



Antibiyotik

kombinasyonları

Prof.Dr.Murat YILDIRIM

STUDIES ON ANTIBIOTIC SYNERGISM AND ANTAGONISM
SYNERGISM AMONG SEVEN ANTIBIOTICS AGAINST VARIOUS BACTERIA
IN VITRO¹

E. JAWETZ, J. B. GUNNISON, J. B. BRUFF, AND V. R. COLEMAN²

*Division of Microbiology, School of Medicine, University of California,
San Francisco, California*

Received for publication December 4, 1951

In an increasing number of microbial infections of man, treatment with single antibiotics fails to cure. Some of these infections, however, respond favorably to combined treatment with two antibiotic drugs. Certain pairs of these drugs have proved successful in a limited number of clinical situations. An outstanding example is the frequent cure of bacterial endocarditis due to enterococci by the simultaneous administration of penicillin and streptomycin, whereas neither of these drugs alone cures more than a small number of cases (Hunter, 1950; Robbins and Tompsett, 1951; Cates, Christie, and Garrod, 1951). The

ANTİBİYOTİK KOMBİNASYON NEDENLERİ

- Karma enfeksiyonların tedavisi
- *P. aeruginosa*'ya karşı sinerjistik etki
- Direnç gelişiminin önlemek
- Antibiyotiklerin toksisitesini azaltmak
- Enzimatik yıkımlanmayı önlemek

İn vitro etkileşme çalışma metotları

– Kullanılan metot'a

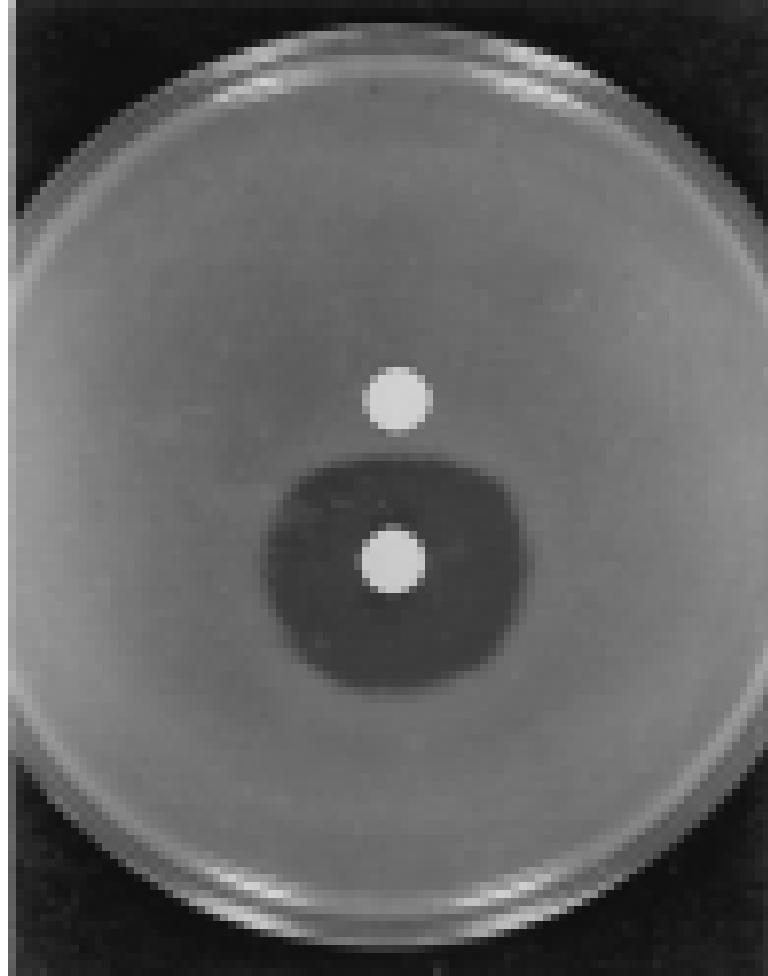
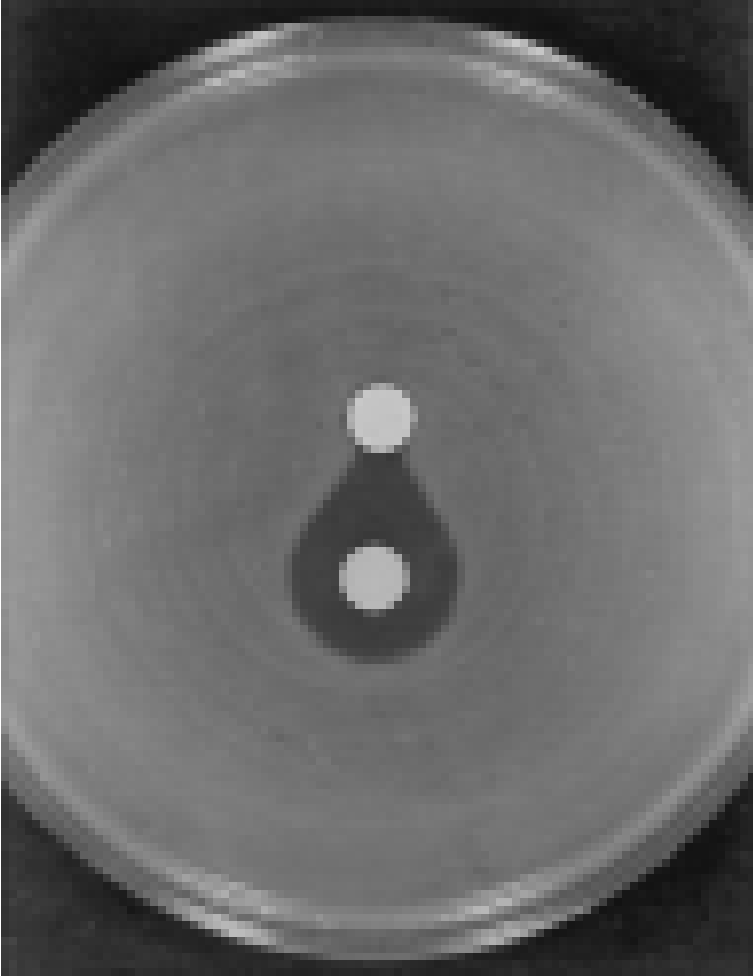
- Checkerboard
- Ölüm eğrisi
- Disk difüzyon
- Kağıt strip difüzyon

– Bakteri türüne

- (Gram – , +, aerob, anaerob)

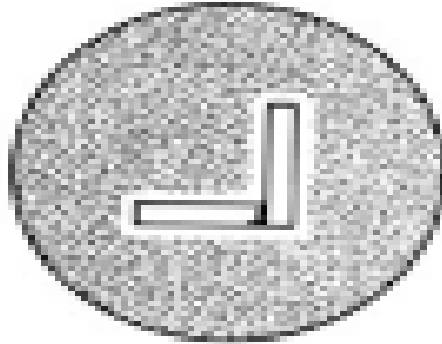
bağlı olarak değişim gösterir

Disk difüzyon metodu

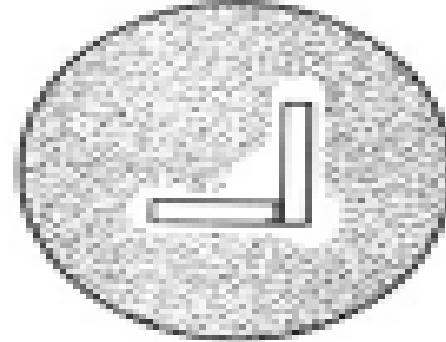


Kağıt strip diffüzyon tekniği kağıtlar sadece bir antibiyotik içerir

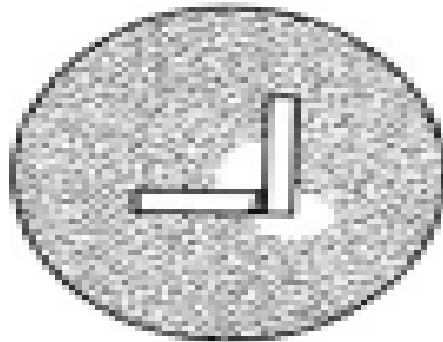
**A. ADDITIVE
(indifferent)**



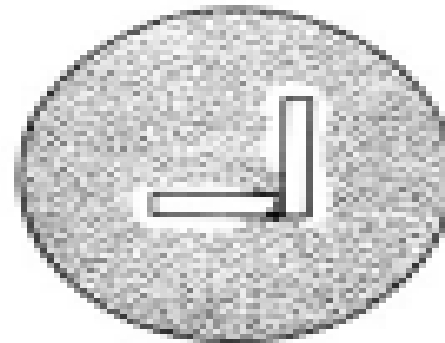
B. SYNERGISTIC



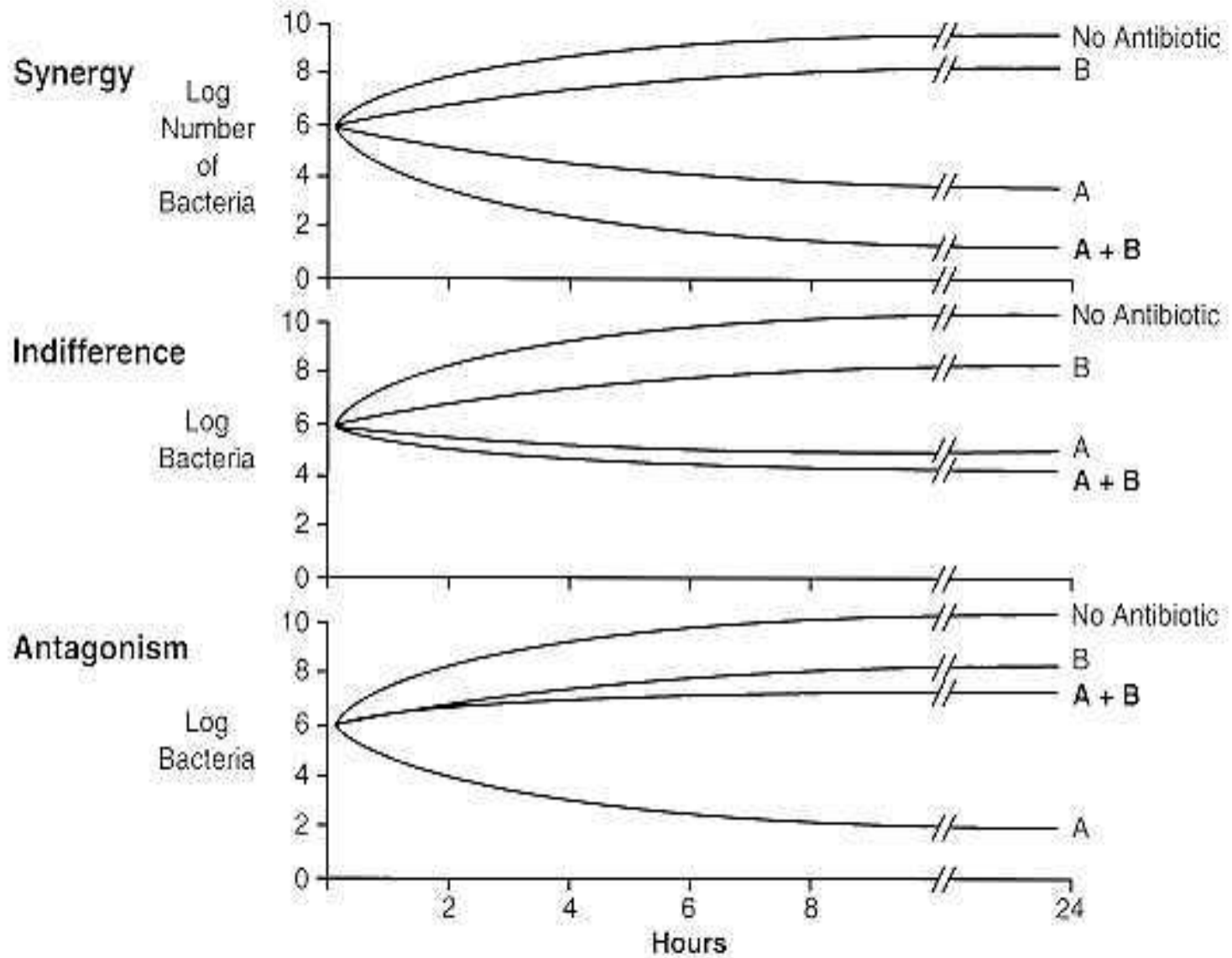
C. SYNERGISTIC



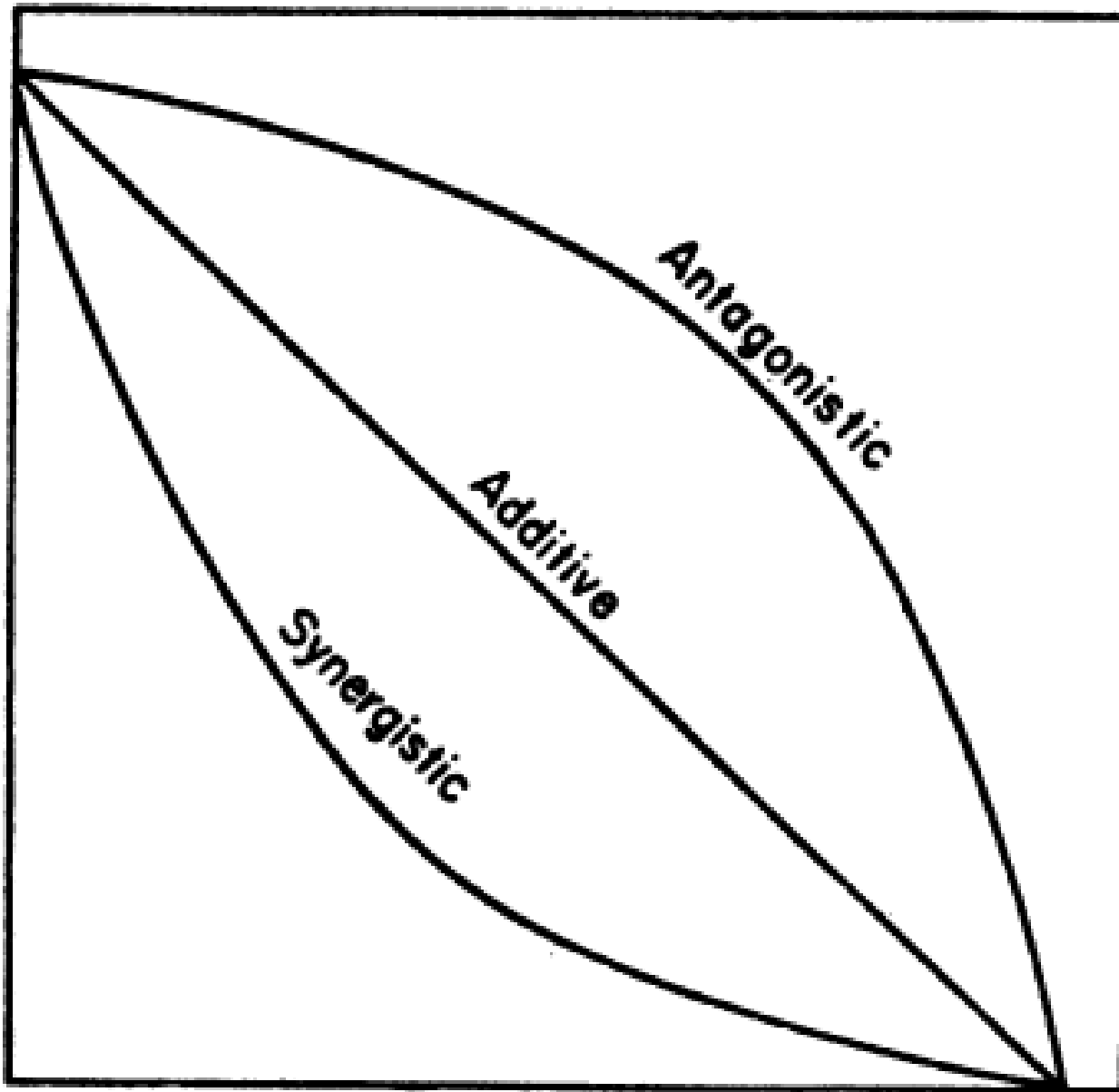
D. ANTAGONISTIC



Ölüm Eğrisi



DRUG B (mg/ml)



DRUG A (mg/ml)

KOMBİNASYON SONUÇLARI

SUMASYON (etki şekilleri aynı)

$$2 + 3 = 5$$

ADDİTİF (etki şekilleri farklı)

$$2 + 3 = 5$$

SİNERJİZMA

$$2 + 3 = 7 - 8$$

ALDIRMAZLIK

$$8 + 1 = 8$$

ANTAGONİZMA

$$5 + 8 = 6, 5, 4 \text{ gibi}$$

Genel bilinenler

**Bakteriostatikler + Bakteriostatikler
ADDİTİF**

**Bakterisit + Bakteriostatikler
ANTAGONİST olabilir**

**Bakterisit + Bakterisit
SİNERJİK olabilir**

Etki Şekilleri

- Bakteriostatikler
 - Tetrasiklinler
 - Sulfonamidler
 - Kloramfenikol
 - Eritromisin
 - Linkomisin
- Bakterisitler
 - Penisilinler
 - Sefalosporinler
 - Aminoglikozitler
 - Vankomisin
 - Florokinolonlar

BEŞERİ HEKİMLİKTE UYGULAMALAR

Hekimler enfeksiyonlarda antibiyotik seçiminde genelde ikilem içerisindeydirler.

Hekimler etkeni ve duyarlılık durumlarını bilmeden reçete yazmak veya ilaç kullanmak durumundadırlar. Bugüne değin yapılan çalışmalarda; enfeksiyon kökenli mortalite açısından monoterapi ve kombinasyon tedavisi arasında belirgin farklılık bulunamamıştır. Üstelik kombine antibiyotik kullanımı ile nefrotoksisitede artış gözlenmiştir.

Beşeri deneyimler kombine antibiyotik kullanımının avantajlı olduğu spesifik bir enfeksiyon bölgesi veya şiddetli hastalık durumu olmadığını göstermiştir.

Etken biliniyorsa, antibiyotik seçiminde duyarlılık sonuçları dikkate alınır.

Bu durumda da kombinasyonun avantaj olduğu spesifik bir patojen veya patojen grubu saptanamamıştır. (Gram – *P. aeruginosa*, *S. aureus*).

ANTAGONİZMA

- *in vitro* VERİ ÇOK
- KLİNİK ÇALIŞMA ÇOK ÇOK AZ
- Kompleks hastalık durumlarında klinikman önemli antagonizmaların tanımlanması mümkün değildir.
- Kontrollü koşullarda (*in vitro*) tanımlanan antagonizma tam bir savunma mekanizmasının varlığında (*in vivo* olarak) önemli olmayabilir.
- Nedeni ne olursa olsun klinikman önemli antagonizma yaygın değildir.

Kombinasyonun sakıncaları

- Antagonistik etki
 - *In vitro* çok rapor var (beşeri ve veteriner)
 - Ancak *in vivo* çalışma sayısı oldukça az
 - İnsanlarda pnömokok menenjitlerinde tek başına verilen penisilin, **penisilin + klortetrasiklin** kombinasyonundan daha etkili olduğu; penisilin alan grupta **ölüm oranı % 21** iken, kombinasyon alan grupta **% 79** olduğu yayınlanmıştır.
 - Çocukluk çağı menenjitlerinde **sadece ampisilinle** tedavi edilen grupta mortalite oranı **% 4,3** iken; **Ampisilin + kloramfenikol** veya streptomisin kombinasyonu ile tedavi edilen grupta mortalite oranı **%10.5** olarak bulunmuştur.

Kombinasyonun sakıncaları

Deneysel bir çalışmada

- *Proteus mirabilis* sepsisi tedavisinde kloramfenikol + gentamisin kullanıldığında normal konak savunması olan farelerde in vivo antagonizma görülmezken; nötropeni oluşturulduktan sonra tek başına gentamisinin, gentamisin + kloramfenikol kombinasyonundan daha etkili olduğu gösterilmiştir.
- Bu kombinasyon aynı zamanda *P.mirabilis* menenjitini oluşturulan tavşanlarda da antagonisttir.
- Buna göre **özellikle konak savunması zayıflamış hastalarda** ve menenjit veya endokardit gibi **konak savunmasını** lokalize olarak **yetersiz hale getiren infeksiyonlarda** linik olarak önemli antagonizmalar ortaya çıkabilir
- Veteriner alanda antagonist etkileşmeyi gösteren KLİNİK ÇALIŞMA YOK DENECEK KADAR AZDIR.....

ÖNEMLİ ÖRNEK

- Köpeklerde pneumococcal meningit modeli
 - Kloramfenikol Penisilin G'den önce verilirse
antagonist
 - İlaçlar birlikte veya Pen G önce verilirse
antagonizma yok veya çok az
- İlaçlar sürekli infüzyon tarzında verilirse
 - BAKTERİ ÖLÜMÜ TAM OLARAK GERÇEKLEŞİR

Antagonistik etkileşme örnekleri

- ***Bakteriostatik + β -Laktam***
 - Penisilin + klortetrasiklin
 - Ampisilin + kloramfenikol
- ***Bakteriostatik + Aminoglikozit***
 - Tetrasiklin veya CAP ile AG
- ***β -Laktam kombinasyonları***
 - *P. aeruginosa, Enterobacter, Citrobacter, and Serratia*
- **Kinolon ve diğer AB kombinasyonlar**
- **50 S ünite inhibitörleri**
 - Eritromisin, klindamisin, spiramisin, CAP

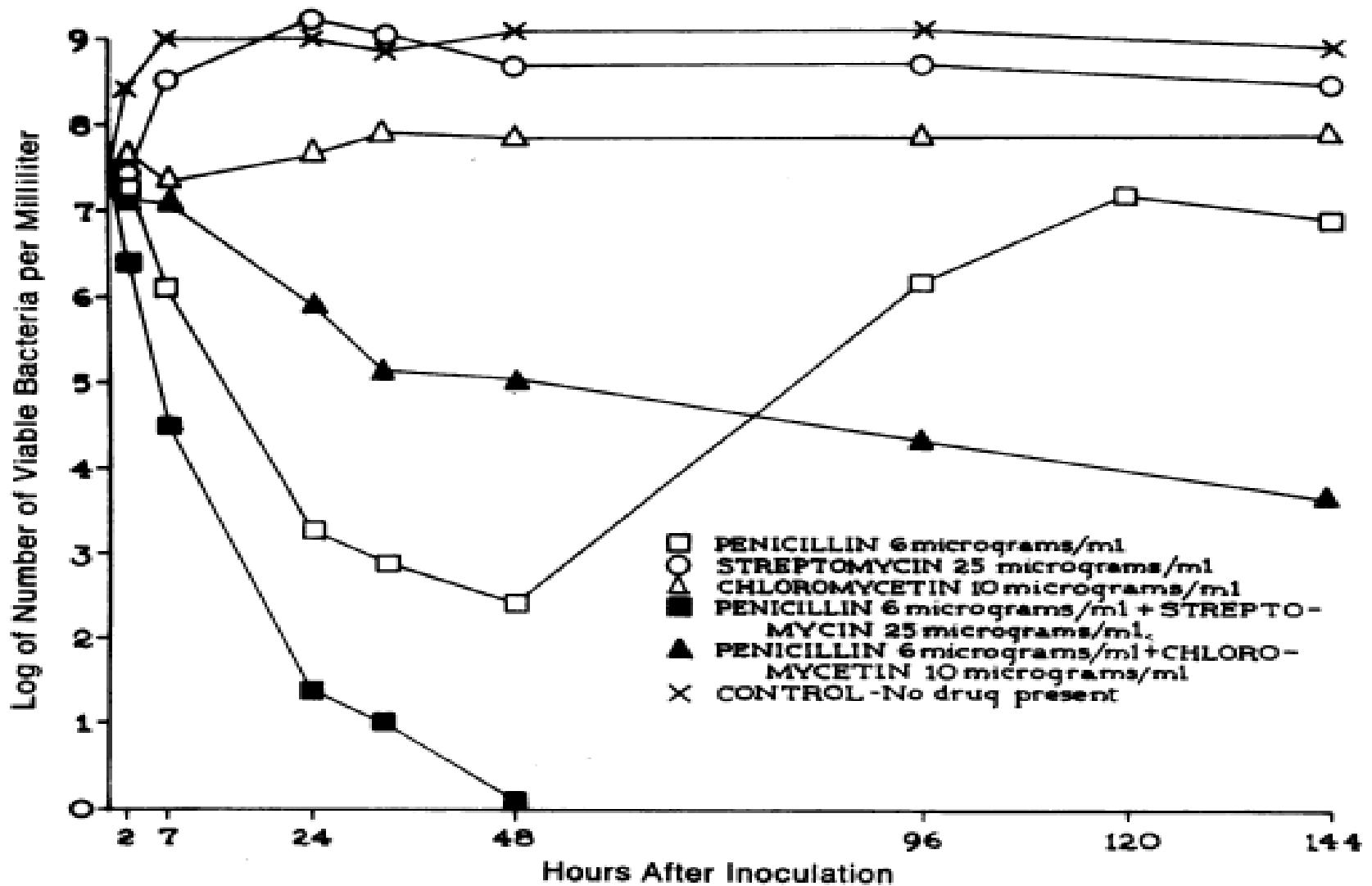
Kombinasyonun sakıncaları

- **Normal Floranın Baskılanması**
 - Kombine antibiyotik tedavisi ile normal flora daha fazla inhibe olur ve dirençli m.o.ların kolonizasyonunda artış mg. Çoklu dirençli Gram-negatif çomaklar ortaya çıkabilir.
- **Süperinfeksiyonlar**
 - Geniş spektrumlu tek bir ajan kullanıldığında mg
 - Kombinasyonda çok daha fazla mg.
- **İstenmeyen etkileşme riski artar**
- **Mali yük artar**
- **Toksisite Artabilir**
 - Kombine antibiyotik tedavisi antibakteriyel ajanların toksik yan etki görülme riskini de artırır.
 - AG + Vankomisin, Sefalotin veya 3. kuşak sefalosporinlerle kombinasyonu nefrotoksisite riskini artırabilir

In vitro sinerjik ve antagonist kombinasyonlar

ANTIBIOTICS	STREPTOCOCCUS FAECALIS		STREPTOCOCCUS PYOGENES	MICROCOCCUS PYOGENES VAR. AUREUS		KLEBSIELLA PNEUMONIAE	PROTEUS VULGARIS	
	Strain no. 16	Strain no. 17	Strain C203	Strain H	Strain D*	Strain A-D	Strain Ch	Strain Ro
Penicillin + streptomycin	+++	+	+++	++	0	+++	+	
Penicillin + bacitracin	+++		+++	+++	0	+++		
Penicillin + neomycin					0		+++	
Penicillin + chloramphenicol	-		-		0	-	-	++
Penicillin + aureomycin	-		-		0	-		
Penicillin + terramycin		-	-	-	0	-		
Streptomycin + bacitracin	+++	+	+++	+++	+++			
Streptomycin + neomycin					+++			
Streptomycin + chloramphenicol	0			+	++	-		
Streptomycin + aureomycin	0			+	+	-		
Streptomycin + terramycin		0	-	+	++	-		
Bacitracin + neomycin	+++				+++			
Bacitracin + chloramphenicol			-	++	++			
Bacitracin + aureomycin				+	++			
Bacitracin + terramycin			-	++	++			
Neomycin + chloramphenicol	-				++			
Neomycin + aureomycin					++			
Neomycin + terramycin				+	++			

Aynı bakteri
Farklı suş



PEN, STREP, KF'ün tek ve kombine şekilde *Streptococcus faecalis*'e in vitro etkisi.

Antibiyotik gruplamaları

Aminoglikozitler
Polimiksinler
Basitrasin
Nitrofuran

Penisilinler
Novobiosin
Vankomisin
Sefalosporinler

Tetrasiklinler
Makrolidler
Kloramfenikol

Sulfonamidler
Sikloserin

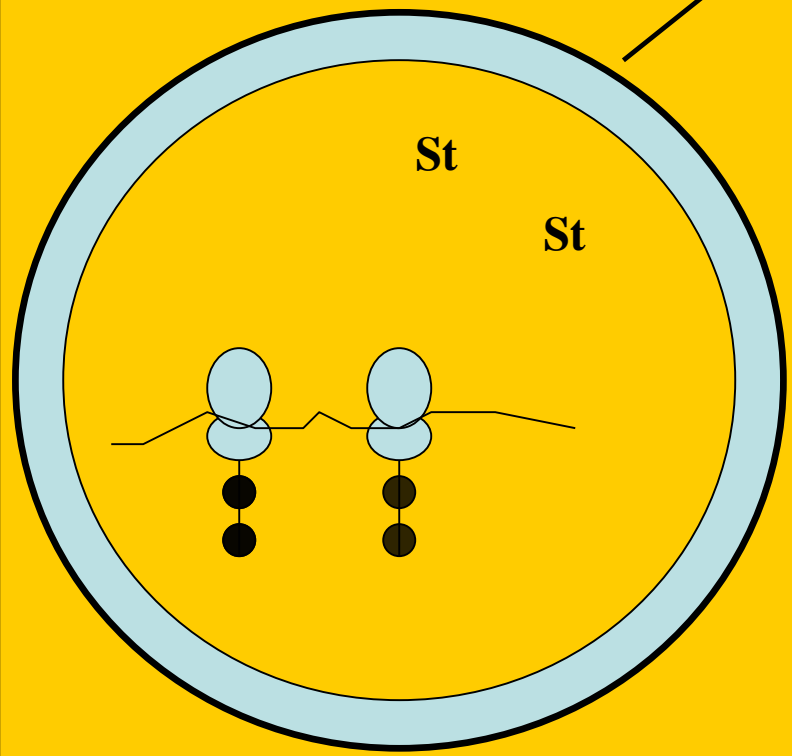


**Antagonist
olabilirler**

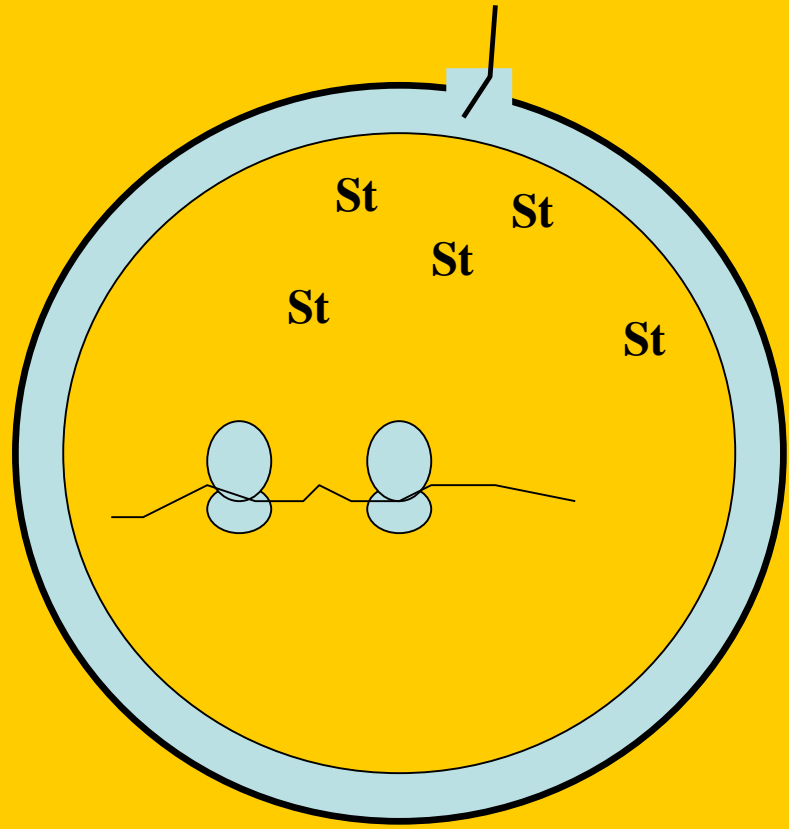
Sinerjik etkileşme örnekleri

- Trimetoprim + Sülfanamid
- Amoksisilin + Klavulinik asit
 - Ampisilin + Sulbaktam
- Penisilin G + (Dihidro) Streptomisin

Streptomisin (Str)



Streptomisin (Str)
Penicilin G



Klinikman önemli Sinerjik ve antagonist kombinasyonlar

iki Bakterisit	Sinerjizma	Streptokoklar	Penisilin + Streptomisin
	Additif veya aldırmaz	Pek çok bakteri türü	Bakterisitlerin çoğu
iki Bakteriostatik	Additif veya aldırmaz	Pek çok bakteri türü	Bakteriostatiklerin çoğu
	Sinerjizma	Çoğuna karşı	Sulfonamid + Trimetoprim
	Antagonizma	Az sayıda gram - ve gram +	Eritromisin + linkomisin Eritromisin + Kloramfenikol Linkomisin + Kloramfenikol
Bakterisit + Bakteriostatik	Antagonizma	Pnömonokok	Penisilin + Tetrasiklin
	Additif veya aldırmaz	Pek çok bakteri türü	Kombinasyonların çoğu
	Sinerjizma	Proteus	Polimiksin + sulfonamid
		Brucella	Streptomisin + Tetrasiklin
		Streptokoklar	Penisilin + Eritromisin
		Salmonella	Ampisillin + Kloramfenikol

Klebsiella septisemisi (Insan)

TABLE 2. Patients who received monotherapy subclassified by individual agents and the associated mortality^a

Therapy	No. of patients	% Mortality^b
Beta-lactam	56	
Cephalosporin^c		
First generation	17	6 (1/17)
Second generation	9	11 (1/9)
Third generation	21	19 (4/21)
Imipenem	5	0 (0/5)
Penicillin		
Piperacillin	3	67 (2/3)
Ticarcillin-clavulanate	1	0 (0/1)
Aminoglycoside	60	
Gentamicin	46	22 (10/46)
Tobramycin	8	50 (4/8)
Amikacin	6	0 (0/6)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	2	100 (2/2)

Klebsiella septisemisi (Insan)

TABLE 4. Mortality in patients who received monotherapy versus mortality in patients who received combination antibiotic therapy

Group	% Mortality ^a		P value
	Mono-therapy	Combina-tion therapy	
All patients	20 (24/118)	18 (20/112)	NS ^b

Klebsiella septisemisi (Insan)

TABLE 3. Patients who received combination therapy subclassified by specific antibiotics and the associated mortality^a

Therapy	No. of patients	Mortality ^b
Beta-lactam plus aminoglycoside^c		
Cephalosporin ^d		
First generation	26	12 (3/26)
Second generation	21	14 (3/21)
Third generation	17	29 (5/17)
Imipenem	4	25 (1/4)
Penicillin ^e	42	19 (8/42)
Other		
Rifampin plus gentamicin	1	0 (0/1)
Piperacillin plus ceftazidime	1	0 (0/1)

Kombine Antibiyotik Tedavisi Nasıl Azaltılabilir veya önlenbilir?

1. Günlük uygulamalarda, antibiyotiklerin sadece gerektiğinde ve uygun bir şekilde kullanılmasıyla dirençli bakteri artışının önlenmesi.
2. Mümkün olduğunca gerekli kültürlerin alınmasından sonra antibiyotiklere başlanması.
3. Hastanın yaşamını tehdit edecek bir durum olmadığında, mümkün olduğunca kültür sonuçlarına göre tedavi düzenlenmesi.
4. Bakterilerin identifikasyonunda çabuk yöntemlerden yararlanılarak kültür ve antibiyogram sonuçlarının hızlandırılması.
5. Antimikrobik etki spektrumunun her infeksiyonda mümkün olduğunca dar tutulması.

ÖNERİLER

Sinerjik etkileşme istendiğinde;

- İlaçlar patojene karşı in vitro sinerjik olmalıdır
- Sinerjizma deneysel enfeksiyonlarda gösterilmelidir.
- Septisemi durumlarında denenmeli
- İmmun sistemi zayıf hayvanlarda
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Klebsiella* spp.
 - *Enterobacter* spp. enfeksiyonlarda