

Panel 7 sunuları

**İNFEKSİYON HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE ANTİBİYOTİK DIŞI
YAKLAŞIMLAR**

Yöneten: **Dilek ARMAN**

- **Mustafa Aydın ÇEVİK**'i anıyoruz
- Mikroorganizma ve immunostimülasyon
Canan AĞALAR
- Yalancibilimsel uygulamalar
M.Oğuz GÜÇ

MIKROORGANİZMA VE İMMUNOSTİMÜLASYON

Canan AĞALAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE
agalarc@yahoo.com

ÖZET

Barsak florası ve konak savunması arasındaki ilişki enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde mikroorganizmalara ait ürünlerin kullanılabileceği görüşünü desteklemiştir. Bu amaçla kullanılan ürünler: farklı bakteri içerikli liyofilize bakteri li-zatları ve beta-glukan olarak sayılabilir. Bu ürünlerle yapılan çalışmalar deneysel ağırlıklıdır ve bu ürünlerin immun sistemi aktive ettiğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: beta-glukan, immunostimülasyon, enfeksiyon, OM-85

SUMMARY

Microorganism and Immunstimulation

The interaction between gut flora and host defense mechanisms has led the use of some microbial products in the treatment of infectious diseases. Beta-glukan and different bacterial lyophilized products are such kind of immunostimulants. The evidence, mostly driven from animal experiments, has shown that those products activate immune system.

Keywords: beta-glukan, immunstimulation, infection, OM-85

Günümüzde barsak florası ile konak immun sistemi arasında kuvvetli ilişki bulunduğu bilinmektedir. Bunun en önemli kanıtları kendi gastrointestinal sistemimize karşı tolerans oluşumunu ve bu bakterilerin immun modülasyonda etkili olduğunu gösteren çalışmalarıdır^(9,27). Konak ve flora arasındaki ilişki sadece intestinal immun sistemi etkilemekle kalmayıp, tüm vücut immun sistemi üzerinde de aktivasyon, regülasyon ve modülasyon yapıcı etkiye sahiptir^(14,19). İntestinal immun sistemin önemli iki görevi vardır. Birincisi barsaklardan sunulan bakteriyel ya da gıdalara özgü antijenik yapılara karşı oral tolerans olarak adlandırılan sistemik ve lokal immun yanıt arasındaki dengeyi sağlamaktır. İkincisi ise immun sistem aktivasyonudur. Bu aktivasyon günlük yaşamda hem barsak florası bakterilerinin translokasyonunu önler hem de patojen mikroorganizmalara karşı IgA yapısındaki antikorların yapılmasını sağlar. Birinci durumda hem sistemik hem de lokal immun yanıtsızlık söz konusudur ve bu durumun sağlanmasında rol alan faktörler tartışmalı-

dır⁽²⁸⁾. Bunun hangi bakteriler ve hangi komponentleri ile sağlanıyor olduğu halen bilinmemektedir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar oral toleransın gelişmesi için başta dendritik hücreler olmak üzere MHC class II ile kompleks oluşturan antijen sunan hücrelerin gerekli olduğunu göstermiştir^(1,43). İmmun sistem aktivasyonunda ise doğal immunité görev alır. Aktivasyonun regülasyonunda antijen sunan hücre aktivitesi, sentezlenen çok sayıda proinflamatuvar kemokin ve sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF- α), makrofaj, dendritik hücre ve T hücre stimülasyonunda Th1/Th2 düzenlemesi önemli rol oynar⁽²⁷⁾.

Barsak florası ve konak immun sistemi arasındaki bu ilişki immun yanıtı kuvvetlendirmek amacı ile mikroorganizma ürünlerinin tıbbi kullanıma girmesine yol açmıştır. Bu amaçla kullanılan bazı bakteriyel ürünlerden aşağıda bahsedilmiştir.

Bakteriyel ürünler

OM-85 (LW-50020, SL-04)

OM-85 bir immünostimulan ajandır. İçerisinde *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus viridans*, *Neisseria catarrhalis*'den elde edilen liyofilize bakteri lizati bulunur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda OM-85'in dendritik hücreleri uyardığı, TGF-beta yapımını arttırdığı gösterilmiştir⁽²⁾. Özellikle interferon gama olmak üzere infeksiyonla savaşmada önemli rolü olan sitokinlerin in-vivo üretimini uyarmaktadır. Patojen mikroorganizmalarla karşılaştığında polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) kapasitesini, dendritik hücreleri ve makrofajları fagositoz yönünde uyardığı gibi B lenfositleri de stimüle etmektedir. Özellikle IgA başta olmak üzere intestinal ve respiratuvar sekresyonlardaki immunglobulin üretimini artırır. Sekretuvar IgA düzeylerinin farklı salgılarda artıyor olması OM-85'in oral yolla verildiğinde mukozalarda immun sistemi uyurabildiğinin işaretidir⁽⁴²⁾.

Klinik kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Alerjik riniti olan hastalarda semptomları azaltırken, IgE düzeylerinde değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir⁽⁵⁾. Öyküsünde son 12 ay içinde üç ya da daha fazla sayıda üst solunum yolu infeksiyonu geçirme öyküsü olan 36-96 ay arasında çocukların dahil edildiği bir çalışmada OM-85 plasebo ile karşılaştırılmış ve olgular 6 ay süre ile izlenmiş, hastalık semptom skorları değerlendirildiğinde iki grup arasında fark gözlenmemiş, üst solunum yolu infeksiyonu gelişme hızının tedavi grubu lehine azaldığı saptanmıştır. Güvenlik ve tolerans açısından da plasebo ile benzer sonuçlar elde edilmiştir⁽³²⁾. Benzer bir sponsor destekli çalışmada da tedavi grubunda akut solunum yolu infeksiyonlarında ve bununla ilişkili olarak antibiyotik gereksiniminde azalma olduğu bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Yapılan klinik çalışmalar ile solunum yolu infeksiyonu geçirme sıklığının çocukluk ve erişkin yaşlarda bu 7 bakteri ürününü içeren immünostimulan ile azaldığı gösterilmiştir^(13,20,23,30,31). Sistematik bir derlemede oral purifiye bakteriyel ürünlerin

kronik bronşit ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan çocuklarda semptomları düzeltirken, atak sıklığını azaltmadığı ve sponsor destekli çalışmalara dikkat çekilmiştir⁽³⁵⁾. Bir başka meta-analizde ise immünostimulanların akut üst solunum sistemi infeksiyonu sıklığını azalttığına, ancak dahil edilen çalışmaların heterojenitesi ve farklı standartlarda olmalarına dikkat çekilmiştir⁽⁷⁾.

Yan etkiler

Klinik çalışmalarda belirtilen yan etki insidansı oldukça düşüktür. Gastrointestinal sistem yakınmaları (mide bulantısı, karın ağrısı, kusma), deri reaksiyonları (eritem, ürtiker) ve solunum sistem rahatsızlıkları (öksürük, dispne, astma), aynı zamanda genel problemler (ateş, halsizlik, allerjik reaksiyonlar) bildirilmiş yan etkilere⁽⁴²⁾. Gastrointestinal yakınmalar en sık bildirilen yan etkilere ve tedavi kesilme sebeplerindendir. Deri reaksiyonu ve solunum problemleri allerjik reaksiyona neden olabilmektedir.

RU41740

K.pneumoniae hücre duvarından izole edilmiş iki proteinden oluşmuştur. *Candida albicans* ile infekte makrofajların mikrobisidal kapasitesini arttırdığı⁽³³⁾, monosit ve NK hücreleri için güçlü bir immün stimulan olduğu⁽²⁹⁾, insan monositlerinden IL-1 ve TNF- α yapımını arttırdığı⁽³⁴⁾ gösterilmiştir. Ayrıca kronik bronşiti olan hastalarda üç - altı aylık tedavi ve takip sonucunda atak sıklığı ve sürelerinin azaldığı bildirilmiştir^(11,12).

BETA-GLUKAN

Mantarlarda hücre duvarı yapısal komponentidir. Ülkemizde *Saccharomyces cerevisiae* duvarından elde edilen formu ticari kullanımdadır. Ayrıca Japonya'da kanser ilacı olarak lisans almış bir başka formu beta-glukan *Lentinula edode*'den izole edilmiştir. Beta-glukan elde edilirken uygulanan ayrıştırma işlemi sırasında 1-3 / 1-6 bağ yapısı içeren formları elde edilebilir. Klinik çalışmaların fazlalığı nedeni ile aşağıda ağırlıklı olarak *Lentinula edode*'den izole edilen beta 1-3 glukandan bahsedilecektir.

İmmun sistem üzerine etki

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar beta-1,3 glukanın doğrudan sitotoksik etkisinin olmadığı, doğal koruyucu immunité üzerine etkisini T- helper, natural killer hücre ve makrofaj aktivitesini artırarak gösterdiği bildirilmektedir^(16,36). Ayrıca T hücre üzerine olan etkilerini helper hücre düzeylerinde artış, helper-süpresör oranlarında artış ve süpresör hücre düzeylerinde anlamlı düşüşlerle gösterdiği saptanmıştır⁽¹⁷⁾. Beta-glukanın T hücre, NK hücre, monosit yapımını uyararak immün sistemi aktive ettiğini gösteren pek çok çalışma vardır^(3,4,17,38,39). Ayrıca enzim konsantrasyonunu arttırdığını ve monosit aktivasyonunu sağladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur^(10,37). Tavşanlarda yapılan çalışmalarda kan endotoksin düzeylerinde kontrol grubuna göre hızlı azalma sağlanabildiği gösterilmiştir^(41,45). Ayrıca farelerde yapılan çalışmalarda GM-CSF yapımı ve dektin-1 artımı ile immün düzenlemede etkili olduğu bildirilmiştir⁽¹⁸⁾.

Antiviral etki

Farelerde vesiküler stomatit virusu ile intranasal oluşturulan ensefalite karşı koruyucu etkisinin olduğu bulunmuştur⁽²⁴⁾. İn-vitro olarak AZT'nin HIV'a karşı etkinliğinin beta-glukan ile kombine edildiğinde arttığı bildirilmiştir⁽⁴⁰⁾. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda hepatit aşısı yanına adjuvan olarak beta-glukan kullanıldığında elde edilen immün yanıt artmıştır⁽⁸⁾. Aşı çalışmalarına bir başka örnekte farelerde HIV immunitesi oluşturmaya yönelik hayvan deneylerinde beta-glukan adjuvanlığı ile env- spesifik tip 1 sitokin yapımı ve sitotoksik T lenfosit aktivitesinde artış sağlanabilmesine rağmen humoral yanıtı olan etkisi gösterilememiştir⁽⁴⁴⁾.

Antibakteriyel etki

Lentinanın antibakteriyel etkinliği *Listeria monocytogenes* ve *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonlarında fareler üzerinde yapılmış çalışmalar ile araştırılmıştır. Farelerde *L.monocytogenes* enfeksiyonunda 1-3 beta-glukanın makrofajlardan nitrik oksit, TNF- α , IL-12 yapımını artırdığı ve aynı zamanda dalakta *L.monocytogenes*

spesifik CD8 T-hücre sayısının arttığı gösterilmiştir⁽²²⁾.

Lentinanın intranasal uygulaması sonrası *M.tuberculosis* ile enfekte edilen hayvanların alveoler makrofajlarının bakterisidal etkinliğinin arttığı gözlenmiştir⁽²⁶⁾. Yapılan benzer iki çalışmada da önceden lentinan uygulanan hayvanlarda *M.tuberculosis* enfeksiyonunun daha az geliştiği ve konak savunma potansiyelinin arttığı bildirilmektedir^(21,25).

Antiparazitik etki

Schistosoma mansoni, *Schistosoma japonicum* ve *Mesocostoides corti*'nin neden olduğu parazitik enfeksiyonlara karşı lentinanın etkili olduğu bulunmuştur⁽²⁴⁾. *Schistosoma* enfeksiyonlarında granülatöz inflamatuvar yanıtı potansiyelize ederek etkili olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁾.

KAYNAKLAR

1. Alpan O, Rudomen G, Matzinger P: The role of dendritic cells, B cells, and M cells in gut oriented immune responses, J Immunol 2001;166(8):4843-52.
2. Alyanakian MA, Grela F, Aumeunier A et al: Transforming growth factor-beta and natural killer T-cells are involved in the protective effect of a bacterial extract on type 1 diabetes, Diabetes 2006;55(1):179-85.
3. Arinaga S, Karimine N, Takamuku K et al: Enhanced induction of lymphokine-activated killer activity after lentinan administration in patients with gastric carcinoma, Int J Immunopharmacol 1992;14(4):535-9.
4. Arinaga S, Karimine N, Takamuku K et al: Enhanced production of interleukin 1 and tumor necrosis factor by peripheral monocytes after lentinan administration in patients with gastric carcinoma, Int J Immunopharmacol 1992;14(1):43-7.
5. Banche G, Allizond V, Mandras N et al: Improvement of clinical response in allergic rhinitis patients treated with an oral immunostimulating bacterial lysate: in vivo immunological effects, Int J Immunopathol Pharmacol 2007;20(1):129-38.
6. Byram JE, Sher A, DiPietro J, von Lichtenberg F: Potentiation of schistosome granuloma formation. By lentinan - a T-cell adjuvant, Am J Pathol 1979;94(2):201-22.
7. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady

- V, Sienra-Monge JJ: Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children, *Cochrane Database of Sys Rev* 2006;4:CDOO4974.
8. Dong SF, Chen JM, Zhang W et al: Specific immune response to HBsAg is enhanced by beta-glucan oligosaccharide containing an alpha-(1->3)-linked bond and biased towards M2/Th2, *Int Immunopharmacol* 2007;7(6):725-33.
9. Dutchmann R, Kaiser I, Hermann E, Mayet W, Ewe K, Meyer zum Buschenfelde KH: Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease, *Clin Exp Immunol* 1995;102(3):448-55.
10. Feher J, Chihara G, Vallent K et al: Effect of lentinan on superoxide dismutase enzyme activity in vitro, *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1989;11(1):55-61.
11. Fietta A, Bersani C, De Rose V, et al: Double-blind trial RU 41740 vs. placebo: immunological and clinical effects in a group of patients with chronic bronchitis, *Respiration* 1988;54(3):145-52.
12. Fietta AM, Merlini C, Uccelli M, Gialdroni Grassi G, Grassi C: Immunological and clinical effect of long-term oral treatment with RU 41740 in patients with chronic bronchitis: double-blind trial long-term versus standard dose regimen, *Respiration* 1992;59(5):253-8.
13. Grevers G, Palacios OA, Rodriguez B, Abel S, van Aubel A: Treatment of recurrent respiratory tract infections with a polyvalent bacterial lysate: results of an open, prospective, multinational study, *Adv Ther* 2000;17(2):103-16.
14. Guarner F, Malagelada JR: Gut flora in health and disease, *Lancet* 2003;361(9356):512-9.
15. Gutiérrez-Tarango MD, Berber A: Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months, *Chest* 2001;119(6):1742-8.
16. Hamuro J, Rölinghoff M, Wagner H: Induction of cytotoxic peritoneal exudate cells by T-cell immune adjuvants of the beta (1 leads to 3) glucan-type lentinan and its analogues, *Immunology* 1980;39(4):551-9.
17. Hanaue H, Tokuda Y, Machimura T et al: Effects of oral lentinan on T-cell subsets in peripheral venous blood, *Clin Ther* 1989;11(5):614-22.
18. Harada T, Ohno N: Contribution of dectin-1 and granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) to immunomodulating actions of beta-glucan, *Int Immunopharmacol* 2008;8(4):556-66.
19. Hooper LV, Gordon JI: Commensal host-bacterial relationships in the gut, *Science* 2001;292(5519):1115-8.
20. Jareoncharsri P, Bunnag C, Tunsuriyawong P, Asanasane P, Voraprayoon S, Pinkaew B: An open-label, prospective study of an oral polyvalent bacterial lysate (Luivac) in the treatment of recurrent respiratory tract infections in Thai patients, *Asian Pac J Allergy Immunol* 2003;21(4):223-30.
21. Kanai K, Kondo E, Jacques PJ, Chihara G: Immunopotentiating effect of fungal glucans as revealed by frequency limitation of postchemotherapy relapse in experimental mouse tuberculosis, *Jpn J Med Sci Biol* 1980;33(6):283-93.
22. Kupfahl C, Geginat G, Hof H: Lentinan has a stimulatory effect on innate and adaptive immunity against murine *Listeria monocytogenes* infection, *Int Immunopharmacol* 2006;6(4):686-96.
23. Macchi A, Vecchia LD: Open comparative, randomized controlled clinical study of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of upper respiratory tract infections, *Arzneimittelforschung* 2005;55(5):276-81.
24. Maeda YY, Yonekawa H, Chihara G: Application of lentinan as cytokine inducer and host defense potentiator in immunotherapy of infectious diseases, "Masihi KN (ed): Immunotherapy of Infections" kitabinda s.261-81, CRP Press, Marcel Dekker Inc, New York (1994).
25. Markova N, Kussovski V, Drandarska I, Nikolaeva S, Georgieva N, Radoucheva T: Protective activity of lentinan in experimental tuberculosis, *Int Immunopharmacol* 2003;3(10-11):1557-62.
26. Markova N, Michailova L, Kussovski V, Jourdanova M, Radoucheva T: Intranasal application of lentinan enhances bactericidal activity of rat alveolar macrophages against *Mycobacterium tuberculosis*, *Pharmazie* 2005;60(1):42-8.
27. Moreau MC: Immun modulation by the intestinal microbiota, "Quwehand AC, Vaughan EE (eds): Gastrointestinal Microbiology" kitabinda s.93-122, Taylor and Francis Group, New York (2006).
28. Mowatt AM: Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens, *Nat Rev Immunol* 2003;3(4):331-41.
29. Pedraza-Sánchez S, González-Hernández Y, Escobar-Gutiérrez A, Ramachandra L: The immunostimulant RU41740 from *Klebsiella pneumoniae* activates human cells in whole blood to potentially stimulate innate and adaptive immune responses, *Int Immunopharmacol* 2006;6(4):635-46.
30. Ruah SB, Ruah C, van Aubel A, Abel S, Elsasser U: Efficacy of a polyvalent bacterial lysate in children with recurrent respiratory tract infections, *Adv Ther* 2001;18(4):151-62.

31. Rutishauser M, Pitzke P, Grevers G, van Aubel A, Elsasser U, Kämmerleit A: Use of a polyvalent bacterial lysate in patients with recurrent respiratory tract infections: results of a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study, *Adv Ther* 1998;15(6):330-41.
32. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H, BV-Child Study Group: Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study, *Chest* 2002;122(6):2042-9.
33. Smets P, Salles MF, Rommain M, Zalisz R, Yagello M, Guenounou M: RU-41740 (K. pneumoniae glycoprotein) enhances resistance to experimental candidiasis and stimulates phagocytic functions, *Ann Inst Pasteur Immunol* 1987;138(3):425-36.
34. Sozzani S, D'Alessandro F, Capsoni F et al: In vitro modulation of human monocytes functions by RU 41740, *Int J Immunopharmacol* 1988;10(2):93-102.
35. Steurer-Stey C, Bachmann LM, Steurer J, Tramèr MR: Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review, *Chest* 2004;126(5):1645-55.
36. Suzuki M, Kikuchi T, Takatsuki F, Hamuro J: Curative effects of combination therapy with lentinan and interleukin-2 against established murine tumors, and the role of CD8-positive T cells, *Cancer Immunol Immunother* 1994;38(1):1-8.
37. Takeshita K, Hayashi S, Tani M, Kando F, Saito N, Endo M: Monocyte function associated with intermittent lentinan therapy after resection of gastric cancer, *Surg Oncol* 1996;5(1):23-8.
38. Tani M, Tanimura H, Yamaue H et al: Augmentation of lymphokine-activated killer cell activity by lentinan, *Anticancer Res* 1993;13(5C):1773-6.
39. Tani M, Tanimura H, Yamaue H et al: In vitro generation of activated natural killer cells and cytotoxic macrophages with lentinan, *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42(6):623-7.
40. Tochikura TS, Nakashima H, Kaneko Y, Kobayashi N, Yamamoto N: Suppression of human immunodeficiency virus replication by 3'-azido-3'-deoxythymidine in various human hematopoietic cell lines in vitro: augmentation of the effect by lentinan, *Jpn J Cancer Res* 1987;78(6):583-9.
41. Tsujinaka T, Yokota M, Kambayashi J, Ou MC, Kido Y, Mori T: Modification of septic processes by beta-glucan administration, *Eur Surg Res* 1990;22(6):340-6.
42. Usluer G: Broncho-Vaxom (OM-85 BV), *Flora* 2006;11(Ek 1):11-5.
43. Vincent-Schneider H, Stumptner-Cuvelette P, Lankar D et al: Exosomes bearing HLA-DR1 molecules need dendritic cells to efficiently stimulate specific T cells, *Int Immunol* 2002;14(7):713-22.
44. Wierzbicki A, Kiszka I, Kaneko H et al: Immunization strategies to augment oral vaccination with DNA and viral vectors expressing HIV envelope glycoprotein, *Vaccine* 2002;20(9-10):1295-307.
45. Yokota M, Tsujinaka T, Kambayashi J, Watase M, Sakon M, Mori T: Endotoxemia is masked in fungal infection due to enhanced endotoxin clearance by beta-glucan, *Int Surg* 1991;76(4):255-60.