

ANTİBİYOTİKLERİN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Selim BADUR

Effects of antibiotics on immune system.

Bakterilerin neden oldukları infeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotiklerin kullanımı 19.yüzyılın sonuna dek uzanan bir uygulamadır. Bu tip bir girişimin olumlu sonuç vermesi ise, doğal olarak etken mikroorganizmanın kullanılacak antibiyotiğe duyarlı olmasına ve antibiyotiğin infeksiyon odağına aktif biçimde ve yeterli konsantrasyonda erişmesine bağlıdır. Etken bakterilerin üremelerini engelleyerek veya onları direkt olarak öldürerek etki gösteren antibiyotiklerin tedavi amacıyla kullanımına başlandıktan bir süre sonra bu "yararlı" maddelerin, yardıma gittikleri konak üzerinde toksik veya allerjik reaksiyonlara neden olarak, "zararlı" yan etkileri olduğu da anlaşılmıştır. 1950'li yıllara gelindiğinde ise antibiyotiklerin, kemik iliğine toksisite gibi direkt yan etkilerinin yanısıra, organizmanın kendi savunma mekanizması olan bağışıklık sistemine de etki ettikleri saptanmıştır. Ayrıca konu ile ilgili yoğun çalışmalar, antibiyotiklerin optimal terapötik etkilerinin, konağın bağışıklık sistemi sağlıklı ise ve normal biçimde çalışır ise ortaya çıktığını; immün sistemleri baskılanmış olgularda bazı antibiyotiklerin işlevlerini yerine getiremediklerini kanıtlamıştır. Bu durumda bağışıklık sistemi sağlıklı biçimde çalışan bireyler için geçerli olan antibiyotik seçiminin ve tedavi semalarının (kullanım süresi, dozu vb.), başta nötropenik olgular olmak üzere, immünoodeprime hastalar için yeniden belirlenmesi gereği doğmuştur(11,15). Tüm bu bulgular, tedavi amacıyla kullanılan antibiyotikler ile konağın bağışıklık sistemi arasında direkt etkileşimin söz konusu olduğunu göstermekte ve pratik uygulamalarda genellikle üzerinde durulmayan bu durumun önemini ortaya koymaktadır.

Antibiyotiklerin immün sistemin çeşitli parametreleri üzerine etkilerini ele alan çok sayıda yayın olmasına karşılık, elde edilen bulguların oldukça çelişkili olduğu gözlenmektedir. Bir çalışmadan diğerine deney koşullarının ve kullanılan ölçüm tekniklerinin farklılığı; ayrıca deneylerde, antibiyotiklerin farklı koşullarda ve dozlarda uygulanması, elde edilen sonuçların karşılaştırılmasını güçleştirmekte; ortaya oldukça heterojen ve çelişkili sonuçlar çıkmaktadır. Ayrıca çalışmaların büyük bölümünde, çeşitli immünokompetan hücrelerin in vitro koşullarda antibiyotikli ortamdaki reaksiyonları incelenmiş olup, elde edilen bulguların in vivo karşılığının ne olduğu tartışma konusudur. Bu nedenle antibiyotiklerin immün sistem üzerine etkilerini belirlemek amacıyla yapılacak çalışmaların tedavi öncesi ve sonrası alınacak örneklerin immünojenik açıdan karşılaştırılması incelenmelerini kapsaması uygun olacaktır.

Bugüne dek elde edilen bulgular, immün sistem üzerine antibiyotiklerin etkisinde iki farklı mekanizmanın rol oynadığını göstermektedir. "Direkt etki" şeklinde tanımlanan ilişki, antibiyotiklerin hücre ve hücre dışı immün yanıtın çeşitli parametreleri üzerine etkisini; "indirekt etki" olarak isimlendirilen ilişki ise, uygun dozda kullanılmayan antibiyotiklerin bakteri hücrelerinde neden olduğu değişimler sonucu, immün yanıtın etkisiz kalmasını kapsamaktadır(8). Bu yazıda, bu iki tip etkileşim mekanizmasına örnek olabilecek bazı çalışmalara değinilecektir.

1. Direkt Etkiler: Bu tip etkileşim mekanizmaları genellikle insan ya da deney hayvanlarının immünokompetan hücreleri ile ve in vitro koşullarda yapılmış çalışmaları kapsamaktadır. Direkt etkinin ele alındığı çalışmalarda, büyük olasılıkla eldesindeki kolaylıklar nedeniyle, genellikle antibiyotiklerin "fagositoz" olayına etkisi konu alınmıştır. Örneğin birçok beta-laktamın normal tedavi düzeylerindeki miktarları kemotaksi üzerine etkisiz bulunmuşsa da, yüksek konsantrasyonda sefoksitin ve sefamandolün polimorfonükleer lökositlerin (PNL) migrasyonunu inhibe ettikleri bildirilmiştir(10); kloramfenikol, klindamisin, eritromisin etkileri konusunda ise kemotaksi ölçümünün yapılacağı yöntemle göre farklı, değişik sonuçlar bildirilmiştir(9). Benzer biçimde, kullanılan yöntem ve doza bağlı olarak aminoglikozidler ile de çelişkili sonuçlar alındığı, yapılan çalışmalarda gözlenmektedir(3). İn vitro koşullarda trimetoprim eşliğinde veya tek başına kullanılan sülfonamidlerin PNL'lere etki göstermedikleri; nalidiksik asid ve kinolonların da, PNL migrasyonunu değiştirmedikleri saptanmıştır(13). Çelişkili bulguların elde edildiği bir diğer konu, eritromisinin etkisi ile ilgilidir; in vitro koşullarda ve tedavi dozunda kemotaksi ve nötrofil migrasyonunu inhibe eden eritromisin, askorbat ve tiamin eşliğinde, ayrıca yüksek konsantrasyonda nötrofil aktivitesini uyarılmaktadır(5).

Ancak, in vitro koşullarda migrasyonun inhibe edilmesinin gösterilmesi, in vivo koşullarda da aynı olayın gerçekleştiğinin kanıtı mıdır? Oral ya da parenteral yoldan antibiyotik kullananlarda, hücrelerin kemotaksik özelliklerini inceleyen çalışmalar çok azdır. Ayrıca immün sistemi nor-

mal şekilde işleyen sağlıklı gönüllülerde in vivo antibiyotik etkinliğini araştıran incelemeler de fazla değildir. Örneğin Forsgren ve ark.(6), normal tedavi dozunda üç gün süreyle doksisisiklin kullanan sağlıklı gönüllülerde, lökosit migrasyonunda % 50 oranında azalma gözlemişlerdir. Nelson ve ark.(16) ise inhalasyon yoluyla protein bakterileri verilen farelerde, eritromisin PNL migrasyonunu baskıladığı ve baskılanma oranının, antibiyotik dozu ile bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşılık yinelenen kronik bakteri enfeksiyonlu AIDS hastalarında bozuk PNL migrasyonunun, beş günlük eritromisin uygulamasını takiben düzeldiği gözlenmiştir(9).

Fagositoz üzerine antibiyotiklerin etkileri konusunda da çelişkili bulgular mevcuttur. Örneğin, genel olarak betalaktam antibiyotiklerin, fagositozu etkilemediği kabul edilir. Ancak penisilin G, sefalotin ve sefodizimin fagositozu uyardıklarını gösteren in vitro çalışmalar bildirilmiştir(8). Başta gentamisin olmak üzere bazı aminoglikozitlerin, fagositozu baskıladıkları; streptomisin gibi bazılarının uyarıcı rol oynadıkları; sistomisin ve amikasinin etkisiz; gentamisinin ise deney koşullarının farklılığına bağlı olarak zıt etkiler gösterdiği bildirilmiştir(8). Deneysel peritonitli fareler ile yapılan çalışmalarda yüksek doz klindamisin fagositozu baskıladığı in vitro koşullarda gösterilmiş ise de, in vivo ortamda aynı bulgulara rastlanmamıştır(9,14).

Fagositoz olayına antibiyotiklerin etkisi konusunda, yukarıdaki örneklerden anlaşılacağı gibi oldukça heterojen bulgular vardır. Ancak tüm bu çalışmalardan, fagositoza etkinin, aynı tip etki mekanizmasına sahip ya da aynı kimyasal grupta yer alan antibiyotikler için benzer olmadığı sonucu çıkmaktadır; ayrıca aynı antibiyotiklerin deney koşullarına bağlı olarak tamamen çelişkili sonuçlar verebildiği de bilinmektedir.

Lenfosit proliferasyonuna etkinin saptanması, antibiyotik-immün sistem ilişkisini inceleyen bazı araştırmacıların ilgilendiği parametre olmuştur. Ancak, deneylerde uyarıcı olarak kullanılan mitojenin farklı olması; ya da değişik dozlarda kullanılması, elde edilen bulguların karşılaştırımını güçleştirmektedir. Ancak, trimetoprim ve sülfametoksazolün inhibitör etkisine benzer biçimde, genel olarak antimikrobik maddelerin lenfosit proliferasyonuna olumsuz etkileri saptanmıştır(6). Benzer biçimde rifampisin, tetrasiklin grubu antibiyotiklerin de inhibitör etkisi vardır(8).

In vivo koşullarda, antibiyotiklerin hücresele bağışıklığa etkileri deri deneyleri ile de araştırılabilir. Az sayıda yayının bulunduğu bu tip çalışmalar arasında, rifampisin kullanan hastalarda PPD deri testinin zayıflaması, pratik açıdan önem taşıyan bir olgudur(9).

Antibiyotik-immün sistem ilişkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda, kullanılan maddenin antikor yanıtını ne oranda ve hangi yönde etkilediği de incelenmiştir. Yapılan ilk çalışmalarda, kloramfenikol, ampisilin, kotrimoksazol ve rifampisin, çeşitli immünizasyon uygulamalarında belirlenen ikincil antikor yanıtı düzeyini baskıladıkları saptanmış ve bu durum timusa bağımlı antijenlere karşı oluşacak antikor yanıtındaki T lenfositlerinin katkısını azaltması ile açıklanmıştır(8,9). Genel olarak tetrasiklin, sefalotin, kloramfenikol, polimiksin B gibi kemoterapötik maddelerin altı gün süreyle kullanimları, antikor sentezinin azalmasına yol açmaktadır(12). Bu arada, yukarıda belirtilene benzer biçimde aynı grupta yer alan antibiyotiklerin, antikor sentezini farklı biçimde etkilediği saptanmıştır; örneğin oksitetrasiklin hümmoral yanıtı artırırken, doksisisiklin baskılamakta; ya da sefoksitin inhibitör etki gösterirken, sefalotin ve sefotaksim uyarıcı etki göstermektedirler(8). Son yıllarda etki mekanizmalarının ayrıntılı incelendiği çalışmalardan birinde, sefadroksilin CD23 antijenine etki etmek suretiyle IgE sentezini % 90 oranında bloke ettiği bildirilmiş; buna karşılık sefaleksinin aynı etkiyi göstermediği saptanmıştır(4). Yapılan bir çalışmada ise antibiyotik ve antikorların sinerjistik etkisinden tedavide yararlanılabileceği savunulmuştur(17).

Son yıllarda antibiyotikler ile immün sistem ilişkisini ele alan çalışmalarda, antimikrobik maddelerin çeşitli mediyatörlerin sentezini ne oranda ve nasıl etkiledikleri araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda kinolonlardan siprofloksasin, pefloksasin, ofloksasinin uyarılmış monositlerden interlökin (IL) sentezini baskıladığı; bu durumun, genel olarak adenilat siklazı uyarıcı kinolonların, hücre içi siklik AMP konsantrasyonu artışına neden olmak suretiyle IL sentezini inhibe ettikleri gösterilmiştir(2). Kinolonların bu etkisini doğrulayan bir başka çalışmada ise, makrolit ve tetrasiklinlerin, IL-1 sentezini(19); bir diğerinde ise fluorokinolonların, bu kez IL-2 sentezini arttırdıkları(18) savunulmuştur. İnflamasyon ve immünitede rol oynayan prostaglandinlerin ve lökotrienlerin sentezi üzerine etkiyi araştıran çalışmalarda, siprofloksasinin inhibitör; sefadroksil, imipenem, doksisisiklinin uyarıcı etkileri saptanmıştır(7).

2- İndirekt Etkiler: Antibiyoterapiden beklenen olumlu sonucun alınması için, etkili antibiyotik seçiminin yanısıra, tedavinin uygun miktarlarda ve gerekli sürelerle yapılması istenir. Çok yüksek dozlarda antibiyotik kullanımı, immün sistemin harekete geçmesi için yeterli uyarının oluşumunu engellemekte; düşük doz ise, hem dirençli suşların oluşmasına, hem de bakterinin yapısında değişimlere yol açarak immün sistemin yanılmasına yol açmaktadır(1). Örneğin düşük konsantrasyonda karbenisilin içeren besiyerine ekilen *Pseudomonas* cinsi bakterilerin filamenler oluşturduğu; benzer yapısal değişimlerin ampisilinli ortamda *Escherichia coli* bakterileri için de söz konusu olduğu bilinmektedir. Ayrıca, düşük doz penisilin ve tetrasiklin, *Neisseria meningitidis*'in pilus kaybına; *Salmonella paratyphi A* bakterisinin ise kamçıların azalmasına yol aç-

maktadır(8). Bu tip morfolojik değişimlerin dışında, toksin sentezi gibi bazı aktivitelere değişiklikler beraberinde antijenik farklılaşmayı getirmekte ve bu durum immün yanıtın adeta yanlığıya düşmesine neden olmaktadır.

Sonuç olarak antibiyotiklerin, bağışık yanıt üzerine bir dizi etkisi olduğu görülmektedir. Bu durum, ya direkt olarak immün sistemi oluşturan yapıtaşlarının antibiyotiklerden etkilenmesi; ya da antimikrobik maddelerin bakteride, yapısal ya da işlevsel değişimlere yol aarak indirekt yoldan immün sistem fonksiyonlarını etkilemesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Ancak elde edilen bulguların zaman zaman tamamen zıt özellik taşıması, kesin genellemelere gidilmesini engellemektedir. Belirtilen çelişkili bulgulara, bir dizi etken neden gösterilebilir; örneğin kullanılan tekniklere ait standardizasyon sorunları; ölçüm tekniklerinin veya deney koşullarının, ya da antibiyotiğin uygulanış yolu ve dozundaki farklılıkları, çalışma sonuçlarının karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar gözlemlere dayanmakta olup, son yayınlardaki bazı örnekler dışında, hemen hiçbirinde ilişkinin mekanizmasına değinilmemiştir. Öte yandan in vivo insan deneylerinin sayısı yok denecek kadar azdır. Ancak, tüm bu olumsuzluklara rağmen genel anlamda antibiyotiklerin güçlü birer immünomodülatör yapıya sahip oldukları anlaşılmaktadır. Genelde immün sisteme inhibitör etki yapabilen antibiyotiklerin, bu özellikleri nedeniyle immün sistemi baskılanmış hastalarda veya henüz immün sistemi yeterince gelişmemiş yenidoğanlarda, güçsüz immün sistemin tamamen baskılanması tehlikesi unutulmamalıdır. Özellikle duyarlık deneyleri yapılmaksızın ve organizmanın kendini savunmasına zaman tanımadan antibiyotik uygulamasına geçmek, konağın direncini de ortadan kaldıracılabilecek; bunun sonucu olarak da, belki de immün sistemin üstesinden gelebileceği bir infeksiyon hastalığına karşı, organizma tamamen savunmasız kalacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Atkinson BA, Amaral L: Sublethal concentrations of antibiotics, effects on bacteria and the immune system, *CRC Crit Rev Microbiol* 9:101 (1982).
- 2- Bailly S, Fay M, Gonperot-Pocidaló MA: Effect des quinolones sur la production de TNF par les monocytes humains, *Path Biol* 38: 267 (1990).
- 3- Burgaleta C, Moreno T: Effect of beta-lactams and aminoglycosides on human polymorphonuclear leucocytes, *J Antimicrob Chemother* 20:529 (1987).
- 4- Clot J, Rousset F, Andary M: Altération de la production d'IgE par le cefadroxil , *Path Biol* 38:37(1990).
- 5- Esterly NB, Furey NL, Flanagan LE: The effect of antimicrobial agents on leukocyte chemotaxis, *J Invest Dermatol* 70:51 (1978).
- 6- Forsgren A, Banck G, Beckman H: Antibiotic-host defence interactions in vitro and in vivo, *Scand J Infect Dis* 24 (Suppl):196 (1980).
- 7- Garraffo R, Sbirrazuoli V, Jambou D, Lapalus P: Influence de quelques antibiotiques sur la production d'eicosanoïdes par des macrophages humains in vitro, *Path Biol* 38:261 (1990).
- 8- Gillissen G: Side effects of antibiotics on immune response parameters and their possible implications in antimicrobial chemotherapy, *Zbl Bakt Hyg A* 270:171 (1988).
- 9- Korzeniowski OM: Effects of antibiotics on the mammalian immune system, *Infect Dis Clin North Am* 3:469 (1989).
- 10- Labro M T, Pochet I, Babin-Chesage C: Effect of ceftriaxone induced alterations of bacteria on neutrophil function, *J Antimicrob Chemother* 20:857 (1987).
- 11- Lagrange PH: Mécanismes physikopathologiques de l'infection bactérienne et antibiotiques, *Path Biol* 38:239 (1990).
- 12- Lochmann O, Janovska D, Vymola F, Svandora E: Effect of antibiotics on the formation of specific antibodies, *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 23:220 (1979).
- 13- Lombard J, Descotes J, Evrenx J: Polymorphonuclear leukocyte chemotaxis little affected by three quinolones in vitro, *J Antimicrob Chemother* 20:615 (1987).
- 14- Milatovic D: Antibiotics and phagocytosis, *Eur J Clin Microbiol* 2:414 (1983).
- 15- Miller TE, North DK: Clinical infections, antibiotics and immunosuppression: a puzzling relationship, *Am J Med* 71:334 (1981).
- 16- Nelson S, Summar WR, Terry PB: Erythromycin induced suppression of pulmonary antibacterial defenses: a potential mechanisms of superinfection in the lung, *Am Rev Respir Dis* 136:1207 (1987).
- 17- Overbeck B P, Veringa E M: Role of antibodies and antibiotics in aerobic Gram-negative septicemia: possible synergism between antimicrobial treatment and immunotherapy, *Rev Infect Dis* 13:751 (1991).
- 18- Roche Y, Fay M, Gogerot-Pocidaló M A: Enhancement of IL-2 production by quinolone treated human mononuclear leucocytes, *Int J Immunopharm* 10:161 (1988).
- 19- Roche Y, Fay M, Gogerot-Pocidaló M A: Interleukin-I production by antibiotic-treated human monocytes, *J Antimicrob Chemother* 21: 267 (1990).