

ANTİMİKROBİK İLAÇLARIN BİRBİRLERİ İLE ETKİLEŞİMLERİ

Prof.Dr. Gül AYANOĞLU-DÜLGER *

Antibakteriyel ilaçların etki güçlerinin ve etki spektrumlarının kısıtlı olması, ayrıca infeksiyon etkeninin klinik ve bakteriyolojik olarak her zaman teşhis edilememesi tedavide bu ilaçların kombine halde kullanılmasına neden olmaktadır. Bu bazen gereğinden fazla başvurulan bir yöntemdir. Bazı karma bakteri infeksiyonlarında ise etki gücünü ve spektrumunu artırmak için ilaçların kombine halde kullanılmaları zorunludur.

Uygun bir kombinasyon seçimi için bu ilaçlar arasındaki olası etkileşmelerin ve bunların tipinin iyi belirlenmiş olması gerekir; olası etkileşmelerin hem hasta, hem de mikroorganizma yönünden önemi vardır. Farklı sınıftan antimikrobiale ilaçların mikroorganizma üzerindeki etkileri birbirinden farklı olduğu için biri diğerinin etkisini artırabilir veya azaltabilir. İlave olarak, infeksiyon tedavisi için rasyonel şekilde kullanılan ilaç kombinasyonlarının aditif veya supraaditif toksik etkileri de olabilir.

Bu grup ilaçların kendi aralarındaki etkileşmeler antimikrobiale etki yönünden üç grupta incelenebilir:

1. Aditif etkileşme sinerjizma
2. Aldırmazlık
3. Antagonizma

* M.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Nişantaşı-İST.

Bunlara ek olarak, bu ilaçlar antibakteriyel etkilerini güçlendirmek amacı ile kombine edilirlerken yan etki ve toksik etkilerinde artma olabilir veya aralarında kimyasal bir etkileşme (geçimsizlik) ortaya çıkabilir. Kısacası, bu ilaçlar bir arada kullanıldıklarında kombinasyonun her yönüyle incelenmesi gerekir.

1. Aditif Etkileşme ve Sinerjizma:

İki antimikrobik ilaç birarada kullanıldığında elde edilen etki tek başlarına uygulanmaları ile elde edilen etkilerin toplamına eşitse buna aditif etkileşme veya summasyon denir. Kombinasyonun etkisi ilaçların ayrı ayrı etkilerinin toplamından fazla ise buna sinerjizma denir. Örneğin, sulfonamidlerle trimetoprim arasında böyle bir etkileşme vardır; bu ilaçlar bakteride tetrahidrofolat sentezini farklı basamaklarda inhibe etmek suretiyle birbirlerinin etkisini artırır.

2. Aldırmazlık

Güçlü bir antimikrobik ilaca daha az güçlü bir diğerinin ilavesi ilkinin antimikrobial etki gücünde belirgin bir değişme yapmayabilir. Buna göre aldırmazlık halinde kombinasyon antibakteriyel etkinliği komponentlerden en güçlüsünün etki gücüne aşağı yukarı eşittir. Bu tip etkileşme gösteren iki ilacın birlikte kullanımı belli bir bakteriye karşı etki gücünde artıma yapmaz, fakat etki spektrumunun genişlemesini sağlayabilir. Mamafih, böyle bir uygulama tedavinin maliyeti yanında toksik reaksiyon insidansını da artıracaktır.

3. Antagonizma

Kombinasyonun etki gücü kendisini oluşturan antibakteriyel ilaçların en güçlüsünün tek başına gösterdiği etkiden daha düşükse bu ilaçlar arasında antagonizma olduğu söylenebilir. Bu tip etkileşme gösteren iki ilacı birlikte kullanmak hasta için zararlı olur. Antagonizma genellikle tek yönlüdür, yani bir ilaç diğerinin antibakteriyel etkisini antagonize eder, fakat kendi etkisi değişmez. Tetrasiklinlerin penisilinlerin etkisini antagonize etmesinde olduğu gibi. Ancak nadiren iki antibakteriyel ilaç karşılıklı olarak birbirlerinin etkisini antagonize edebilirler. Örneğin, fusidik asid ve bazı penisilinlerin bazı stafilkoklara karşı birbirlerinin etkisini antagonize etmelerinde olduğu gibi.

Ancak şunu da belirtmek gerekir ki, antibakteriyel ilaçlar arasındaki etkileşmeler kesin olmayıp izafidir. Belli bir kombinasyonun her türlü koşulda sadece antagonistik veya sadece sinerjistik etki göstermesi söz konusu değildir; bakteri türü ve antibakteriyel ilaçların ortamdaki konsantrasyonu iki ilaç arasındaki etkileşmenin ne yönde antibakteriyel etki oluşturacak kadar düşük

konsantrasyonda bulduklarında antagonizma en belirgin düzeydedir. Bu ilaçların konsantrasyonu artırıldığında antagonizma zayıflar veya kaybolabilir. İnfeksiyon hastalıklarının tedavisi sırasında yüksek dozda kullanıldıklarında ise kombinasyonun etkileşimi aldırmaşlık şekline dönüşebilir. İlaveten, aynı anti bakteriyel ilaç kombinasyonu bazı bakteri türlerine karşı sinerjistik etki gösterirken, diğerlerine karşı antagonist etki gösterebilir; hatta aynı bakterinin farklı suşları kombinasyondan farklı şekilde etkilenebilir.

Antibakteriyel ilaçlar arasındaki etkileşimler genellikle kesin olmadığı ve çeşitli faktörler tarafından etkilendiği halde bunlar için bazı genel kurallar bulunmaktadır. Bu kuralları özetleyen bir şema Manten ve Wisse tarafından ortaya atılmıştır. Bu sınıflama Tablo 1'de gösterilmektedir. Buna göre antibakteriyel ilaçlar ikisi bakteriyostatik, ikisi bakterisid olmak üzere dört alt gruba ayrılmaktadırlar. İlk gruptaki bakterisid ilaçlar genel bakterisid etki göstermekte, ikinci gruptaki ilaçlar (örn. penisilinler) ise sadece çoğalma ve gelişme halindeki bakterileri etkilemektedirler, yani etkileri daha kısıtlıdır. İki bakteriyostatik grup arasında da fark vardır, şöyle ki, III. gruptaki ilaçlar çabuk, IV. gruptaki ilaçlar ise geç bakteriyostatik etki gösterirler. Bu durumda III. gruptaki ilaçlar II. gruptakilerin etkisini antagonize ederler, zira bakteri çoğalması hemen antagonize edildiği için penisilin ve benzerlerinin etki gösterebilmeleri için zaman kalmaz. Oysa IV. gruptaki ilaçlar penisilin ve benzerlerinin etkisini antagonize etmezler, bakterisid ilacın etkisi egemendir. Hatta, bazen aralarında sinerjizma görülebilir. IV. gruptaki ilaçlar diğer gruplardaki ilaçların etkisini antagonize etmezler. I. gruptaki ilaçlar da diğer gruplardaki ilaçlardan biriyle kombine edildiğinde antagonizma görülmez; bakterisid ilacın etkisi egemendir ve bazen sinerjistik etkileşme görülebilir. Aynı grup içindeki ilaçlar birbirleri ile kombine edildiklerinde antagonizma görülmez. Aralarında Sinerjizma, aldırmaşlı veya antagonizma tipinde etkileşme olduğu bilinen bazı antimikrobiyal ilaç kombinasyonları Tablo 2,3 ve 4'de gösterilmiştir.

Büyük olasılıkla, hastanın kendi koruyucu mekanizmalarının yeterli olduğu birçok infeksiyonda antibakteriyel ilaçlar arasındaki antagonizma önemli değildir. Ancak, nötropenili hastalarda olduğu gibi hastanın kendi immün sisteminin zayıflamış olduğu hallerde ve endokardit ve menenjit gibi bazı infeksiyonlarda bakterisid etki daha çok önem kazanmaktadır ve antagonizma gelişmesi istenmez. Örneğin, klinik gözlemlere göre nötropenik hastalarda Gram negatif infeksiyonların önlenmesinde hızlı bakterisid etki gösteren antibakteriyel ilaç kombinasyonları, daha yavaş bakterisid etki gösteren veya sadece bakteriyostatik etkisi olan ilaçlara göre daha etkin bulunmuşlardır.

Antibakteriyel İlaçlar Arasında Kimyasal Etkileşme (Geçimsizlik)

Antibakteriyel ilaçlar arasındaki geçimsizlik için iyi bir örnek aminoglikozit antibiyotiklerle penisilinler arasındaki etkileşmedir. Çeşitli avantajlar sağladığı için bu antibiyotikler sıklıkla birarada kullanılırlar, ancak uygun ortamda yeterince uzun süre bir arada kalırlarsa aralarındaki kimyasal etkileşme sonucu inaktivasyon görülebilir. Burada penisilin beta-laktam halkası ile aminoglikozitin amino grupları arasında bir kimyasal etkileşme söz konusudur. Böyle bir etkileşmeyi önlemek için aminoglikozitlerle beta-laktam antibiyotiklerin aynı sıvıda (şişede) karıştırılmamaları, fakat ayrı ayrı uygulanmaları gerekir. Böbrek fonksiyonu normal hastalarda bu ilaçların aynı zamanda uygulanmalarının ise bir sakıncası yoktur, zira her iki antibiyotik de, kompleks oluşturma suretiyle etkinliklerinde belirli bir kayıp olmadan önce antibakteriyel etkilerini göstermektedirler ve özellikle *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarında tikarsilin ve karbenisilinle aminoglikozitler arasında sinerjizma vardır.

In vitro şartlarda gentamisin ile sefalosporinler ve amfoterisin B arasında da benzeri bir etkileşme vardır.

Yan Etki veya Toksik Etkilerde Artma

Bazı hallerde antibakteriyel ilaçlar kombine edildiklerinde benzer toksik etkileri birbirine eklenerek şiddetlenebilir. Örneğin, aminoglikozitlerin önemli yan etkilerinden biri nefrotoksik etki gösterebilmeleridir; bu özellikle neomisin ve kanamisin, daha az olarak da gentamisin için söz konusudur. Diğer nefrotoksik antibiyotikler olan polimiksinler, amfoterisin B, vankomisin ve sefalosporinlerin aminoglikozitlerin nefrotoksitesini artırabileceği bildirilmiştir. Sefalosporinlerden sefaloridinin nefrotoksik etkisi fazladır ve dozla oranlı olarak artmaktadır. Sefalotin de nefrotoksiktir ve gentamisinle kombinasyonu halinde insanda böbrek fonksiyonunu bozduğu ve serum kreatinin düzeylerinde belirgin artmaya neden olduğu gözlenmiştir; mamafih, mutad dozlarda bu fazla gözlenen bir hal değildir. Muhtemelen yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonu azaldığı için ilaç düzeyleri artmakta, bu da toksisite olasılığını artırmaktadır. Bir de tedavi on günden fazla sürerse toksisitesi olasılığı artar.

Polipeptid antibiyotiklerden kolistimetatin nefrotoksik etkisi de sefalotin tarafından artırılmaktadır.

Tablo 1 : Antibakteriyel İlaçlar Arasındaki Etkileşmeleri Değerlendirmek Üzere Manten ve Wisse Tarafından Yapılan Sınıflama (8).

I.GRUP (Genel etkili Bakterisid)	II.GRUP (Özel etkili Bakterisid)
Streptomisin Neomisin Kanamisin Polimiksinler Kolistin Nitrofuranlar Basitrasin	Penisilin Novobiosin Ristosetin Vankomisin
III.GRUP (Çabuk etkili Bakteriyostatik ilaç)	IV.GRUP (Geç etkili Bakteriyostatik ilaç)
Tetrasiklinler Kloramfenikol Eritromisin grubu	Sulfonamidler Sikloserin

Tablo 2 : Sinerjist etkileşme bulunan bazı antibakteriyel ilaç kombinasyonları ve etkili oldukları infeksiyon etkeni

Penisilin G	+ Streptomisin veya Gentamisin	Enterokokkus endokarditi
Ampisilin	+ Gentamisin	Bazı neonatal infeksiyonlar
Antipseudomonal Penisilin Antipseudomonal 3.kuşak Sefalosporin	+ Antipseudomonal Aminoglikozid + Antipseudomonal Aminoglikozid	Pseudomonas ve Enterobacter infeksiyonları
Penisilinaza dirençli Pen.	+ Antipseud. Aminoglikozid.	Enterobacteriaceae, Bacteroides fragilis ve enterokoklardan oluşan karma infeksiyonlar
Doksisisiklin	+ Sefoksitin	Kadınlarda görülen pelvik inflamatuvar hastalıklar
Ampisilin veya Pen. V	+ Sulfonamid	Otitis media
Ampisilin	+ Kloramfenikol	Çocuklarda etkeni belli olmayan menenjit
Streptomisin veya Kloramfenikol	+ Sulfonamidler	H.influenza menenjit
Tetrasiklinler	+ Streptomisin	Bruselloz
Kloramfenikol	+ Streptomisin veya Tetrasiklin	Klebsiella pneumoniae pnömonisi

Tablo 3: Aralarında Aldırmazlık Tipinde Etkileşme Bulunan Aminoglikozid + Beta-laktam Antibiyotik Kombinasyonları ve Bunlara Dirençli Olan Bakteriler

Penisilin	+	Streptomisin Kanamisin	Streptococcus faecalis
Penisilin	+	Neomisin Amikasin Gentamisin	Enterokoklar
Penisilin Ampisilin	+	Tobramisin Metilmisin Sisomisin	S.Faecium
Penisilin	+	Gentamisin	S.Faecalis

Tablo 4 : Aralarında Antagonist Etkileşme Bulunan Antibakteriyel İlaç Kombinasyonları ve Antagonizmanın Görüldüğü İnfeksiyon Etkeni.

<u>Kombinasyona girenler</u>		<u>Mikroorganizma türü</u>
<u>İki Bakterisid ilaç</u>		
Sefamandol	Piperasillin, Mezlosillin	Serratia, Enterobakter, ve indol (+) Proteus
Sefalotin	Piperasillin	Serratia ve indol (+) Proteus
Sefoksitin	Karbenisillin, Piperasillin, Mezlosillin, Azlosillin, Sefalotin, Sefamandol, Sefotaksim, Aztreonam Maksolaktam	Enterobakter, Serratia, Sitrobakter, Aeromonas, indol (+) Proteus, Pseudomonas.
Sefaloridin	Karbenisillin	Pseudomonas aeruginosa
<u>İki Bakteriyostatik ilaç</u>		
Eritromisin + Linkomisin Eritromisin + Kloramfenikol Linkomisin + Kloramfenikol Novobiosin + Tetrasiklin		Az sayıda Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı
<u>Bir Bakterisid ve bir Bakteriyostatik ilaç</u>		
Penisilin + Tetrasiklin Penisilin + Kloramfenikol		Pnömonoklara karşı Streptokok ve Pnömonoklara karşı
Streptomisin + Kloramfenikol Streptomisin + Tetrasiklin		Klebsiella ve Streptokoklara karşı
Gentamisin + Kloramfenikol		Proteus mirabilis

Tablo 5: Aralarında Kimyasal Etkileşme (Geçimsizlik) Bulunan Antibiyotik Kombinasyonları

Aminoglikozit antibiyotikler	+	Penisilinler Sefalosporinler Amfoterisin B
------------------------------	---	--

Tablo 6: Toksik Etki İnsidansında Artmaya Neden Olan Antibiyotik Kombinasyonları

Aminoglikozid Antib.	Sefalosporinler (özellikle sefalotin)	Nefrotoksik etki
	Pölipeptid antib.	Nöromüsküler blokajda artma
	Vankomisin	Nefrotoksik etki + ototoksik etki
Siklosporin	Amfoterisin B	Nefrotoksik etki
Kolistimetat	Sefalosporinler (özellikle sefalotin)	Nefrotoksik etki