

## ANTİBİYOTİK-ANTİBİYOTİK ETKİLEŞİMLERİ

Muzaffer FİNCANCI

Birden fazla antibiyotiğin aynı anda kullanılması ile daha geniş bir spektrum elde edilmesi olasılığının hekimleri cezbetmesi sonucu, sık sık, endikasyon bulunmayan durumlarda bile, kombinasyon tedavilerine başvurulmaktadır. Sinerji ya da en azından additif etki sağlamaya yönelik bu "iyi niyetli" girişimler her zaman beklenen sonucu vermemektedir.

Antagonizma sonucu, ortaya çıkan etki kombinasyonda kullanılan ilaçların teker teker etkilerinin toplamından daha düşük olabileceği gibi, antibiyotiklerin istenmeyen etkilerinin de artışla da karşılaşılabilmekte ve hastaya zarar verilebilmektedir (3).

Hangi antibiyotiklerin sinerjik, hangilerinin additif ya da antagonistik etki göstereceğini belirleyen genel ilkeler saptamak ne yazık ki pek mümkün değildir. Bakteriyostatik bir antibiyotik başka bir bakteriyostatik antibiyotikle birlikte kullanıldığında additif, bakterisid bir antibiyotikle birlikte kullanıldığında antagonistik etki görülebileceği, iki bakterisid antibiyotiğin birlikte kullanımının ise sinerjik olabileceği ileri sürülmüşse de, farklı sonuçlarla karşılaşılabilir (11). Örneğin, *Enterobacter*, *Serratia* ve *Pseudomonas* infeksiyonlarında bakterisid etkili bazı beta-laktam antibiyotikler birlikte kullanıldığında hem in-vitro hem de in-vivo antagonizma ortaya çıktığı gösterilmiştir (12). Bunun nedeni, antibiyotiklerden birinin bakterilerdeki kromozomal beta-laktamazları indüklemesi ya da dereprese etmesi sonucu diğerinin inaktive olmasıdır. Güçlü bir beta-laktamaz indükleyicisi olan imipenem, aztreonam, sefalosporinler ya da genişletilmiş spektrumlu penisilinler ile birlikte kullanıldığında, imipenemin indüklediği beta-laktamazlar bu antibiyotikleri inaktive eder ve antagonizma görülür. Ayrıca, birçok bakteriye karşı bakteriyostatik etkili olan kloramfenikol, eritromisin ve linkozamidler bakterideki hedef bölgesine bağlanmak için yarışarak birbirlerinin etkisini antagonize edebilirler ve böylece beklenen additif etki yerine antagonistik etki ile karşılaşılabilir (4).

Genel ilkeler öne sürmek pek mümkün olmadığına göre, iki antibiyotiğin birlikte kullanılması gereken durumlarda, daha önceki in-vitro ve in-vivo çalışmaların verileri göz önünde tutulmalıdır. Sinerjik etki konusunda oldukça çok sayıda çalışma olmasına rağmen, bugüne kadar sinerjistik antibiyotik kombinasyonlarının tek antibiyotik kullanımından daha etkili olduğu kanıtlanan klinik durumların sayısı sınırlıdır (5,9). Klinik uygulamada en çok aminoglikozidler ile hücre duvarına etkili antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler ve glikopeptidler) arasındaki sinerjik etkiden yararlanır (4). Enterokoksik endokardit kombinasyon tedavisinin en yaygın kullanıldığı hastalıklardan biridir. Penisilin enterokoklara bakterisid değil bakteriyostatik bir ajan gibi etki etmekte, enterokoksik endokardit tedavisinde tek başına kullanıldığında kabul edilemez düzeyde relaps oranları ile karşılaşmaktadır (6,7). Penisiline streptomisin ya da gentamisin gibi bir aminoglikozid eklendiğinde, penisilin bakterinin duvar yapısını bozmasına bağlı olarak aminoglikozidlerin hücre içine girişi artmakta, sonuçta hem in-vitro hem de in-vivo sinerji ortaya çıkmaktadır (3). Penisilin ile streptomisin kombinasyonu viridans streptokoklar için de sinerjistik olmasına rağmen bu bakteriler penisiline genellikle çok duyarlı oldukları için böyle bir kombinasyon kullanılmasına gerek yoktur. Aminoglikozidlerin nafsilin, oksasilin gibi semisentetik penisilinaza dirençli penisilinler, antipsödomonal penisilinler, sefalosporinler ve glikopeptid antibiyotikler ile yapılan kombinasyonlarından ortaya çıkan

sinerjistik etkidenden stafilokok, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Listeria* ve *Corynebacterium JK* infeksiyonlarında yararlanılabilir (4).

Lepper ve Dowling'in 1951 yılında pnömokoksik menenjit tedavisinde kullanılan penisilin-klortetrasiklin kombinasyonunun tek başına kullanılan penisiline göre çok daha yüksek ölüm oranına yol açtığını bildirmeleri üzerine (% 79'a karşı % 21) antibiyotikler arasındaki antagonist etkileşim çok çarpıcı bir şekilde ortaya çıkmıştır (11). Mathies ve arkadaşları 1967 yılında 140 bakteriyel menenjitli çocukta ölüm oranını ampisilin tek başına kullanıldığında % 4.3, ampisilin kloramfenikol ve streptomisin ile birlikte kullanıldığında ise % 10.5 bulmuşlardır (8). Bu klinik örnekler ve ardından yapılan in-vitro çalışmalarda penisilin ile kloramfenikol arasında antagonizma olduğunun gösterilmesi sonucu, ampisiline direnç olasılığı bulunan *Haemophilus influenzae* menenjiti tedavisi için önerilen ampisilin-kloramfenikol kombinasyonu tartışılır hale gelmiştir (9). İn-vitro çalışmalarda, kloramfenikol varlığında penisilin etkinliği azalmaktadır, fakat kloramfenikol *H.influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis*'e bakterisid etkili olduğu için, bu etkenlerin oluşturduğu menenjitlerde penisilin-kloramfenikol kombinasyonu ile in-vivo antagonizma görülmemektedir (9,10). Buna karşılık, kloramfenikol B grubu streptokoklar ve enterik bakterilere karşı bakterisid etkiye sahip olmadığı için, bu etkenlerin yol açtığı infeksiyonların tedavisinde penisilin ile birlikte kullanılması tedavi başarısızlıklarına neden olabilir (10). Kloramfenikol ile aminoglikozidler, sefalosporinler ve norfloksasin arasında da bilinmeyen mekanizmalara bağlı olarak in-vitro antagonizm görülebilir (1). Ayrıca, kloramfenikol hedef bölgesi için yarışarak linkomisin etkisini azaltır, rifampisin ya da rifabutin ile birlikte kullanıldığında ise bu antibiyotiklerin ilaç metabolizmasını hızlandırması sonucu kendi etkisi azalır (1). Tetrasiklinler ile aminoglikozidler ve penisilin arasında da bilinmeyen mekanizmalara bağlı in-vitro antagonizma vardır (1).

Bu farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler dışında bir de farmasötik etkileşimlere dikkat etmek gerekir. Vücut dışında olan bu etkileşimde, gentamisin ile karbenisilin ve tikarsilin gibi penisilinler, kloramfenikol ile eritromisin aynı infüzyon sıvısı içinde karıştırılırsa çökelti oluşur ve etkileri azalır (2).

Bazı antibiyotiklerin birlikte kullanımıyla istenmeyen etkilerde artış görülebilir. Aminoglikozidlerin sefalosporinler, polimiksinler, vankomisin ve karbenisilin ile kombine edilmesi sonucu nefrotoksisite artabilir, yine aminoglikozidlerin vankomisin birlikte kullanımı ototoksisite sıklığının artmasına yol açabilir (1). Gentamisin-polimiksin B kombinasyonu nöromusküler blok gelişme olasılığında artış nedeniyle önerilmemektedir (1). İzoniazid-rifampisin kombinasyonu ile hepatotoksisite riski artar (11).

Antibiyotikler arası etkileşimden yararlanarak tedavi için gereken antibiyotik dozlarının düşürülebileceği, dolayısıyla doza bağlı toksisitenin azaltılabileceği akla gelebilir. Ne yazık ki, bu konuda bugüne kadar çeşitli antibiyotik kombinasyonları ile yapılan klinik çalışmalar yeterli desteği sağlamamıştır (8).

#### KAYNAKLAR

- 1- Amsden GW: Tables of antimicrobial agent pharmacology, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s.551, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 2- Çağlayan BÇ, Sarıca Ö, Eroğlu L: *Antimikrobik Drog Etkileşimleri*, İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Yayını, İstanbul (1993).

- 3- Eliopoulos GM, Moellering RC Jr: Antimicrobial combinations, "Lorian V (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 4. baskı" kitabında s. 330, Williams&Wilkins, Baltimore (1996).
- 4- Gilbert DN: Aminoglicosides. "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s. 307, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 5- Moellering RC Jr: Use and abuse of antibiotic combinations, *R I Med J* 55: 341 (1972).
- 6- Moellering RC Jr: The enterococcus. A classic example of the impact of antimicrobial resistance on therapeutic options, *J Antimicrobiol Chemother* 28: 1 (1991).
- 7- Moellering RC: Emergence of Enterococcus as a significant pathogen, *Clin Infect Dis* 14:1173 (1992).
- 8- Moellering RC Jr: Principles of anti-infective therapy, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s. 223, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 9- Rahall JJ Jr: Antibiotic combinations: The clinical relevance of synergy and antagonism, *Medicine (Baltimore)* 57:179 (1978).
- 10- Rahall JJ Jr, Simberhoff MS: Bactericidal and bacteristatic action of chloamphenicol against meningial pathogens, *Antimicrob Agents Chemother* 10:127 (1977).
- 11- Sağduyu H: Antiinfektif droglar arası etkileşim. "Yalman A (ed): *Antibiyotik Kullanımı ve Antibiyotiklerin İstenmeyen Etkileri*" kitabında s.134, Logos, İstanbul (1993).
- 12- Sanders CC: Novel resistance selected by the new expanded spectrum cephalosporins: A concern, *J Infect Dis* 147:585 (1983).
- 13- Wilke AT, Çokça F: Makrolidler. "Wilke AT, Söyletir G, Doğanay M (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları*" kitabında s. 151, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (1996).