

## **İlaç Etkileşmeleri: Ana Hatlar**

Prof. Dr. Gül (Ayanoğlu) DÜLGER\*

Sevgili Meslektaşlarım;

Pazar gününüzü buraya, bizi dinlemeye ayırdığınız için özellikle teşekkür ederim. Sizlerin bilgilerinizi tazelemek arzusunda olduğunuzu görmek, meslek açısından da çok güzel bir şey. Umarım yararlı olabiliriz.

İlaç etkileşmeleri, ilaç kullanımında karşımıza çıkan çok önemli bir problem. İlaçların en yararlı ve istenmeyen etkileri en az olacak şekilde kullanılabilmesi için, bunların iyi bilinmesi gerek; ancak hepsinin ezberde tutulması, hatırlanması gerçekten güç.

Öte taraftan, bizim burada bu konuyu vermemiz de, bazı nedenlerle çok zevkli olmayabilir. Arkadaşım muhakkak çok

---

\*Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı

iyi hazırlandı. Gül hanım size değişik ilaç grupları arasındaki etkileşmelerden söz edecek. Ben burada ana hatlara değineceğim. Fakat biraz monoton bir konu; umarım sizi sıkmayız. Şununla şu etkileşir, bunla bu etkileşir; liste gibi alt alta sıralamak, dinleyen açısından çok zevkli olmuyor. Bunu baştan belirtmek isterim.

Son yıllarda ilaçlar arasındaki etkileşmeler giderek daha fazla dikkat çekmekte, polifarmasiye olan eğilim bu problemin önemini arttırmaktadır. Örneğin, hastanede tedavi görmekte olan hastalara genellikle 6 veya daha fazla sayıda ilacın bir arada verildiği bilinmektedir. Aynı durum ayakta tedavi gören hastalar için de geçerlidir; fakat bunların ortalama ne kadar ilaç kullandığı konusunda bilgimiz yoktur. Bilindiği gibi, kişiler doktorları dışında, arkadaşlarının önerisi ile veya kendi kendilerine de bazı ilaçları almaktadırlar. Oysa, kullanılan ilaç sayısı ile doğru orantılı olarak istenmeyen ilaç-ilaç etkileşmelerinin sayısı da artacaktır. Sık olarak kullanılan ilaçlarla ilgili etkileşmeler, veya belirli hastalıkların tedavisi için birarada kullanılmalarına alışılmış ilaçlar arasındaki etkileşmeler özellikle önem taşımaktadır. Bu durum reçetesiz satılan ilaçlar açısından da önemlidir; örneğin, çok yaygın olarak kullanılan ve adeta ilaç olarak düşünülmeyen aspirin (salisilatlar) ve etanol pek çok ilaçla etkileşmeye girmektedir.

Etkileşme denince bir ilacın etkisinin diğer bir ilaç tarafından kalitatif veya kantitatif olarak değiştirilmesi anlaşılmaktadır. Genellikle iki ilaç eşzamanlı olarak vücutta bulunursa, aralarında bir etkileşme olması olasılığı vardır. Ancak, kalıcı etkiye sahip bazı ilaçlar da, kendilerinden sonra vücuda giren ilaçlarla etkileşebilirler.

İlaç-ilaç etkileşmeleri çok çeşitli olabilir ve bunların sonucunda etkileri azalabilir, artabilir; etkide kalitatif değişimler olabilir veya toksik etkiler gelişebilir. Bazen, terapötik etkiyi arttırıp toksik etkileri azaltmak amacı ile ilaçlar bilinçli olarak bir arada verilmektedir. Ancak çoğunlukla, değişik amaçlarla aynı devrede kullanılan ilaçlar arasında oluşan etkileşmeler öngörülmemekte ve sonuçta istenmeyen durumlar ortaya çıkmaktadır.

Bugün literatürde bulunan ilaç etkileşmelerinin çoğu hayvanlarda yapılan çalışmaların veya *in vitro* deneylerin sonuçlarını vermektedir. Bunlar genellikle klinikte gözlenen durumu tam olarak aksettirmemektedir. İnsanlardan sağlanan bulgular ise, tek bir vak'a ile sınırlıdır; veya sağlıklı gönüllülerde yapılmış denemeler, ya da ufak bir grup hastada yapılan kontrollü çalışmalara ilişkindir. Bu kaynaklardan sağlanan etkileşme ile ilgili bilgilerin klinik önemini belirlemek için, hekimin sadece eldeki kanıtları bilmekle kalmayıp, aynı zamanda bunun görülme sıklığını ve etkileşme hastasında gerçekleşirse, sonuçlarının ne olacağını da değerlendirebilmesi gerekir.

Bazı ilaç etkileşmeleri tüm hastalarda belirgin olmayabilir veya klinik açıdan önem taşımayabilir. Nedenleri:

- a) Genetik veya çevresel kaynaklı bireysel değişkenlikler etkileşmeyi önemsiz kılabilir.
- b) Hastalık hali, bazen etkileşme belirtilerini maskeleyebilir,
- c) İlacın etki şiddetini ölçmek mümkün olmayabilir,

- d) İlacın tedavi indeksi geniştir,
- e) İlacın plazma seviyeleri bilinmemekte veya ölçülememektedir.

Örnek verecek olursak: İlaç metabolizması düzeyindeki etkileşmeler, kişinin normal ilaç metabolize etme kapasitesi ile ilgilidir. Bu nedenle, kişilerin enzim indüksiyonu yapan ajanlara duyarlılıkları farklıdır. Öte taraftan, izoniazidin fenitoin metabolizmasını inhibe edici etkisi, genelde sadece izoniazidi yavaş asetilleyenlerde önem taşır.

Hastalık durumları da etkileşmelerin önem derecesini değiştirebilir: Plazma proteinlerine bağlanma düzeyindeki etkileşmeler, hipoalbuminemi olan hastalarda daha belirgindir. Miyopati, hipokalemi veya üremi gibi hallerde, tübökürarinin kas gevşetici etkisi aminoglikozid antibiyotikler tarafından sağlıklı kişiye göre daha fazla şiddetlendirilir.

İlaçla tedavide genel kural olarak, hekimin hastasına verdiği ilacın tüm etkilerini bilmesi ve ilacın kesilmesini veya dozunun azaltılmasını gerektirecek toksisite belirtilerinin sınırını belirlemesi gerekir. Bu, özellikle birden fazla sayıda ilaç kullanıldığında önemlidir. İlaçlar arasındaki etkileşmeler de bilinir ise, toksisiteyi azaltmak üzere doz ayarlaması yapmak veya etkileşmeye girmeyen diğer bir ilaç seçmek mümkün olacaktır.

İlaçlar arasındaki etkileşme mekanizmaları aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

1. Farmasötik geçimsizlik.
2. Absorpsiyon düzeyinde etkileşme:
  - a) Mide-bağırsak kanalı sıvılarının PH'sında değişme;

- b) mide boşalma hızı veya bağırsak motilitesinin etkilenmesi;
- c) ilaçların ortamdaki diğer bileşiklere bağlanması veya şelat oluşumu;
- d) mide-bağırsak kanalına toksik etki;
- e) Diğer etkenler.

3. İlaç dağılımının etkilenmesi (plazma proteinlerine bağlanma düzeyinde etkileşme).

4. Reseptör düzeyinde yarışma suretiyle etkileşme.

5. Aynı yerde etki gösteren veya aynı fizyolojik sistemi etkileyen ilaçlar arasında antagonizma veya sinerjizma şeklinde etkileşme.

6. Hücre içine taşınmanın etkilenmesi (sempatik sinirlerde amin uptake'inin engellenmesi gibi).

7. İlaç metabolizmasının modifikasyonu:

a) indüksiyon,

b) inhibisyon.

8. İlaç itrahının modifikasyonu:

a) Böbrek tübüllerinden aktif salgılanma için yarışma,

b) idrar PH'sının değiştirilmesi.

9. Elektrolit veya sıvı dengesini değiştirme sonucu gelişen etkileşme.

## 10. Çeşitli:

- a) Monoamin oksidaz (MAO) enziminin inhibisyonu,
- b) antibakteriyel ilaçların antagonizması.

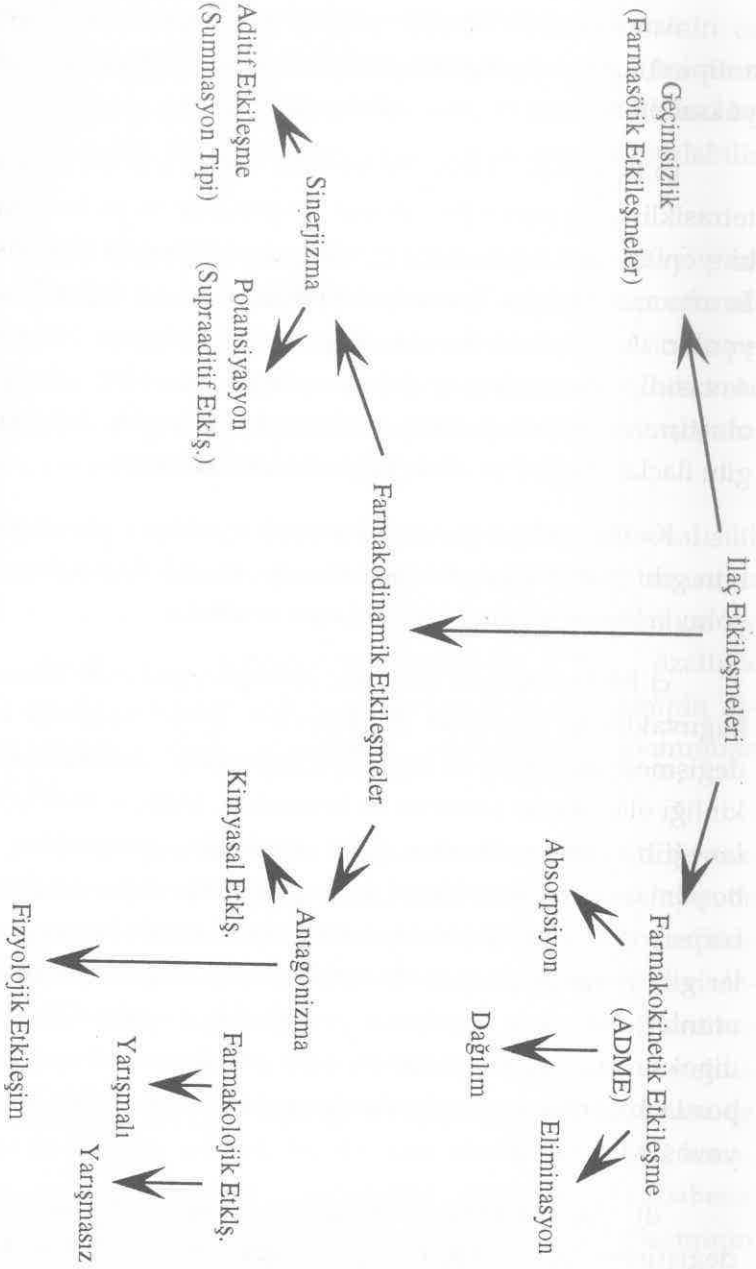
Bu etkileşmeleri kolaylık açısından iki grupta toplamak mümkündür (ilaç geçimsizlikleri hariç): Farmakokinetik etkileşmeler ve farmakodinamik etkileşmeler.

### **Farmakokinetik Etkileşmeler (ADME Tipi):**

Bir ilacın diğerinin absorpsiyon, dağılım veya eliminasyonunu (biyotransformasyon veya itrahını) etkilemesi sonucunda vücuttaki düzeylerini, dolayısı ile etki şiddetini veya süresini değiştirmesi olayıdır.

**1. Absorpsiyon düzeyinde etkileşme:** Özellikle absorpsiyonu zor olan ilaçlar için bu tip etkileşme söz konusudur. İlacın absorpsiyon hızının veya derecesinin başka bir ilaç tarafından değiştirilmesi ile, etki şiddeti de buna uygun olarak azalabilir, veya absorpsiyon artıyorsa toksisite olasılığı ortaya çıkabilir. Bu düzeyde etkileşme çeşitli fizyolojik veya fizikokimyasal olayların sonucu gelişebilir:

a) Mide-bağırsak sıvılarının PH'sının değişmesi oral yoldan verilen ilaçların çözünme ve iyonizasyon derecesini etkileyeceğinden, absorpsiyon hız ve oranını da etkiler. Bu konuda antasidlerin etkileri oldukça karmaşıktır. Aluminyum ve magnezyum içeren antasidlerin sulfadiazin, kinin, izoniazid, klordi-azepoksid gibi ilaçların absorpsiyonunu azalttıkları gösterilmiştir. Aluminyum hidroksid, kısmen de mide boşalmasını geciktirecek ilaç absorpsiyonunu yavaşlatmaktadır.



**Şekil: 1. İlaçlar Arasındaki Etkileşme Mekanizması.**

Antikolinergik ilaçlar, yağlar, yağ asitleri ve analjezik-antipiretikler de, salguları azaltarak mide PH'sını bir miktar yükseltebilirler.

**b)** Kompleks, iyon çifti ve şelat teşkili için en tipik örnek tetrasiklinlerin antasidler, demir preparatları veya kalsiyum gibi iyonları içeren besinlerle birlikte alındıklarında absorpsiyonlarının azalmasıdır. Tetrasiklinlerin iki veya üç değerli metal iyonları ile oluşturdukları şelatların absorpsiyonu çok zayıftır. Antasidler de mide-bağırsak kanalında geniş bir yüzey alanı oluşturarak nitrofurantoin, oral antikoagülanlar, fenotiazinler gibi ilaçları bağlar ve absorpsiyonlarını azaltırlar.

Kaolin, pektin gibi antidiyaretik maddeler veya kolestiramin gibi iyon değiştirici reçineler de, birçok ilacı adsorpsiyon yoluyla bağlar ve absorpsiyonlarını azaltırlar.

**c)** Mide boşalma hızı: İlaç absorpsiyonu esas olarak ince bağırsaklarda meydana geldiğinden, mide boşalma hızının değişmesi absorpsiyon hızını etkileyecektir. Antikolinergik etkinliği olan ilaçlar (atropin ve benzerleri, trisiklik antidepresanlar gibi) veya morfin gibi narkotik analjezikler mide boşalmasını geciktirdikleri için, genellikle diğer ilaçların absorpsiyonunu geciktirir veya azaltırlar. Levodopa ve penisilinler gibi mide ortamında dayanıksız olan ilaçların absorpsiyon oranları ise, mide boşalması yavaşladıkça azalır. Öte yandan, digoksin gibi yavaş çözünen veya riboflavin gibi aktif transportla absorplanan ilaçlardan biyoyararlanım, mide boşalması yavaşladıkça artar.

**d)** Mide-bağırsak kanalının salgı ve motilitesini değiştiren ilaçlar, diğer ilaçların çözünme hızlarını değiştirir-



erek biyoyararlanımlarını etkiler. Gantrisin, eritrimosinin çözünmeyen esterleri, kloramfenikol palmitat gibi ön ilaçlar, motiliteyi değiştiren ilaçların (laksatifler gibi) birlikte verilmesi halinde aktif şekle dönüşmeden ve absorplanmadan atılabilirler.

Antikolinergikler, ganglion blokörleri gibi motiliteyi azaltan ve transit süresini uzatan ilaçlar ise, aktif transportla absorplanan ilaçlardan biyoyararlanımı artırabilirler. Ancak, peristaltik hareketlerin azalması, katı farmasötik şekil içinde verilen ilaçların dağılıma, çözünme ve difüzyonunu yavaşlatacağından, absorpsiyonu da azaltabilecektir.

e) Mide-bağırsak kanalına toksik etki: para-aminosalisilik asid, neomisin, kolşisin gibi ilaçlarla kronik tedavi sırasında malabsorpsiyon sendromu görülebilir ve bunun sonucunda diğer ilaçların absorpsiyonu azalabilir. Bu, özellikle tüberkülozda kombine tedavi yapılırken INH ve rifampin absorpsiyonunun PAS tarafından azaltılması bakımından önemlidir.

**2. Plazma proteinlerine bağlanma düzeyinde etkileşme:** İlaçlar birbirlerinin proteinlere bağlanma oranlarını, dolayısı ile dağılımlarını ve eliminasyonlarını etkileyebilirler. Bu, özellikle serum albüminine bağlanma düzeyinde gerçekleşir ve ileri derecede bağlanan ilaçlar açısından önem taşır. Oral antikoagülanların —örneğin varfarinin, fenilbutazon gibi— asidik ilaçlar tarafından plazma proteinlerinden uzaklaştırılması ile serbest fraksiyonu artacak; bu da, kısa süreli fakat ciddi kanamalara yol açabilecektir. Tolbutamid gibi oral antidiabetik ilaçların serbest fraksiyonundaki artış ise, hipogliseminin

şiddetlenmesine yol açar ki, bu durum hasta için tehlikeli olabilir. Yeni doğanlara sulfonamid, salisilat gibi asidik ilaçların verilmesi de, bilirubinün serbest fraksiyonunu artırarak fizyolojik sarılığı şiddetlendirecek, hatta kernikterusa yol açabilecektir.

**3. Biyotransformasyon düzeyinde etkileşme:** Önemli bir etkileşme şeklidir. Bir ilaç diğerinin biyotransformasyonunu uyarabilir veya inhibe edebilir ve sonuçta ikinci ilacın etkinliği sırası ile azalabilir veya artabilir.

a) Enzim indüksiyonu yapan bileşikler, bu enzimler tarafından yıkılan ilaçların biyotransformasyonunu hızlandırır. Barbitüratlar, glutetimid, meprobamat, klorpromazin, griseofulvin, rifampin, spironolakton gibi çeşitli ilaçların, kronik alkol kullanımının veya sigara içmenin insanlarda enzim indüksiyonu yaptığı belirlenmiştir. Bu bileşikler genellikle safra ile ilaç atılmasını artırır. Daha önce de belirtildiği gibi, indüksiyon oranı oldukça geniş bireysel değişkenlik gösterir.

İlaçların metabolitleri genellikle inaktiftir veya aktiviteleri çok zayıftır. Bu nedenle, enzim indüksiyonu yapan ilaçlar kendilerinin veya diğer ilaçların etkinliğini azaltır. Metabolitlerin aktif olduğu durumlarda, indüksiyon sonucu ilacın etkinliği artacak, toksik olduğu durumlarda ise, indüksiyon toksisitenin artmasına neden olacaktır. Örneğin parasetamol, furosemid veya izoniazidin yüksek dozları ile gözlenen hepatotoksisite, daha önceden indükleyici ajana maruz kalmış kişilerde daha belirgindir.

Oral antikaogulan kullanmakta olan hastalarda hipnotik kullanmak gerektiğinde, benzodiazepin grubu ilaçlar tercih edilmelidir. Diğer tüm hipnotikler enzim indüksiyonu yaptığıın-

a) İdrar PH'sındaki değişmeler: Pasif bir süreç olan tübüler reabsorpsiyon oranı, ilacın lipidlerde çözünürlük ve iyonizasyon dereceleri tarafından belirlenir. İdrar PH'sındaki değişmeler ilacın iyonizasyon derecesini etkileyerek reabsorbe olan oranı değiştirebilir. Zayıf organik bazların renal klerensi idrar asitleştiğinde, zayıf organik asitlerin klerensi ise idrar alkaliye kaydıında artacaktır. Örneğin kinidin ve amfetaminler gibi önemli kısmı idrarda değişmeden atılan ilaçların vücutta kalış süreleri, dolayısı ile etki süreleri idrar alkalileştirildiğinde uzar. Amonyum klorür, askorbik asid gibi idrarı asitleştiren ilaçlar verildiğinde ise, elimiasyonları hızlanır. Diğer taraftan; salisilatlar, barbitüratlar gibi asidik ilaçlarla zehirlenmelerde hastaya bikarbonat verilerek, zorlu alkali diürez suretiyle ilacın vücuttan uzaklaştırılması hızlandırılmaktadır.

b) Aktif tübüler salgılanma için yarışma: metabolik inhibitörler veya aktif transport sistemi için yarışan diğer bileşikler, bu olayı yavaşlatabilir. Asidik ilaçlar veya ilaç metabolitleri aynı sistem tarafından taşındıklarından, birbirleri ile yarışabilir ve biri diğerinin atılmasını azaltarak, vücutta birikmesine, sonuçta etkisinin şiddetlenmesine veya süresinin uzamasına neden olabilir. Para-amino hipurat, salisilatlar, sulfonamidler, tiyazid grubu diüretikler, fenilbutazon, sulfonpirazon, probenesid, penisilinler, metotreksat bu ilaçlar arasında sayılabilir.

### **Farmakodinamik Etkileşmeler:**

Bu grup etkileşmeler de, sinerjizma ve antagonizma olmak üzere iki grupta toplanabilir.

**1. Sinerjizma:** Bir ilacın etkisinin diğerk bir ilaçla birlikte kullanıldığında artması halidir. Bu da iki şekilde meydana gelebilir.

**a) Sumasyon (Aditif etki):** Aynı etkiyi oluşturan iki ilaç birarada verildiğinde görülen etki, her bir ilacın aynı dozda tek başına oluşturduğu etkilerin cebirsel toplamına eşitse, sumasyon şeklinde bir etkileşmeden söz edilir. İki ilaç eşit etkin dozda birarada verildiğinde gözlenen etki, her birinin tek başına iki katı dozda verilmesi ile elde edilen etkiye eşdeğerdir.

İlaçla tedavide aditif etkileşmeden yararlanılmaktadır. Aynı farmakolojik etkiye sahip ilaçlar uygun dozlarda bir arada kullanıldıklarında, farmakolojik etkileri birbirine eklenerek artmakta, ancak bu ilaçların yan etkilerinin farklı olduğu hallerde yan etki olasılığı azalmaktadır.

Diğerk taraftan, bu şekilde etkileşen aynı veya farklı farmakolojik gruptan iki ilacın birarada kullanılması halinde, toksik etkilerde artma görülebilir. Örneğin alkol alınması, herhangi bir santral sinir sistemi (SSS) depresanı ilaç (barbitüratlar, trankilizanlar, antihistaminikler gibi) kullanan kişilerde, SSS depresyonunda artma oluşturur. Aminoglikozid grubu antibiyotik kullamakta olan kişilerde de, tübokürarin gibi nöromüsküler blok yapan ilaçların etkisi şiddetlenir ve kas felcinde artma görülür.

**b) Potansiyalizasyon (Supraaditif etkileşme):** İki ilaç birarada verildiklerinde, oluşturdukları etki bireysel etkilerinin sumasyonundan beklenenden fazla ise potansiyalizasyon şeklinde bir etkileşmeden söz edilir. Bazı hallerde ise, kendisi belli bir etkiyi göstermeyen bir ilaç diğerk bir ilaçla birlikte verildiğinde ona ait bir etkiyi artırabilir.

Potansiyalizasyon genellikle farmakokinetik bir etkileşme sonucu meydana gelmektedir. Brinci ilaç ikincisinin absorpsiyonunu arttırarak veya dağılım, eliminasyon veya reseptöre bağlanmasını değiştirerek etkisini arttırır. Örneğin, kokainin noradrenalinin etkisini, MAO inhibitörlerinin efedrin ve benzeri sempatomimetiklerin etkisini potansiyalize etmesinde olduğu gibi. Azotiyopurin veya 6-merkaptopurin toksisitesinin allopurinol tarafından şiddetlendirilmesi de, burada örnek olarak verilebilir.

**2. Antagonizma:** Bir ilacın (agonist) etkisinin diğer bir ilaç (antagonist) tarafından azaltılması veya tamamen ortadan kaldırılması olayıdır. Agonist madde bazen endojen bir bileşik (noradrenalin, asetilkolin, histamin gibi) de olabilir. Başlıca üç şekilde meydana gelebilir:

**a) Fiziksel veya kimyasal antagonizma:** Antagonist, agonist madde ile fiziksel veya kimyasal olarak etkileşir. Kolestiraminin mide-bağırsak kanalında çeşitli ilaçları yüzeyine adsorbe etmesi veya tetrasiklinlerin iki veya üç değerli metal iyonları ile şelat oluşturmaları ile absorpsiyonlarının azalması, burada örnek olarak verilebilir. Asidik bir mukopolisakarid olan heparinin etkisi, bazik karakterde bir bileşik olan protamin sülfat tarafından kimyasal etkileşme sonucu engellenir. Çeşitli zehirlenmelerde antidot olarak kullanılan bileşikleri de (BAL, kalsiyum disodyum, EDTA, aktif kömür gibi) bu arada sayabiliriz.

**b) Fiziyojik antagonizma (Bağımsız antagonizma):** Bir ilacın etkisinin, farklı bir reseptör veya mekanizma aracılığı ile etki yapan diğer bir ilaç tarafından azaltılması veya engellen-

mesidir. Örneğin, çeşitli semptomimetiklerin oluşturduğu vazokonstriksiyonun nitritler tarafından antagonize edilmesi veya SSS depresanlarının oluşturduğu solunum depresyonunun analeptik ilaçlar (niketamid, kafein gibi) tarafından azaltılması gibi.

c) Farmakolojik antagonizma: Burada hem agonist, hem de antagonist aynı reseptörü etkilemektedir. Agonist reseptöre etkileştiğinde etki oluşturduğu halde; antagonist reseptöre bağlanır; kendisi bir etki oluşturmadığı gibi agonistin de reseptöre bağlanmasını ve etki oluşturmasını engeller. Bunun en tipik örnekleri arasında antihistaminikler (histamin antagonisti), atropin (muskarinik reseptörlerde asetilkolin antagonisti), d-tübokürarin (nöromusküler kavşakta asetilkolin antagonisti), propranolol ve benzeri beta blokörler (beta-adrenerjik reseptörlerde adrenalin antagonisti) sayılabilir. Görüldüğü gibi, ilaçlar bazen endojen bileşiklerin de etkisini engelleyebilir. Bu tip farmakolojik antagonizmada, agonist ile antagonist arasında reseptöre bağlanmak için bir yarış söz konusudur. Bu nedenle, buna "Kompetitif Farmakolojik Antagonizma" adı verilir. Reseptör yöresinde agonist ile antagonistten hangisi daha yüksek konsantrasyonda ise, onun etkisi daha belirgindir. Agonist miktarı yeterince artırılırsa, antagonist verilmeden önceki kadar şiddetli etki elde edilebilir.

Bir de "Nonkompetitif Farmakolojik Antagonizma" vardır. Burada antagonist reseptöre geri dönüşümsüz biçimde bağlanır (fenoksibenzaminin alfa-adrenerjik reseptörlere bağlanması gibi). Bu durumda, agonist konsantrasyonu arttırılmak suretiyle bir miktar etki oluşturmak olasıdır; fakat etki şiddeti (maksimum etki), ortamdaki antagonist miktarı ile

orantılı biçimde azalmıştır. Asetilkolinesteraz enziminin organik fosforlu insektisitler tarafından inhibisyonu, buna örnek olarak verilebilir.

Sonuç olarak ilaçlar arasında çok çeşitli etkileşmelerin meydana gelebileceğini ve herhangi iki ilaç için birden fazla tipte etkileşmenin söz konusu olabileceğini söyleyebiliriz. İlaç-ilaç etkileşmelerinin sonuçları bazen hasta açısından çok zararlı olabileceğinden, birden fazla ilacın birarada kullanılması durumunda, bu olasılıkların gözönünde tutulması yararlı olacaktır.

Burada örnek olarak, antibiyotik-antibiyotuk olumsuz etkileşmelerine kısaca değineceğim

### **Antibiyotik - Antibiyotik Olumsuz Etkileşimleri**

Antibiyotikler etki güçlerini arttırmak veya etki spektrumlarını genişletmek amacı ile bazen kombine halde kullanılmaktadırlar. Uygun bir kombinasyon seçimi için, bu ilaçlar arasındaki olası etkileşmelerin ve bunların tipinin iyi belirlenmiş olması gerekir. Olası etkileşmelerin hem mikroorganizma, hem de hasta yönünden önemi vardır. Farklı sınıftan antimikrobial ilaçların mikroorganizma üzerindeki etkileri birbirinden farklı olduğu için, biri diğerinin etkisini arttırabilir veya azaltabilir. İlaveten, infeksiyon tedavisi için rasyonel şekilde kullanılan ilaç kombinasyonlarının aditif veya supraaditif toksik etkileri olabilir.

Tüm bu olasılıkları göz önüne alarak antibakteriyel ilaçlar arasındaki olumsuz etkileşmeleri üç grupta toplayabiliriz:

1. Antibakteriyel etki yönünden aldırmazlık veya antagonezma şeklinde etkileşme
2. Kimyasal etkileşme
3. Yan etki veya toksik etki insidansında artma

Bu derlemede antibakteriyel ilaçlar arasındaki bu çeşit olumsuz etkileşmeler, örnekleri ile incelenecektir.

### **1. Antibakteriyel İlaçlar Arasında Aldırmazlık veya Antagonizma Tipinde Etkileşmeler**

**Aldırmazlık:** Güçlü bir antimikrobik ilaca daha az güçlü bir diğzerinin ilavesi, ilkinin antimikrobiyal etki gücünde belirgin bir değışme yapmayabilir. Buna göre aldırmazlık durumunda kombinasyonun antibakteriyel etkinliğı, komponentlerden en güçlüsünün etki gücüne aşığı yukarı eşittir. Bu tip etkileşme gösteren iki ilacın birlikte kullanımını belli bir bakteriye karşı etki gücünde artma yapmaz; fakat etki spektrumunun genişlemesini sağlayabilir. Mamafih, böyle bir uygulama tedavinin maliyeti yanında, toksik reaksiyon indisansını da artıracaktır.

**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 diğzerinin antibakteriyel etkisini antagonezma eder; fakat kendi etkisi değışmez. Tetrasiklinlerin peni-



sillinlerin etkisini antagonize etmesinde olduğu gibi. Ancak, nadiren iki antibakteriyel ilaç karşılıklı olarak birbirlerinin etkisini antagonize edebilirler. Örneğin, fusidik asit ve bazı penisillinlerin bazı stafilokoklara karşı birbirlerinin etkisini antagonize etmelerinde olduğu gibi.

Ancak belirtmek gerekir ki, antibakteriyel ilaçlar arasındaki etkileşmeler kesin olmayıp daha çok 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 olacağını belirleyen başlıca faktörlerdir. Kombinasyona giren ilaçlar ortamda zayıf bir antibakteriyel etki oluşturacak kadar düşük konsantrasyonda bulduklarında, antagonizma en belirgin düzeydedir. Bu ilaçların konsantrasyonu arttırıldığında, antagonizma zayıflar veya kaybolabilir. İnfeksiyon hastalıklarının tedavisi sırasında yüksek dozda kullanıldıklarında ise, kombinasyonun etkileşimi aldırılmazlık şekline dönüşebilir; ilaveten, aynı antibakteriyel ilaç kombinasyonu bazı bakteri türlerine karşı sinerjistik etki gösterirken, diğerlerine karşı antagonist etki gösterilebilir; hatta aynı bakterinin farklı suşları kombinasyondan farklı şekilde etkilenebilir.

Kombinasyonlar için *in vivo* ve *in vitro* olarak saptanan etkileşme tiplerinin de, her zaman birbirine uymadığının hatırlanması gerekir.

Antibakteriyel ilaçlar arasındaki etkileşmeler genellikle kesin olmadığı ve çeşitli faktörler tarafından etkilendiği halde, bunlar için bazı genel kurallar bulunmaktadır. Bu kurallar sa-

dece antagonizma yönünden ele alınacaktır. Jawetz ve Gunnison, daha sonra da Rahal antibakteriyel ilaçları bakterisid ve bakteriyostatik olarak iki grup altında toplamışlardır (Tablo 1 ve 2). Her iki halde de, bu iki gruptaki ilaçlar arasında antagonizma olduğu ileri sürülmüştür, zira bakteriyostatik ilaçlar, bakterisid ilaçların etkin olabilmesi için gerekli olan hücre çoğalmasını inhibe etmektedirler.

**Tablo: 1. Sık Kullanılan Antimikrobia İlaçların Jawets ve Gunnison'a göre Sınıflandırılması.**

I. Grup (Bakterisid)

Penisilin  
Streptomisin  
Basitrasin  
Neomisin  
Polimiksin B

II. Grup (Bakteriostatik)

Tetrasiklin  
Oksitetrasiklin  
Klortetrasiklin  
Eritromisin  
Sulfonamidler

---

Kaynak: Kayaalp, S. O., *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Cilt 1, 3. baskı, Ankara (1984) içinde, s. 661 ve 744.

Tablo: 2. Antimikrobia İlaçların Rahal'a göre Sınıflandırılması.

<u>I. Grup (Bakterisid)</u>	<u>II. Grup (Bakteriostatik)</u>
Penisilinler	Tetrasiklinler
Sefalosporinler	Klindamisin
Aminoglikozidler	Kloramfenikol
Vankomisin	Eritromisin

Kaynak: Goodman Gilman A., Goodman, L. S., Rall, T. W., Murad, F. (eds.), *The Farmacological Basis of Therapeutics*, 3. baskı, Macmillan Publishing Co., New York (1985) içinde, s.1185.

Manten ve Wisse ise, esas olarak öncekilere uyan daha etraflı bir şema vermişlerdir (Tablo 3). Burada, I. gruba giren ilaçların bakterisid etki gösterebilmeleri için, bakterilerin çoğalma döneminde bulunmaları gerekmemektedir; bu nedenle de bakteriyostatikler tarafından inhibe edilmezler. II. gruptan bir ilaçla III. gruptan bir ilaç kombine edilirse, bakteriyostatik ilacın etkisi egemendir ve II. gruptaki ilacın etkisi antagonize edilir; zira bakterisid ilacın etki gösterebilmesi için, hızlı bir hücre çoğalması ve protein sentezi gereklidir ve bakteriyostatik ilaç, bu olayları inhibe etmektedir. IV. grptaki bakteriyostatik ilaçlar ise, ancak birkaç saatlik bir gecikmeden sonra bakteriyostazis yaptıkları için ve bu süre bakterisid ilacın etkisini gösterebilmesine yeterli olduğundan, bakterisid ilaçlarla aralarında antagonizma görülmez.

Tablo: 3. Antibakteryel İlaçlar Arasındaki Etkileşmeleri Değerlendirmek Üzere Manten ve Wisse tarafından Yapılan Sınıflama

I. Grup <u>(Genel Etkili Bakterisid)</u>	II. Grup <u>(Özel Etkili Bakteriostatik)</u>
Streptomisin	Penisilin
Neomisin	Novobiosin
Kanamisin	Ristosetin
Polimiksinler	Vankomisin
Kolistin	
Nitrofuranlar	
Basitrasin	
III. Grup <u>(Çabuk Etkili Bakteriostatik İlaç)</u>	IV. Grup <u>(Geç Etkili Bakteriostatik İlaç)</u>
Tetrasiklinler	Sulfonamidler
Kloramfenikol	Sikloserin
Eritromisin Grubu	

Kaynak: Kayaalp, S. O., *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Cilt 1, 3. baskı, Ankara (1984) içinde, s. 661 ve 744.

Büyük olasılıkla, hastanın kendi koruyucu mekanizmalarının yeterli olduğu birçok infeksiyonda, antibiyotikler arasındaki bu antagonizma önemli değildir. Ancak, nötropenili hastalarda olduğu gibi, hastanın kendi immün sisteminin zayıflamış olduğu hallerde, ya da endokardit ve menenjit gibi

bazı infeksiyonlarda, bakterisid etki daha çok önem kazanmaktadır ve antagonizma oluşması istenmez. Örneğin, insanlardaki klinik gözlemlere göre, nütropenik hastalarda Gram negatif infeksiyonların önlenmesinde hızlı bakterisid etki gösteren antibiyotik kombinasyonları, daha yavaş bakterisid etki gösteren veya sadece bakteriyostatik etkisi olan ilaçlara göre daha etkin bulunmuşlardır.

Klinikte veya deneysel olarak antagonistik etkileşme gösterdiği saptanan bazı tipik kombinasyonlar Tablo 4'de özetlenmiştir. Bunların bazılarında söz edilecektir.

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

<u>Kombinasyona Girenler</u>		<u>Mikroorganizma Türü</u>
<u>İki Bakterisid İlaç</u>		
Sefamandol	Piperasillin Mezlosillin	Serratia, Enterobakter ve İndol (+) Proteus
Sefalotin	Piperasillin	Serratia ve İndol (+) Proteus
Sefoksitin	Karbenisillin, Piperasillin, Mezlosillin, Azlosillin, Sefalotin, Sefamandol, Sefotaksim, Aztreonam, Maksolaktam.	Enterobakter, Serratia, Sitrobakter, Aeromonas, İndol (+) Proteus, Pseudomonas.
Sefaloridin	Karbenisillin	Pseudomonas aeruginosa

### İki Bakteriyostatik İlaç

Eritromisin + Linkomisin	Az sayıda Gram (+) ve
Eritromisin + Kloramfenikol	Gram (-) bakterilere
Linkomisin + Kloramfenikol	karşı.

### Bir Bakterisid ve Bir Bakteriyostatik İlaç

Penisilin + Tetrasiklin	Pnömonoklara karşı
Penisillin + Kloramfenikol	Streptokok ve
	Pnömonoklara karşı
Streptomisin + Kloramfenikol	Klebsiella ve
Streptomisin + Tetrasiklin	Streptokoklara karşı.
Gentamisin + Kloramfenikol	Proteus mirabilis

Aralarında antagonistik etkileşme olan tipik bakterisid-bakteriyostatik ilaç kombinasyonları, penisillinlerle tetrasiklinler ya da kloramfenikol arasındaki kombinasyondur. Pnömonoksik menenjitte sadece penisillinle tedavi, penisillin-klortetrasiklin kombinasyonuna göre daha etkin bulunmuştur. Bakteriyel menenjitte ise, tek başına ampicillin, ampicillin + kloramfenikol + streptomisin kombinasyonuna göre daha başarılı bir tedavi sağlamaktadır. Penisillinlerle bakteriyostatikler arasındaki bu olumsuz etkileşme şöyle açıklanmaktadır: Penisillinlere duyarlı bazı bakterilerde otolizin denen litik enzimler vardır ve beta-laktam antibiyotikler, doğal otolizin inhibitörlerini bloke ederek bu enzimlerin etkinliğini arttırlar ve bakterinin lizise uğramasını kolaylaştırırlar. Bakteriyostatik ilaçlar, bu otolitik enzimlerin sentezini bozarak penisillinler a-

racılığı ile hücrenin lizise uğratılmasını engellerler. İlâveten, hücre duvarı sentezi penisillinler tarafından engellendiği için, duvarsız kalan çıplak bakterilerin bu bakteriyostatik ilaçlar tarafından ribozomal protein sentezinin inhibisyonu sureti ile büyüyüp parçalanamamaları da, antagonizmada rol oynayabilir.

Penisillin ve eritromisin de, bazı infeksiyonların tedavisinde, aralarındaki sinerjizmadan yararlanılmak üzere birlikte kullanıldıkları halde, bu kombinasyon bazen antagonistik etkileşme gösterebilir. Eritromisin düşük dozlarda bakteriyostatik etkidir; esansiyel protein ve enzimlerin sentezini seçici biçimde inhibe ederek sitoplazma oluşumunu inhibe eder. Bu da penisillinin hücreyi lizise uğratici etkisine duyarlığın azalmasına yol açar. Antagonizma, özellikle iki ilacın da konsantrasyonu düşük olduğunda görülür. Yüksek dozlarda eritromisin bakterisid etkide olduğundan, aralarında sinerjizma vardır.

Eritromisin, kloramfenikol ile linkomisin ve klindamisin ikili kombinasyonlar halinde kullanıldıklarında, genelde antagonistik bir etkileşme görülmektedir. Bu antibiyotiklerin hepsi bakteri ribozomunun 50 S alt birimine bağlanmaktadır ve böylece ribozomlardaki protein sentezi ile girişim yaparlar. Ribozomun 50 S alt birimi ile sadece tek bir molekül birleşebildiğinden, birden fazla antibiyotiğin bulunması bağlanma yeri için yarışmaya neden olur. Eritromisinin 50 S alt birimine afinitesi linkozamitlerden fazla olduğu için onların etkisini, ilacı bağlanma yerinden uzaklaştırarak veya bağlanmasını önleyerek bloke edebilir. Öte yandan, bazı bakteriler ise, linkozamidlere rezistandırlar ve ilacın bu alt birimine bağlanması protein sentezini bozamaz; fakat eritromisin veya

kloramfenikolden biri linkozamidlerle beraber verilirse, bunların bağlanmaları gereken noktayı linkozamid kapatmış olduğundan, bakteriyostatik etki gösteremezler.

Beta-laktam antibiyotikler, spektrum genişlemesi ve sinerjistik etki gibi üstünlükler sağladıkları için kombine halde kullanılmaktadırlar. Ancak, bazı kombinasyonların bazı bakteri türlerine karşı antagonistik etki gösterdikleri saptanmıştır.

Antagonizmayı açıklamak üzere iki mekanizma ileri sürülmektedir: a) Penisilin bağlayıcı protein (PBP)'lerin inhibisyonu; b) beta-laktamazın, beta-laktam antibiyotiklerden biri tarafından indüksiyon sonucu ikinci antibiyotiğin etki yerine ulaşmasının engellenmesi. PBP'e bağlanma düzeyinde yarışma olduğunu gösterir *in vitro* delil olmadığı gibi, böyle bir olasılık da zayıftır. Zira, her iki ilacın aynı PBP'e afiniteleri farklı da olsa, total bağlanma yüksek afiniteli antibiyotiğin bağlanmasından fazla olacaktır. Demek ki, antagonizma esas olarak beta-laktamazın indüksiyonundan kaynaklanmaktadır. Sefoksitin, sefamandol ve sefalotin ile diğer beta-laktamlar arasındaki antagonizmanın bu mekanizmadan kaynaklandığı belirlenmiştir. Karbenisilin, sefotaksim, seftazidin, seftizoksın ve maksolaktam gibi sefalosporinazlar tarafından hidrolize dirençli olduğu bilinen antibiyotiklerin etkisinin sefoksitin tarafından antagonize edilme şekli için, diğer bir olasılık daha vardır. Bu ilaçların da enzime afiniteleri fazladır ve etkilerinin antagonize edilmesi, antibiyotiğin geçici olarak beta-laktamaz ile bir kompleks oluşturması ve böylece periplazmik aralıkta hepsedilerek hedefi olan PBP'lere ulaşmasının engellenmesi ile açıklanmaktadır. Mamafih, rutin yöntemlerle saptanamayacak kadar düşük düzeyde bir hidroliz de antagonizmaya katkıda bulunabilir.



Beta-laktam antibiyotikler arasında antagonizma, özellikle granülositopenisi olan veya immünosupresyonlu hastalardaki bazı infeksiyonlara karşı kullanılmaları sırasında görülmektedir. Bu tip etkileşmeye en fazla neden olan ilaçlar, sefoksitin ve sefamandoldür.

**Tablo: 5. Aralarında Aldırmazlık Tipinde Etkileşme Bulunan Aminoglikozid + Beta-laktam Antibiyotik Kombinasyonları ve Bunlara Dirençli Olan Bakteriler**

Penisillin	+	Streptomisin Kanamisin	Streptococcus faecali
Penisillin	+	Neomisin Amikasin Gentamisin	Enterokoklar
Penisillin Ampisillin	+	Tobramisin Metilmisin Sisomisin	S. Faecium
Penisillin	+	Gentamisin	S. Faecalis

Aldırmazlık tipindeki etkileşme için en tipik örnek beta-laktam antibiyotiklerle aminoglikozitlerin kombinasyonudur ve birçok bakteri türünün bazı suşları bu kombinasyonun aminoglikozit komponentine dirençlidir. Örneğin, Streptokokkus faecalis streptomisine karşı dirençlidir ve bu durum, ya ribozomal dirence neden olan kromozomal mutasyondan ileri gelmektedir, ya da streptomisini inaktive eden plazmid aracılı adeniltransferaz varlığından kaynaklanmaktadır. Kanamisin, neomisin ve amikaseine karşı direncin nedeni ise enterokoklar-

da bulunan plazmid aracılığı ile oluşan 3' fosfotransferazdır ve aminoglikozid penisillinle kombine edildiğinde sinerjizma görülmesini engeller. Gentamisine olan direnç ise, plazmid aracılığı ile oluşan 2" fosfotransferazdan kaynaklanmaktadır. S. faecalisin belli bir suşunda ise, gentamisine karşı permeabilite engeli vardır ve bu nedenle penisillin + gentamisin kombinasyonuna dirençlidir.

## 2. Antibakteriyel İlaçlar Arasındaki Kimyasal Etkileşme (Geçimsizlik)

Antibakteriyel ilaçlar arasındaki geçimsizlik için iyi bir örnek gentamisin gibi aminoglikozit antibiyotiklerle penisillinler arasındaki etkileşmedir. Bu antibiyotikler çeşitli avantajlar sağladıkları için sıklıkla birarada kullanılırlar; ancak uygun ortamda yeterince uzun süre bir arada kalırlarsa, aralarındaki kimyasal etkileşme sonucu inaktivasyon görülebilir. Burada penisillinin beta-laktam halkası ile aminoglikozidin amino grupları arasında bir etkileşme söz konusudur. İlk olarak, karbenisillin ile gentamisin arasında bir etkileşme olduğunun bildirilmesini takiben, diğer penisillinlerin de aminoglikozidlerle benzeri şekilde konjuge olduğu ve molekülün antibakteriyel etkisini engellediği gösterilmiştir. İnaktivasyon hızı, iki ilacın rölatif konsantrasyonları, içinde buldukları sıvının özelliği ve temperaturü ile ilgilidir. 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 teşkili suretiyle etkinliklerinde belirgin bir kayıp olmadan önce antibakteriyel etkilerini göstermektedirler

ve özellikle *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarında tikarsillin ve karbenisillinle aminoglikozid antibiyotikler arasında sinerjizma vardır. Öte yandan, ileri böbrek yetmezliği olan hastalarda aminoglikozidin eliminasyonu çok yavaşlayacağından, kan düzeyi yükselebilir ve vücut sıvılarında da kompleks oluşması görülebilir. Nitekim, böyle hastalarda karbenisillin ve tikarsillinin gentamisin yarı ömründe kısaltmaya neden oldukları bildirilmiştir. Amikasin, inaktivasyona gentamisin, kanamisin, sisomisin ve tobramisinden daha dirençli olduğu için bu hastalarda tercih edilmesi uygun olur. Netilmisin amikasinden daha az dayanıklıdır ve arada yer alır. Piperasillinin ise, böbrek yetmezliği olanlarda gentamisin düzeylerini karbenisilline göre daha az etkilediği bildirilmiştir.

**Tablo: 6. Aralarında Kimyasal Etkileşme (Geçimsizlik) Bulunan Antibiyotik Kombinasyonları**

Aminoglikozid antibiyotikler + Penisillinler, Sefalosporinler, Amfoterisin B.

---

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

### 3. Yan Etki veya Toksik Etkilerde Artma

Bazı hallerde antibakteriyel ilaçlar kombine edildiklerinde, benzer toksik etkileri birbirine eklenerek şiddetlenebilir. Örneğin, aminoglikozitlerin önemli yan etkilerinden biri de, nefrotoksisite oluşturmalarıdır. Bu, özellikle neomisin ve

kanamisin, daha az olarak da gentamisin için söz konusudur. Diğer nefrotoksik antibiyotikler olan polimiksinler, amfoterisin B, vankomisin ve sefalosporinlerin aminoglikozidlerin nefrotoksisitesini arttırabileceği bildirilmiştir. Sefalosporinlerden sefaloridin'in nefrotoksisitesi fazladır ve dozla orantılı olarak artmaktadır. Sefalotin de, daha az olmakla beraber, nefrotoksik etki gösterir ve gentamisinle kombinasyonunun insanda böbrek fonksiyonunu bozduğu ve serum kreatinin düzeylerinde belirgin artmaya neden olduğu gözlenmiştir. Mamafih, mutad dozlarda bu fazla sık görülen bir durum değildir. Muhtemelen yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonu zayıfladığı için ilaç düzeyleri artmakta, bu da toksisite olasılığını artırmaktadır. Bir de tedavi on günden fazla sürerse toksisite olasılığı artar.

**Tablo: 7. Toksik Etki İnsidansında Artmaya Neden Olan Antibiyotik Kombinasyonları**

Aminoglikozid Antib.	Sefalosporinler	Nefrotoksik etki (özellikle sefalotin)
	Polipeptid Antib.	Nöromüsküler blokajda artma
	Vankomisin	Nefrotoksik etki + ototoksisite
Siklosporin	Amfoterisin B	Nefrotoksik etki
Kolistimetat	Sefalosporinler	Nefrotoksik etki (özellikle sefalotin)

Polipeptid antibiyotiklerden kolistimetatın nefrotoksik etkisi de sefalotin tarafından artırılmaktadır.

Sıçanlarda yapılan bazı çalışmaların sonuçlarına göre, bazı sefalosporinlerin aminoglikozitlerin nefrotoksitesini azalttığı da bildirilmiştir. Mamafih, burada kullanılan sefalotin dozu klinikte kullanılanın çok üzerinde olduğu için, insanda böyle bir durumun söz konusu olmadığı söylenebilir.

Evet; ben burada bitiriyorum. Dinlediğiniz için çok teşekkür ederim.