nonspesifik konak defans mekanizmasını güçlendirebileceğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca şöyle bir soru da akla gelebilir. **Antibiyotikler infeksiyonu olmayan hastalarda da immün sistemi etkileyebilir mi?** Yanıt, DeRemee ve ark. (2)'dan gelmiştir. Bu araştırmacılar trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonu ile tedavi edilen Wegener's granulomatosis'li 12 hastanın 11'nin klinik durumlarında, immün süpresyona bağlı, bir iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. Son zamanlarda yapılan diğer bir araştırma da DeRemee ve arkadaşlarını desteklemiştir. Bu çalışmada Tilley ve ark. (17) minosiklin ile tedavi edilen romatoid artritli hastaların ağrı, şişlik ve eklem fonksiyonlarında benzer hastaların plasebo-kontrol grubuna göre anlamlı bir iyileşme olduğunu ortaya koymuşlardır. Her iki hastalığın da patojenezinde selüler immün fonksiyonların rol oynadığı ve hem trimetoprim-sulfametoksazolun hem de minosiklinin lenfosit fonksiyonlarında süpresif etkileri olduğu bilinmektedir (7).

**Antibiyotikler, immün sistem hücrelerinin cevaplarını çeşitli yollarla etkileyebilirler:**

**1- Bazı antibiyotikler bakterilerin fagositozunu arttırabilirler:** Beta-laktam antibiyotiklerden bazılarının sub-inhibitör konsantrasyonlarında opsonizasyon prosesini arttırdıkları gösterilmiştir. Örneğin: Sefaklor ve sefetatmet gibi beta-laktam antibiyotikler *Klebsiella* ve *Proteus*'un insan nötrofillerine yapışmalarını arttırmaktadır (15). Olasılıkla, bakterilerin değişmiş yüzey yapısı daha fazla fagositoza neden olabilmektedir. Klindamisin gibi antibiyotiklerin *Bacteroides fragilis* (5), *S. aureus* (12) ve *S. pyogenes* (4)'in fagositozunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu fenomen klindamisinin *B. fragilis*'in yüzeyinde kapsül yapının (3), *S. aureus*'un yüzeyinde protein A'nın (3) ve *S. pyogenes* yüzeyinde ise M proteininin oluşumunu (4) süprese etme yeteneği ile ilişkilidir.

**2- Antibiyotikler, polimorfonüklear lökositlerin (PML) ve makrofajların mikrobisid aktivitelerini arttırabilir.** Bu durum penisilinin *S. aureus*'a karşı (11) ve sefaklor ile sefetatmetin *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* ve *Proteus*'a karşı (15) kullanıldığında ispatlanmıştır. Benzer etki sefodizimin Gram negatif organizmalardan bazalarına (10), kloramfenikolun *E. coli*'ye (14), penisilinin grup B streptokoklara (8) ve rufloksasinin *Klebsiella pneumoniae*'ye (1) karşı kullanılmasında da gösterilmiştir.

**Mikropların antibiyotikler tarafından polimorfonüklear öldürülmelerinin arttırılmaları çeşitli mekanizmalarla olmaktadır:**

A. İnhibitör ve sub-inhibitör konsantrasyonlar mikroorganizmaları, fagosit öldürmesinin intrinsik mekanizmalarına daha duyarlı hale getirir. Bu, kısmen beta-laktam antibiyotiklerin bakterilerin yüksek afiniteli penisilin bağlayan proteinleri üzerindeki direkt ve kısmen de oksijen radikalleri ile kombine etkilerine bağlı olabilir. Böylece hem antibiyotikler, hem de fagositler tarafından sağlanan oksijen radikalleri penisilin bağlayan proteinleri inaktive ederek normal replikasyonu önlerler. Bu aditif etki, antibiyotiklerin "immün yanıtları arttırmasının" en güçlü kanıtı olabilir.

B. Bazı antibiyotikler, oksidatif ara ürünlerin yapımını arttırabilirler. Sefaklor ve sefetatmet nötrofiller tarafından oksijen radikallerinin yapımını arttırabilirler. Klindamisin, erit-

romisin ve roksitromisin ise azaltır.

C. Bazı antibiyotikler fagositlerin patojenleri sindirme ve öldürme yeteneklerini, bakterilerin virulans faktörlerinin ekspresyonu ile etkileşerek artırır. Örn.: Klindamisin, *S. pyogenes*'in M protein ve streptolizin, *Clostridium perfringens*'in fosfolipaz C (alfa-toksin) sentezini ve *B. fragilis*'in kapsül oluşumunu inhibe eder.

Virulans faktörleri hem fagositlerin sindirimini inhibe ettikleri, hem de onlar için sitotoksik oldukları için, antibiyotiklerin neden olduğu sentez inhibisyonu fagositoz ve öldürmeye yardım ettiğinden pozitif bir immun modulatör etkidir. Streptokokal toksik şok sendromu, Gram negatif sepsis ve *Plasmodium falciparum* sıtması gibi infeksiyöz durumlarda organ yetmezliği ve şok gelişmesinde, infeksiyona (ve/veya inflamasyona) karşı aşırı bir immun cevap verilmesi de önemli rol oynar. Örn.: Gram negatif sepsiste hücre duvarının bir komponenti olan lipopolisakkaritin (LPS) önemli bir rolü vardır. Özetle; serbest LPS ve hücre duvar yüzeyindeki LPS, serum proteinlerine bağlı LPS ile etkileşir. Bu kompleks daha sonra sırasıyla monosit ve makrofaj yüzeyindeki CD14'e bağlanarak pro-inflamatuvar sitokinler, TNF-alfa, IL-1 ve IL-6'nın doza bağlı indüksiyonuna neden olur. Prins ve ark. (13) gentamisin ve imipenemin sitokin sentezini azalttığını göstermiştir. Ayrıca polimiksin ve teikoplaninin LPS'ye bağlanarak inaktive ettiği, teikoplaninin ayrıca sağlıklı gönüllülerde LPS'nin neden olduğu TNF-alfa ile IL-8 yapımını inhibe ettiği ortaya konulmuştur. Benzer şekilde Gram pozitif bakterilerin (*S. aureus* gibi) neden olduğu toksik şok sendromunda önemli rol oynayan "toksik şok sendrom toksin-1" sentezinin klindamisin tedavisi ile süprese edilebileceği, klindamisin ve tetrasiklinin LPS ile uyarılan periferik kan mononükleer hücrelerinin TNF-alfa yapımını, tetrasiklin ve minosiklinin klonlanmış sinovyal T hücrelerinin interferon gama sentezini, eritromisinin LPS ile oluşturulmuş akciğer hasarında mikrovasküler hasarını ve doksisisiklinin LPS ile uyarılmış monositlerin TNF-alfa ve IL-6 yapımını süprese ettiği gösterilmiştir.

Geçmişte klinisyenler, spesifik infeksiyonların tedavisinde kullanacakları ajanları, in-vitro antibiyotik duyarlılık verilerini kriter olarak kullanarak seçerlerdi. Bugün itibariyle antibiyotiklerin çoğunun in-vitro antimikrobiyal aktivitesinin mükemmel olduğu bilinmektedir. Ancak yine bugün, bu ajanların in-vivo etkinliklerinin ise antimikrobiyal aktivitelelerinden ziyade konak immun sistem cevaplarını module etmeleri ile ilişkili olduğu da bilinmektedir. Artık antibiyotik seçiminde in-vitro duyarlılık testlerinin yanısıra antibiyotiklerin konak immun sistem cevapları üzerindeki modulatör etkilerinin de gözönüne alınması gerekecektir. Antibiyotiklerin immunmodulatör etkilerinin araştırılması, infeksiyöz hastalıkların tedavisinde yeni ufuklar açacak gibi görünmektedir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Cuffini AM, Tullio V, Allacco A, Paizis G, DeLeo C, Carlom NA: Effect of rifloxacin upon non-specific immune defences: in-vitro, ex-vivo and in-vivo results, *J Antimicrob Chemother* 34:545 (1994).
- 2- DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH: Wegener's granulomatosis observations on treatment with antimicrobial agents, *Mayo Clin P* 60:27 (1985).
- 3- Gemmell CG, O'Dowd A: Regulation of protein A biosynthesis in *Staphylococcus aureus* by certain antibiotics: its effect on phagocytosis by leukocytes, *J Antimicrob Chemother* 12:587 (1983).
- 4- Gemmell CG, Peterson PK, Schmelling D, Kim Y, Matheus J, Wannamaker L, Quie PG: Potentiation of opsonization and phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* following growth in the presence of clindamycin, *J Clin Invest* 67:1249 (1981).

- 5- Gemmell CG, Peterson PK, Schmelling D, Matheus J, Quie PG: Antibiotic-induced modifications of *Bacteroides fragilis* and its susceptibility to phagocytosis by human polymorphonuclear leukocytes, *Eur J Clin Microbiol* 2:327 (1983).
- 6- Gillissen G: Side effects of antibiotics on immune response parameters and their possible implications in antimicrobial chemotherapy, *Zbl Bact Hyg* 270:171 (1988).
- 7- Hauser WE, Remington JS: Effect of antibiotics on the immune response, *Am J Medicine* 72:711 (1982).
- 8- Horne D, Tomasz A: Hypersusceptibility of penicillin-treated group B streptococci to bactericidal activity of human polymorphonuclear leukocytes, *Antimicrob Agents Chemother* 19:745 (1981).
- 9- Kenneth Todar: University of Wisconsin-Madison Department of Bacteriology, <http://www.bact.wisc.edu/Bact330> (1999).
- 10- Labro MT: Cefodizime as a biological response modifier: a review of its in-vivo, ex-vivo and in-vitro immunomodulatory properties, *J Antimicrob Chemother* 26:37 (1990).
- 11- Lam C, Georgopoulos A, Laber G, Schutze E: Therapeutic relevance of penicillin-induced hypersensitivity of *Staphylococcus aureus* to killing by polymorphonuclear leukocytes, *Antimicrob Agents Chemother* 26:149 (1984).
- 12- Milatovic D, Braveny I, Verhoef J: Clindamicin enhances opsonization of *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 24:413 (1983).
- 13- Prins JM, Kuijper EJ, Mevissen MLCM, Speelman P, Van Deventer S: Release of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 during antibiotic killing of *Escherichia coli* in whole blood: influence of antibiotic, antibiotic concentration and presence of serum, *Infect Immun* 63:2236 (1995).
- 14- Pruul H, Wetherall BL, McDonald PJ: Enhanced susceptibility of *Escherichia coli* to intracellular killing by human polymorphonuclear leukocytes after in-vitro incubation with chloramphenicol, *Antimicrob Agents Chemother* 19:945 (1981).
- 15- Scheffer J, Knoller J, Cullman W, Konig W: Effects of cefaclor, cefetamet and Ro-40-6890 on inflammatory responses of human granulocytes, *J Antimicrob Chemother* 30:57 (1992).
- 16- Stevens DL: Immunomodulatory effects of antibiotics, *Curr Opin Infect Dis* 9:165 (1996).
- 17- Tilley BC, Alarcom GS, Heyse SP, Trentham DE, Neuner R, Kaplan D: Minocycline in rheumatoid arthritis. A 48 week, double blind placebo controlled trial, *Ann Intern Med* 122:81 (1995).