

ANTİBİYOTİKLER ARASINDA ETKİLEŞMELER

Murat YILDIRIM

İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
34320 Avcılar İSTANBUL, muratyil@istanbul.edu.tr

ÖZET

Enfeksiyonların tedavisi için antibiyotik seçiminde dikkate alınması gereken çok sayıda faktör vardır. Enfeksiyon etkeninin antibiyotiklere duyarlılığı, antibiyotiğin enfeksiyon bölgesine dağılımı bunlar arasında sayılabilir. Tüm bunlar dikkate alındığında dahi tek bir antibakteriyel ilaç ile sağaltımı zor olan enfeksiyonlarda başarı elde etmek amacıyla birden fazla antibiyotiğin birlikte kullanımı hekimlikte yaygın bir uygulamadır. Tedavide antibiyotiklerin birlikte kullanılmasının ana nedeni enfeksiyonlu bir hastada klinik ve bakteriyolojik olarak enfeksiyon tanısında yaşanan zorluklardır. Veteriner hekimler bu zorlukları diğer hekimlik dallarına göre daha fazla yaşadıklarından ülkemizde enfeksiyonların tedavisinde birden fazla antibiyotiğin birlikte kullanım eğilimi oldukça fazladır.

Bu makalede antibiyotik kombinasyonlarının kısa tarihçesi ile antibiyotiklerin birlikte kullanımında dikkate alınması gereken faktörler tartışılacak ve veteriner hekimlerin bu yönde gereksinim duydukları pratiğe yönelik bilgiler verilmeye çalışılacaktır.

Anahtar Kelimeler

Veteriner hekimlik, antibiyotik kombinasyonları

SUMMARY

There are several factors to be considered in the selection of antibiotics for the treatment of bacterial infections. These factors include such as the susceptibility of causative organism to antibiotics and distribution of antibiotic to site of infection. Even these factors considered, in order to success in treatment of bacterial infections with one antibacterial drug which is difficult to treat the use of the combination of antibacterial drugs is a common application in veterinary medicine. The main reason for the usage of antibiotic combinations is the difficulties in both clinical and bacteriological diagnosis of infections. Veterinarians met these difficulties more than other physicians, they have tendency to use more than one antibiotic for the treatment of infections in Turkey.

In this article, short history of combination therapy and the factors that must be considered in the use of combination of antibiotics will be discussed and the practical knowledge in this area that veterinarians need will be given.

Keywords

Veterinary medicine, antibiotic combinations

GİRİŞ

Veteriner hekimlikte antibiyotiklerin kombine kullanımının faydalı olabileceği durumlar kısaca 6 madde şeklinde sınıflandırılabilir (10).

- 1) Bilinen bir antibiyotiğe duyarlı olmayan birden fazla bakterinin yer aldığı karma enfeksiyonlar,
- 2) *Pseudomonas aeruginosa* gibi özel dirençli bakterilere sinerjik etkileşme sağlamak,
- 3) Bakteriyel toleransı aşmak¹,
- 4) Direncin ortaya çıkışını engellemek,
- 5) Antibiyotiklerin toksisitesini azaltmak,
- 6) Enfeksiyon bölgesindeki bakteriler tarafından üretilen ve antibiyotikleri inaktive eden enzimlerin etkisini önlemek amacıyla antibiyotikler birlikte kullanılabilirler.

Veteriner hekimlikte durum bu şekilde iken beşeri hekimlikte enfeksiyon tedavisinde kombine antibiyotik kullanımı 1950'li yıllarda başlamıştır. Tek bir antibiyotikle sağaltımı zor olan bakteriyel endokardit ve menenjit gibi lokal bağışıklık sisteminin yetersiz kaldığı ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda kombine antibiyotik kullanımı yaygın bir uygulama olmuştur. O yıllarda dahi çeşitli enfeksiyonlarda denenen kombinasyonların her zaman aynı etki kalıbını göstermediği saptanmıştır.

Antibiyotiklerin bakteriler üzerine öldürücü (bakterisidal) veya üremelerini inhibe edici (bakteriostatik) etki göstermeleri, birlikte kullanıldıklarında oluşabilecek etkileşmenin sonucunu değiştirebilmektedir. Bu nedenle önce bu kavramları açıklamakta yarar vardır. Vücutta oluşan konsantrasyonlarda bakterilerin ölümüne neden olan antibiyotiklere bakterisidal, bakterilerin üremesini durduranlara da bakteriostatik antibiyotikler adı verilir. Bakterisidal etkinin göstergesi minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK), bakteriostatik etkinin göstergesi minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) 'dur. Bakterilerin üremelerini durduran bir antibiyotiğin etki yerindeki konsantrasyonu artarsa bakterisidal, bakterisidal bir antibiyotiğin etki yerindeki konsantrasyonu azalırsa bakteriostatik etkili olabilir. Bilinen dozlarda uygulandıklarında makrolitler, tetrasiklinler, florfenikol ve tek başına sulfanamid türevleri bakteriostatik ve β -laktamlar, aminoglikozitler, florokinolonlar ve sulfonamid-trimetoprim karışımları bakterisidal özellik gösterirler.

Antibiyotikler arasında etkileşme sonuçları

Kombinasyon halinde denendiklerinde antibiyotikler arasında *in vitro* olarak bakteri üzerine oluşabilecek etkiler 3 başlık altında verilebilir.

¹ Bazı bakteri izolatları etkin konsantrasyonlarda hücre duvarı sentezi inhibitörleri ile muamele edildiklerinde büyümeleri durur ancak lize olmazlar. Bu bakterilere tolerant bakteriler adı verilir ve otolitik enzim üretimi yönünden mutant bakterilerdir. β -laktam'ların varlığında canlılıklarını sürdürebilirler. Klinik açıdan enfeksiyonların tekrarına neden olurlar ve β -laktamlar ile aminoglikozit kombinasyonları bunu önleyebilir.

- 1- **Sinerjik etkileşme**; iki antibiyotiğin bir arada, tek başlarına oluşturduklarından çok daha fazlasını meydana getirmesidir ($A= 2, B= 3 ; A+B = 8$ gibi),
- 2- **Additif etkileşme**; iki ilaçla birlikte oluşan etkinin ayrı ayrı etkilerin toplamı kadar olmasıdır ($A= 2, B= 3 ; A+B = 5$),
- 3- **Antagonist etkileşme**: İki ilacın birlikte ayrı ayrı elde edilenden daha az bir etki oluşturmasıdır ($A= 2, B= 3 ; A+B = 1, 2$ gibi).

Antibiyotik kombinasyonlarının bu üç tür etkileşmeden hangisini gösterebileceğini ortaya koyan çok sayıda *in vitro* test vardır. Bu makalenin amacı bu testler değil, *in vitro* test sonuçlarının klinik açıdan taşıdığı önemdir. **Burada belirtilmesi gereken en önemli nokta *in vitro* deney sonuçları *in vivo* olarak daima görülmeyebilir.** *In vitro* koşullarda dahi aynı bakterinin farklı suşlarına karşı denenen kombinasyonlar her zaman aynı sonucu vermemekte, kombinasyon bir suшта sinerjik iken başka bir suшта antagonist olabilmektedir. Sonuçta, *korkulan ya da istenmeyen etkileşme tipi antagonist olandır.* **Bugüne değin yapılan çalışmalar; *in vitro* olarak gösterilen antagonizmanın, tam bir konak savunma mekanizmasının varlığında, *in vivo* olarak önemli olmayabileceğini göstermiştir.** Örneğin; tavşanlarda deneysel *Proteus mirabilis* sepsisi'nde kloramfenikol + gentamisin kombinasyonunun etkinliği araştırılmış ve normal konak savunması olan hayvanlarda iki ilaç birlikte *in vivo* antagonizma göstermez iken hayvanlarda nötrojeni oluşturulduktan sonra tek başına gentamisin, kombinasyondan daha etkili bulunmuştur. Bu ve benzeri çalışmalarla konağın immun sisteminin bakteriyel enfeksiyonlarda çok önemli rol oynadığını konak savunmasının lokal olarak yetersiz kaldığı enfeksiyonlarda (menenjit, bakteriyel endokardit gibi) klinik açıdan önemli antagonist tipte etkileşmelerin ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (6).

Deneysel veriler kombinasyona giren antibiyotiklerin veriliş sırasının dahi elde edilecek sonucu etkileyebileceğini göstermektedir. *Genelde kabul edilen görüş, hücre duvarı ve protein sentezini inhibe eden antibiyotikleri kombine etmekten kaçınmaktır.* Hücre duvarı sentezi inhibitörü olan penisilin G ile kloramfenikol köpeklerde deneysel menenjit enfeksiyonunda kombinasyon halinde denenmiş ve kloramfenikol penisilin G'den önce verildiğinde; **antagonist tipte bir etkileşme** gözlenmiş, ilaçlar birlikte veya penisilin G önce verildiğinde **antagonizma** gözlenmemiş **veya çok az antagonizma gözlenmiştir.** Ancak ilaçlar sürekli infüzyon tarzında verildiğinde ise bakteri ölümünün tam olduğu ve tam bir kür gerçekleştiği belirtilmektedir (9).

Tek başına penisilinle tedavi edilen pnömokokkal menenjitli hastalarda mortalite % 21 iken penisilin + klortetrasiklin kombinasyonunda mortalite % 79 bulunmuştur. Diğer bir çalışmada bakteriyel endokarditli 9 hastada aynı kombinasyon denenmiş ve sadece bir hastada

kombinasyon sinerjik bulunmuş, bazı hastalarda tek başına penisilinin kombinasyondan daha etkili olduğu belirtilmiştir. (3, 8). Başka bir çalışmada da 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. Bu yayınlardan sonra Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi, FDA, Sulfonamid-Trimetoprim karşımının gram negatif basillere karşı güçlü sinerjik etkilerini gösterildiği 1970’li yılların başına kadar kombine antibiyotik üretim iznini kaldırmıştır (3, 6).

Hem beşeri hem de veteriner pratikte yaygın kullanılan ve kombine halde üretimine ve satışına ülkemizde de izin verilen az sayıda kombine antibiyotiklerden bir beta laktam ile bir aminoglikozit kombinasyonu (ör: penisilin G ve streptomisin) birçok enfeksiyonun tedavisinde yaygın kullanım alanı bulur. Bu kombinasyonun etki mekanizması hücre duvarı sentezinin penisilin ile engellenerek, bakteri hücrelerine daha fazla aminoglikozit antibiyotik girişinin ve bu şekilde çok daha güçlü etkinin (sinerjik) sağlanmasıdır. Toplam 64 denemeden **sepsisli** 7586 hasta insanın dahil edildiği ve İV yolla kullanılan bu kombinasyonun (β -laktam + Aminoglikozit) tek başına β -laktam kullanımından üstün olmadığı, ayrıca nefrotoksik etkide artışa neden olabileceği belirtilmiştir (5).

İnsanlarda antibiyotik kombinasyonlarının antagonist tipte etkileşimin varlığını gösteren klinik çalışmalar üstte belirtilenler kadar, yani oldukça sınırlıdır. Veteriner hekimlikte klinik olarak önemli sinerjik etkileşime gösteren kombinasyonlar ve klinik uygulama alanları Tablo 1’de verilmiştir. İnsanlardaki gibi klinik olarak antagonist tipte etkileşimin veteriner pratikte varlığını gösteren bulgulardan çok antagonist etkileşimin *in vitro* olarak gösterildiği çok sayıda çalışma vardır.

Endikasyon	İlaç kombinasyonu	Açıklama
Sığırlarda mastit <i>Staphylococcus aureus</i>	Penicilin- Streptomisin Ampisilin-Klavulirik asit*	Sinerjistik kombinasyon
Taylarda pneumoni <i>Rhodococcus equi</i>	Eritromisin- Rifampin	Sinerjistik kombinasyon
Köpeklerde <i>Brucella canis</i>	Minosiklin- Streptomisin	Sinerjistik kombinasyon
Peritonitis İntestinal hasar sonucu	Gentamisin- Klindamisin Sefuroksim – Metronidazol	Geniş spektrumlu antibakteriyel aktivite
Koliform menenjit	Sulfamethoksazol-Trimetoprim	Sinerjistik kombinasyon; MSS’ne iyi penetrasyon
Kriptokokkal menenjit	Amfoterisin- Flusitosin (Antifungal kombinasyon)	Sinerjistik kombinasyon, Toksisitinin azalması
Tamısı konulmamış şiddetli enfeksiyon	Amoksisilin- Gentamisin Sefoksitin- Klindamisin	Geniş spektrum, çoğu kez sinerjistik kombinasyon

Klavulirik asit: bazı bakterilerin salgıladığı ve β -laktam antibiyotiklerin etkisiz kalmasına neden olan β -laktamaz enziminin dönüşümsüz inhibitörüdür, tek başına antibakteriyel aktivitesi çok azdır.

Tablo 1: Veteriner hekimlikte yaygın kullanılan kombinasyonlar (6)

Table 1: Common synergistic antibiotic combinations in veterinary medicine (6)

Buraya kadar açıklananlardan anlaşılacağı gibi antibiyotikler arasındaki etkileşme şekilleri oldukça izafidir. Belirli bir kombinasyon, koşullar ne olursa olsun, sadece antagonistik ya da sinerjistik etki göstermez. Antibiyotiklerin ortamdaki konsantrasyonu ve bakteri türü ve hatta suşu, etkileşim ortaya konulduğu metot dahi etkileşme sonucunu önemli derecede değiştirebilir (2, 6).

Antagonizma, antibiyotik konsantrasyonları Minimum İnhibitör Konsantrasyonun altında olduğunda daha belirgindir. Kombinasyona giren ilaçların konsantrasyonu arttırılırsa antagonizma şiddeti azalabilir veya hiç oluşmayabilir. Klinikte antibakteriyeller yüksek dozda kullanılırsa antagonist olan bir kombinasyon aldırılmaz hale getirilebilir fakat burada doz daha da arttırılarak sinerjik bir etkileşme oluşturmak genelde mümkün değildir. Etkileşmenin diğer önemli bir karakteri de üstte belirtildiği gibi *in vitro* ve *in vivo* sonuçların birbirine uymamasıdır. Bu uyumsuzluğun önemli nedenlerinden biri *in vitro* sinerjizma oluşturan konsantrasyonları, *in vivo* olarak vücutta oluşturmak mümkün olmayabilir (4).

İnsanlarda etkileşimin çok değişikene bağlı olma durumunu da dikkate alan ve özellikle klinik gözlemlere dayanan etkileşme örnekleri Tablo 2’de verilmiştir.

Kombinasyona girenler	Etkileşme şekli	Mikroorganizma Türleri	İlaçlara örnek
İki bakterisit antibakteriyel	Sinerjizma	Streptokoklara karşı	Penicilin + Streptomisin
	Additif veya aldırılmaz	Pek çoğuna karşı	Bakterisidlerin çoğu
İki bakteriyostatik antibakteriyel	Additif veya aldırılmaz	Pek çoğuna karşı	Bakteriyostatiklerin çoğu
	Sinerjizma	Çoğuna karşı	Sulfonamidler + Trimetoprim
	Antagonizma*	Az sayıdaki Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı	Eritromisin + Linkomisin Eritromisin + Kloramfenikol Linkomisin + Kloramfenikol
Bir bakterisit ve bir bakteriyostatik antibakteriyel	Antagonizma	Pnömonoklara karşı	Penisilin + Tetrasiklin
	Additif veya aldırılmaz	Pek çoğuna karşı	Kombinasyonların çoğu
	Sinerjizma	Proteus	Polimiksinler + Sulfonamidler
		Brusella	Streptomisin + Tetrasiklin
		Streptokoklar	Penisilin + Eritromisin
Salmonella		Ampisilin + Kloramfenikol	

* Bakteride aynı hedefe yarış nedeniyle

Tablo 2: İnsanlarda sinerjistik ve antagonistik ilaç kombinasyonlarına ait genelleme (4)

Table 2. Synergistic and antagonistic antibiotics combinations in human medicine (4)

Antagonist tipte etkileşmelerin deneysel nötropeni oluşturulan hayvanlarda daha açık bir şekilde görüldüğü bilindiğinden kedi ve köpeklerde, nötropeni varlığında, oluşabilecek enfeksiyonların tedavisinde kombine antibiyotik kullanımında, en azından antagonist etkileşmeden kaçınmak amacıyla, faydalı olabilecek antibiyotik kombinasyonları Tablo 3’de verilmiştir (7).

Kombinasyonlar	
Aminoglikozit + sefazolin veya sefalotin (1. kuşak sefalosporin)	Veteriner hekimlikte genellikle kanser hastalarında kullanılır. Eskiden genellikle beşeri hekimlikte kullanılırdı. Diğerlerine göre ucuzdur. Spektrumu <i>Pseudomonas</i> 'ı kapsamayabilir. Sefalosporin, nefrotoksitesite riskini artırabilir.
Aminoglikozit + ampisilin (aminopenisilin)	Veteriner hekimlikte genellikle parvoviral enfeksiyonlu hastalarda kullanılır. Diğerlerine göre ucuzdur. Spektrumu <i>Pseudomonas</i> ve <i>Staphylococcus</i> 'u kapsamayabilir. Anaeroblara, aminoglikozit + 1. kuşak sefalosporinden daha etkin. Kolonizasyon direncine büyük ölçüde engel olur. Ampisilin-sulbaktam* kullanımıyla β -laktamaz aktivitesi engellenebilir.
Aminoglikozit + antipsödomanal penisilin veya seftazidim (3. kuşak sefalosporin)	Genellikle beşeri hekimlikte kanser hastalarında kullanılır. Yukarıdaki kombinasyonlardan daha pahalıdır. <i>Pseudomonas</i> ve <i>Enterobacteriaceae</i> ya karşı sinerjistik. Gram pozitif organizmalara karşı daha az etkili. Tikarsilin- klavulünik asit veya piperasilin- tazobaktam* kullanımıyla β -laktamaz aktivitesini engelleyebilir.
Yukarıdaki kombinasyonlarda aminoglikozit yerine florokinolon kullanımı	Aminoglikozit kombinasyonlarına göre daha az değerlendirilir. Aminoglikozitten daha pahalıdır. Kombinasyonların sinerjistik olmasından daha çok katkısı olur. Aminoglikozit nefrotoksitesitesinden kaçınılır.
İki β -laktam antibiyotik kombinasyonu	Aminoglikozit nefrotoksitesitesinden kaçınılır. Potansiyel antagonizma. Daha fazla direnç geliştirme? Nötropeniye devam ettirme?
Monoterapi	
Sefoksitin (2. kuşak sefalosporin- sefamisin)	Aminoglikozit + ampisilin yerine kullanılır. <i>Pseudomonas</i> 'a karşı aktivitesi yoktur. Anaeroblara karşı aktiftir. Kolonizasyon direncini önler.
Seftazidim (3. kuşak sefalosporin)	Veteriner hekimlikte daha az değerlendirilir. Genelde beşeri hekimlikte kanser hastalarında kullanılır. Pahalıdır. Gram pozitif organizmalara karşı kombinasyon tedavisinden daha az etkin.
Imipenem – Silastatin (Karbapenem)	Genellikle beşeri hekimlikte ve daha az ölçüde veteriner hekimlikte kanser hastalarında kullanılır. Pahalıdır. Antimikrobiyal spektrumu çok geniş.

Silastatin antibiyotik değildir. Renal tubuler metabolizmayı önlemek amacıyla birlikte kullanılır (Karbapenem'in dozu: 2-10 mg/kg 6-8 saatte bir kez yavaş İV infüzyonla (1 saat) verilir. Sulbaktam ve tazobaktam: β -laktamaz enziminin dönüşümsüz inhibitörüdürler.

Tablo 3. Ateşli nötropenik köpek ve kediler için amprik parenteral antimikrobiyal tedavi (6)

Table 3. Parenteral empirical antimicrobial therapy for febrile neutropenic dog and cat (6).

Kombine antibiyotik kullanımının üstte geniş biçimde açıklanan antagonist etkileşme riski dışında da çeşitli zararları olabilir. Bunlar; - Spektrum genişlemesi nedeniyle normal flora bozulması ve dirençli bakteri kolonizasyonunda artma; - Süperenfeksiyonlar; - Toksikite'de artma riski ve - Tedavi maliyetinin artmasıdır. Uygulamada zorluklar olsa da hem kombine hem de tek başına antibiyotik kullanımını azaltacak önlemler alınması genel antibiyoterapi kuralları açısından da en akılcı yoldur. Bunlar; 1] Gerektiğinde antibiyotik kullanarak direnç insidensinde artış önlenir; 2] Mümkün olduğunca gerekli kültürler

yapıldıktan sonra tedaviye başlanabilir; 3] Hasta yaşamı tehlikede değilse kültür sonuçları dikkate alınarak tedavi yapılabilir; 4] Elden geldiğinde dar spektrumlu antibiyotikler kullanılabilir (1).

SONUÇ

Veteriner hekimlikte sinerjik etkili kombinasyonlar ve endike olduğu enfeksiyonlar elden geldiğinde verilmeye çalışılmıştır. Oluşabilecek etkileşmenin çok değişkene bağlı olması kombinasyon yapılacak antibiyotikleri belirlemede en önemli zorluklardan biridir. Diğer bir deyişle hangi enfeksiyonda hangi antibiyotikler kombine kullanılabilir sorusunu yanıtlamak oldukça güçtür. *Birçok istisnası olmasına rağmen bakterisidallerin kendi aralarında sinerjik, bakteriyostatiklerin kendi aralarında additif olduklarını, bakterisidal ile bakteriyostatiklerin birlikte antagonist olabileceğini dikkate alınmalıdır.*

Karma enfeksiyonlarda farklı etki mekanizmalarına sahip ve antibakteriyel spektrumları birbirinin tamamlayıcısı olan antibiyotiklerin kombine edilmesi ideal yaklaşım olarak önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ayaz C. Antibiyotik Kombinasyonları Klimik Dergisi, 2001; 14: 140-143.
2. Fass RJ, Rotilie VA, Prior RB. Interaction of clindamycin and gentamicin in vitro. Antimicrob Agents Chemotherap 1974; 6:582-587.
3. Jawetz E. Synergism ve antagonism among antimicrobial drugs-A personal perspective. West J. Med. 1975; 123: 87-91.
4. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 7.Baskı, Feryal Matbaacılık, ANKARA 1994: 854-868.
5. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006: 1.
6. Pillai SK, Moellering RC, Eliopoulos GM. Antimicrobial Combinations In Lorian V. (Editor) Antibiotics in Laboratory Medicine. Lippincott Williams and Wilkins, New York 2005:365.
7. Prescott JF, Baggot JD, Walker RD. (Editors): Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Iowa State University Press Ames. 2000.
8. Spies HW, Dowling HF, Lepper MH, Wolfe CK, Caldwell ER. Aureomycin in the treatment of bacterial endocarditis; report of 9 cases together with a study of the synergistic action of aureomycin and penicillin in 1 case. American Medical Assoc Arch Intern Med 1951; 87: 66-78.
9. Wallace, JF, Smith RH, Garia M, Petersdorf RG. Studies on the pathogenesis of meningitis. VI. Antagonism between penicillin and chloramphenicol in experimental pneumococcal meningitis. J Lab Clin Med 1967; 70: 408-418.
10. www.merckvetmanual.com (Erişim Tarihi:28 Nisan 2008).