

ANTİMİKROBİK DROGLARIN DİĞER DROGLAR VE BESİNLER İLE ETKİLEŞİMLERİ

Prof.Dr.Lütfiye EROĞLU*

Tedaviye giren ilaç sayısının artışı ile birlikte ilaç etkileşimleri giderek önem kazanmaktadır.

Bir drog diğerinin etkisini niceliksel ya da niteliksel olarak değiştiriyor ise bu iki drog arasında etkileşim söz konusudur. Etkileşim, bedende ya da daha droglar bedene girmeden beden dışında gelişebilir.

Etkileşim, bazı durumlarda bir ilacın etkisini bir diğeri ile artırmak ya da onun istenmeyen etkilerini azaltmak için bilerek oluşturulmaktadır. Ama çoğu kez de kaçınılmaz biçimde istenmeden gelişmektedir. Bu tür etkileşimler, iki ilacın zorunlu olarak birlikte kullanılma durumu, bireyin değişik hastalıkları için hekimlerin birbirlerinden habersiz tedavi biçimleri düzenlemeleri, hastanın hekime danışmadan ilaç kullanmaya başlaması ya da son vermesi gibi nedenlerden kaynaklanabilir.

İlaçların etkileşimleri sonucunda terapötik etkinlik artabilir, azalabilir, yok olabilir ya da toksik etkiler oluşabilir.

Etkileşim, güvenlik sınırı (terapötik marj) dar olan ya da belirli bir kan düzeyi gerektiren ilaçlarda özellikle önemlidir. Bu tür ilaçları (oral anti-koagülanlar, oral antidiyabetikler, kalp glikozidleri, antimikrobikler vb.) kulla-

* İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Çapa-İST.

nan hastaların tedavisine yenileri eklendiğinde, durum etkileşim açısından incelenmeli, gerektiğinde hastalar dikkatle izlenmelidirler.

Terminoloji:

Bu konuda yeterli açıklık bulunmamaktadır. Birden çok drogun birlikte kullanımında genellikle 3 durumun ortaya çıkması beklenir.

Farmakolojik aldırmazlık:

Drogların birlikte kullanımlarında etkilerinde niteliksel ya da niceliksel bir değişiklik oluşmaması durumudur.

Sinerjizma:

İki drogun birlikte kullanımlarında ortaya çıkan etkinin onların tek tek kullanıldıklarında oluşan etkiden büyük olması durumudur. Eylemde işbirliği diye de adlandırılabilir olan sinerjizma birkaç biçimde oluşabilir; sumasyon, aditif etki, potansiyalizasyon.

Sumasyon:

Etki biçimleri farklı olmakla birlikte sonuçta aynı farmakolojik etkiyi oluşturan iki drogun belirli dozlarda birlikte kullanıldıklarında oluşturdukları toplam etkinin bunların aynı dozlarda tek başlarına verildiklerinde yaptıkları bireysel etkilerin cebirsel toplamına eşit olması durumu sumasyon sinerjizması olarak tanımlanmaktadır. Bu tür etkileşime farklı mekanizmalar ile ağrı kesici özellik gösteren kodein ve aspirinin birlikte kullanımı örnek verilebilir.

Aditif etki:

Sumasyon sinerjizmasından ayrılan yarı etkileşimleri söz konusu olan drogların etki biçimlerinin aynı olmasıdır. Prostaglandinlerin sentezini baskılayarak ağrı kesici etki gösteren parasetamol ve aspirinin birlikte kullanımı aditif sinerjizmaya örnektir.

Potansiyalizasyon:

Bu tür etkileşimde, iki drogun birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkan etki, iki drogun ayrı ayrı kullanıldıklarında oluşturdukları etkilerin cebirsel toplamından büyüktür. Potansiyalizasyonda droglardan biri etkisiz de olabilir. Bu durumda, etkilediği drogun oluşturduğu farmakolojik etki, o drogun tek başına oluşturabileceği maksimum etkiden büyüktür. İki drogdan biri, diğerinin etkisini onun emilim, dağılım, biyotransformasyon ve atılım aşamalarından birinde değiştirerek güçlendirir. Monoaminoksidaz enzim in-

hibitörleri ile bu enzim ile metabolik değişime uğrayan efedrin arasında bu tür bir etkileşim vardır. Monoaminoksidaz enzim inhibitörleri varlığında efedrinin etkisi onun tek başına ulaştırabileceği maksimum etkiden çok daha büyüktür.

Antagonizma:

Birlikte kullanılan iki drogun oluşturdukları etki onların tek tek verildiklerinde oluşturdukları etkinin cebirsel toplamından az ise ya da droglardan biri etkisiz olmakla birlikte, beraber kullanıldığı diğer drogun tek başına verildiğinde oluşturacağı etkiden daha az etki oluşturmaya neden oluyor ise bu tür etkileşim antagonizma olarak isimlendirilmektedir. Sinerjizma gibi antagoneizmanın da türleri bulunmaktadır.

a) Fizyolojik/fonksiyonel antagonizma:

Farklı reseptör ya da hedef hücreleri etkileyerek aynı fizyolojik fonksiyonu etkileyen droglar/endojen maddeler arasındaki antagonizma türüdür. Örneğin, noradrenalin alfa reseptörleri uyararak damarlarda daralma ve sonuçta kan basıncında yükselme yapar. Histamin ise kendi reseptörlerini uyatarak oluşturduğu vazodilatasyon ile kan basıncında düşmeye neden olur. Her iki drogun birbirlerinden bağımsız olarak oluşturdukları ama sonuçta birbirlerinin zıttı olan iki etkinin toplamı kan basıncı üzerine net etki olarak yansır.

b) Biyokimyasal antagonizma:

Bu antagonizma türü potansiyalizasyonun tam tersi biçiminde düşünülebilir. Bir drog diğerinin miktarının dolaylı yoldan azaltarak etkisinin azalmasına neden olur. Bu tür antagonizma ya en iyi örnek; fenobarbitalin, enzim indüksiyonu yaparak pekçok drogun net etkisini azaltmasıdır.

c) Kimyasal antagonizma:

İki drogun birlikte kullanılması durumunda kimyasal etkileşim sonucu etkisiz (inaktif) ürün oluşması durumudur. Heparin ile protamin, mide asiditesi ile antasidler arasındaki etkileşim bu tür antagonizmaya örnek gösterilebilir.

d) Farmakolojik antagonizma:

Aynı reseptöre spesifik olarak bağlanma özelliğinde olan droglar arasındaki antagonizmadır. Reseptöre bağlandığında biyolojik yanıt oluşturan agonist drogun etkisi antagonist ya da parsiyel agonist droglar tarafından azaltılır ya da yok edilir.

Drog etkileşimleri 3 aşamada ortaya çıkabilir.

FARMASÖTİK ETKİLEŞİM

Bu tür etkileşim bedenin dışında gelişmektedir ve çoğunlukla intravenöz sıvı tedavisi ya da parenteral ilaç uygulaması sırasında görülmektedir. İntravenöz infüzyon ile sıvı verilmekte olan hastaya uygulanacak ilaç ya rezervuara konmakta ya da rezervuardan vene giden plastik boru içine şırınga edilmektedir. Bazı infüzyon sıvıları, içlerine ilave edilen ilaçların çökmesine, parçalanarak etkinliklerinin yitmesine neden olabilirler. Ya da ilaç, plastik boruyu etkileyerek polipropilenlerin çözünmesine yol açabilir.

Diğer bir etkileşim biçimi iki ilacın aynı şırıngaya çekilerek verilmesidir. Örneğin hidrokortizon sodyum süksinat solüsyonu tetrasiklinler, kanamisin ve kloramfenikol gibi antibiyotikler ile aynı şırıngada verilirse çökme görülür.

FARMAKOKİNETİK ETKİLEŞİM

Bu düzeyde etkileşim, emilim, dağılım, metabolizma (biyotransformasyon) ve atılım olayları sırasında görülebilir. Pekçok etkileşim örneği sözkonusu olmakla birlikte pek azının klinik önemi vardır.

Farmakokinetik etkileşimler genellikle etki yerinin uzağında oluşur ve sonuçta drogun/drogların kan düzeylerinde azalma ya da çoğalma biçiminde ortaya çıkabilir. Bazan da metabolizma sonucu tamamen farklı farmakolojik özellikte bir metabolit/ürün oluşabilir.

Emilimde etkileşim:

Emilim sürecinde etkileşim emilim hızını, miktarını ya da her ikisini birden değiştirebilir. Sonuçta ilaç etkin kan düzeyine erişemeyebilir, etkinin başlaması gecikebilir. Tek doz ile yapılan tedavilerde emilim hızı değişikliği önemli olduğu halde, tekrarlanan dozlarda bu hız fazla önemli değildir. Çünkü genellikle ilacın kararlı (steady-state) kan düzeyi emilim hızından çok emilen miktardan etkilenmektedir.

Ağız yolu ile alınan bir ilacın emilime elverişli duruma geçebilmesi için önce içinde bulunduğu farmasötik biçimden (tablet, draje, kapsül vb.) açığa çıkması (disintegration), ardından gastrik sıvılarda çözünmesi (dissolution) gerekmektedir. Sindirim kanalından ilaç emilimini etkileyen faktörler şöylece sıralanabilir.

I- Gastrik sıvılarda pH değışiklikleri:

Zayıf asidik ve bazik ilaçların iyonlarına ayrışma (iyonizasyon) oranları onların pKa değerlerine (disosiasyon sabitesi) ve ortamın pH'sına bağı olarak değışmektedir. İlacın iyonlarına ayrışmamış (noniyonize) bölümünün lipidde çözünürlüğü daha fazla olduğundan biyolojik membranları aşması kolaydır. Mide pH'sında yükselmeye neden olan etmen zayıf asidik ilaçların bir yandan çözünürlüğünü artırarak onları emilime elverişli duruma getirirken diğ er yandan iyonlarına ayrışmayı hızlandırarak emilimlerini zorlaştırır. Bu nedenle tablet, kapsül, draje gibi katı farmasötik biçim içinde zayıf asidik ilaçların emiliminde oluşabilecek değışiklikleri önceden kestirmek pek kolay değildir.

II- Gastrik hareketlerde değışiklikler:

Mide boşalmasının gecikmesi emilim için çok uygun bir yüzey taşıyan ince barsağı geçişi yavaşlattığından genelde hemen bütün ilaçların emilimini geciktirir. Bu gecikme, ince barsak iyonlarına ayrışma oranlarını azaltıcı bir pH ortamı sağladığından bazik ilaçlarda daha da belirgindir. Diğ er yandan mide boşalmasının gecikmesi asit ortamda bozulan ilaçların orada daha uzun süre kalmalarına neden olarak etkinliklerinin kaybolmasına da yol açabilir.

Barsak hareketlerinin azalması ilaçların emilimini değışik biçimlerde etkileyebilir. Bir yandan onların barsakta uzun süre kalmalarını sağlayarak emilim için yeterli süre bırakırken diğ er yandan da motilitenin neden olduğu "çalkalanma"nın azalması ile ilaç partiküllerinin mukoza yüzeyi ile daha az temas etmesi nedeniyle emilim azalabilir. Laksatif ve purgatif droglar barsaktan geçişi hızlandırarak genelde drogların emilimlerini azaltabilir.

Fiziko kimyasal etkileşim:

Aktif kömür, kaolen, pektin gibi adsorban maddeler linkomisin gibi bazı antibiyotikleri yüzeylerinde tutarak emilimlerini azaltırlar. Ayrıca kolestiramin gibi anyon değıştiricilerin, bazı inorganik tuzların fiziko-kimyasal etkileşim ile belirli ilaçların emilimlerini azalttıkları bilinmektedir. Örneğ in, kalsiyumlu antasidler tetrasiklin ile kompleks yaparak onun emilimini azaltmaktadır. Antasidler de bazı antibiyotiklerin emilimini azalttıklarından olası bir etkileşimi önlemek için iki ilacın kullanımı arasında 2 saatlik bir zaman bırakılması önerilmektedir.

Emilim için yarışma:

Mukoza membranını aynı taşıyıcı ile taşınarak aşan benzer yapıdaki ilaçlar/endojen maddeler arasında yarışma (kompetisyon) vardır.

Dağılım sırasında etkileşim:

Plazma proteinlerine bağlanma:

İlaçların çoğu, plazmada başta albumin olmak üzere proteinlere bağlanırlar. Aynı proteine bağlanan ilaçlar/endojen maddeler arasında bağlanma için yarışma olabilir. Proteine ilgisi fazla olan, diğerini proteinden ayırır. Ayrılan ilacın plazmadaki serbest bölümünün yoğunluğu geçici olarak artar. İlacın proteine bağlanmamış bölümünün (serbest ilaç) yoğunluğunun artması biyolojik değişime ve atılıma elverişli miktarı artırır. Sonuçta ilacın plazmadaki toplam miktarında (proteine bağlanan ilaç+serbest ilaç) azalma olur. Plazma proteinlerine bağlanmada yarışma, ilacın güvenlik sınırının dar olması, ya da eliminasyonunun doyurulabilir olması gibi ender durumlarda klinik açıdan önem taşımaktadır.

Dokulara bağlanma:

Bir ilaç, diğerini dokulardaki bağlanma yerinden ayırıp serbest duruma geçirebilir.

Dağılım hacminde değişiklik:

Bu düzeyde etkileşimde bir ilaç diğerinin dağılım hacmini artırarak ya da azaltarak sonuçta serumdaki yoğunluğunu değiştirebilir. Örneğin, oral kontraseptifler bedende su ve tuz tutulmasına neden olucu etkileri ile bazı antibiyotiklerin dağılım hacmini artırarak serum yoğunluklarını azaltabilirler.

Metabolizmada (biyotransformasyon) etkileşim:

Bir ilaç ya da endojen madde kendisinin ya da bir diğerinin metabolik değişimini sağlayan enzim sistemini etkileyerek vücut sıvılarındaki ve etki yerindeki yoğunluklarının değişmesine, sonuçta farmakolojik etkinlikte sapmalara neden olabilir.

Enzim indüksiyonu:

Bir ilaç/endojen madde tarafından indüklenen (uyarılan) enzim ile metabolize olan ilacın biyotransformasyon hızı artar, sonuçta etkinliği ve etki süresi azalır (5). Böyle bir durumda ilacın dozunun yeniden ayarlanması gerekebilir. Enzim indüksiyonu, genellikle indüksiyona neden olan ilacın kullanıma başlanmasından birkaç gün sonra ortaya çıkar ve kullanıma son verildikten sonraki birkaç gün içinde de kaybolur. En güçlü enzim indüksiyonu yapanlar fenobarbital, fenitoin, pirimidon, karbamazepin ve rifampindir.

Bazı ilaçlar kendilerini metabolize eden enzimi de indüklerler (otoindüksiyon). Böylece giderek ilaca karşı tolerans gelişir (metabolik tolerans) ve doz yetersiz kalmaya başlar.

Bir ilacın dozunun ayarlanması onu yıkan enzimi indükleyen ilacın sürekli alınmakta olduğu sırada yapılır ve ileride indüksiyon yapan ilaç tedaviden birden çekilir ise diğer ilacın yıkılması yavaşlayacağından, etki artması ve hatta zehirlenmeler görülebilir.

Enzim inhibisyonu:

Enzim inhibitörü bir ilaç o enzim tarafından yıkılan ilaçları kullanan hastaya verildiğinde ilaçların etkinliklerinin ve etki sürelerinin uzamasına neden olur. Enzim inhibisyonu tek dozda bile ortaya çıkabilir. Yeniden doz ayarlanmadığı durumlarda zehirlenmeler görülebilir.

Karaciğer kan akımında değişiklikler:

Hepatik klirensi yüksek olan ilaçların sayısı pek fazla olmadığı için bu tür etkileşim pek sık görülmemektedir.

Atılımda etkileşim:

İlaçların ve biyolojik değişik ürünlerinin (metabolit) atılımında en önemli işlevi olan organ böbreklerdir. İdrar yolu ile atılımda etkileşimler başlıca iki düzeyde olmaktadır.

Tubuler reabsorpsiyon:

Glomerüler filtrata geçmiş olan ilaç molekülleri fiziksel-kimyasal özelliklerine göre tubulus hücrelerinden kısmen geri emilebilirler.

Bilindiği gibi zayıf asidik ve bazik ilaçların iyonlarına ayrışma oranları onların pKa'sına ve ortamın pH'sına bağlıdır. İyonlarına ayrışmamış ilaç bölümünün biyolojik membranları aşması ve dolayısı ile emilimi kolaydır. Bu nedenle idrarın pH'sını aside kaydıran etmenler zayıf asidik ilaçların iyonlarına ayrışmalarını azaltarak tubulus hücrelerinden reabsorpsiyonlarını artırır, etkinliklerinin ve etki sürelerinin uzamasına neden olurlar. Zayıf bazik ilaçlar için tersi durum söz konusudur. Asid idrarda tetrasiklinler (amfoterik), sülfadiazin, sülfamerazin, nitrofurantoin, nalidiksik asid daha çok geri emilirler.

Tubuler salgılanma:

İlaçların/endojen maddelerin tubulus hücrelerinden atılımını sağlayan bir anyonlar diğeri katyonlar için çalışan iki mekanizma vardır. Her iki mekaniz-

ma da bazı ortak özellikleri paylaşırlar. Peritubuler kapilerden peritubuler aralığa geçen ilaç molekülleri tubulus hücresine giderek hücrenin lumene bakan yönünden tubulus lumenine taşıyıcı aracılığı ile salgılanırlar. Anyon ve katyonların taşıyıcıları farklıdır. Enerji gerektiren tubuler salgılanma belirli kimyasal yapıdaki maddeler için çalışmaktadır. Aktif salgılanma için anyonlar ve katyonlar kendi aralarında yarışır. Bir anyon ile katyon arasında atılım için yarışma söz konusu değildir. Prebonesid, sefazolin, sefalotin, sefasetril, sefaloglisin, sefalekssin, seftizoksime ve benzilsefalosporinler ile aktif salgılanma için yarışarak onların atılımını geciktirir.

FARMAKODİNAMİK ETKİLEŞİM

Etki yerine ulaşan ilacın farmakolojik etkisi bir diğer ilaç tarafından değiştirilebilir. Bu etkileşim: a) Reseptör düzeyinde olabilir. İki ilaç aynı reseptöre bağlanmada yarışabilirler ya da biri reseptörün yapısını bozabilir. b) Bir ilaç diğerinin etki yerinde bir diğer komponentleri değiştirebilir. c) İki ilaç farklı iki sistemi aynı ya da zıt yönde etkileyerek birbirlerinin etkilerini güçlendirirler veya azaltırlar.

Bu tür etkileşimde bir drogun diğerinin etkisini azaltmasına ya da çoğaltmasına göre antagonizma ya da sinerjizma söz konusudur. İki drog birlikte kullanıldıklarında tek başlarına kullanıldıklarından daha az bir etki oluşturabilirler (antagonizma), ya da artmış bir etki ortaya çıkabilir (sinerjizma). Sinerjizma iki drogun etkisinin cebirsel toplamına eşit olursa sumasyon (aditif etki), ondan daha büyük olursa potansiyalizasyon söz konusudur. Kürar ile aminoglikozid antibiyotikler arasındaki sinerjizma sumasyon tipidir ve sonuçta kası felç edici etkide artma olur. Yine aynı antibiyotikler ile nefrotoksik droglar arasındaki sumasyon nefrotoksik etkinin artması biçiminde ortaya çıkabilir.

ETKİLEŞİM ÖRNEKLERİ:

Klinik açıdan önemli bazı etkileşimler soru-yanıt biçiminde verilecektir.

Pratik uygulamada intravenöz infüzyon sıvılarına ilaç ilavesi sıklıkla başvuru olan ama çeşitli sakıncaları olan bir yoldur. Antimikrobik ilaçların bu biçimde uygulanmaları doğru mudur?

Biliyoruz ki gerek ilaçların ve gerekse infüzyon sıvılarının bir çoğu ozmotik basınçları, pH'ları, şimik bağlantı özellikleri veya çözünürlük özellikleri, stabilizörleri, inorganik veya organik karakterdeki yapıları yönlerinden çok çeşitli fizik ve şimik özellikler gösterir. Bu özellikler arasında kurulmuş olan denge bazan bozulabilmektedir. Birçok kereler böyle bir etkileşimi önceden bi-

lebilmek mümkün değildir.

Eğer etkileşim fiziksel (invitro) nitelikte ise renk değişikliği, çökme gibi belirtiler ile kendini gösterir. Bununla beraber her zaman bir renk değişikliğini, çökmeyi çok kısa süre içerisinde gözle görmek mümkün değildir.

Bu fiziksel etkileşimin dışında denge iki değişik ilacın bir araya katılması ile şimik bazı reaksiyonların, yeni komplekslerin ortaya çıkması şeklinde de bozulabilir ki, bunlar bir çok kere gözle görülmeyebilir, önceden bilinmeyebilir.

İnvitro olan bu etkileşimin dışında vücut içerisinde de bazı etkileşimler meydana gelebilir.

Bazı ilaçlar aynı anda organizmaya bir arada verildiklerinde birleşimin etkilerini değiştirir, azaltır, çoğaltır veya zararlı etkilerinin ortaya çıkmasına neden olurlar. Bugün etkilerinin bir çoğunu bilmekle beraber hepsini bildiğimizi söylemek zordur. Şu halde en iyi koşullarda bile, *Böyle Bir Uygulamanın Doğru ve Zararsız* olduğunu söylemek mümkün değildir. Olaya bu gözle baktığımızda infüzyon sıvıları ile antimikrobik ilaçların karıştırılarak verilmesinin doğru olmadığını rahatlıkla söyleyebiliriz.

İnfüzyon sıvılarına bir ilaç katmadan önce şu soruları sorup bunlara olumlu cevap almak gereklidir.

İlacın bu yolla verilmesi mutlak gerekli midir?

İnfüzyon sıvısında, seçilen ilacın stabil kalacağı kesin olarak bilinmekte midir?

Birden fazla ilaç bir arada verilecek ise bu ilaçların birbirleri ile stabil kalacağı kesin olarak bilinmekte midir?

İlaç yüksek dilüsyonda saatler süresince infüzyon sıvısı içinde kaldığında istenen terapötik etkiyi sağlayacak mıdır?

Hemen her ilacın infüzyon sıvısında yavaş da olsa ayrışacağı bilindiğine göre, karışımın kısa sürede verilmesi infüzyon tedavi protokoluna uygun olacak mıdır?

Ancak bu koşullarda infüzyon sıvıları içinde antimikrobik ilaç verilebilir.

Ağız yolu ile kullanılan antimikrobik ilaçlar aç karnına mı tok karnına mı alınmalıdır?

Bazı antibiyotiklerin alınması sırasında midenin dolu veya boş olması emilimlerini büyük ölçüde etkiler. Belli bir antibiyotiğin etkisinin yemekle arttığı konusunda özel bir bilgi yoksa, genel bir kural olarak oral antibiyotikler alınmalıdır. Penisilin G ve diğer penisilin türevleri başta olmak üzere oral lin-komisin, rifampisin, izoniazid gibi pek çok antibiyotik mide asidinden, pH düzeyinden, midenin dolu olmasından az veya çok etkilenir. Hepsinin emilim derecesi aynı değildir. Örneğin oral yoldan alınan kloramfenikol %100'e yaklaşan düzeylerde emilir ve bu antibiyotiği, tersine bir zorunluluk yoksa, parenteral vermek gerekmez. Penisilin G, ampisilin, prostaflin aç karnına alınırca çok daha etkin bir şekilde emilir ve kanda istenen terapötik düzeylere ulaşır. Bu nedenle doz aralıkları yemek saatlerinden uzak olacak şekilde seçilmelidir. Muhtemelen, bunlar arasında sadece amoksisilin yemeklerden pek fazla etkilenmesizin gastrointestinal yoldan kolayca ve etkin bir şekilde absorbe olur. Gerek izoniazid gerek rifampisinin aç karnına terapötik açıdan anlamlı derecede iyi emilmeleri, tüberküloz tedavisinde mutlaka gözönünde tutulmalıdır. Bu ilaçlar sabah aç karnına, kahvaltıdan 1 saat önce alınırca daha etkili bir tedavi sağlanabilir.

Uygulamada karşımıza çıkan bir başka sorun bazı hastaların gastrik intolerans, dispepsi gibi yakınmalar nedeniyle aç karnına antibiyotik almak istemeyişleri. Gerçekten bazı oral antibiyotikler gastrik irritasyona yol açabilirler. TMP-SMX, metronidazol, ornidazol, tetrasiklin, eritromisin bunun sık karşılaşılan örnekleridir. Bu gibi durumlarda antimikrobiyal ajanın yemekten 1 saat önce alınması ve yemekten 2 saat sonra da antasit verilmesi genellikle hem soruna çözüm getirmekte, hem de antibiyotiğin etkin bir şekilde emilmesini sağlamaktadır.

Antibiyotiklerin antasitle veya sütle alınması emilimlerini bozar mı? Mide ilaçları ile, sütle ve diğer besinlerle antimikrobikler arasında etkileşim var mıdır?

Bu konuda kesin bir kural koymak mümkün değildir. Antimikrobikler arasında bireysel farklar olabiliyor.

Profantelin ve difenoksilat gibi antikolinergikler nitrofurantoin emilimini önemli ölçüde artırabilirler. Antikolinergikler gastrointestinal motiliteyi yavaşlatırlar. Böylece ilaç midede daha uzun süre kalır, çözünmesi artar ve ince barsakta daha kolay emilir. Bunun klinik önemi var mıdır? Bilmiyoruz. Ancak bu durumda hem terapötik etkinliğin, hem de doza bağlı yan etkilerin artmasını beklemek doğaldır.

Antikolinergikler gibi, yemek de mide boşalmasını geciktirir ve yemekte

alınan nitrofurantoin daha geç, fakat daha etkin olarak emilir. Sütle veya yemekle alınması, gastrointestinal intoleransı azaltmak açısından önerilebilir. Üstelik üriner infeksiyonda terapötik etki artar.

Benzer şekilde oral ketokonazol (Nizoral, Fungoral) emilimi alüminyum hidroksit ve Mg-hidroksit tarafından engellenir. Serum düzeyi düşer ve terapötik etki azalır. Bu nedenle aynı anda alınmaması, antasitte ketokonazol arasında birkaç saat ara bırakılması önerilir.

Alüminyum hidroksit bazı hastalarda etambutolün absorpsiyonunu azaltabilir. Bunun klinik önemi ve tüberküloz tedavisindeki etkisi bilinmemektedir. Gene de tüberkülozlu hastaya antasit verirken dikkatli olmak gerekir.

Aynı şekilde INH ile birlikte verilen Al-hidroksit de INH'nin barsaktan emilimini azaltmaktadır. Alüminyum hidroksitin mide boşalmasını geciktirdiği hem hayvan deneylerinde hem insanlarda gösterilmiştir. Al-hidroksit midede INH retansiyonuna yol açmakta, böylece barsaktan büyük ölçüde INH emilebilmektedir. Bu durumda INH'nin serum düzeyindeki azalmayı açıklamak çok zor. Bu etkileşimin klinikte ne dereceye kadar önemli olduğu bilinmiyor. Ancak, günlük INH dozunun tek bir defada alınmasının bölünmüş dozlara oranla tüberküloz tedavisinde daha etkili olduğu bildirilmektedir. Durum böyleyse, tedavide doruk (pik) konsantrasyonların önemi vardır. O halde izoniazidi Al-hidroksit almadan en az 1 saat önce vermek doğru olur.

İzoniazid kullanmakta olan bazı tüberkülozlu hastalarda peynir yedikten 10-30 dakika sonra baş ağrısı, taşikardi, yüzde kızarma ve kaşıntı, hipertansiyon ile kendini gösteren ve monoaminoksidaz inhibitörlerinin etkisine benzeyen bir klinik tablo geliştiği gözlenmiştir. Benzer tablo bazı hastalarda ton balığı ile gözlenmiştir. Bu geçimsizliğin hangi mekanizmayla oluştuğu bilinmiyor. Çünkü izoniazid mitokondrial MAO enzimini inhibe etmez. Bu yüzden klinik tablo, MAO inhibitörleri ile peynir ve diğer tiraminden zengin yiyecekler arasındaki geçimsizlikle aynı değildir. Bir görüşe göre olay bir histamin intoksikasyonudur. Bakteriler, yiyecekler üzerinde histidini histamine dönüştürebilirler. İzoniazid, güçlü bir histaminaz inhibitörüdür. Peynir veya balıktaki histamin de intoksikasyon geliştirecek kadar çok miktarda olabilir. Bildirilen az sayıdaki vakaya dayanarak INH kullanan hastalarınıza peynir ve balık yedirmeyin demek istemiyorum, ancak böyle durumla karşılaşırsanız, suçu önce bu yiyeceklerde arayınız demek istiyorum.

Gerek antasitlerden gerek besinlerden en çok etkilenen antibiyotiklerden birisi de tetrasiklinlerdir. İki veya üç değerli katyonları içeren antasitler (Al, Bi, Ca, Mg preparatları) bu katyonunun tetrasiklinle birleşip daha az solübl

bileşikler oluşturmaları nedeniyle, oral tetrasiklin emilimini bozarlar. Sonuç olarak serum düzeyi ve dolayısıyla terapötik etkinlik azalır. Sodyum bikarbonat gibi mide pH'sını yükselten antasitlerle de tetrasiklin emilimi azaldığı için, muhtemelen alkali pH'da tetrasiklinin daha az çözünmesi de bir diğer mekanizmayla emilimin azalmasına katkıda bulunmaktadır. Tetrasiklin ile antasitler arasındaki bu etkileşim kesin olarak belgelendiği için, klinik uygulamada mutlaka ikisi arasında en az 2 saat ara bırakmak, tetrasiklinin gastrik irritan etkisinden korunmak için, daha önce de belirttiğim gibi tetrasiklini yemekten önce almak, antasiti daha sonra vermek doğru olur. Simetidin'in tetrasiklin emilimini etkileyip etkilemediği konusunda çelişkili yayınlar vardır.

Simetidin gastrik pH'yı arttırdığı için tetrasiklinin çözünürlüğü bir dereceye kadar azalır. İnce barsağa çözünmemiş şekilde ulaşan tetrasiklinin alkali ortamda daha fazla çözünmesi mümkün olmaz; böylece etkinliği azalır. Bu mekanizma, muhtemelen sadece tetrasiklin kapsülleri için geçerlidir. Çünkü kapsül asit ortamda erir. Bir araştırmaya göre, eriyik şeklinde olan bikarbonat gibi antasitlerle veya H₂ reseptör blokerleri ile tetrasiklinin ya süspansiyon şeklini kullanmak, ya da kapsül şekli kullanılıyorsa dozu artırmak doğru olur.

Süt ve süttten yapılmış besinlerin de tetrasiklin emilimini azalttığı bilinmektedir. Etki mekanizması, Ca⁺² ve Mg⁺² içeren antasitlere benzemektedir. 250-300 ml sütle birlikte alınan tetrasiklin, oksitetrasiklin, demeklosiklin emiliminin %50 veya daha fazla oranlarda azaldığı gösterilmiştir. İçlerinde en az etkilenen doksisisiklin'dir. Ayrıca tetrasiklini fosfat şeklinde üreten yapımıcılar, Ca⁺² fosfatla bağlandığı için tetrasiklin emiliminin etkilenmediğini ileri sürmektedir. Bu bilgilerin ışığında, tetrasiklinlerin sütle alınmaması, tetrasiklin ile birlikte peynir, yoğurt, kaymak gibi yiyeceklerin yenmemesi tedavinin etkinliği açısından zorunlu olmaktadır.

Özellikle son yıllarda ülkemizin gündemindeki önemli sorunlardan biri nüfus planlamasıdır. Ağız yolu ile kullanılan doğum kontrolü ilaçları (oral kontraseptifler) zaman zaman başarısız olmaktadır. Bu başarısızlıkta, genelde ilaç etkileşimlerinin, özelde antimikrobik ilaçlar ile etkileşimin rolü var mıdır?

Oral kontraseptif ilaçların bütün dünyada yaklaşık 55 milyon kadın tarafından ve işlevi gereği tüm doğurganlık döneminde kullanıldığı gözönüne alınırsa, bu ilaçlar ile antimikrobikler arasındaki etkileşimin kaçınılmaz olduğu ortaya çıkacaktır.

Ampisilin ve penisilin V'in endojen östrojen ile etkileşimleri söz konusudur. Bu antibiyotikleri kullanan gebe kadınlarda üriner östrojen ıtrahının düştüğü görülmüştür. Ampisilin, penisilin V, penisilin G ve amoksisillin kul-

lanan kadınlarda oral kontrasepsiyonun yetersiz kalabildiği bildirilmiştir. Diğer penisilinlere ilişkin yeterli bilgi olmamakla birlikte benzer etkileşim beklenebilir. Etkileşimin mekanizması açık değildir. Olasılıkla penisilinlerin barsak florasını bozmalarından kaynaklanmaktadır. Oral kontraseptiflerin içinde bulunan östrojen ve progestrojenler glukuronat tuzu biçiminde safradan ince barsağa atılırlar. Burada barsak ve barsak florası bakterilerin litik enzimleri ile glukuronat ayrılır, östrojen progestrojen yeniden emilir. Penisilinler tarafından barsak florası tahrip edildiğinde progestrojen ve östrojen litik enzimlerin etkisi ile glukuronattan ayrılamayacakları için feçesle atılırlar. Dolayısıyla kontraseptif maddeler kanda etkin düzeye erişemezler. Bu etkileşim bütün kadınlarda görülmeyebilir. Oral kontraseptifleri ve penisilinleri birlikte kullanan kadınlarda görülen ara kanamalar kontrasepsiyonun yetersizliği konusunda uyarıdır. Bu durumda başka bir kontrasepsiyon yöntemi seçilmelidir.

Rifampisini ve oral kontraseptif ilaçları birlikte kullanan kadınlarda adet bozuklukları ve beklenmeyen gebelikler görülmektedir. Rifampisin kontraseptif steroidlerin yarılanma ömürlerini kısaltmaktadır. Açıklayıcı mekanizmanın biri penisilinlerde olduğu gibi barsak florasının bozulması, diğeri ise rifampisinin enzim indüksiyonu yapmasıdır. Gerçekten insan karaciğer biyopsisi çalışmalarında önceden rifampisin verilenlerde östrojenin hidroksilasyonunun 4 kez arttığı gösterilmiştir. Bu iki drogu birlikte kullanan kadınlarda ara kanama ve gebelik olasılığı yüksek olduğundan alternatif doğum kontrolü önerilebilir.

Tetrasiklin ve oksitetrasiklinin oral kontraseptif kullanan kadınlarda kontrasepsiyon yetersizliğine neden oldukları, bir çalışmada da tetrasiklinin etimil östradiolün idrarla ıtrahını azalttığı, feçesle atılımını ise artırdığı bildirilmiştir. Benzer etkileşim diğer tetrasiklinler ile de beklenebilir. Açıklayıcı mekanizma yine barsak florasının tahribi biçiminde olabilir.

Oral kontraseptif alan 27 kadında troleandomisin kullanılmasından sonra sarılık meydana gelmiştir. Bu hastalarda troleandomisin kullanılmaya başlandıktan 2-15 gün içinde pruritus gelişmiş ve sarılık pruritusu takiben 2-5 gün içinde ortaya çıkmıştır. İlacın kesilmesinden sonraki 1 ay içinde hastaların büyük bölümünde iyileşme görülmüş, diğer hastalar da 2 aya içinde iyileşmişlerdir. Açıklayıcı bir mekanizma şimdilik yoktur. 8 hastada yapılan iğne biyopsisi sonucunda kolestazın histolojik bulguları tespit edilmiştir. Oral kontraseptif kullanan hastalara troleandomisin verilmemelidir. Diğer makrolit antibiyotikler ile böyle bir etkileşim belirtilmemiştir.

1978 yılında İstanbul'da İstanbul Tıp Fakültesi öğrencileri ile birlikte 2000 aile üzerinde yaptığımız bir anket çalışmasında en çok tüketilen ilaçlar

listesinde ağır kesici ilaçların ardından antimikrobik droglar ve vitaminler aynı tüketim yüzdesi ile 2. sırada yer almakta idiler. Bugün de durumun çok değişik olmadığı kanısındayız. Hekim önermemiş olsa bile, çoğu kez eczacı antibiyotik alan hastaları B kompleks vitamin de almaları konusunda uyarmaktadır. Bu birlikte kullanımı ne kadar gereklidir?

Aslında antibiyotik yazılan her reçeteye bir de B kompleks vitaminlerinin yazılması ülkemizde bir gelenek halini almıştır.

Antibiyotiklerin barsak florasını ortadan kaldırarak veya inhibe ederek barsaklardan B-kompleks vitaminlerinin emilimini önlediği, dolayısıyla daha çok B vitamini vermek gerektiği şeklindeki bir yanlış görüşün hiçbir bilimsel dayanağı yoktur. Ancak, yüksek ateşle seyreden, dolayısıyla metabolizmanın hızlandığı infeksiyon hastalıklarında koenzim olarak görev yapan B vitaminlerine ihtiyacın artması beklenebilir. Yapılan araştırmalara göre bu artan ihtiyacı da besinlerle karşılamak mümkündür (unutmayalım ki vücudun vitamin gereksinimi eser miktarlardadır). Şu halde gerçekten B vitamini eksikliğini gösteren ragad, glossit, dudak kenarlarında çatlaklar gibi bulgular gelişmeden, salt profilaktik amaçla her antibiyotik reçetesine bir de B-kompleks vitamini eklemenin, hastaya parasal bir aşırı yük getirmeden öte hiçbir anlamı yoktur.

Trimoksazol'un antifolat etkisi belgelenmiş durumdadır. Kuramsal olarak ne trimetoprim, ne de sulfametoksazol insanda folat metaboizmasını bozarlar. Fakat megaloblastik anemisi olan hastalarda ko-trimoksazol, folik asit tedavisine retikülosit cevabını önlemektedir. Mekanizma anlaşılmamış olmakla beraber megaloblastik anemi tedavisi altında olan hastalara ko-trimoksazol verilmemelidir. Ayrıca sulfasalazin barsaktan folik asit absorpsiyonunu bozabilir. Bilindiği gibi folik asit emilimi ülseratif kolit ve granülomatöz kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıklarında zaten bozulmuş durumdadır. Bu hastalarda sulfasalazin kullanılması emilimi daha da bozarak folik asit eksikliğine yol açabilir. Sulfasalazin ayrıca demir emilimini de bozabilir ve hastalarda dimorfik bir anemi meydana gelebilir.

Neomisin başta olmak üzere kanamisin, paromisin gibi oral aminoglikozidlerin safra asitlerinin aktivitesini azaltarak A vitamini emilimini bozabildiği gösterilmiştir. Bunun için günde 2 gram neomisinin 1 hafta kullanılması yeterlidir. Ancak gerek uygulamada oral aminoglikozidlerin uzun süreli tedavide kullanılmaması, gerek A vitamininin vücutta depolanan bir vitamin olması klinik açıdan önemli bir A vitamini eksikliği olasılığını çok uzaklaştırmaktadır.

Bazı antibiyotiklerin K vitamini emilimini veya barsakta bakteriyel K vitamini yapımını azaltarak oral antikoagülanların etkisini artırdığı yazılmıştır.

Kanama diyatezi olmayan; pıhtılaşma mekanizması sağlam kişilerde antibiyotiklerin K vitaminini inhibe ederek kanamaya yol açtığı hiç bildirilmemiştir. Ancak oral antikoagülanlarla ve heparinle etkileşim beklenmelidir. Genel olarak antibiyotiklerin etkisiyle bakteriyel K vitamininin yapımının azalması ve bu yüzden oral antikoagülan etkisinin artması pek benimsenen bir görüş değildir. Çünkü barsak bakterileri tarafından yapılmasa da, besinlerle alınan K vitamini karaciğerde de protrombin yapımı için yeterlidir. Kloramfenikolün karaciğerde mikrozomal enzim inhibisyonu yaparak, oral antikoagülanların yıkılmasını önlediği, bir başka görüşe göre hepatositte protrombin yapımını azaltarak antikoagülan etkiyi artırdığı öne sürülmüştür. Görüldüğü gibi tetrasiklin, eritromisin, INH, mikonazol, nalidiksik asit, oral aminoglikozidler, metronidazol, TMP-SMX, aztreonam gibi pek çok antimikrobik oral antikoagülanların etkisini artırır.

Buna karşılık rifampisin ve griseofulvin gibi hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu yapan ajanlar oral antikoagülanların beklenen etkisini azaltır ve bu ilaçlarla birlikte kullanıldığında oral antikoagülan dozunu artırmak gerekebilir.

Hipoglisemik droglar ile tedavi gören diabetes mellituslu hastalarda antimikrobiklerin neden olduğu etkileşimler:

Kloramfenikolün tolbutamid ve klorpropamidin hipoglisemik etkilerini artırdığı gösterilmiştir. 2 g/gün kloramfenikol alan hastaya 2 g/gün tolbutamid başlanmasından 3 gün sonra tipik hipoglisemi bulguları ortaya çıkmış ve serum tolbutamid düzeyi beklenenden 3-4 misli fazla bulunmuştur. Tolbutamid ve kloramfenikol kullanılan bir hastada ise tolbutamid serum yoğunluğu 2 katına çıkmış ve kan glikoz düzeyi %25-30 oranında azalmıştır. Eldeki bilgilere göre bu etkinin altında yatan neden kloramfenikolün mikrozomal enzim inhibisyonu yaparak tolbutamidin yarılanma ömrünü uzatması dolayısıyla hipoglisemik etkinin güçlenmesidir. Klorpropamide ilişkin bu tür bilgiler tolbutamidinki kadar fazla değildir.

Bazı sülfonamidler ile sülfonilüre bileşiği oral hipoglisemiyenlar arasında etkileşim söz konusudur. İki drogu birlikte kullanan hastalarda hipoglisemik etki artabilir. Etkileşim hem sülfonamidlerin sülfonilüre bileşiklerini metabolize eden enzim sistemini inhibe etmelerinden hem de bu drogları bağlandıkları plazma proteininden sökmelerinden kaynaklanmaktadır. En belirgin etkileşim sülfametoksazol ile tolbutamid arasındadır. Co-trimoxazole ile birlikte hipoglisemik drog kullanan 2 vakada biri ciddi olmak üzere hipoglisemi bildirilmiştir. Hipoglisemik etkiden co-trimoxazole'un sülfonamid komponenti sorumlu tutulmaktadır. Birkaç çalışmada tetrasiklinin sülfonilüre ve insülinin

hipoglisemik etkilerini artırabileceği bildirilmiştir. Ayrıca tetrasiklin ve fenforminin birlikte kullanımı laktik asidoz oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Bu iki ilacı birlikte kullanımdan kaçınmak gerekir. İnsülin-doksisisiklin, insülin-okситетрасиклин, tolbutamid-okситетрасиклин çiftlerini kullanan hastalarda hipogliseminin arttığını gösteren yayınlar vardır.

Sözlerimin başından beri adı geçen etkileşimlerde, mutlaka bu droglar kullanılacaklar ise, serum glikoz düzeyinin izlenmesi gerektiğini belirtmeliyim.

Rifampisin ise tolbutamid ve glycodiazine'in serum düzeylerini ve yarılanma ömürlerini azaltmakta, sonuçta hipoglisemik etkiye düşme beklenmektedir. Dokuz tüberkülozlu hastanın takip edildiği bir çalışmada 4 haftalık rifampisin tedavisinin tolbutamidin yarılanma ömrünü %43 azalttığı görülmüştür. Rifampisin enzim indüksiyonu yaparak tolbutamidin yıkımını artırmaktadır. Böyle durumda tolbutamidin dozu artırılmalıdır. İzoniazide ilişkin bilgiler çelişkilidir. İzoniazid diyabetik ve nondiyabetiklerde karbonhidrat metabolizmasını bozduğu için bu drogu kullanan hastaların zaten kan glikozu yönünden dikkatle izlenmeleri gerekmektedir. İzoniazid (250-400 mg/gün) insülinin hipoglisemik etkisini antagonize ederek kan şekerinin yükselmesine neden olmaktadır. Bu etki olasılıkla bir polipeptid olan insülinin normalde pasif difüzyon ile geçen izoniazidin membran transportunu artırmasından, dolayısıyla izoniazidin karbonhidrat metabolizmasını ve glikoz toleransını bozmasından kaynaklanabilir.

Günlük yaşamda oldukça sık "antibiyotik kullanıyorum, alkol almıyayım" cümlesini duyarız. Uygun dozlarda alındığında sosyal bir drog olarak kabul edilebilen alkol (etanol) ile antimikrobik ilaçlar arasında ne tür bir etkileşim söz konusudur?

Uzun süre alkol alınması hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna yol açar. Bu yüzden, karaciğerde metabolize edilen antibiyotiklerin daha çabuk yıkılması ve doz gereksiniminin artması beklenir. Kronik alkoliklerde doksisisiklinin yarılanma süresi tetrasikline oranla daha kısa bulunmuştur. Bu nedenle kronik alkoliklerde tetrasiklin kullanılacaksa, doksisisiklin dışında bir preparat kullanılmalıdır. Kronik alkoliklerde kloramfenikol, izoniazid ve bütün penisilinlerin metabolizması hızlanmıştır. Bunun klinikte ne dereceye kadar önemli olduğunu bilmiyoruz. Ancak kronik alkoliklerde antibiyotik kullanırken, özellikle karaciğerde parçalanan antibiyotikleri verirken dozu biraz daha yüksek tutmak gerekebilir.

Sefoperazon, moksalaktam, sefamandol gibi metiltetrazoletiol yan zinciri

içeren sefalosporinler alkol ile birlikte alındıklarında disülfiiram benzeri etki gösterirler. Bilindiği gibi disülfiiram asetaldehid dehidrogenaz aktivitesini bozar. Kanda asetaldehid birikir ve kızarma, taşikardi, bronkospazm, terleme, bulantı, kusma gibi hiç de hoş olmayan semptomlar ortaya çıkar. Bu yan zinciri bulunmayan sefalotin, sefazolin, sefotaksim, seftizoksım ve seftriaksonun böyle bir etkisi yoktur. Çok yazıldığı ve çok kullanıldığı için, sefoperazonan sonra hastanın günlerce, hiç değilse 1 hafta alkol almaması gerektiğini hatırlatmak isterim.

Metronidazol de aldehid dehidrogenaz aktivitesini inhibe ederek disülfiirama benzer bir etki gösterir. Metronidazol alanlarda hem içme isteğinin azaldığı, hem de Antabus reaksiyonu bildirilmiştir. Ancak bu etkileşimin herkeste görülmeşi yüzünden metronidazol alkolizm tedavisinde kullanılmamaktadır. Gene de metronidazol tedavisinde olan hastaları tedavi tamamlanıncaya kadar alkol almamaları konusunda uyarmak doğru olur.

İlaç etkileşimleri özellikle sürekli ilaç tedavisinde olan hastalarda sıklıkla görülmektedir. Epileptik hastalar da bu grup içinde düşünülebilir. Fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin gibi antikonvülsanlar etkileşimlere en açık ilaçlardır. Bu ilaçlar ile antimikrobik droglar arasındaki etkileşimler ne boyutlardadır?

Bir antitüberküloz drog olan izoniazid (INH), fenitoini parçalayan enzim sistemi üzerine inhibitör özelliğindedir. İki ilacı birlikte kullanan hastaların yaklaşık %10-15'inde fenitoin birikiminden ötürü zehirlenme belirtileri görüldüğü bildirilmiştir.

Bu etkileşim özellikle genetik yapıdaki değişiklik nedeniyle izoniazidi "yavaş asetilleyici"lerde sorun olmaktadır. İki ilacın birlikte kullanımı söz konusu olduğunda fenitoin serum düzeyi izlenmelidir. Fenitoin serum düzeyinde yükselme saptanır ise kişi olasılıkla "yavaş asetilleyici"dir ve fenitoin dozunun düşürülmesi gerekmektedir.

Kloramfenikol fenitoinin metabolik değişimini inhibe ederek serum düzeyinin yükselmesine neden olduğundan kısa süreli tedavilerde pek gerekmemekle birlikte uzun sürecek bir kloramfenikol tedavisi söz konusu ise fenitoinin dozunun yeniden ayarlanması gerekebilir.

Sülfonamidler fenitoinin metabolizmasını inhibe ederek plazma yarılanma süresini uzatırlar, hatta fenitoin zehirlenmesine bile neden olabilirler. Bu etkileşim en belirgin olarak sülfanezal ile görülmektedir. Fenitoin kullanan hastalarda herhangi bir nedenle sülfonamid tedavisine başlandığında fenitoinin dozunun düşürülmesi önerilmektedir.

Trimetoprim fenitoini metabolize eden enzimi inhibe ederek plazma yarılanma ömrünü %50 daha uzatmaktadır.

Fenobarbital, enzim indüksiyonu ile kloramfenikol ve doksisiklinin serum düzeylerini düşürmektedir. Kloramfenikol ve izoniazid enzim inhibisyonu ile fenobarbitalin serum düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır. Fenobarbital kullanan hastalarda griseofulvin yeterli serum düzeyine ulaşamamaktadır. Bu olaydan, fenobarbitalin emilimde etkileşmesi, enzim indüksiyonu yapıcı etkisi veya her ikisi birden sorumlu olabilir.

Makrolid grubundan troleandomisin ve eritromisin serum karbamazepin düzeyini toksik değerlere ulaşacak kadar yükseltebilirler. Bu etkinin şiddeti antibiyotik tedavisinin süresi ile orantılıdır. Kloramfenikol, sülfafenazol ve izoniazid de enzim inhibisyonu ile serum karbamazepin düzeyinin yükselmesine neden olurlar.

Karbamazepin de izoniazidin hepatotoksin metabolitlerinin oluşmasını hızlandırmaktadır. Karbamazepin enzim indüksiyonu ile doksisiklinin eliminasyonunu en az 2 katı hızlandırabilir.

Tedavi indeksi dar droglar arasında lityum ve teofilin de yer almaktadır. Bu drogların kan düzeyini etkileyen antimikrobikler hangileridir?

Kinolon türevi antibiyotikler teofilinin kan düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır.

Tetrasiklin bilinmeyen bir mekanizma ile lityum kan düzeyinin yükselmesine ve sonuçta lityuma bağlı toksik etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Tiabendazol karaciğer mikrozomal enzimleri inhibe ederek teofilin ve benzeri ksantinlerin kan düzeylerinin yükselmesine neden olur. Teofilin kan düzeyinin artmasına neden olan diğer bir antimikrobik drog da eritromisindir. Her iki durumda da teofilin kan düzeyinin izlenmesi yerinde olur.

Kalp glikozidleri ile tedavi gören hastalara antimikrobik ilaç önerme durumunda kalındığında gözönüne alınacak noktalar nelerdir?

Ncomisin, digoksinin gastrointestinal yoldan emilimini inhibe etmektedir. Her ikisinin alınması arasında birkaç saat fark olsa bile, digoksin emilimi azalmaktadır.

Sulfasalazin ile birlikte digoksin kullanılması sırasında da digoksinin serum düzeyinde ve idrarla digoksin atılımında belirgin bir azalma gözlenmiştir.

Her ikisinin farklı zamanlarda alınması da bu etkileşimi önleyememektedir. İkisini birlikte kullanma zorunluluğu varsa kan digoksin düzeyini ölçerek digoksin dozunu artırmak veya bazı yazarlara göre sulfasalazin ile belirgin bir etkileşim göstermeyen digitoksini tercih etmek gerekir.

Sistemik amfoterisin B kullanımı sırasında ortaya çıkabilen hipopotasemi dijital intoksikasyonuna zemin hazırlar. Bütün bu saydığım etkileşimler klinik açıdan önemlidir ve uygulama sırasında gözönünde tutulmalıdır. Bir başka önemli etkileşim, rifampisin ile digitoksin arasındadır. Rifampisin, hepatik mikrozomal enzim induksiyonu yaparak digitoksinin karaciğerde yıkılmasını hızlandırır. Digitoksin kan düzeyindeki düşüş, klinik açıdan önem taşıyacak kadar fazladır. Bu nedenle, rifampisin alan kalp hastalarında hepatik metabolizması olmayan digoksin tercih edilmelidir. Eğer digitoksin veriliyorsa dozu artırmak gerektiği unutulmamalıdır.

İki ucu keskin kılıca benzeyen kortikosteroidler tedavide kötü kullanılan (abuse) ilaçların başında gelmektedir. Bu ayrı bir tartışma konusu. Acaba kortikosteroidler ile antimikrobikler arasında etkileşim söz konusu mudur?

Bu ilaç grupları arasındaki etkileşime bir kaç örnek verilebilir. Rifampisin mikrozomal enzimleri indükleyerek kortikosteroidlerin metabolizmasını ve sonuçta eliminasyonunu hızlandırır. Rifampisin eşliğinde kullanıldığında kortizolün plazma yarılanma ömrü 58 dakika, rifampisin kesildikten sonra ise 82 dakika bulunmuştur. Yine, nefrotik sendromlu bir hastada prednisolonun yarılanma ömrü rifampisin tedavisi ile 2.17 saatten 1.29 saate inmiştir. Rifampisin aynı biçimde endojen kortikosteroidleri için doz ayarlaması düşünülmelidir.

İzoniazid prednisolon ile birlikte kullanıldığında yalnız kullanıldığına göre daha düşük bir kan izoniazid düzeyi görülmektedir. Tedaviye rifampisin de eklendiğinde bu düşüş önlenmektedir. Olasılıkla prednisolon izoniazidin hepatik metabolizmasını hızlandırmaktadır. Benzer etkileşim diğer kortikosteroidler ile de beklenebilir. Tedavide izoniazidin dozunun artırılması düşünülebilir.

Amfoterisin ile kortikosteroidlerin birlikte kullanılmaları durumunda ise potasyum kaybı görülmektedir. Tedavide elektrolit takibi şarttır. Ayrıca tedaviye kardiyotonik drog ilavesinde durum yeniden değerlendirilmelidir.

Hastalıkların tanısında laboratuvar testlerinin önemi yadsınmayacak boyutlardadır. Ancak, bu testlerin sağlıklı biçimde yorumlanabilmeleri büyük ölçüde testleri etkileyecek, bozacak koşullar için önlem almaya bağlıdır. Diğer ilaçların yanısıra bazı antimikrobik droglar da laboratuvar testlerinde ya farmakolojik etkilerinin sonucu olarak ya da test ile kimyasal etkileşim ile yanıltıcı

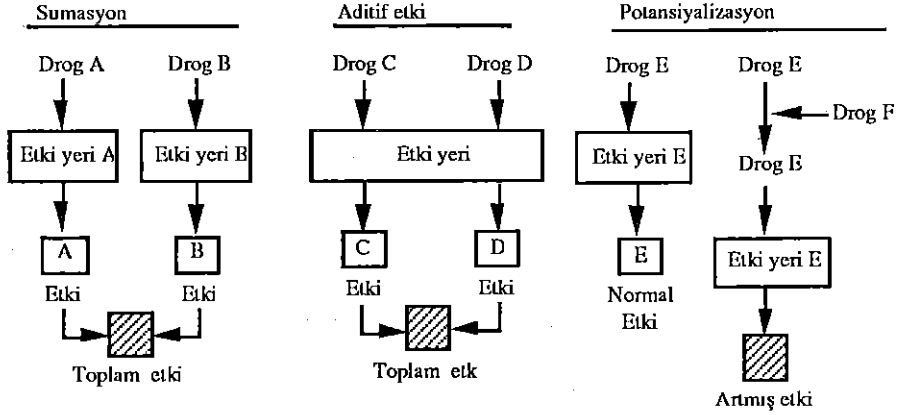
sonuçlar vermektedirler. Hastalar laboratuvar testlerine gönderilmeden önce kullandıkları ilaçlar yönünden değerlendirilmeli, olabilirse testten önce ilaç kullanımına son verilmelidir (Tablo I).

YARARLANILAN KAYNAKLAR

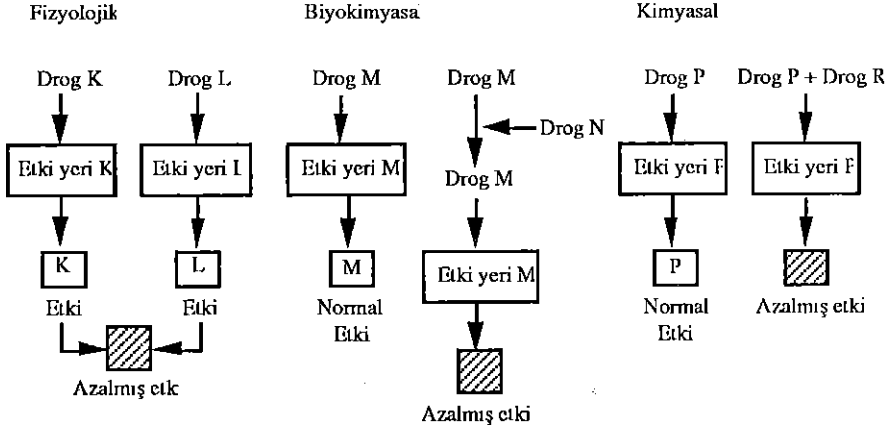
1. Eroğlu L., Çalangu S., Akpir K., Alagöl F. Antimikrobik drogların diğler droglar ve besinlerle etkileşimleri, ANKEM Derg. 1. 399, 1987.
2. Evaluation of Drug Interactions (EDI), 2.baskı, American Pharmaceutical Assoc., Washington (1976).
3. Goldstein A, Aronow L, Kalman M: Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology, 2. Baskı, John Wiley and Sons, New York (1974). Griffin JP, Darcy PF: A Manual of Advers Drugs Interactions, Wohn Wright, Bristol (1975).
4. Hansten PD: Drug Interactions, Lea Febiger, Philadelphia (1984).
5. Katzung BG: Basic and Clinical Pharmacology, 2. baskı, s. 817, Lange Medical Publ, Beirut (1984).
6. Kutt H: Interactions between anticonvulsants and other commonly prescribed drugs, Epilepsia 25: 118 (1984).
7. Miller RR, Porter J, Greenblatt DJ: Clinical importance of the interaction of phenytoin and isoniazid, Chest 75: 356 (1979).
8. Molhom-Hansen J., Kampmann JP, Siersback-Nielsen K, Lumholtz IB, Arre M, Abilgaard U, Skousted L: The effect of different sulfonamides on phenytoin metabolism in man, Acta Med Scand (Supp) 624: 106 (1979).
9. Neuvonen PJ, Penttilä I, Lehtowaara R, Aho K: Effects of antiepileptic drugs on the elimination of various tetracycline derivatives; Eur J Clin Pharmacol 9: 147 (1975). Perittilä O, Neuvonen PJ, Aho K, Lehtowaara R: Interaction between doxycycline and some antiepileptic drugs, Br med J 2: 470 (1974).
10. Perucca E: Drug interactions, "Laudlen-Richens (eds): Textbook of Epilepsy" kitabında, Churchill/Livingstone, Edinburgh-London-Melbourne-New York (1982).
11. Rene HL, Moreland TA, Farwell JR: Drug interactions in epileptic

- children, "Morsell-Pippenger-Penry (eds): Antiepileptic Drug Therapy in Pediatrics" kitabinda, Raven Press, New York (1983).
12. Shinn AF, Shrewsbury RP: Evaluations of Drug Interactions 3.baskı, The CV Mosby Co, St. Louis (1985).
 13. Stockley I: Drug Interactions, Blackwell Sci Publ (1981). Valsolon VC, Cooper GL: Carbamazepine intoxication caused by interaction with isoniasid, Br Med J 283: 261 (1982).
 14. Vasko MR, Brater C: Drug-drug interactions "Chernov-Lake (eds): Pharmacologic Approach to the Critically ill Patient" kitabinda, Williams and Wilkins, Baltimore- London (1983).
 15. Vickers MD, Wood-Smith FG, Steward HC: Drugs in Anaesthetic Practice, Butterworths, London (1983).
 16. Windorfor A Jr, Pringsheim W: Studies on the concentration of chloramphenicol in the serum and cerebrospinal fluid of neonates, infants and small children. Reciprocal reactions between chloramphenicol, penicillins and phenobarbitone, Eur J Pediat 124: 129 (1977).

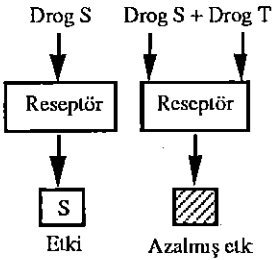
Drog Etkileşimleri:
Sinerjizma:



ANTAGONİZMA:



Farmakolojik



Açıklamalar (*) :

- + Antimikrobik drogun etkisi ile testin ilişkili olduğu parametrenin artması/ yükselmesi
- Antimikrobik drogun etkisi ile testin ilişkili olduğu parametrenin azalması/ düşmesi
- . Test ile etkileşim sonucu yalancı pozitif
- O Test sonucu pozitif
- N Aşağıda açıklaması var.

Aminoglikozidler	: Oral aminoglikozidler serum kolesterol düzeyini azaltabilirler. Proteinde yalancı (+), ayrıca proteinuri de olabilir. Oral aminoglikozidler üriner urobilinojeni azaltabilirler.
Ampisilin	: (İM) uygulandığında CPK düzeyini artırabilir.
Eritromisin	: Estolat tuzu kolestatik hepatite neden olabilir, bilirübin düzeyi artar, transaminazlar yükselebilir. Transaminazlarda yalancı (+) (Klorometrik yöntem). Fluorometrik yöntemde üriner katekolaminlerde yalancı (+).
Griseofulvin	: Kumarin antikoagülanların antikoagülan etkisini baskılayabilir. Porfili hastalarda akut nöbeti ağırlaştırabilir.
İzoniazid	: Gerçek urikozüri ve Benedict testinde yalancı (+), Toksikasyonda asetonuri
Kloramfenikol	: Üre azotunda Nessler yöntemine göre yalancı (+) Berthelot yöntemine göre yalancı (-)
Mikonazol	: Oral antikoagülanların hipoprotrombinemik etkilerini artırır. İdrar proteininde yalancı (+) (turbimetrik yöntem).
Nafsillin	: İdrar proteininde yalancı (+) (Sulfasalisilik asid yöntemi).
Nalidiksik asid	: Kan şekerinde yalancı (+) (Somogyi Nelson) İdrar steroidlerinde yalancı (+) (Zimmermann).
Nitrofurantoin	: Kolestatik sarılık. Alkali fosfatazda yalancı (-) ya da hepatit nedeniyle artış. İdrarı kahverengi yapar.
PAS	: Akut pankreatite neden olur, serum amilazı artar. Porfirin testini bozar.
Penisilin G	: Yüksek doz penisilin Na+ tuzu hipokalemi, K+ tuzu hiperkalemi. Yüksek dozda protein testinde yalancı (+) (turbimetrik yöntem). (IV) steroidlerde yalancı (+).
Rifampin	: Oral antikoagülanların hipoprotrombinemik etkilerini inhibe eder. Akut renal yetersizliğe neden olur, üre azotu artar. İdrarı kırmızı-portakal yapar.
Sefalosporinler	: Yüksek dozda renal fonksiyonu etkileyerek üre azotunu artırır. Moksalaktaım hariç glikoz testini bozar, ama etki önemsiz. Yüksek doz sefalotin steroidlerde yalancı (+).

* Tablo 1'e ait açıklamadır.

- Sülfonamidler** : Sülfasalazin ve sulfametizolden sonra pankreatit, sonuçta amilaz düzeyinin artması. Akut hemolitik anemi ve hepatotoksisite nedeniyle sarılık. Bazıları oral antikoagülanların hipoprotrombinemik etkilerini artırır. İdrar rengi sarı-kahve. Porfirin ve ürobilinojen testlerini bozar, ayrıca intermittent porfiriya nöbetini ağırlaştırır. Sülfisoksazol proteininde yalancı (+). Hemen hepsi kristalüri nedeni ile proteinüriye neden olurlar.
- Tetrasiklinler** : Yüksek dozda pankreatit sonucu amilaz düzeyi yükselir. (Po) klortetrasiklin kolesterol düzeyini düşürür. Oksitetrasiklin diabetiklerde hipoglisemi yapar. (IV) tetrasiklin plazma protrombin aktivitesini azaltır, ayrıca barsak florasında K vit. yapan bakterileri azaltır. Parenteral biçimleri üriner glikoz testini bozabilir.
- Troleandomisin** : Steroidlerde yalancı (+).
- Tiabendazol** : Hiperglisemi.

	Kan, serum veya plazmada										İdrarda									
	Alkali fosfaaz	Amlaz	Bilirubin	Coombs(direkt)	CPK	Glikoz(direkt)	Potasyum	Prot-zan.	SGOT, SGPT	Troksin	Üre N.	Ürik Asid	Glikoz(cu)	5 HIAA	Katekolamin	Ketonlar	Porfirin	Protein Renk	Steroid	Ürobilin
Aminoglikozidler																				
Amfoterisin B			+		+			+			+							N		N
Ampisilin				O	N				+									O		
Eritromisin	+		N						N						N					
Etambutol																				
Grisofulvin	+								+											
Izoniazid	+								+											
Kloramfenikol			+								N		N			N				
Kloksasilin			+						+											
Kolisim											+							O		
Merisitlin											+							O		
Mikonazol											+							O		
Nafsilin																		N		
Nalidiksik asid									+									N		
Nitrofurantoin			N						+		+							N	N	
PAS		N							+									N	N	
Penisilin G											+							N	N	
Polimiksın B				O														N	N	
Rifampin											N							O		
Sefalosporinler		+		O					+		N									
Sulfonamidler	+								+		N		N					N	N	
Tetrasiklinler	+								+		+							O		N
Trobandomisin	+								+									N		
Tiabendazol			+						+											
Viomisin																				
																		O		

Tablo 1: Bazı antimikrobik drogların bazı laboratuvar tetkiklerine etkileri