

ANTİBİYOTİKLERİN İMMÜNOMODULATUAR ETKİLERİ

Cengiz CANPOLAT

Bilimsel tıp pratiğinde tedavinin rasyonel sayılabilmesinin bazı koşulları vardır. Bunlar arasında zararı yaratan etkenin ortadan kaldırılması, hastalığa karşı vücutun verdiği yanıtın güçlendirilmesi (internal veya eksternal bir patojene karşı vücutun savunmasının güçlendirilmesi) ve üçüncü olarak da eğer vücutun yanıtı bireyin yaşamını tehdit eder boyutlara ulaşmışsa bu yanıtın değiştirilmesi, sayılabilir.

Antibiyotiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin yanı sıra immünomodulatuar etkilerinin de olduğu bir süreden beri bilinmekte ve üzerinde araştırmalar süregelmektedir. Bu durum özellikle immün yetmezliği olan hastalarda önem kazanmaktadır. Sistemik inflamatuar durumun antibiyotiklerle tedaviye cevap vermesi, zeminde bir infeksiyonun yattığı, placebo etkisi, veya verilen ajanın inflamatuar veya immün sistem üzerine intrensek etkisi olarak değerlendirilebilir. Üçüncü teori üzerinde son zamanlarda biriken deliller ortaya çıkmaya başlamıştır. 1987-1994 yılları arasındaki yazılı literatürü gözden geçiren Van Vlem ve arkadaşları 180 makalede 153 farklı antibiyotik hakkında 670 rapor bulduklarını bildirmiştir. Bu raporların 309'u fagositoz, 176'sı ise kemotaksisdeki değişikliklerle, 70'i lenfosit proliferasyonu, 54'ü sitokin yapımı, 39'u antikor yapımı, 13'ü gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu, 9'u ise NK hücresi fonksiyonu ile ilgilidir (16).

Artık antibiyotiklerin antimikrobiyal etkilerinden bağımsız olarak direkt olarak inflamasyon üzerine etki ettiğini bilinen bir gerçekdir. Antimikrobiyal ajanlar inflamasyonu:

- Olay yerinde, infekte eden ve inflamasyonu yaratan mikrobu öldürmek suretiyle (septik süreç)
- Enflamatuar odaktan uzak bir noktadaki infekte eden mikrobu öldürmek suretiyle (reaktif veya otoimmün süreç)
- Host'u koruyan lenfositlerin fonksiyonunu değiştirmek suretiyle
- Host'u koruyan makrofajların fonksiyonunu değiştirmek suretiyle
- Host'u koruyan nötrofillerin fonksiyonunu değiştirmek suretiyle
- Host'u koruyan hücrelerden biri tarafından yapılan enzimlerin veya diğer inflamasyon mediatörlerinin fonksiyonlarını değiştirmek suretiyle
- Barsak veya diğer mikrobiyal floranın değiştirilmesi veya baskılanması suretiyle
- Besleyici damarların işlevlerini engellemek amacıyla inflamasyon odağına doğru kan damarı gelişimini engellemek suretiyle, etkilerler.

Antibiyotiklerin immünomodulatuar etkileri hakkında literatürde çok çeşitli yazılar rastlanmıştır. Schubert ve arkadaşlarının 1996 yılında yayınladıkları bir yazında 21 ayrı antibiyotiğin in-vitro ve ex-vivo olarak lenfosit transformasyonu üzerine olan etkileri araştırılmış, önce in-vivo olarak fare lenfositleri üzerinde yapılan test, daha sonra fare lenfositleri üzerine etki gösteren özgün antibiyotikler kullanılarak insan lenfositleri üzerinde gerçekleştirılmıştır (14). Terapötik konsantrasyonlarda kullanılan karbapenemlerin, aminotiazol sefalosporinlerin ve imidazollerin fare lenfositlerinde transformasyonu uyardığı gösterilmiştir. Ancak fare lenfositlerinde görülen artmış timidin alımı insan lenfositlerinde ve ex-vivo deneylerde saptanamamıştır. Galley ve arkadaşlarının 1997 yılında yapmış oluk-

ları bir çalışmada bir kinolon antibiyotik olan siprofloksasinin insan endotel hücreleri tarafından IL-6, IL-8 ve nitrit yapımı üzerine olan etkileri araştırılmıştır (4). Siprofloksasin antibakteriyel etkisini DNA giraz aktivitesini engelleyerek gerçekleştiren bir antibiyotiktir. Son yıllarda antibakteriyel etkisinin yanı sıra bazı hücrelerde immün ve inflamatuar cevabı değiştirdiği yolunda raporlara rastlanmaktadır. Siprofloksasinin immünomodulatuar etkisinin T hücre/makrofaj etkileşimi üzerindeki etkisi ile sınırlı olduğu öne sürülmüş, endotel hücreleri üzerine olan etkisi araştırılmamış olması nedeniyle bu durumu açılığa kavuşturmak için farklı siprofloksasin konsantrasyonları varlığında insan endotel hücreleri TNF-alfa ve IL-1 beta ile inkübe edilmiş ve 24 saat sonra enzim immunoassay metodu kullanılarak kültür supernatantlarında IL-6, IL-8 ve nitrit konsantrasyonları ölçülmüştür. Çalışma tamamlandığında siprofloksasinin IL-6 birikimini azalttığı, IL-8 birikimini ise düşük konsantrasyonlarda azaltırken yüksek konsantrasyonlarda arttığı görülmüştür. Nitrit birikimi üzerine ise bir etkisi olmadığı anlaşılmıştır. Sonuç olarak, infeksiyona cevabın bir sitokin ve diğer mediatörler şelalesi tarafından koordine edildiği göz önüne alındığında, ağır infeksiyonlarda siprofloksasinin yaygın kullanımının sitokinlerin yerel konsantrasyonlarında değişiklik meydana getirdiği ve bunun da antibakteriyel etkisine katkıda bulunduğu olasılığı yüksektir.

1999 yılında Gorla ve arkadaşları ise enrofloksasin ve onun ana metaboliti olan siprofloksasinin insan lenfositleri üzerindeki toksik etkisini yayımlamışlardır (5). Yapılan araştırmada sekiz sağlıklı donörden alınan insan periferik lenfositlerinin adı geçen ajanlarla temasından sonra yapılan kültürlerde kromatid ve kromozom kırılmaları ve boşlukları meydana geldiği saptanmıştır.

Moon ve arkadaşları, 1998 yılında Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler üzerinde geniş bir antibakteriyel spektruma sahip yeni bir kinolon antibiyotik olan DW-116'yi immünomodulatuar etkileri açısından araştırmışlardır (13). İn-vitro çalışmaların sonucunda B ve T lenfosit proliferasyonunda istatistiksel anlamlı bir artış bulamamışlar, ancak in-vivo çalışmalarda 12 ve 60 mg/kg dozlardan sonra plak oluşturan hücre sayısında, poliklonal antikor miktarında ve gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonunda anlamlı artış saptamışlardır.

1996 yılında Viora ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada *Pneumocystis carinii*'ye karşı kullanılan ilaçların in-vitro ve in-vivo immünomodulatuar etkileri araştırılmıştır (17). Bu çalışmada klindamisin, piritreksim ve pirimetamine maruz kalan insan T lenfositlerinin mitojen,抗原 ve IL-2 uyarlarına cevap vermemeyip inhibe oldukları, aynı zamanda in-vivo olarak piritreksim ve klindamisin ile tedavi edilen farelerden elde edilen splenositlerin de mitojenle uyarılmış proliferasyon göstermedikleri saptanmıştır. Farelerde NK hücrelerinin sitotoksik aktivitelerinin ilaçlardan etkilenmediği, insan NK hücre aktivitesinin ise ancak çok yüksek konsantrasyonlarda baskılduğu gösterilmiştir.

Khan ve arkadaşları, geniş spektrumlu bir florokinolon antibiyotik olan trovafloksasinin sağlıklı gönüllülerden alınan veya lipopolisakkarid veya Gram pozitif hücrelerle (ısı ile öldürülmiş *S.aureus*-pansorbin) uyarılmış monositlerden sitokin sentezi üzerine olan etkisini araştırmışlardır (7). Trovafloksasinin insanlarda IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-10, GMCSF, TNF alfa'nın salınımını baskıladığı gösterilmiştir. Bu etkinin ilaçın hücrenin yaşamına olan direkt etkisine bağlı olmadığı görülmüştür çünkü bu düzeyde trovafloksasin monositler üzerinde gösterilebilir bir sitotoksite yaratmamıştır. Bu sonuçlarla yazarlar trovafloksasinin in-vitro olarak anlamlı bir immünomodulatuar aktiviteye sahip olduğu, bunun ise in-vivo olarak monositler üzerinden sitokin salgılanmasını engelleyerek akut faz inflamatuar cevapları baskılamak şeklinde gösterebileceği sonucuna varmışlardır.

Makrolid grubu antibiyotiklerin ise antiinflamatuar aktiviteleri son yıllarda araştırılan bir diğer konu olmuştur. Labro, 1998 yılında, o güne kadar bu konuda yazılmış olan makalelerden yapmış olduğu derlemede eritromisin A türevlerinin inflamatuar şelalede rol alan nötrofillerin fonksiyonunda ve sitokin cevabında direkt etkisi olduğunu, ex-vivo çalışmaların sonuçlarına göre makrolidlerin kısa süreli uygulamalarınınimmün cevabı arturdığını, uzun süreli verilmesinin ise immüñosüpresyon yaptığı rapor etmiştir (10). Daha sonra Haas ve arkadaşları ilerlemiş HIV infeksiyonunda klaritromisin profilaksisinin kandaki TNF-alfa ve IL-6 düzeyleri üzerine olan etkisini araştırmışlardır (6). Otuz kontrol, 30 klaritromisin alan hastadan alınan kanlarda ortalama TNF-alfa düzeyleri bakılmış ve hep içinde aynı derecede artış saptanmıştır. IL-6 düzeylerinde ise hiçbir hastada zaman içinde artış olmamıştır. Bu bulgulara göre klaritromisinin profilaksisinin proinflamatuar sitokin ekspresyonu üzerinde bir etkisi olmadığı, mortalitenin azalmasının immünomodulatuar etkisine bağlı olmadığı sonucuna varılmıştır.

Matsuoka ve arkadaşlarının klaritromisinin sinoviositler üzerindeki immünomodulatuar etkisini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada sinoviositler, sitokinlerin varlığında ve yokluğunda farklı konsantrasyonlarda klaritromisin ile kültüre edilmişler ve yüzeylerinde kostimülatuar moleküllerin eksprese olup olmadığı özgün monoklonal antikorlar ve akım sitometresi kullanılarak incelenmiştir (12). Ayrıca sinoviositlerin sitokin yapımı immünoenzimatik çalışmalarla ölçülmüştür. Son olarak otolog T hücreleri PPD'ye cevap olarak IFN-gama ile muamele edilmiş sinoviositler ile uyarılmıştır. Hem romatoid artrit, hem de osteoartrit sinoviositleri üzerinde ICAM-1, LFA-3 ve VCAM-1 saptanmıştır. Ancak ICAM-2, B7-1 ve B7-2 molekülleri saptanamamıştır ve sitokinler bu moleküllerin ekspresyonunu uyarmakta başarısız olmuşlardır. ICAM-1, LFA-3, VCAM-1'in spontan ve IFN-gama, IL-1 beta ve TPA tarafından uyarılan düzeylerinin klaritromisin tarafından doza bağımlı bir şekilde belirgin olarak baskılanmış olduğu görülmüş, ayrıca klaritromisinin sinoviositler tarafından salgılanan IL-1 beta, IL-6, IL-8, G-CSF ve GM-CSF'in yapımını engellediği saptanmıştır. Klaritromisin otolog T hücre proliferasyonunu da baskılampmıştır.

Antibiyotiklerin flora değişikliği yaparak immünomodulatuar etki meydana getirip getirmediği konusu da araştırmacıların ilgisini çekmiş ve Edward ve arkadaşları bu konuyu araştırmışlardır (2). İntestinal floranın immün sistemin düzenlenmesi konusunda önemli rol oynadığı düşüncesinden hareket eden araştırmacılar oral vankomisin vererek yapılan barsak flora değişikliğinin ajuvana bağlı artrit (ABA) ve deneysel otoimmün encefalomyelit (DOE) seyri üzerine etki edip etmediğini saptamak istemişlerdir. Daha önce yapılan bazı çalışmalar mikropsuz ortamda yetiştirilen farelerin normal kolonize olmuş olan farelere göre ABA'ya daha yatkın olduğunu (8), farelere *E.coli* verildikten sonra hastalığın şiddetinin azaldığını saptamışlardır (1). Daha sonra hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilerin eradikasyonunun artriti engellemede etkisiz kaldığı belirlenmiştir (9). Araştırmalarını bu çalışmalara dayandıran Edward ve arkadaşları Gram pozitif bakterilerin vankomisin ile eradike edilmesini takiben artan intestinal *E.coli* konsantrasyonunun artrit ve encefalomyelit şiddetinde olumlu değişiklikler yaptığı göstermişlerdir. Bu durumu değişen flora ile etkilenen barsak ortamının mukozal immün sistem üzerine düzenleyici etki yapmasına, bunun da spinal kord, beyin ve eklemdeki proinflamatuar reaksiyonu baskımasına bağlamışlardır.

Yapılan başka çalışmalar sefalosporinlerin, serebrospinal sıvıda monositlerden, T hücrelerinden ve endotel hücrelerinden GM-CSF ve G-CSF salgılanmasını baskıladıklarını göstermiştir (16). Siprofloxasin ve sulfametoksazolun ise bu etkisinin çok az olduğu bildirilmiştir (11). Sefuroksimin ve gentamisinin in-vitro olarak *E.coli* ile muamele edilen pe-

riferik kan mononükleer hücrelerinden IL-1 beta, makrofaj inflamatuar protein -1 alfa ve IL-6 yapımını artırdığı, siprofloksasin ve imipenemin bu sitokinlerin salınımını baskıladığı belirlenmiştir (3). Antibakteriyel aktivitesine ek olarak gentamisinin polimorfonükleer hücrelerin NADPH oksidaz aktivitesini baskılayarak antiinflamatuar etki yaptığı da saptanmıştır (15).

Yapılan tüm bu çalışmalar antibiyotiklerin birçoğunun antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra immünomodulatuar etkilerinin de olduğunu ortaya koymaktadır. Klinisyenlerin bu özelliklerini akılda tutup tedavi etmemi amaçladıkları hastalığa göre immün sistemi uygun şekilde etkileyebilecek antibiyotiğin uygun dozlarda ve sürede uygulamaları bu ilaçlardan beklenen etkiyi artıracaktır. Ancak şurası da bir gerçekdir ki bu konudaki bilgiler yapılacak yeni çalışmalarla değişime oldukça açıktırlar.

KAYNAKLAR

- 1- Bjork J, Kleinau S, Midtvedt T, et al: Role of the bowel flora for development of immunity to hsp 65 and arthritis in three experimental models, *Scand J Immunol* 40:648 (1994).
- 2- Edward ESN, Maarten RV, Annemieke K, et al: Oral antibiotics as a novel therapy for arthritis. Evidence for a beneficial effect of intestinal Escherichia coli, *Arthritis Rheumatism* 43:11 (2000).
- 3- Frieling JT, Mulder JA, Hendriks T, et al: Differential induction of pro- and anti-inflammatory cytokines in whole blood by bacteria: Effects of antibiotic treatment, *Antimicrob Agents Chemother* 41:1439 (1997).
- 4- Galley HF, Nelson SJ, Dubbels AM, et al: Effect of ciprofloxacin on the accumulation of interleukin-6, interleukin-8, and nitrite from a human endothelial cell model of sepsis, *Critic Care Med* 25:1392 (1997).
- 5- Gorla N, Garcia OH, Larripa I: Chromosomal aberrations in human lymphocytes exposed in vitro to enrofloxacin and ciprofloxacin, *Toxicol Lett* 104:43 (1999).
- 6- Haas DW, Lederman M, Clough LA, et al: Effect of clarithromycin prophylaxis on circulating TNF-alpha and IL-6 levels in advanced HIV infection, *5th Conf Retroviruses Opportunistic Infect*, Abstract no. 725, Chicago (1998).
- 7- Khan AA, Slifer TR, Remington JS: Effect of trovafloxacin on production of cytokines by human monocytes, *Antimicrob Agents Chemother* 42:1713 (1998).
- 8- Kohashi O, Kuwata J, Umehara F, et al: Susceptibility to adjuvant-induced arthritis among germ-free, specific-pathogen-free and conventional rats, *Infect Immun* 26:791 (1979).
- 9- Kool J, Severijnen AJ, Klasen IS, et al: Influence of decontamination on induction of arthritis in Lewis rats by cell wall fragments of *Eubacterium aerofaciens*: arthropathic properties of indigenous anaerobic bacteria, *Ann Rheum Dis* 51:510 (1992).
- 10- Labro MT: Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? *J Antimicrob Chemother* 41:37 (1998).
- 11- Lenhoff S, Olofsson T: Effects of immunosuppressive drugs and antibiotics on GM-CSF and G-CSF secretion in vitro by monocytes, T lymphocytes and endothelial cells, *Br J Hematol* 95:33 (1996).
- 12- Matsuoka N, Eguchi K, Kawakami A, et al: Inhibitory effect of clarithromycin on costimulatory molecule expression and cytokine production by synovial fibroblast-like cells, *Clin Exp Immunol* 104:501 (1996).

- 13- Moon EY, Choi CH, Pyo S, et al: Immunomodulating activity of DW-116, a new quinolone antibiotic, *Arch Pharm Res* 25:610 (1994).
- 14- Schubert S, Andresen BH, Bahr V, et al: The immunomodulatory effect of antibiotics: in vitro and ex vivo investigation of 21 substances by means of the lymphocyte transformation test, *Zentralbl Bakteriol* 284:402 (1996).
- 15- Umeki S: Anti-inflammatory action of gentamicin through inhibitory effect on neutrophil NADPH oxidase activity, *Comp Biochem Physiol* 110:817 (1995).
- 16- Van Vlem VR, DePaepe P, Vogelaers D, et al: Immunomodulating effect of antibiotics: Literature review, *Infection* 24:275 (1996).
- 17- Viora M, De Luca A, D'Ambrossio A, et al: In vitro and in vivo immunomodulatory effects of anti-Pneumocystis carinii drugs, *Antimicrob Agents Chemother* 40:1294 (1996).