DERLEME / REVIEW

DOI: 10.4274/mjima.2016.9
Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2016;5:9
Erişim: http://dx.doi.org/10.4274/mjima.2016.9

Antibakteriyel Ajanların Antimikrobiyal Dışı Etkileri

Non Antimicrobial Effects of Antibacterial Agents

Hayati Demiraslan[1], Elmas Uysal[2]

[1]*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye*
[2]*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye*

Öz

Antimikrobiyal ajanlar kimyasal yapılarından dolayı bakterilere karşı aktiviteleri dışında bazı yararlı etkilere de sahiptirler. Bunlar arasında anti-enflamatuvar, immünomodülatör, anti-kanser, anti-anjiyogenik, nöroprotektif, kardiyoprotektif, gastrointestinal hareket artırıcı ve toksin bağlayıcı etkiler sayılabilir. Bu yazıda, konu çok geniş olduğundan dolayı sınırlı sayıda antibiyotiğin antimikrobiyal dışı etkileri ele alınmıştır. Penisilinlerin serviks ve lösemik kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurma konusunda ümit vaat edici etkisi ve mantar zehirlenmesi tedavisinde kullanımı; seftriaksonun akciğer kanseri hücreleri üzerindeki çoğalmayı önleyici potansiyeli ve nöroprotektif etkisi derlenmiştir. Tetrasiklinler uzun süredir üzerinde durulan ve araştırılan ajanlardır ve bu gruptaki demeklosiklin, uygunsuz antidiüretik hormon salınımında kullanılmaktadır. Ayrıca tetrasiklinlerden doksisiklin düşük dozda periodontit tedavisi için onay almıştır ve anti-enflamatuvar etkiden sorumlu mekanizma matriks metalloproteinaz (MMP) enzimi inhibisyonudur. Ayrıca MMP inhibisyonu metastazda ve tümör anjiyogenezinde azaltma da sağlayabilmektedir. Diğer bir tetrasiklin olan minosiklin ise Alzheimer ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda kilit rolü olan beta-amilod sentezini azaltmakta ve ayrıca gliyal indüklenebilir nitrik oksit (NO) sentaz salınımını ve NO aracılı nörotoksisiteyi de inhibe etmektedir. Makrolidlerden eritromisin gastrointestinal hareket artırıcı olarak kullanılmakta, azitromisin ise kistik fibrozisli hastalarda anti-enflamatuvar etkiyle erken bir iyileşme sağlamaktadır. Klaritromisinin fare akciğer kanseri ve melanomunda metastatik aktiviteyi azalttığı ve klindamisinin *Staphylococcus aureus'un* opsonizasyon kinetiği çalışması ile toksin bağlayıcı ve fagositozu artırıcı etkisi gösterilmiştir. İlave olarak bir protein sentezi inhibitörü olan linezolid, anti-enflamatuvar ve anti-kanser aktiviteye sahiptir. Tetra florokinolonlar meme ve akciğer kanseri kültürü hücrelerinde doza bağımlı olarak çoğalmayı önlemektedir. Florokinolonlar interlökin-1 ve tümör nekrozis faktör-alfa sentezini inhibe ederek ve koloni uyarıcı faktör sentezini artırarak immünomodülatör etki göstermektedir. Ayrıca, farelerde siprofloksasinin hepatositleri yenileyici etkileri bildirilmiştir. Gelecekte bazı antibiyotiklerin antimikrobiyal dışı etkileri bazı hastalıklarda ümit vaat eder gözükmesine rağmen insanlarda yapılacak klinik çalışmaların sonuçları beklenmelidir. İlave olarak, uzamış antibiyotik kullanımında antimikrobiyallere karşı direnç gelişmesi önemli bir problem oluşturabilir.

Anahtar kelimeler: Antibiyotik, antimikrobiyal dışı etki, anti-enflamatuvar etki, anti-kanser etki, penisilin

Abstract

Aside from their antibacterial activity, antimicrobial agents have also some beneficial effects due to their chemical structures. These effects include anti-inflammatory, immunomodulatory, anti-cancer, anti-angiogenic, neuroprotective, cardioprotective, augmented gastrointestinal motility, and binding toxins. This paper does not comprise non-antimicrobial effects of all antibiotics due to the fact that the issue is very extended. We reviewed use of penicillins in mushroom poisoning and their promising inhibitor effect on proliferation of cervical carcinoma and leukemia cells. We summarized neuroprotective effect of ceftriaxone and its inhibitory potential on proliferation of lung cancer cells. Tetracyclines are agents that have been focused on and investigated for a long time, and demeclocycline that belongs to this group is used for inappropriate anti-diuretic hormone secretion. Moreover, low-dose doxycycline that is also a tetracycline, has been approved for the treatment of periodontitis, and inhibition of matrix metalloproteinase enzyme is the responsible mechanism for its anti-inflammatory action. Matrix metalloproteinase inhibition also provides a decrease in tumor angiogenesis and metastasis. Minocycline, another tetracycline, reduces the synthesis of beta-amyloid which plays a key role in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases, and it also inhibits glial inducible nitric oxide (NO) synthase and NO-mediated neurotoxicity. Erythromycin that is a macrolide antibiotic is used as a gastrointestinal motility augmenter; azithromycin gives an early improvement in patients with cystic fibrosis due to its anti-inflammatory effect. It has been shown that clarithromycin decreases the metastatic

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hayati Demiraslan,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
Tel.: +90 352 207 66 66-22056 **E-posta:** tigin68@hotmail.com
Geliş Tarihi/Received: 14.04.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.11.2016
©Telif Hakkı 2016 Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği
Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Published: 24 November 2016

activity of melanoma and lung cancer in mice. In a study of *Staphylococcus aureus* opsonization kinetics, it has been demonstrated that clindamycin has a toxin binding and phagocytosis induction activity. In addition, linezolid, a protein synthesis inhibitor, has an anti-inflammatory and anticancer activity. Tetra-fluoroquinolones inhibit cell production in breast and lung cancer cell culture in a dose-dependent manner. Fluoroquinolones show an immunomodulatory action throughout enhancing the synthesis of colony-stimulating factor and inhibiting synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha. Moreover, this review includes beneficial effects of ciprofloxacin on hepatic regeneration in mice model. Although non-antimicrobial effects of some antibiotics may show promise for some diseases in the future, the results of human clinical studies should be waited for. Furthermore, the fact that prolonged antibiotic use may cause development of resistance against those antimicrobials may cause future problems.
Keywords: Antibiotic, non-antimicrobial action, anti-inflammatory effect, anti-cancer effect

Giriş

Birçok ilacın ana kullanımları dışında etkileri olabilmektedir. Bu etkiler bazen yan etki olarak kabul edilirken bazen de ikincil bir yarar sağlayabilmektedir. Diklofenak sodyumun 40 mg/L ve üzeri gibi yüksek konsantrasyonlarda bakterileri öldürme yeteneğine sahip olmasına rağmen bu endikasyonda klinik kullanımı ve onayı yoktur. Buna karşın anti-enflamatuvar etki için gerekli kan düzeyi ise yaklaşık 0,4 mg/L civarındadır[1,2]. Antimikrobiyallerin etkilerinin deneysel çalışmalarda gösterilmesi, hemen klinik pratikte kullanmamıza izin vermese de kullandığımız ilaçları iyi tanımamız açısından bu derlemenin faydalı olacağı düşünülmüştür. Diğer ilaçlar gibi bazı antibiyotikler de kimyasal yapılarına bağlı olarak antimikrobiyal dışı etkiler gösterebilmektedirler. Örnek olarak eritromisinin gastrointestinal motilite artırıcı yan etkisinin günümüzde tedavi amacıyla kullanılması[3] ve azitromisinin anti-enflamatuvar etkileri sayesinde olduğu düşünülen kistik fibrozisli hastaların iyileşmesini hızlandırıcı etkisi verilebilir[4]. Son dönemdeki en önemli çalışmalar kanser tedavisi, nöroprotektivite ve kardiyoprotektivite üzerine olanlardır. Bu derleme hazırlanırken antibakteriyellerin antimikrobiyal dışı etkileri çok geniş bir dağılım gösterdiğinden, kimyasal sınıflarına göre bir sıralama tercih edilmiştir. Buna göre penisilinler, sefalosporinler, tetrasiklinler ve tigesiklin, makrolidler, linkozamidler, linezolid ve kinolonlar şeklinde sıralanmıştır (Tablo 1). Bu yazıda penisilinlerin anti-kanser etkisi ve mantar zehirlenmesi tedavisinde kullanımı, seftriaksonun nöroprotektif ve anti-kanser etkileri, tetrasiklinlerin anti-enflamatuvar, anti-kanser, anti-anjiyogenik, nöroprotektif ve kardiyoprotektif etkileri ve uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı tedavisinde kullanımı, makrolidlerin anti-enflamatuvar, anti-kanser ve gastrointestinal hareket artırıcı etkileri, klindamisinin toksin bağlayıcı etkisi ve kinolonların anti-enflamatuvar, anti-kanser ve hepatosit yenileyici etkileri derlenmiştir.

Penisilinler

Penisilinlerin antibakteriyel etkisinin 1929 yılında keşfedilmesiyle birlikte antibakteriyel etki ve direnç ile ilgili çalışmalar devam ederken son yıllarda antibakteriyel dışı faydalı etkileri de ortaya konmuştur[1]. Teknolojideki ilerlemeler sayesinde penisilinlerin anti-kanser ve mantar zehirlenmesindeki faydalı etkileriyle ilgili çalışmalar yayınlanmıştır.

Anti-kanser Etki

Anti-kanser etki tümör hücrelerinin büyümesinin durdurulmasıdır[5]. Malignite tedavisinde kullanılan kemoteropatikler sadece malign hücrelere değil aynı zamanda normal hücrelere de aynı etkiyi göstermektedir. Diğer yandan kanser kemoterapötiklerinin yan etkilerinden dolayı tedavilerde problemler yaşanmakta ve bu nedenle konağa minimal toksisiteye sahip olan, sadece malign hücreleri hedefleyen ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. N-tiyollanmış beta-laktamların tümör hücrelerinde apoptozisi indüklediği ve alternatif bir anti-kanser ilacı olarak kullanılabileceği düşünülmektedir[6]. Bu etkisini DNA interkalasyonu ile tümör hücrelerinin büyümesini engelleyerek sağlamaktadır. Kanser ilaçlarından önemli bir farkla tümör hücrelerinin büyümesini durdururken sağlıklı ve değişmemiş hücreleri etkilememektedir[5]. Penisilinlerin serviks ve lösemik kanser hücreleri üzerine etkisini düşük dozlarda bile gösteren çalışmalar yayınlanmıştır[7]. Yine son dönemde peptidil-penisilinlerin *in vitro* ortamda hızlı çoğalan hücreler üzerine etkileri gösterilmiş ve bu konuda gelecekte ümit vaat edici oldukları bildirilmiştir[8]. Penisilinlerin anti-kanser etkileri üzerine çalışmalar devam edecek gibi görünmektedir.

Mantar Zehirlenmelerinde Kullanımı

Amanita phalloides erken dönemde gastrointestinal bulgulara neden olurken 2-6 gün sonrasında karaciğer ve böbrek hasarına neden olur. Mantar zehirlenmelerinde henüz kür sağlayan bir tedavi bulunmamakla birlikte, penisilinlerin tek başına veya silibinin ile kombinasyonunda mantar zehirlenmesinde kullanımı mevcuttur[9]. Mekanizması tam olarak anlaşılamasa da protein sentez inhibisyonu ve serbest oksijen radikallerinin inhibisyonu üzerinden bu etkiyi yaptığı düşünülmektedir[10]. Ayrıca, penisilinin karaciğer tarafından amanitinin alınımını azaltarak etkili olmasının yanında, amanitini albuminden ayırdığı, dolaşımdaki amatoksinleri bağladığı ve amanitinin RNA polimeraza

bağlanmasını engellediği düşünülmektedir[11,12]. Yeni tedaviye giren silibinin gibi ajanlarla penisilinin kombinasyonda etkinliği araştırılmaktadır.

Sefalosporinler

Sefalosporinlerden seftriaksonun 500 µmol'u hem akciğer kanseri hücre serileri olan A549, H520 ve H1650'de Aurora B'yi hedefleyerek *in vitro* ve hem de 100 mg/kg doz ile fare akciğer kanseri tümör modelinde kanseri önlediği gösterilmiştir[13]. Yine seftriakson ile ilgili nöroprotektif olduğu dair bir mektupta santral sinir sisteminin uyarıcı nörotransmiteri olan glutamatın sinapslarda inaktivasyonunun glutamat transporter 1 (GLT1) tarafından yapıldığı bildirilmiştir. Amiyotrofik lateral skleroz (ALS), inme, beyin tümörleri ve epilepside bu proteinin disfonksiyonu görülmektedir. Beta-laktamlar GLT1'in potent stimülatörüdür ve hayvan çalışmalarında seftriaksonun GLT1 salınımını artırdığı, glutamat toksisitesini azalttığı ve iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir[14].

Tetrasiklinler ve Tigesiklin

Tetrasiklinler aminoaçil RNA'nın tutunmasını önleyerek protein sentezini inhibe eden, bakteriyostatik, lipofilik ajanlardır ve dokulara geçişleri iyidir[15]. Tetrasiklinler bu antimikrobiyal gruplar içerisinde en fazla üzerinde çalışma yapılan gruptur. Başlıca antimikrobiyal dışı etkileri anti-enflamatuvar, anti-anjiyogenik, anti-metastatik, nöroprotektif, kardiyoprotektif, immünomodülatör ve ADH salgılanmasını önleme olmak üzere sıralanabilir. Bunlar içerisinde demeklosiklin uygunsuz ADH salınımının tedavisinde aktif olarak kullanılmakta olup, diğerleri halen klinik kullanımda olmayan ajanlardır.

Tablo 1. Antibakteriyellerin antimikrobiyal dışı etkileri ve olası mekanizmaları

Antibiyotik grubu	Antimikrobiyal dışı etkileri	Etki mekanizması	Kullanım alanları
Penisilinler	- Anti-kanser etkisi - Mantar zehirlenmelerinde kullanımı	- DNA interkalasyonu ile tümör hücrelerinin apoptozisini sağlayarak - Amanitinin karaciğere girişini önleyerek - Albümine bağlanmasını önleyerek - Amanitinin RNA polimeraza bağlanmasını önleyerek	- Serviks kanseri ve lösemide (D) - *Amanita phalloides* zehirlenmelerinde (penisilin G, K)
Tetrasiklinler	- Anti-enflamatuvar ve immünomodülatör etkisi - Anti-anjiyogenik ve anti-metastatik etkisi - Nöroprotektif etkisi - Kardiyoprotektif etkisi - ADH sekresyonu	- MMP enzim inhibisyonu - Sitokrom-c salınımının inhibisyonu ve reaktif mikrogliyozisin inhibisyonu - cAMP aktivasyonu	- Akne tedavisi (doksisiklin) (K) - Romatoid artrit (minosiklin) - Yara iyileşmesi (topikal) (D, K) - Meme, prostat ve mide kanserinde (D) - Minosiklin (serebrovasküler hastalık, serebral amiloid anjiyopati, Parkinson ve Huntington, Amiyotrofik lateral skleroz) (D) - Doksisiklin (kardiyak hipokside hasarı azaltır, renal hasarı önler) (D) - Uygunsuz ADH sendromu (demeklosiklin) (D, K) - Abdominal aort anevrizması (doksisiklin) (D)
Makrolidler	- Anti-kanser etkisi - Anti-enflamatuvar ve immünomodülatör etkisi - Gastrointestinal motiliteyi arttırma	- Proenflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılama - Motilin reseptör agonisti	- Kistik fibrozis, panbronşiyolit (klaritromisin) (D, K) - Astımda (D) - Akciğer kanseri, kronik miyeloid lösemi, multipl miyelom (klaritromisin) (D) - Gastroparezi, kronik kabızlık (eritromisin) (D, K)
Linkozamidler linezolid	- İmmünomodülatör etki - Anti-enflamatuvar etki	- Fagositozu ve opsonizasyonu artırır	- Nekrotizan fasiyit (klindamisin) (D, K)
Kinolonlar	- Anti-enflamatuvar etkisi - Anti-kanser etkisi - Hepatosit rejenerasyonu	- IL-1 ve TNF-alfa sentezi inhibisyonu - Tümör hücre migrasyonunu inhibe etme - Topoizomeraz 2 inhibisyonu - GABA-A reseptör antagonisti	- Pnömoni (levofloksasin) (D) - Meme, akciğer kanseri (siprofloksasin, gemifloksasin) (D)

D: Deneysel, K: Klinik çalışma, ADH: Antidiüretik hormon, IL-1: İnterlökin-1, TNF: Tümör nekrozis faktör, GABA-A: Gamma-aminobütirik asit-A, MMP: Matriks metalloproteinaz

Anti-enflamatuvar Etki

Tetrasiklinler direkt veya dolaylı olarak bakteriyel floranın daha az enflamatuvar etki göstermesini sağlar. Bu özelliklerinden dolayı enflamasyonla birlikle olan akne vulgaris ve rozaseada düşük dozlarda iyileştirici etkileri gösterilmiştir. Üstelik, 1998 yılında ilk kez düşük doz doksisiklin (20 mg), erişkin periodontit tedavisi için Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır[16-18]. Ayrıca diğer anti-enflamatuvar etkiden sorumlu mekanizma ise, matriks metalloproteinaz (MMP) enzimlerini inhibe etmeleridir ve buna bağlı olarak pek çok enflamatuvar hastalık, yara iyileşmesi, embriyogenez, tümör invazyonu ve anjiyogenez gibi olayları etkilemeleridir. Matriks metalloproteinaz, deri hasarlanmasında ortaya çıkan bir enzimdir ve kalp remodeling süreci, tümör metastaz ve invazyonunu, romatoid artrit (RA) ve bazı nörolojik hastalıkların seyrinde önemli bir yer tutar. Kimyasal modifiye tetrasiklinler (KMT) (4-de dimetil amino tetrasiklin) proenflamatuvar mediyatörlerin ve MMP'nin en güçlü inhibitörüdür[19,20].

Minosiklinin, antikollajenaz aktivitesi ve anti-enflamatuvar özelliklerinden dolayı RA tedavisinde kullanılabileceği öngörülmekteyken, doksisiklin 100 mg/gün ve minosiklin 50 mg/gün dozlarında ve 2-3 ay süreyle kullanılmasının, hem anti-enflamatuvar etkileri hem de bakteriyel kolonizasyonu azaltmaları nedeni ile kronik Meibomian bezi disfonksiyonunda uzun süreli iyileşmeye neden olduğu bildirilmiştir[21,22].

Kronik yaralar yoğun enflamasyonun ile karakterize durumlardan biri olup bu yaralarda, kontrol edilemeyen enflamasyon bulguları olarak artmış nötrofil göçü ve doku hasarına neden olan faktörlerin salınımı gösterilmiştir[23]. Ayrıca kronik yaralar, akut yaralara göre daha fazla tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa, interlökin-1 (IL-1) ve IL-6 salınmasına neden olmaktadırlar. En çok suçlanan MMP, MMP-9'dur ve kronik yarada enflamatuvar proçesin bir parçası olarak makrofajlardan salınmaktadır. Yaranın iyileşme döneminde MMP-9 azalır. Tetrasiklinler ve KMT'lerin nötrofil, sitokin ve MMP'leri inhibe edebilme özelliğine bağlı olarak yara iyileşmesini hızlandırdıkları bildirilmiştir. Ayrıca topikal doksisiklin MMP inhibisyonu ile yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir[24].

Kaposi sarkomunda MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinde artış olması üzerine KMT-3 ile faz 2 çalışma sonuçlarında anlamlı olmasa da tetrasiklinlerin etkili olduğu gösterilmiş, tetrasiklin tedavisi ile MMP-2 ve MMP-9 seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı gösterilse de, MMP inhibitörleri ile yapılan çalışmalar sonuçsuz kalmıştır[25,26].

Ayrıca, doksisiklinin köpeklerde osteoartritin şiddetlenmesini engellediği, minosiklinin insanlarda RA tedavisinde dikkat çekici olumlu etkileri gösterilmiştir[27]. İki binli yılların başında bazı randomize kontrollü çalışmalarla minosiklinin plaseboya karşı etkinliği gösterilmiş, bazı çalışmalarda ise istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalık modifiye edici ajan olarak kabul edilen minosiklinin RA'nın erken döneminde etkinliğinin daha iyi olduğu ve tedavi yetmezliğini azaltmak için mümkünse diğer modifiye edici ajanlarla kombinasyonunun yararlı olacağı görüşü vurgulanmıştır[28,29]. Osteoartrozla ilgili çalışmalar da yapılmış ve yapılan 431 hastalık bir klinik çalışmada 100 mg/gün doksisiklinin 30 ay takipte eklem boşluğunda daralmayı azalttığı gösterilmesine rağmen, sonradan yapılan bir meta-analizde doksisiklin tedavisinin anlamlı bir yararı olmadığı ama zararı olacağının da söylenemeyeceği sonucuna varılmıştır[30,31].

Doksisiklinin MMP enzimi inhibisyonu etkilerine dayanılarak deneysel ve klinikte kullanıldığı bir diğer alan ise, abdominal aort anevrizmalarının büyümesini önlemedir[32]. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda birbiriyle ters düşen sonuçlar yayınlanmış ve iyi düzenlenmiş çalışmaların yapılmasının uygun olacağı kanaatine varılmıştır[33].

Tetrasiklinlerin antibakteriyel dışı etkilerinden faydalanılarak dermatit, periodontit, ateroskleroz, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, akne, RA ve bazı kanserlerde kullanılabileceği öne sürülmüştür[34,35].

Glisilsiklin bir antimikrobiyal olan tigesiklin ile yapılan anti-enflamatuvar etkiyi göstermeye yönelik bir çalışmada domuz sepsis modelinde TNF-alfa seviyesini plaseboya göre anlamlı azaltmadığı ve anti-enflamatuvar etkisinin belirgin olmadığı gösterilmiştir[36].

Anti-anjiyogenik ve Anti-metastatik Etki

Yapılan araştırmalar MMP'nin anjiyogenez ve metastaz aktivitesinde rol aldığı, tekrasiklinlerin MMP inhibisyonu etkileri ile metastaz ve anjiyogenezi azaltabileceğini göstermektedir. Saikali ve Singh[37] tetrasiklinlerin kemik metastazında olumlu rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Farelerde oluşturulan osteolitik meme kanseri metastazında doksisiklinle tümör yükünde azalma saptanmıştır[37,38]. Matriks metalloproteinazın prostat, meme ve akciğer kanseri gibi kanserlerin invazyon ve metastazında santral rol oynadığı bulunmuştur. Antimikrobiyal dışı KMT'lerden bazıları (KMT-3) tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek tümör hücrelerinin apoptozunu indüklemektedirler. Kimyasal modifiye tetrasiklin-3 ile yapılan hayvan deneylerinde prostat kanseri olan hayvanlarda kemik metastazını inhibe ettiği gösterilmiştir[35]. Tetrasiklinlerin kemiğe afinitelerinin yüksek olmasından dolayı kemikte MMP'yi daha yoğun inhibe edebilme hipotezine dayanarak yapılan çalışmalarda faydalı sonuçlar bulunmuş, bu bulgular prostat ve meme kanseri gibi kemik metastazı sık olan kanserlerde kullanımı için çalışmalara ışık tutmuştur[39,40].

Bir glisilsiklin olan tigesiklinin ise, dramatik olarak mide kanseri hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği ve kanser hücrelerinde apotozisi değil otofajiyi indüklediği gösterilmiştir. Mide kanserli hastalarda preklinik olarak değerlendirmeye aday bir ajandır[41].

Nöroblastomada fosfotidilinositol 3-kinaz-Akt yolağı, kemoterapötiklere direnç gelişmesi ile ilişkili olarak saptanmıştır.

Bu konuda tigesiklinin nöroblastoma hücre kültüründe Akt yolağını engelleyerek hücre çoğalmasını önlediğinin gösterilmesiyle nöroblastom tedavisinde potansiyel yardımcı bir aday olarak ortaya çıkmıştır[42].

Nöroprotektif Etki

Son dönemde yapılan çalışmalarda özellikle ikinci kuşak bir tetrasiklin olan minosiklinin Alzheimer, Parkinson, Huntington koresi ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda da etkisi olduğu bildirilmiştir. Alzheimer hastalığı ile ilgili olarak tetrasiklinler (özellikle minosiklin) hastalığın gelişmesinde kilit rolü olan beta-amiloid proteinini azaltarak etkilerini göstermektedirler[43,44]. Minosiklinin nöroprotektif etkisini, mikrogliyal aktivasyonu indüklemesi, proenflamatuvar sitokinlerin "down-regülasyonu" ve mitokondriyal geçirgenliğin kontrolünü sağlaması ile gösterdiği düşünülmektedir. Bunun yanında sitokrom-c salınımını ve reaktif mikrogliyozisi inhibe ederek nöroprotektif etki gösterdiği de öne sürülmüştür[35]. Ayrıca MMP'yi inhibe etme etkisi ile kan-beyin bariyeri akışını koruduğu düşünülmektedir. Klinik çalışmalar minosiklinin inme tedavisinde kullanılabileceği yönündedir[45].

Tetrasiklinlerin diğer bir etkilediği alan ise serebral amiloid anjiyopatidir (SAA) ve yaşlılarda yaygın görülen rekürren serebral hemoraji nedenlerinden biridir. Serebral amiloid anjiyopati, beyin korteksi ve leptomenikslerdeki küçük ve orta boy arterlerin medya ve adventisya tabakalarında beta-amiloid birikmesidir ve sistemik amiloidozla bir ilişkisi yoktur[46]. Yapılan çalışmalarda SAA'yı enflamasyonun, özellikle MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonlarının indüklediği bildirilmiştir. Son dönemde fareler üzerinde yapılan bir çalışmada SAA'da minosiklinin, gliyozisi ve enflamatuvar gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, minosiklin ile tedavi edilen farelerde mikrovasküler sıkı bağlantıların "tight junction" ve bazal lamina proteinlerinin arttığı saptanmış olmakla birlikte, SAA ilişkili beyin kanamalarını önlemedeki etkinliğinin klinik çalışmalarla desteklenmesi gereklidir[47].

Minosiklinin etkili olduğu savunulan diğer bir durum ise Parkinson hastalığıdır[48]. *İn vitro* olarak gliyal [indüklenebilir nitrik oksit (NO) (İNOS) sentaz] ekspresyonunu dolaylı inhibe ederken, NO aracılı nörotoksisiteyi direkt olarak inhibe ederek MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirin) fare modelinde Parkinson hastalığındaki nigrostriatal dopaminerjik nöron dejenerasyonunu önlediği gösterilmiştir[27,49]. Bu durum nörodejeneratif hastalıkları önlemede veya hastalıkların ilerlemesini durdurmada faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Huntington hastalığında da İNOS aktivitesini düşürerek hastalığın yavaş seyretmesini sağlamıştır. Huntington hastalarında iki yıllık minosiklin tedavisinden sonra motor ve bellek fonksiyonlarında stabilite, psikiyatrik semptomlarda ise düzelme gözlenerek umut vaat eden sonuçlar alınmıştır[27,50]. Minosiklin spinal kord hasarlı hayvanlarda hasar sonrası görülen reaktif astrogliyozis ve sitokrom-c salınımını inhibe eder. Böylece nöronal doku hasarını önleyerek spinal kord hasarına bağlı fonksiyonel yetersizliği azaltır[51]. Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalarında minosiklin, riluzol ve nimodipinin üçlü kombinasyonunun ALS başlangıcını geciktirdiği ve kas gücündeki azalmayı yavaşlatarak ortalama ömrü uzattığı gösterilmiştir[27].

Tetrasiklinlerin nöronal hasarı önlemede etkili olduğu deneysel hayvan modellerinde gösterilmekle birlikte bu bulguların klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir[52].

Kardiyoprotektif Etki

Ratlar üzerinde 2008 yılında yapılan bir çalışmada tetrasiklinlerin normal ve hasarlı dokuda pleiotropik kardiyoprotektif özellik gösterdiği bulunmuştur. Özellikle minosiklinin oldukça lipofilik olmasından dolayı dokulara geçişinin daha kolay olup daha iyi kardiyoprotektif özellik gösterdiği bildirilmiştir[45]. Minosiklinin önemli derecede infarkt alanını azalttığı ve bunu MMP-9 aktivitesini azaltarak ve oksidatif stresi inhibe ederek oluşturduğu gösterilmiştir[45,53]. Ayrıca minosiklinin akciğer ve böbrek hasarında da doku hasarını azaltıcı etki gösterdiği bildirilmiştir[54].

Yapılan araştırmalarda kardiyak hasarın MMP-2 aktivasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kanada'da domuzlar üzerinde yapılan neonatal hipoksi ve reoksijenizasyon çalışmasında doksisiklin tedavisinin MMP inhibisyonu yaparak kardiyak hasarı azalttığı ve fonksiyonel iyileşmeye katkıda bulunduğu gösterilmiştir[55]. Çalışmada 33 yenidoğan domuz, kardiyak "output" ve sistemik arteriyel basınç izlenecek şekilde monitörize edilerek izlenmiştir. Miyokardiyal hasar, plazma ve miyokardiyal doku troponin 1 ve miyokardiyal laktat temel alınarak analiz edilmiştir. Ayrıca, oksidatif stres (lipid peroksidaz) ve miyokardiyal MMP-2 aktivitesi ölçülmüştür. Doksisiklin alan grupta miyokardiyal MMP-2 aktivitesi daha az, miyokardiyal hasar ve oksidatif stres göstergeleri daha düşük bulunmuştur[55].

Minosiklinin kardiyoprotektif etkisini irdelemek üzere yapılan bir çalışmada, minosiklinin *in utero* kokain maruziyetinde kardiyak miyosit ölümünü önlediği saptanmıştır. Fareler üzerinde yapılan bu çalışmada kontrol grubuna intraperitoneal (İP) salin-kokain enjekte edilmiştir. Deney grubuna İP kokain-minosiklin enjekte edilmiştir. Normalde *in utero* kokain maruziyetinin JNK (c-Jun-NH terminal kinaz) ve p38 mitojen aktive protein kinaz üzerinden mitokondri bağımlı apoptotik yolaktan etki ederek oksidatif stresi ve fetal kardiyak miyosit apoptozisine neden olduğu bilinmektedir. Minosiklin kullanımının kinaz aktivasyonu, *BAX*/BCL-2 üzerinden, sitokrom-c salınımı ile kardiyak miyosit hasarını engellediği bildirilmiştir[56].

Böbrek hasarını engelleyici etkilerine bakıldığında asfiktik kalan yenidoğanlarda akut böbrek hasarının yaygın görüldüğü bilinmektedir. Doksisiklinin farelerde böbrek koruyucu etkisinin olabileceği, bunu da MMP inhibisyonu ile sağlayabileceği öne sürülmüştür. Daha sonra domuzlarda da bu etki kanıtlanmıştır.

Bunun için renal hasar ölçümü, serum kreatinini, üriner N-asetil-D-glutaminaz aktivitesi ve renal doku laktatı temel alınarak yapılmıştır. Sonuçta doksisiklinin renal perfüzyonu arttırdığı, renal hasarı hafiflettiği ve MMP-2 aktivitesini ve doku oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir[57].

Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı

Uygunsuz ADH salınımı, normal veya artmış plazma hacmine rağmen hormon salınımının sürekli ve uygunsuz olmasına bağlı bozulmuş su atılımının neden olduğu hiponatremi ve hipoosmolalitedir. Tetrasiklin grubu bir antibiyotik olan demeklosiklinin (deklomisin) 1970'li yıllarda uygunsuz ADH salınımı sendromunda faydası gösterilmiş fakat 1980'li yıllarda kullanımı sırasında özellikle sirozlu hastalarda böbrek yetmezliği bildirilmesi ve daha spesifik etkili ve yan etkileri daha az olan vasopressin-2 antogonisti ilaçların kullanıma girmesiyle önemini kaybetmiştir[58]. Demeklosiklin renal tübüllerdeki kolektör hücrelerde cAMP'nin oluşumunu ve aktivasyonunu inhibe ederek etki göstermektedir[27,35]. Demeklosiklin halen uygunsuz ADH salınımı sendromunda kullanılabilecek bir seçenek olarak literatürde zayıf bir öneri olarak yer almasına rağmen FDA tarafından bu endikasyon için onaylanmamıştır[59,60].

Makrolidler

Makrolid, çeşitli şekerlerin eklendiği makrosiklik lakton çekirdeğine denir. Etkinlikleri ve yan etkileri lakton halkasının büyüklüğü, bağlanan şekere ve bağlanma pozisyonuna göre değişir[61]. Bu grubun ilk üyesi, yaklaşık 50 yıl önce keşfedilen, eritromisindir. Daha yeni üyelerin antibakteriyel etkileri fazla olmasına rağmen yan etkileri daha azdır[35].

Anti-enflamatuvar Etki

Bu konuda belki de en fazla çalışma kistik fibrozisli hastalarda özellikle *Pseudomonas* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan makrolidlerledir. Azitromisinle hastaların daha hızlı cevap vermeleri anti-enflamatuvar etkilerinin olabileceği konusuna dikkat çekmiştir[4]. Kistik fibrozisli hastalarda altı ay süreyle azitromisin kullanımı, solunum fonksiyonlarında iyileşme sağlamaktayken makrolidlere karşı direnç oranlarında anlamlı artışa neden olmaktadır[62]. Makrolidler klinikte faydalı immünomodülatör ve anti-enflamatuvar etkiye sahip gözükmektedirler.

Nötrofil göçü üzerine etkisi: Makrolidler IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuvar sitokin üretimini baskılarlar. Bunların içinden IL-8 nötrofil aktivatörüdür ve kemoatraktan özelliği bulunmaktadır. Makrolidler hava yolu epitelinde nötrofil birikimini azaltır. Diffüz panbronşiyolit, kronik enflamatuvar akciğer hastalıkları, kistik fibrozis gibi hiper sekretuvar hastalıkların tedavisinde etkili bulunmuştur. Balgam ve bronkoalveolar lavaj sıvısında IL-8 düzeyi yüksek bulunmuş, bu nedenle makrolidlerin IL-8 inhibisyonu yaparak bu hastalıklarda anti-enflamatuvar etki gösterdiği düşünülmektedir[4,35]. Kistik fibrozisde balgam ve bronkoalveolar lavaj sıvısında IL-8 düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu nedenle makrolidlerin IL-8 inhibisyonu yaparak bu hastalıklarda anti-enflamatuvar etki gösterdiği düşünülmektedir[4,35]. Ayrıca, kistik fibrozis ve kistik fibrozis olmayan hava yolu epitelyal hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada, IL-8 salınımı ve proenflamatuvar yazılım faktörlerinden nükleer faktör (NF)-kappa B ve AP-1'in azitromisin ile %40-50 oranında inhibe edildiği gösterilmiştir[4]. Antibakteriyel etkiyi dışlamak adına yapılan deneysel fare kronik astım modelinde azitromisinin hem hava yolu enflamasyonunu azalttığı hem de goblet hücrelerinde yeniden oluşuma (remodeling) yol açtığı gösterilmiştir[63].

Monosit, makrofajlar üzerine etkisi: Bakteriyel lipopolisakkarit ve interferon-gama ile uyarılmış aktive makrofajlar mikrobisidal ve sitotoksik etki ve proenflamatuvar sitokin üretiminden sorumludur. Ayrıca, IL-4/13 ile uyarılmış aktive fenotipler immünsüpresyon ve remodeling ile ilişkilidir. Klaritromisin ile muamele edilen monositler lipopolisakkarit uyarılmış IL-8 üretimini azaltmaktadır[35]. Klaritromisinin sepsiste bağlı uyarılmış monosit immünoparalizisini geriye döndürerek iyileşmeyi hızlandırdığı ventilatör ilişkili pnömonili hastalarda gösterilmiştir[64]. Ayrıca, TNF-alfa inhibisyonu yaparak mukus hipersekresyonunu da önlemektedir. Makrolidler ayrıca lökotrien B oluşumunu ve oksidan üretimini azaltarak nötrofil fonksiyonunu etkiler. Bir yandan da nötrofil migrasyonu için gerekli olan MMP ve adezyon moleküllerini bloke eder[43].

Bunun yanında eritromisinin Th1'den Th2'ye dönüşümü inhibe etme, T lenfosit apoptozunu arttırma ve T lenfosit proliferosyonunu inhibe etme gibi özellikleri de bildirilmiştir[43]. Astmada oluşan enflamasyonu engellemek için uzun süredir üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Klaritromisinin bronşiyal sekresyonu azalttığı, genel prednizolon ihtiyacını azalttığı gösterilse de, solunum fonksiyonlarında anlamlı bir iyileşmeye neden olduğu gösterilememiştir[35,65,66].

Makrolidler ve özellikle klaritromisin anti-enflamatuvar özelliklerinden dolayı mastektomi sonrası ve akciğer kanser cerrahisi sonrası akut enflamasyonu önlemek amacıyla da kullanılmıştır. Bu çalışmada 54 hasta 16 ay takip edilmiş, operasyon öncesi bir gün ve sonrası üç gün klaritromisin verilmiş, koldaki ağrıda, ödemde azalma ve kol hareketinde erken rahatlama saptanması sonrasında enflamasyonu önlediği düşünülmüştür[67].

Anti-kanser Etki

Makrolidlerden özellikle klaritromisinin, proenflamatuvar sitokin salınımı ve otofaji inhibisyonu ve anti-anjiyogenez özellikleri nedeniyle kanser tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Farelerde klaritromisin ile Lewis akciğer karsinomunun büyümesinde gecikme ve tümör nodüllerinde azalma sağlandığı bildirilmiştir[68,69]. Fareler ile yapılan bir çalışmada B16BL6 melanom modeli üzerinde klaritromisinin tümör hücrelerinin apoptozisini sağlayarak pulmoner metastazı baskıladığı

gösterilmiştir[70]. Klaritromisinin akciğer kanseri, kronik miyeloid lösemi ve multipl miyelom başta olmak üzere birçok kanserin tedavisinde kullanılabileceğine dair *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar mevcuttur[71].

Multipl miyelom hastalarında monoterapinin aksine klaritromisin ile birlikte steroid kullanımının (+/- talidomid) tedaviye cevabı hızlandırdığı görülmüştür. Kronik miyeloid lösemi hastalarında tirozin kinaz inhibitörleriyle (dasatinib/nilotinib) klaritromisin kullanımı sonucunda önemli klinik başarı elde edilmiştir. Dasatinib tedavisi altındayken kontrol altına alınamayan bir hastaya otit/farenjit nedeniyle klaritromisin başlanması üzerine hastada tamamen sitogenetik yanıt olduğu görülmüştür. Sonrasında dört hastada BCR-abl/abl transkripsiyonunun azaldığı bildirilmiş ve bu dört hastadan üçünde klaritromisin (yan etkilerinden dolayı değil) çeşitli nedenlerle kesilince relaps olduğu ve BCR-abl/abl transkripsiyonunun arttığı görülmüştür. İki hastada klaritromisine tekrar başlandığında transkripsiyonun arttığı saptanmıştır. Bu hastalardan ikisinde klaritromisin kullanılmaya devam edilmiştir[71,72]. Marjinal zon lenfoma hastalarında klaritromisin 2 g/gün dozunda kurtarma tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir[73].

Miyelom hücreleri için IL-6 üretimi, ilaç direnci ve migrasyon açısından oldukça önemlidir. Klaritromisin IL-6 sekresyonunu inhibe ederek direkt anti-kanser etki göstermektedir[71]. Hücre proliferasyonu için ekstrasellüler sinyal regüle eden kinaz (ERK) önemli rol oynamaktadır. Klaritromisin ERK fosforilasyonunu sağlayarak normal bronşiyal hücrelerde hücrelerin G1'den S fazına geçişini önler. Birçok malignitede ERK sistemi aktive olarak malign transformasyonu sağlar[74]. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında da klaritromisinin bu özelliğinden yararlanılmıştır[71].

Gastrointestinal Hareketi Arttırma

Özellikle eritromisinin motilin reseptör agonisti özelliği olması nedeniyle antrumda bulunan gastrik mukoza düz kas hücrelerini ve nöronları uyararak gastrik motiliteyi arttırıcı özelliği bulunmaktadır. Motilin, aminoasit yapıda bir peptiddir ve açlık dönemi boyunca gastrointestinal sistemin kasılma hareketlerini kontrol eder. Günümüzde eritromisin gastroparezinin tedavisinde günde dört kez 50-100 mg dozda kullanılabilecek bir seçenektir. İnce barsak geçişini yavaşlatması, bulantı ve karın kramplarına neden olabilmesi önemli yan etkileri olarak karşılaşılmaktadır[75]. Özellikle 14 üyeli makrolidlerin yapısal benzerlikleriyle bu reseptörlere afinitesinin fazla olduğu gösterilmiştir[35,76]. Buna karşın 16 üyeli makrolidlerde barsak hareketlerini artırıcı etki yoktur.

Linkozamidler ve Linezolid

Makrolidlerle kimyasal olarak benzemeseler de 50s ribozomal subunite etkileri gibi bazı biyolojik özellikleri benzerdir. Bu gruptaki en önemli ilaç klindamisindir. Ağır *Streptococcus pyogenes (S. pyogenes)* enfeksiyonlarının tedavisinde penisilinle kombine olarak kullanılır. Bunun için üç sebep öne sürülmüştür. Birincisi bakteriyel toksin sentezi inhibisyonu, ikincisi immünomodülatör etki ve son olarak ise inokulum etkisinin olmamasıdır[35,77]. *S. pyogenes*'in M proteini hem opsonizasyonu hem de nötrofiller tarafından fagositozunu azaltmaktayken, klindamisin kullanımının fagositozu ve opsonizasyonu artırdığı *Staphylococcus aureus (S. aureus)* ile opsonizasyon kinetiği çalışmasıyla gösterilmiştir[78,79]. Ayrıca *S. pyogenes* tarafından oluşturulan M proteininin oluşumunun klindamisin tarafından engellenmesi aracılığıyla opsonizasyonu artırdığı düşünülmektedir[80].

Linezolid, oksazolidinon grubu, protein sentez inhibitörü ve bakteriyostatik etkili bir antibiyotiktir. Etkisini 50s ribozomun 30s ile ara yüzüne yarışmalı bağlanarak gösterir[81]. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) pnömonisi olan 52 hastanın linezolid tedavisinin üçüncü gününde mikrobiyolojik eradikasyon olmamasına rağmen klinik iyileşme saptanması anti-enflamatuvar etkiyi akla getirmiştir. Fare MRSA pnömoni modelinde vankomisin ve linezolid karşılaştırılmış ve linezolid alanlarda akciğer dokusundaki enflamatuvar sitokin miktarında anlamlı azalmaya neden olmuştur[82]. Ayrıca fare pençe ödem modelinde 50 mg/kg linezolid ile anti-enflamatuvar aktivitesi gösterilmişken vankomisin, teikoplanin ve daptomisin ile anti-enflamatuvar etki saptanmamıştır[83].

Yeni çıkan oksazolidinon türevlerinin *in vitro* olarak DU145 prostat kanser hücreleri üzerine inhibe edici etkileri gösterilmekle birlikte preklinik çalışmalara ihtiyaç vardır[84].

Kinolonlar

Anti-enflamatuvar Etki

Makrolidler gibi florokinolonların da akciğer epitelyal hücreleri ve immün sistem hücrelerinde immünomodülatör etkileri gösterilmiştir. Bu etki siprofloksasin ve moksifloksasin gibi N1 pozisyonunda bir siklopropil içeren kinolonlarda belirgindir. Florokinolonlar IL-1 ve TNF-alfa sentezini inhibe ederler ve koloni uyarıcı faktör sentezini artırırlar. Koloni uyarıcı faktör artışına bağlı olarak hematopoeziste artış gözlenir. İmmünomodülatör etkilerin olası mekanizmaları; intraselüler cAMP ve fosfodiesteraz artışı ve nükleer faktör (NF) kappaB, aktivatör protein 1, NF-IL-6 ve aktive T hücre-NF vasıtasıyla transkripsiyon üzerine etkileridir. Diğer bir mekanizma ise, bakteriye karşı cevabın eşdeğerini ökaryotlarda tetikleme etkisidir[85,86].

Özellikle levofloksasinin immünomodülatör özelliği üzerine 40 pnömonili hasta ve 10 kontrol ile yapılan bir çalışmada, TNF-alfa ve IL-10 konsantrasyonlarının levofloksasin alanlarda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Levofloksasin solunum sistemi hastalıklarında antibakteriyal özelliğine ek olarak proenflamatuvar sitokin olan

TNF-alfa ve anti-enflamatuvar sitokin olan IL-10 üzerine de etki ederek, iyileşmeyi **hızlandırmaktadır**[87].

Anti-kanser Etki

Kinolonlar topoizomeraz-2 (T2) ve 4 üzerinden antibakteriyel etki gösterirler. Bu etkilerini gösterirken ökaryotların da DNA sentezi için gerekli olan T2 üzerine de etkileri kültüre edilmiş memeli hücreleri ve *in vivo* tümör modellerinde gösterilmiştir[88]. Topoizomeraz-2 enzimi DNA'nın oluşumu ve topolojisini kontrolde iplik geçişine izin vermek için DNA'nın çift sarmal açılmasını kolaylaştırır[89]. Topoizomeraz-2, etopozit, adriamisin, mitoksantron gibi antineoplastik ajanların da hedeflerindeki bir bölgedir. Florokinolonların yeni bir grubu olan tetra florokinolonlar artmış anti-tümör özelliklere sahiptirler ve meme, akciğer kanser kültürü hücrelerinde doz bağımlı olarak çoğalmayı inhibe etmektedirler[90].

Anti-kanser etki üzerine Tayvan'da yapılan bir çalışmada gemifloksasinin kolon kanserinde kanserli hücre migrasyonunu, SW620 ve LoVo hücrelerinin invazyonunu inhibe ederek etki ettiği düşünülmektedir[91]. Yine Tayvan'da hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada insan meme adenokarsinomunda gemifloksasinin anti-metastaz etkisi olabileceği gösterilmiştir. Gemifloksasinin meme adenokarsinomu hücreleri olan MDA-MB-231 ve MDA-MB-453'ün invazyonunu ve migrasyonunu engellediği ve mezenkimal epitelyal transizyonu indüklediği düşünülmektedir[92].

Hepatosit Yenilenmesi

Son zamanlarda siprofloksasinin gamma-aminobütirik asit-A reseptör antagonisti özelliğine sahip olduğu ve alkole bağlı karaciğer hastalıkları ve sirozu olan hayvanlarda yapılan çalışmalarda hepatik rejenerasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Kanada'da D-galaktozamin tarafından karaciğer hasarı meydana getirilen 119 fare üzerinde yapılan bir çalışmada 100 mg/kg siprofloksasin dozunun yaşam süresini ve hepatik rejenerasyonu arttırdığı gösterilmiştir[93]. Karaciğer nakli bekleyen ileri karaciğer yetmezlikli hastalarda günlük siprofloksasin kullanımı hastaneye yatış sıklığını anlamlı olarak azaltmaktadır[94]. Bu etkinin karaciğer yenilenmesine mi yoksa siprofloksasinin barsak bakterileri üzerine olan antimikrobiyal etkisine mi bağlı olduğu net değildir.

Sonuç

Antimikrobiyal ajanlar içerdikleri çeşitli kimyasal yapılar nedeniyle bakterilerin üremesini durdurma veya onları öldürme dışında etkiler de gösterebilmektedirler. Burada antibakteriyel gruplardan penisilinler, sefalosporinler, tetrasiklinler, tigesiklin, makrolidler, linkozamidler, linezolid ve kinolonların antibakteriyel dışı etkileri ve olası mekanizmaları incelenmiştir. Bunlar dışındaki antimikrobiyallere değinilmemiştir. Burada görülen özellikle anti-enflamatuvar etkilerin bir kısmının antimikrobiyallerin antibakteriyel etkilerinin dolaylı bir yansıması olup olmadığı kesinlik kazanmamasına rağmen, birçoğunda hücre kültürü çalışmalarıyla açıklık getirilmeye çalışılmıştır. Gelecekte antimikrobiyallerin anti-enflamatuvar, anti-kanser, anti-metastatik, kardiyoprotektif, nöroprotektif etkileri ümit vaat etmekle birlikte klinik kullanıma girmeleri için insan çalışmalarının sonuçlarının beklenmesi gerekmektedir. Ayrıca, antimikrobiyal ilaçların endikasyonları dışında ve bazen de gereksiz uzun süre kullanımlarının antibiyotiklere karşı direnci artıracağı akıldan çıkarılmamalıdır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Hayati Demiraslan, Elmas Uysal, Veri Toplama veya İşleme: Hayati Demiraslan, Elmas Uysal, Analiz veya Yorumlama: Hayati Demiraslan, Elmas Uysal, Literatür Arama: Hayati Demiraslan, Elmas Uysal, Yazan: Hayati Demiraslan, Elmas Uysal.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Salem-Milani A, Balaei-Gajan E, Rahimi S, Moosavi Z, Abdollahi A, Zakeri-Milani P, Bolourian M. Antibacterial Effect of Diclofenac Sodium on *Enterococcus faecalis*. J Dent (Tehran). 2013;10:16-22.
2. Ture Z, Demiraslan H, Kontas O, Alp E, Doganay M. The role of intramuscular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in development and severity of deep soft tissue infections in mice. Amsterdam, Netherland. 2016:193.
3. Curry JI, Lander TD, Stringer MD. Review article: erythromycin as a prokinetic agent in infants and children. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15:595-603.
4. Cigana C, Nicolis E, Pasetto M, Assael BM, Melotti P. Anti-inflammatory effects of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 2006;350:977-82.
5. Kazi A, Hill R, Long TE, Kuhn DJ, Turos E, Dou QP. Novel N-thiolated beta-lactam antibiotics selectively induce apoptosis in human tumor and transformed, but not normal or nontransformed, cells. Biochem Pharmacol. 2004;67:365-74.
6. Xing B, Rao J, Liu R. Novel beta-lactam antibiotics derivatives: their new applications as gene reporters, antitumor prodrugs and enzyme inhibitors. Mini Rev Med Chem. 2008;8:455-71.
7. Banerjee A, Dahiya M, Anand MT, Kumar S. Inhibition of proliferation of cervical and leukemic cancer cells by penicillin G. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14:2127-30.
8. Cornier PG, Delpiccolo CML, Mascali FC, Boggian DB, Mata EG, Cardenas MG, Blank VC, Roguin LP. *In vitro* anticancer activity and SAR studies of triazolyl aminoacyl (peptidyl) penicillins. Medchemcomm. 2014;2:214-8.
9. Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T. [*Amanita* poisoning-comparison of silibinin with a combination of silibinin and penicillin]. Dtsch Med Wochenschr. 2008;133:2261-7.
10. Karlson-Stiber C, Persson H. Cytotoxic fungi-an overview. Toxicon. 2003;42:339-49.

11. Yardan T, Eden AO, Baydın A, Arslan B, Vural K. Mantar zehirlenmeleri. OMU Tıp Dergisi. 2008;25:75-83.

12. Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: Part II. J Emerg Med. 2005;28:175-83.

13. Li X, Li H, Li S, Zhu F, Kim DJ, Xie H, Li Y, Nadas J, Oi N, Zykova TA, Yu DH, Lee MH, Kim MO, Wang L, Ma W, Lubet RA, Bode AM, Dong Z, Dong Z. Ceftriaxone, an FDA-approved cephalosporin antibiotic, suppresses lung cancer growth by targeting Aurora B. Carcinogenesis. 2012;33:2548-57.

14. Rothstein JD, Patel S, Regan MR, Haenggeli C, Huang YH, Bergles DE, Jin L, Dykes Hoberg M, Vidensky S, Chung DS, Toan SV, Bruijn LI, Su ZZ, Gupta P, Fisher PB. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. Nature. 2005;433:73-7.

15. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. Microbiol Mol Biol Rev. 2001;65:232-60.

16. Greenwald RA, Moak SA, Ramamurthy NS, Golub LM. Tetracyclines suppress matrix metalloproteinase activity in adjuvant arthritis and in combination with flurbiprofen, ameliorate bone damage. J Rheumatol. 1992;19:927-38.

17. Bikowski JB. Rosacea: a tiered approach to therapy. Cutis. 2000;66:3-6.

18. Akalin FA, Baltacioglu E, Sengun D, Hekimoglu S, Taskin M, Etikan I, Fisenk I. A comparative evaluation of the clinical effects of systemic and local doxycycline in the treatment of chronic periodontitis. J Oral Sci. 2004;46:25-35.

19. Perret LJ, Tait CP. Non-antibiotic properties of tetracyclines and their clinical application in dermatology. Australas J Dermatol. 2014;55:111-8.

20. Monk E, Shalita A, Siegel DM. Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. Pharmacol Res. 2011;63:130-45.

21. Doughty MJ. On the prescribing of oral doxycycline or minocycline by UK optometrists as part of management of chronic Meibomian Gland Dysfunction (MGD). Cont Lens Anterior Eye. 2016;39:2-8.

22. Thode AR, Latkany RA. Current and Emerging Therapeutic Strategies for the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction (MGD). Drugs. 2015;75:1177-85.

23. Lundqvist K, Sorensen OE, Schmidtchen A. Increased levels of human neutrophil alpha-defensins in chronic venous leg ulcers. J Dermatol Sci. 2008;51:131-4.

24. Stechmiller J, Cowan L, Schultz G. The role of doxycycline as a matrix metalloproteinase inhibitor for the treatment of chronic wounds. Biol Res Nurs. 2010;11:336-44.

25. Dezube BJ, Krown SE, Lee JY, Bauer KS, Aboulafia DM. Randomized phase II trial of matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium Study. J Clin Oncol. 2006;24:1389-94.

26. Brinker BT, Krown SE, Lee JY, Cesarman E, Chadburn A, Kaplan LD, Henry DH, Von Roenn JH. Phase 1/2 trial of BMS-275291 in patients with human immunodeficiency virus-related Kaposi sarcoma: a multicenter trial of the AIDS Malignancy Consortium. Cancer. 2008;112:1083-8.

27. Yılmaz I. Nöroprotektif tedavide yeni bir ilaç hedefi: İkinci jenerasyon tetrasiklinler. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fak Derg. 2007;14:47-52.

28. Langevitz P, Livneh A, Bank I, Pras M. Benefits and risks of minocycline in rheumatoid arthritis. Drug Saf. 2000;22:405-14.

29. Suresh E, Morris IM, Mattingly PC. Use of minocycline in rheumatoid arthritis: a district general hospital experience. Ann Rheum Dis. 2004;63:1354-5.

30. Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP, Lane KA, Buckwalter KA, Yocum DE, Wolfe F, Schnitzer TJ, Moreland LW, Manzi S, Bradley JD, Sharma L, Oddis CV, Hugenberg ST, Heck LW. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Arthritis Rheum. 2005;52:2015-25.

31. da Costa BR, Nuesch E, Reichenbach S, Juni P, Rutjes AW. Doxycycline for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD007323.

32. Mosorin M, Juvonen J, Biancari F, Satta J, Surcel HM, Leinonen M, Saikku P, Juvonen T. Use of doxycycline to decrease the growth rate of abdominal aortic aneurysms: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. J Vasc Surg. 2001;34:606-10.

33. Dodd BR, Spence RA. Doxycycline inhibition of abdominal aortic aneurysm growth: a systematic review of the literature. Curr Vasc Pharmacol. 2011;9:471-8.

34. Gu Y, Lee HM, Sorsa T, Salminen A, Ryan ME, Slepian MJ, Golub LM. Non-antibacterial tetracyclines modulate mediators of periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: a mechanistic link between local and systemic inflammation. Pharmacol Res. 2011;64:573-9.

35. Pasquale TR, Tan JS. Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. Clin Infect Dis 2005;40:127-35.

36. von Seth M, Sjolin J, Larsson A, Eriksson M, Hillered L, Lipcsey M. Effects of tigecycline and doxycycline on inflammation and hemodynamics in porcine endotoxemia: a prospective, randomized, and placebo-controlled trial. Shock. 2015;43:604-11.

37. Saikali Z, Singh G. Doxycycline and other tetracyclines in the treatment of bone metastasis. Anticancer Drugs. 2003;14:773-8.

38. Kladna A, Aboul-Enein Y. Clinical Applications of Non-Antimicrobial Actions of Tetracyclines in Inflammatory Diseases. Current Drug Therapy. 2011;6:233-9.

39. Lokeshwar BL. Chemically modified non-antimicrobial tetracyclines are multifunctional drugs against advanced cancers. Pharmacol Res. 2011;63:146-50.

40. Seidlitz E, Saikali Z, Singh G. Use of Tetracyclines for Bone Metastases. In: Singh G, Rabbani SA (eds). Cancer Drug Discovery and Development. Humana Press. 2005:293-303.

41. Tang C, Yang L, Jiang X, Xu C, Wang M, Wang Q, Zhou Z, Xiang Z, Cui H. Antibiotic drug tigecycline inhibited cell proliferation and induced autophagy in gastric cancer cells. Biochem Biophys Res Commun. 2014;446:105-12.

42. Zhong X, Zhao E, Tang C, Zhang W, Tan J, Dong Z, Ding HF, Cui H. Antibiotic drug tigecycline reduces neuroblastoma cells proliferation by inhibiting Akt activation *in vitro* and *in vivo*. Tumour Biol. 2016;37:7615-23.

43. Sadarangani SP, Estes LL, Steckelberg JM. Non-anti-infective effects of antimicrobials and their clinical applications: a review. Mayo Clin Proc. 2015;90:109-27.

44. Cai Z, Yan Y, Wang Y. Minocycline alleviates beta-amyloid protein and tau pathology via restraining neuroinflammation induced by diabetic metabolic disorder. Clin Interv Aging. 2013;8:1089-95.

45. Romero-Perez D, Fricovsky E, Yamasaki KG, Griffin M, Barraza-Hidalgo M, Dillmann W, Villarreal F. Cardiac uptake of minocycline and mechanisms for *in vivo* cardioprotection. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1086-94.

46. Pezzini A, Del Zotto E, Volonghi I, Giossi A, Costa P, Padovani A. Cerebral amyloid angiopathy: a common cause of cerebral hemorrhage. Curr Med Chem. 2009;16:2498-513.

47. Yan P, Zhu A, Liao F, Xiao Q, Kraft AW, Gonzales E, Perez R, Greenberg SM, Holtzman DM, Lee JM. Minocycline reduces spontaneous hemorrhage in mouse models of cerebral amyloid angiopathy. Stroke. 2015;46:1633-40.

48. Orsucci D, Mancuso M, Filosto M, Siciliano G. Tetracyclines and neuromuscular disorders. Curr Neuropharmacol. 2012;10:134-8.

49. Du Y, Ma Z, Lin S, Dodel RC, Gao F, Bales KR, Triarhou LC, Chernet E, Perry KW, Nelson DL, Luecke S, Phebus LA, Bymaster FP, Paul SM. Minocycline prevents nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98:14669-74.

50. Chen M, Ona VO, Li M, Ferrante RJ, Fink KB, Zhu S, Bian J, Guo L, Farrell LA, Hersch SM, Hobbs W, Vonsattel JP, Cha JH, Friedlander RM. Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. Nat Med. 2000;6:797-801.

51. Baptiste DC, Fehlings MG. Update on the treatment of spinal cord injury. Prog Brain Res. 2007;161:217-33.

52. Uckun OM, Alagoz F, Secer M, Karakoyun O, Ocakcioglu A, Yildirim AE, Yimaz F, Sahinoglu M, Divanlioglu D, Dalgic A, Daglioglu E, Belen AD. Neuroprotective effects of tetracyclines on blunt head trauma: An experimental study on rats. J Neurosci Rural Pract. 2015;6:27-32.

53. Kagawa N, Senbonmatsu TA, Satoh K, Ichihara K, Yamagata N, Hatano O, Saito T, Nguyen VQ, Waterman MR, Price E, Jr., Atkinson JB, Inagami T. Tetracycline protects myocardium against ischemic injury. Front Biosci. 2005;10:608-19.

54. Yamaki K, Yoshida N, Kimura T, Ohbayashi H, Takagi K. Effects of cytokines and minocycline on subacute lung injuries induced by repeated injection of lipopolysaccharide. Kansenshogaku Zasshi. 1998;72:75-82.

55. LaBossiere JR, Pelletier JS, Ali MA, Thiesen A, Schulz R, Bigam DL, Cheung PY. Postresuscitation administration of doxycycline preserves cardiac contractile function in hypoxia-reoxygenation injury of newborn piglets. Crit Care Med. 2014;42:e260-9.

56. Sinha-Hikim I, Shen R, Nzenwa I, Gelfand R, Mahata SK, Sinha-Hikim AP. Minocycline suppresses oxidative stress and attenuates fetal cardiac myocyte apoptosis triggered by *in utero* cocaine exposure. Apoptosis. 2011;16:563-73.

57. Labossiere JR, Pelletier JS, Thiesen A, Schulz R, Bigam DL, Cheung PY. Doxycycline attenuates renal injury in a swine model of neonatal hypoxia-reoxygenation. Shock. 2015;43:99-105.

58. Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016;30:175-87.

59. Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. Eur J Endocrinol. 2010;162(Suppl 1):S13-8.

60. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E, Hyponatraemia Guideline Development G. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(Suppl 2):1-39.

61. Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycylcyclines (tigecycline). Med Clin North Am. 2011;95:761-91.

62. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD002203.

63. Kang JY, Jo MR, Kang HH, Kim SK, Kim MS, Kim YH, Kim SC, Kwon SS, Lee SY, Kim JW. Long-term azithromycin ameliorates not only airway inflammation but also remodeling in a murine model of chronic asthma. Pulm Pharmacol Ther. 2016;36:37-45.

64. Raftogiannis M, Antonopoulou A, Baziaka F, Koutoukas P, Tsaganos T, Pelekanou A, Spyridaki A, Mouktaroudi M, Giamarellos-Bourboulis EJ. Clarithromycin reverses sepsis-induced immunoparalysis of monocytes. Crit Care. 2009;(Suppl 4):25.

65. Kostadima E, Tsiodras S, Alexopoulos EI, Kaditis AG, Mavrou I, Georgatou N, Papamichalopoulos A. Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. Eur Respir J. 2004;23:714-7.

66. Sutherland ER, King TS, Icitovic N, Ameredes BT, Bleecker E, Boushey HA, Calhoun WJ, Castro M, Cherniack RM, Chinchilli VM, Craig TJ, Denlinger L, DiMango EA, Fahy JV, Israel E, Jarjour N, Kraft M, Lazarus SC, Lemanske RF, Jr., Peters SP, Ramsdell J, Sorkness CA, Szefler SJ, Walter MJ, Wasserman SI, Wechsler ME, Chu HW, Martin RJ, National Heart L, Blood Institute's Asthma Clinical Research N. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:747-53.

67. Chow LW, Yuen KY, Woo PC, Wei WI. Clarithromycin attenuates mastectomy-induced acute inflammatory response. Clin Diagn Lab Immunol. 2000;7:925-31.

68. Zuckerman JM. The newer macrolides: azithromycin and clarithromycin. Infect Dis Clin North Am. 2000;14:449-62.

69. Hamada K, Mikasa K, Yunou Y, Kurioka T, Majima T, Narita N, Kita E. Adjuvant effect of clarithromycin on chemotherapy for murine lung cancer. Chemotherapy. 2000;46:49-61.

70. Yatsunami J, Fukuno Y, Nagata M, Tominaga M, Aoki S, Tsuruta N, Kawashima M, Taniguchi S, Hayashi S. Antiangiogenic and antitumor effects of 14-membered ring macrolides on mouse B16 melanoma cells. Clin Exp Metastasis. 1999;17:361-7.

71. Van Nuffel AM, Sukhatme V, Pantziarka P, Meheus L, Sukhatme VP, Bouche G. Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)-clarithromycin as an anti-cancer agent. Ecancermedicalscience. 2015;9:513.

72. Schafranek L, Leclercq TM, White DL, Hughes TP. Clarithromycin enhances dasatinib-induced cell death in chronic myeloid leukemia cells, by inhibition of late stage autophagy. Leuk Lymphoma. 2013;54:198-201.

73. Ferreri AJ, Sassone M, Kiesewetter B, Govi S, Scarfo L, Donadoni G, Raderer M. High-dose clarithromycin is an active monotherapy for patients with relapsed/refractory extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): the HD-K phase II trial. Ann Oncol. 2015;26:1760-5.

74. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. Clin Microbiol Rev. 2010;23:590-615.

75. Rayner CK, Horowitz M. New management approaches for gastroparesis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2005;2:454-62;quiz 93.

76. Kuhn D, Coates C, Daniel K, Chen D, Bhuiyan M, Kazi A, Turos E, Dou QP. Beta-lactams and their potential use as novel anticancer chemotherapeutics drugs. Front Biosci. 2004;9:2605-17.

77. Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. Emerg Infect Dis. 1995;1:69-78.

78. Sawai J, Hasegawa T, Kamimura T, Okamoto A, Ohmori D, Nosaka N, Yamada K, Torii K, Ohta M. Growth phase-dependent effect of clindamycin on production of exoproteins by *Streptococcus pyogenes*. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:461-7.

79. Milatovic D, Braveny I, Verhoef J. Clindamycin enhances opsonization of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 1983;24:413-7.

80. Gemmell CG, Peterson PK, Schmeling D, Kim Y, Mathews J, Wannamaker L, Quie PG. Potentiation of opsonization and phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* following growth in the presence of clindamycin. J Clin Invest. 1981;67:1249-56.

81. Cox HL, Donowitz GR. Linezolid and other oxazolidinones. Saunders, 2015:406-9e1.

82. Yoshizawa S, Tateda K, Saga T, Ishii Y, Yamaguchi K. Virulence-suppressing effects of linezolid on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: possible contribution to early defervescence. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:1744-8.

83. Matsumoto K, Obara S, Kuroda Y, Kizu J. Anti-inflammatory effects of linezolid on carrageenan-induced paw edema in rats. J Infect Chemother. 2015;21:889-91.

84. Naresh A, Venkateswara Rao M, Kotapalli SS, Ummanni R, Venkateswara Rao B. Oxazolidinone derivatives: cytoxazone-linezolid hybrids induces apoptosis and senescence in DU145 prostate cancer cells. Eur J Med Chem. 2014;80:295-307.

85. Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. Lancet Infect Dis. 2003;3:359-71.

86. Dalhoff A. Immunomodulatory activities of fluoroquinolones. Infection. 2005;33(Suppl 2):55-70.

87. Badari MS, Elgendy SG, Mohamed AS, Hassan AT. Immunomodulatory Effects of Levofloxacin on Patients with Pneumonia in Assiut University Hospitals. Egypt J Immunol. 2015;22:79-85.

88. Sissi C, Palumbo M. The quinolone family: from antibacterial to anticancer agents. Curr Med Chem Anticancer Agents. 2003;3:439-50.

89. Asif M. A Review on Anticancer and Antimicrobial Activity of Tetrafluoroquinolone Compounds. Ann Med Chem Res. 2014;1:1003.

90. Hu G, Wang G, Duan N, Wen X, Cao T, Xie S, Huang W. Design, synthesis and antitumor activities of fluoroquinolone C-3 heterocycles (IV): s-triazole Schiff-Mannich bases derived from ofloxacin. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2012;2:312-7.

91. Kan JY, Hsu YL, Chen YH, Chen TC, Wang JY, Kuo PL. Gemifloxacin, a fluoroquinolone antimicrobial drug, inhibits migration and invasion of human colon cancer cells. Biomed Res Int. 2013;2013:159786.

92. Chen TC, Hsu YL, Tsai YC, Chang YW, Kuo PL, Chen YH. Gemifloxacin inhibits migration and invasion and induces mesenchymal-epithelial transition in human breast adenocarcinoma cells. J Mol Med (Berl). 2014;92:53-64.

93. Kaita KD, Assy N, Gauthier T, Zhang M, Meyers AF, Minuk GY. The beneficial effects of ciprofloxacin on survival and hepatic regenerative activity in a rat model of fulminant hepatic failure. Hepatology. 1998;27:533-6.

94. Minuk GY, Hawkins K, Kaita KD, Wong S, Renner E, Minuk L, Uhanova J. Daily ciprofloxacin treatment for patients with advanced liver disease awaiting liver transplantation reduces hospitalizations. Dig Dis Sci. 2011;56:1235-41.