

## KEMOTERAPÖTİK İLAÇLAR ARASINDA ETKİLEŞME TIPLERİ VE KOMBİNASYON SEÇENEKLERİ

Yusuf Şanlı\*

### Les types interactions entre des médicaments chimiothé- rapeutiques et leur possibilités d'association

**Résumé:** Dans cette revue, on a étudié brièvement les opinions proposées en ce qui concerne de l'usage combiné des médicaments chimiothérapeutiques, à la lumière des données scientifiques en domaine de la chimiothérapie. On a indiqué les raisons possibles qui nécessitent leur usages combinés et l'évaluation des types d'interaction et les effets communs de ces sortes médicaments utilisés simultanément. On a expliqué aussi des méthodes expérimentales assurant l'évaluation des types d'interaction, leur mécanisme d'action et les règles de l'association chimiothérapeutique. Finalement, on a rangé les combinaisons principales qui peuvent appliquer actuellement dans la pratique de la médecine vétérinaire.

**Özet:** Bu revü kapsamında, kemoterapi alanı da ortaya konmuş yeni bilimsel verilerin ışığında kemoterapötik ilaçların kombine halde kullanılmasına ilişkin olarak ileri sürülmüş görüşler kısaca incelendi. Kemoterapötik kombinasyonu gerektiren koşullar sıralandı. Birlikte kullanılan kemoterapik ilaçlar arasında gerçekleşen etkileşme tipleri ile kombine etkinin değerlendirilmesi yapıldı. Etkileşme tiplerinin deneysel olarak incelenmesini sağlayan yöntemlere ve bu alanda ortaya konmuş bilimsel verilere değinildi. Etkileşmelere ilişkin genel ilkeler ve etkileşme mekanizmaları ile ilgili bilgiler verildi. Günümüzde veteriner pratiğe girmiş başlıca kemoterapötik ilaç kombinasyonları sıralandı.

### Giriş

Uzun süre çeşitli kemoterapötik ilaçlar arasında basitçe additiv nitelikli bir etkileşmenin varlığına inanılmıştır. Fakat konuya ilişkin

\* Doç.Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi. Ankara - Türkiye.

olarak sonradan yapılmış çok sayıda araştırma (1, 7, 10, 26, 29, 32, 37, 38) sonuçları kombine halde kullanılan kemoterapötikler arasında sinerjistik, antagonist veya inhibitör tipte etkileşmelerin de varlığını ortaya çıkarmıştır. Sağlanan deneysel verilerden hareket edilerek söz konusu ilaçların özellikle sinerjistik ve daha az ölçülerde de additiv tipteki etkileşimlerinden yararlanmak için enfeksiyöz hastalıkların sağlığında kombine olarak kullanılmalari eğilimi yaygınlaşmıştır.

Kemoterapötiklerle kombinasyon sağitımı, hemen hemen kemoterapinin tarihi kadar eskidir. Nitekim, ikinci antibiyotik olarak izolasyonu başarılı streptomisin'in sağitim alanına sokulmasından çok kısa bir süre sonra özellikle etkeni belli olmayan enfeksiyöz hastalıkların sağtımında penisilin ile kombine edilerek kullanılabilceği anlaşılmıştır (13). Son 30-40 yıl içerisinde çok sayıda kemoterapötik ilacın geliştirilmesi, çoğunluğunun sınırlı etki gücüne ve spektruma sahip olması, hepsine karşı rezistan bakteri suşlarının gelişebileceğinin anlaşılması, çoğu kez enfeksiyöz hastalıklarda klinik ve bakteriyolojik tanı güçlükleriyle karşılaşılması, sağitımı geciken bazı enfeksiyonların yaşamsal tehlike yaratması ve bazı enfeksiyonların da birden fazla etkene bağlı olması gibi nedenler, son yıllarda birden fazla kemoterapötik ilaçla yapılan sağitim denemelerinin ve kombinasyon seçeneklerinin dikkati çekecek derecede artmasına önder olmuştur (9, 22).

Kombine antibiyotiklerle yapılan antibakteriyel sağitim, ülkemizde de son yıllarda sık sık başvurulanan bir yöntem olarak güncelleşmiştir. Bunda, hiç kuşkusuz hekimin enfeksiyon etkenlerini saptamasına ve böylece etkene özel sağitımı uygulamasına olanak veren tanı laboratuvarlarının azlığı veya yokluğu, ulaşım olanaklarının ve hekim sayısının sınırlı, dolayısıyla hekimin kapasitesinin çok üstünde hastayı sağitma zorunda kalması, hasta hayvanı sürekli kontrol altında bulundurma olanağının bulunmaması ve sağitim giderlerinin pahalı olması gibi etkenlerin büyük payı vardır. Belirtilen koşullar karşısında hekim, geçici tanısını yaptığı veya hastalık etkeni olması muhtemel çeşitli türden bakterilere karşı etkili gördüğu ilaçları kombine halde kullanma yolunu seçmektedir. Böyle bir terapötik yaklaşım, bazen ümit edilen spektrum genişlemesini ya da sinerjistik tipte etkileşmeyi sağlayabilirse de, kimi zaman da istenilmeyen olumsuz sonuçlara götürebilir. Bu bakımdan enfeksiyöz hastalıkların sağitımında kemoterapötikleri kombine ederken dikkatli olunmalı ve seçilen ilaçlar arasında antagonizma tipinde bir etkileşmenin de bulunabileceği gözden uzak tutummalıdır (22). Gerçekten de son 30 yıl boyunca kemote-

rapötiklerin doğrulanabilir etkinliklerine ve oransal zararsızlıklarına dayanılarak, klinik yapan hekimlerce yaygın bir görüş olarak benimsenen "her biri tek başına iyi ise, ikisi bir arada daha iyidir ve üçü bir arada olduğunda herkesi her şeyden kurtarır" kuralına dayanan terapötik yaklaşımın geçerli olmadığı anlaşılmıştır. Hasta hayvana uygulanan çok sayıdaki kemoterapötik ilaç ile sağlanacak sonuç, bazı koşullarda sadece birinin kullanılmasıyla elde edilecek sonuç kadar başarılı olmayabilir (10).

Bu revü kapsamında, kombine halde kemoterapötik ilaç kullanılmasını gerektiren koşullar, kemoterapötikler arasındaki etkileşme şekilleri, etkileşme tipinin deneysel olarak incelenmesi ve bundan sağlanan verilerin değerlendirilmesi yapılmıştır. Kombinasyon veya etkileşme ile ilgili genel kurallar, sinerjizma ve antagonizma tipindeki etkileşmelerin mekanizması açıklanmıştır. Klinik ve deneysel enfeksiyonlarda sinerjistik ve antagonistik tipte etkileşme gösteren başlıca kombinasyonlar sıralanmıştır.

### 1. KEMOTERAPÖTİK İLAÇ KOMBİNASYONUNU GEREKTİREN KOŞULLAR:

Giriş bölümünde kısaca açıklanan koşulların yanında, hastalık etkeni ve hastalık ile ilgili bazı durumlar kemoterapötiklerin kombine halde kullanılmasını gerektirebilir. Böyle koşullarda in vitro incelemelerle aralarında antagonistik tipte etkileşme bulunmadığı kesinlikle saptanmış kemoterapötikler bir arada kullanılabilir. "Değişmez-doğ" karışımı şeklinde olmamak koşuluyla, birden fazla kemoterapötik ilacın kombine olarak kullanılmasını gerektiren koşulları aşağıdaki başlıklar altında toplamak olanaklıdır (9, 22, 31, 41).

#### 1.1. Etiyolojisi bilinmeyen ağır enfeksiyonların sağıtımı:

Klinik ve bakteriyolojik tanısı konulamamış veya şüpheli bir durum gösteren ağır akut enfeksiyonlarda doğabilecek yaşamsal tehlikeyi önleyebilmek amacıyla, vakit geçirilmeden antagonistik etkileşme göstermeyen ve toksik etkileri arasında additiv nitelikli etkileşme bulunmayan kemoterapötiklerle kombine sağıtıma başlanabilir. Ancak böyle koşullarda sağıtıma başlamadan önce hastalığın tanısına temel oluşturacak gerekli biyolojik nünunclerin alınması yerinde olur. Akut enfeksiyon olaylarını pek çoğunda uygun bir kemoterapötik kombinasyonu ile başlatılan sağıtım sayesinde etkene özel bir sağıtıma temel oluşturacak kesin tanının konulmasına değin ciddi enfek-

siyon belirtilerinin gerilediği ve ağır hastalık görünümünü hafiflediği görülmüştür. Öte yandan, böyle bir sağıtım sayesinde vücut direncinin kırılmasına bağlı olarak gelişen sekonder enfeksiyon olasılıkları da önlenebilir (10). Bu yönde yapılan sağıtım çeşidinden olmak üzere, sefalosporinler ve gentamisin gibi iki bakterisid ilacın birlikte verilmesiyle gram-negatif basilli bakteriyemi ve şok durumunun eşlik ettiği ağır enfeksiyonların sağıtımında memnunluk verici sonuçlar alınmıştır. Ancak böyle durumlarda tek başına gentamisinin de yeterli derecede etkinlik gösterdiğini belirtmek yerinde olur (22). Bakteroidler gibi bazı gram-negatif basiller, belirtilen kombinasyona dirençli bulunmuşlar ve bu basillerden ileri gelen sepsis halleri ancak gentamisin ve eritromisin veya linkomisin kombinasyonu ile kontrol altına alınabilmiştir (24, 25, 40).

Bakteriyolojik tanısı yapılamayan bazı enfeksiyonların virül kaynaklı olduğunu ve bunlara karşı halen var olan antibiyotiklerin tek başına etkili olamadıklarını natırlatmak yerinde olur.

#### 1.2. Karma bakteri enfeksiyonlarının sağıtımı :

Peritonitis, üriner sistem enfeksiyonları, akciğer apsesi, enfekte yaralar, akut ve kronik orta kulak apseleri ve bronşiyektazi gibi enfeksiyon çeşitlerinde gram-pozitif ve gram-negatif bakteri türleri birlikte hastalığın nederini oluşturabilirler. Böyle durumlarda hastalığa katılan bakteri türlerinden biri bir çeşit kemoterapötik ilaca duyarlı olmasına karşın, diğeri aynı ilaca hiç duyarlı olmayabilir. Bu türden karma enfeksiyonlarda hastalık sebebi bakterilerden her birinin duyarlı olduğu kemoterapötik çeşitlerinin saptanması büyük önem taşır. Çünkü böylece ayrı türden bakterilerin duyarlı oldukları kemoterapötikleri birleştirerek vermek suretiyle antibakteriyel sağıtımın spektrumu ve etkinliği artırılabilir. Sağıtıma başlamadan önce belirtilen duyarlılık testlerinin yapılması gerekir. Aldatıcı sonuçlara varmak için her bakteri türüne özgü duyarlılık testlerinin ayrı ayrı yapılması zorunludur. Sağıtıma başlandığında etkili bulunan kemoterapötik çeşitleri tam terapötik dozlarda verilir. Bazı koşullarda sağıtımın bakteriyolojik test sonuçlarının alınmasına değin bırakılması gereksiz ve hatta sakıncalı olabilir. Büyük bir çoğunlukla hem gram-pozitif ve hem de gram-negatif bakterilerin adeta sinerjistik tipte etki göstererek hastalık oluşturmaları nedeniyle ve ivediklikle önlenemediklerinde kısa sürede ölüme yol açabilirler (peritonitislerde olduğu gibi). Bu nedenle belirtilen bakteri türleri üzerinde en güçlü etkinliğe sahip ol-

duğu bilinen kemoterapötik kombinasyonları seçilmek suretiyle en yüksek terapötik dozlarda sağıtıma başlanır (9).

Deri yaraları ve vücut boşluklarında baş gösteren karma enfeksiyonların sağıtımında bilhassa dar spektrumlu ve az emilen antibiyotik kombinasyonları yeğlenir (polimiksin, neomisin ve basitrasin gibi). Solunum, dolaşım ve üriner sistemlerin karma enfeksiyonlarında ise, geniş spektrumlu antibiyotilerle hazırlanan kombinasyonların parenteral yollardan uygulanması öğütlenir (22, 31).

1.3. *Kemoterapötiklerin yan etki olasılığını azaltmak*: Kombine verilen kemoterapötikler rastlantısal olarak yan etki olasılığını azaltırlar. İki ayrı kemoterapötüğün her biri normal sağıtım dozlarından daha az miktarlarda birlikte verildiklerinde istenilen antibakteriyel etkinliği meydana getirebiliyorlarsa, ya da antibakteriyel etkinliklerinde belirgin bir azalma meydana gelmiyorsa, normal terapötik dozlarda tek başlarına verilmekle tüm vücutta veya bazı organlarda kendini gösteren olumsuz etkileri önemli ölçüde azaltılabilir. Nitekim üçlü sülfonamid kombinasyonu (sülfadiazin-sülfamerazin-sülfametazin) ile sülfonamidlerin böbrek tubuluslarında kristal oluşturmalarından ileri gelen nefrotoksik etkileri azaltılabilmektedir. Kloramfenikol ve polimiksin ile yapılan kombinasyon pseudomonaslara karşı additif etkilidir. Böylece doğrudan toksisitesi yüksek olan polimiksinleri ufak dozlarda vermek suretiyle bir yandan toksisiteyi azaltılırken, diğer yandan da yeterli etkinlikte bir antibakteriyel etki sağlanabilir (15).

Kesin bir açıklık olmamakla beraber, genellikle ilaçların verilen dozuyla bağlantılı olmaksızın gelişen aşırı duyarlık reaksiyonları, kombine ilaç verilmesine koşut olarak artabilir. Hatta birden fazla ilacın aynı zamanda ayrı ayrı duyarlık durumu yaratması, daha da büyük güçlüklerin ortaya çıkmasına sebep olabilir. Çünkü böyle bir durum söz konusu olduğunda ilaçlardan birinin mi? yoksa ikisinin birlikte olduğu zaman mı? aşırı duyarlığa yol açtıklarını saptamak oldukça güçleşir. Dolayısıyla sağıtımın durdurulması kaçınılmaz olur (9).

1.4. *Bakterilerin rezistans kazanma oranını önlemek veya azaltmak*:

Kombine antibiyotiklerin etkisinde bırakılan duyarlı bakteri suçlarında rezistans gelişmesinin önemli ölçüde geciktiği fakat tümüyle önlenemediği anlaşılmıştır. Ancak bu durumda bakteri suçlarının antibiyotiklere karşı olan duyarlığının devam etmesine karşın, sülfonamidlere karşı duyarlığın yavaş yavaş azaldığı ortaya çıkmıştır (41).

Tüm klinik enfeksiyonlar için geçerli olmamakla beraber, bazılarında kombine antibiyotiklerle rezistans olgusunun önemli derecede geciktirilebileceği belirlenmiştir (26). Bazı klinik koşullarda streptomisin ve eritromisin gibi antibiyotiklere hızla bakteriyel rezistans gelişebilir; fakat bunlarla birlikte verilen ikinci bir antibiyotik rezistans gelişmesini dikkati çekecek derecede geciktirebilir. Bunun en tipik örneği tüberküloz sağıtımında streptomisinle bombine halde verilen PAS ve INAH etkileşiminde görülür. Aynı durum etambutol, rifampin veya diğer antitüberküloz ilaçlar için de geçerlidir. Keza enfluenza sağıtımında streptomisin ile sülfonamidlerin birlikte kullanılması da aynı amaca dayanır.

Bazı kronik enfeksiyonların sağıtımında muhtemel bir rezistans olgusundan kaçınmak veya onu geciktirmek için eritromisin, karbenisilin, streptomisin ve benzeri ilaçların tek başına verilmesinden kaçınılır. Bu düşünceden hareket edilerek, genellikle pseudomonas sepsislerinin sağıtımında karbenisilin ve gentamisin kombinasyonu yoğlenir (22, 31). Aynı şekilde, bazı durumlarda eritromisinin kloramfenikol ile kombine edilmesi öğütlenebilir.

#### 1.5. Hücre içine yerleşen bakterilere bağlı enfeksiyonların sağıtımı :

Kemoterapötiklerden çoğunun hücre içine geçme yeteneği az olduğundan, özellikle bruselloz, salmonelloz ve tüberküloz gibi hücre içine yerleşen bakterilerden ileri gelen enfeksiyonların sağıtımında sık sık nüks olaylarıyla karşılaşılır. Hücre içine enjekte edilen *Brucella suis*'in streptomisine karşı olan duyarlılığının 25.000 kez azaldığı saptanmıştır (23). Bu durumun, memeli hücrelerine kolayca geçebilen streptomisinin bakteri hücrelerine çok az düzeylerde geçmesinden ileri geldiği sanılmaktadır (22). Streptomisin ve tetrasiklinler hücre içinde brusella bakterilerini etkileyecek yoğunluklarda kombine edilirlerse, öldürücü olurlar. Kombinasyonun daha etkili olmasının başlıca nedeni, nücreye çok düşük yoğunluklarda giren streptomisin etkinliğinin tetrasiklinler tarafından potansiyalize edilmesidir. Yine hücre içinde etkinlik gösteren bakterilerden *Salmonella typhi* ve *S. paratyphi A*'ya karşı ampisilin ve koramfenikol kombinasyonu, aynı antibiyotiklerin tekbaşlarına verilmeleri halinde olduğundan daha etkili bulunmuştur (12, 15).

#### 1.6. Bakteri üzerinde sinerjistik tipte etki elde etmek :

Birlikte kullanılan iki kemoterapötüğün aynı yönde meydana getirdikleri ortak etkileri, zamanla bireysel etkilerinden daha şiddetli olabilmektedir. Bu tür ilaçlardan biri, diğer ilacın spesifik bir mikro-

organizmaya karşı olan antibakteriyel etkinliğini artırır. Böylece gerçekleşen etkileşme tipi "sinerjizma" olarak adlandırılır. Enterokoklara bağlı endokarditislerin penisilinle sağıtımında başarısızlığa uğranıldığında genellikle başvuru olan diğer bir sağıtım seçeneğini oluşturan penisilin ve aminoglikozid yapılı antibiyotiklerden biriyle hazırlanan kombinasyon, belirtilen sinerjizmanın tipik bir örneğini oluşturur (6,32,36). Keza *Klebsiella pneumoniae*'ya bağlı enfeksiyonların sağıtımında başvuru olan kloromfenikol ve streptomisin veya tetrasiklin kombinasyonları için de aynı durum söz konusudur (9).

#### 1.7. Süperenfeksiyonların önlenmesi :

Uzun süren kemoterapi sonucu sindirim kanalındaki çoğu yararlı bakterilerin yok olması ve bazı mantar türleri ile mikroorganizmaların aşırı ölçüde çoğalması sonucu gelişen süperenfeksiyon olguları veteriner hekimliğinde yeterince incelenmemiştir. Bu tür enfeksiyonları önleyebilmek amacıyla tetrasiklinler, nistatin veya amfoterisin B gibi antifungal ilaçlarla birlikte verilebilirler. Fakat böyle bir uygulama ile antifungal ilaçlara karşı rezistan suşların oluşması veya stafilokoklarda olduğu gibi antifungal ilaçlardan etkilenmeyen bakterilere bağlı süperenfeksiyon olasılığı ortadan kaldırılamaz. (10,31).

#### 1.8. Yüzeysel enfeksiyonların sağıtımı :

Birden fazla bakteri türünün katılmasıyla oluşan, deri, vücut boşlukları ve kanal mukozalarında yerleşen yerel enfeksiyonların sağıtımında kemoterapötik kombinasyonlarının daha çok başarı sağladığı bilinmektedir (9). Yüzeysel uygulamalarda daha az duyarlılığa sebep olduklarından, bu amaçla genellikle neomisin, polimiksin ve basitrasin karışımı kullanılır (8).

Sindirim kanalında yerleşen enfeksiyonların sağıtımında tek bir kemoterapötik ajan yerine kombine ilaç uygulamalarından daha iyi sonuç alınabileceği anlaşılmıştır (12). Ancak gerek neomisin ve polimiksin ve gerekse polimiksin ve streptomisin kombinasyonlarıyla yapılan sağıtım sonucunda sindirim sistemi florasında başgösteren azalma, her bir ilacın tek başına verilmesine göre daha fazla olmaktadır.

## 2. KEMOTERAPÖTİK İLAÇLAR ARASINDA ETKİLEŞME TİPLERİ :

İki veya daha fazla kemoterapötikten oluşan kombinasyonun meydana getirdiği bakteriyel üremeyi durdurucu (bakteriyostatik) veya bakterileri öldürücü (bakterisid) nitelikli etkilerinin derecesini,

bunların tek başlarına gösterdikleri aynı yöndeki bireysel etkileriyle karşılaştırmak suretiyle yapılan değerlendirmelerde *aldırmazlık* (indifference) veya *additif*, *antagonizma* ve *sinerjizma* şeklinde üç ayrı etkileşme tipinin ortaya çıkabileceği belirlenmiştir.(1) Kemoterapötik kombinasyonları ile ilgili olarak daha sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için belirtilen üç etkileşme tipinin ayrı ayrı incelenmesi yararlı olacaktır.

### 2.1. *Aldırmazlık veya additif tipinde etkileşme:*

Kemoterapötik kombinasyonlarında en sık karşılaşılan bir etkileşmedir. Biri güçlü ve diğeri zayıf iki kemoterapötik ilaç kombine edildiğinde, güçlü olan ilacın etkisinde belirgin bir değişiklik olmaz; yani ortaya çıkan ortak etkinin şiddeti aşağı yukarı güçlü olan ilacın etki şiddetine eşit bir derecede gerçekleşir. Bu durumda kuvvetli kemoterapötik ilaç diğerrinin varlığına karşı ilgisiz kalır. Ortak etkiye eşdeğer derecedeki bireysel etki, kombinasyona katılan ilaçlardan birinin karışıma eşdeğer dozlarda verilmesiyle de elde edilebilir. Bu şekilde etkileşme gösteren ilaçların birlikte kullanılması, belirli bir bakteriye karşı etki gücünde artışa yol açmaksızın spektrum genişlemesi sağlayabilir (2).

### 2.2. *Sinerjizma tipinde etkileşme:*

Kombinasyonla meydana gelen ortak etki, ilaçların bireysel etkilerinin toplamından daha fazla ise, bu şekilde gerçekleşen etkileşmeye sinerjizma adı verilir. Sinerjistik tipte etkileşme gösteren iki ilacın kombinasyonu, deneysel ve klinik enfeksiyonları bu ilaçların tek başlarına gösterecekleri etkinin toplamından beklenene oranla çok daha etkin bir şekilde sağıtırlar.

Sinerjizma tipindeki etkileşimler arasında da nitel yönden ayrımlarla karşılaşıması olasıdır. Bunların en yaygın ve en dikkati çekici olanı bakterisid etki hızının artışı şeklinde etkileşme gösteren sinerjizma tipidir. Belirtilen şekilde etkileşen iki kemoterapötik kombine edildiği zaman, tek başlarına belli bir sürede öldürdükleri bakteri sayısının toplamından daha fazla bakteri öldürürler; ya da kombinasyonla aynı sayıda bakteri öldürebilmek için bireysel ilaç yoğunluğunun iki katına çıkartılması gerekir. Sinerjistik etkileşmenin şekillenebilmesi için, ortam koşullarının bakteriyel çoğalmaya uygun olması gerekir. Etkileşme yoğunluklarında ilaçlardan biri inhibitör etkinlik göstermesine karşın, diğeri aynı yönde etkisiz kalabilir. Ancak birinci ilacın



etkili olabilmesi için, ikinci ilaçla aynı zamanda verilmesi esastır; ikinci ilaç verildiğinde birinci ilaç metabolize edilmiş olursa sinerjizma şekillenmez (31).

Sinerjizmanın diğer bir şekli de iki ilaç belirli yoğunluklarda bakteriyostatik ve bakterisid nitelikli bir etki gösteremedikleri halde, aynı yoğunluklarının kombine edilmesiyle belirgin bir bakteriyostatik veya bakterisid etki göstermeleridir (22).

### 2.3. *Antagonizma tipinde etkileşme :*

Birlikte kullanılan iki kemoterapötüğün meydana getirdikleri ortak etki toplamının, kombinasyona katılan en güçlü ilacın tek başına gösterdiği etkiden daha düşük derecede kalmasıyla nitelenen bir etkileşme tipidir. Sağıtım yönünden hiç bir değer taşımayan bu etkileşmede kombinasyonun antibakteriyel etkinliği azalır. Bu durum, karışımı oluşturan ilaçlardan birinin veya her ikisinin de inhibitör veya ilk bakterisid etki hızlarının azalması sonucu ortaya çıkar (3, 29).

Antagonizma, sadece ilaçların çoğalan mikroorganizmalara etkiyebildikleri zaman gerçekleşir. Minimal düzeyde bakterisid etkili bir ilaçla yeterli güçte bakteriyostatik etki gösteren ikinci bir ilaç kombine edildiğinde, antagonizma çok belirgin bir şekilde kendini gösterir. Karışıma katılan ilaçlar arasındaki oransal değişiklikler antagonizmayı ortadan kaldırabilir. Bu tip etkileşme sadece dozla değil, zaman ilişkisiyle de sınırlıdır. Şöyle ki; engelleyici ilacın bakterisid etkili ilaçla birlikte veya ondan önce etkisini göstermesi, etkileşme için esastır: sonradan etkimesi halinde antagonizma şekillenmez (31, 38, 41).

### 3. *KOMBİNE ETKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:*

İn vitro yöntemlerle yapılan duyarlık testlerinden elde edilen sonuçlara dayanılarak kemoterapötik kombinasyonları arasındaki etkileşme tipleri bir dereceye kadar değerlendirilebilir. Halen en fazla itibar edilen bir yöntem görc, birlikte kullanıldıkları zaman oluşturdıkları ortak etkilerinin bireysel etkilerine oranla en az dört katı daha güçlü olması halinde sinerjist etkili bir kombinasyondan, aksine dört katı veya daha aşağı derecelerde zayıf olması halinde antagonistik etkili bir kombinasyondan söz edilebilir. Ortak etki bu iki sınır arasında ise, kombinasyonun aldırılmazlık tipinde etkileşme gösterdiği kabul edilir. İn vivo denelerde veya klinik incelemelerde bu şekilde kesin nicel verilerle değerlendirme yapmak hemen hemen olanaksızdır.

Kaldı ki, kemoterapötik kombinasyonları arasındaki etkileşmeler oldukça görecelidir. Belirli bir kombinasyonun koşullar ne olursa olsun, sadece antagonistik ya da sinerjistik tipte etkileşmesi beklenemez. Çünkü doz-zaman ilişkisiyle bakteri türü iki kemoterapötik arasındaki etkileşmeyi önemli derecede etkiler. Keza kombine kemoterapötikler bazı bakteri türlerine karşı sinerjizma gösterdikleri halde, bazılarına karşı da antagonizma gösterebilirler (22, 29, 31). Öte yandan, aynı bakteri türünün farklı suşları aynı kombinasyona karşı farklı derecelerde duyarlık gösterirler. Örneğin, çeşitli antibiyotiklerle yapılan gentamisin kombinasyonlarının *Proteus mirabilis*, *Aerobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* suşlarından bazılarına karşı sinerjistik, bazılarına karşı da antagonistik etki gösterdiği in vitro denemelerle ortaya konmuştur. (24, 26, 27).

Kemoterapötikler arasındaki etkileşmenin diğer önemli bir yönü de in vitro ve in vivo olarak belirlenen etkileşme tiplerinin birbirlerine uymamasıdır. Bunun başlıca nedenleri arasında in vitro koşullarda sinerjizma gösterebilen yoğunlukların in vivo olarak canlı yapıda şekillenmemesi, in vitro üreme ortamı ile in vivo üreme ortamının kimyasal ve besleyici özellikler yönünden ayrımlar göstermesidir.

#### 4. ETKİLEŞME TİPLERİNİN DENEYSSEL OLARAK İNCELENMESİ:

Ayrı ayrı veya kombine olarak kullanılmalarına göre kemoterapötiklerin antibakteriyel etkilerini karşılaştırabilmek için in vitro ve in vivo bazı yöntemler kullanılır. Hepsi de kemoterapötik kombinasyonun a) bakteriyostatik etkisinin, b) öldürme hızını ölçmek suretiyle bakterisid etkisinin, c) total öldürme gücünü ölçmek suretiyle bakterisid etkisinin ve d) in vivo denemelerle terapötik etkinliğinin ölçülmesi esasına dayanır. Ancak bir kemoterapötik kombinasyonunun değerini deneysel olarak ortaya koymak oldukça zordur. Bakteriyolojik amaçlarla başvuru yapılan difüzyon yönteminin bu alanda hiç bir değeri yoktur. Çünkü kombinasyona katılan kemoterapötiklerin kültür ortamındaki yayınma hızları aynı olmadığından, hızla yayınan ilacın etkisi ortama hakim olur. İn vitro testlerden biri olan jeloz ekim işleminden sonra koloni sayma yöntemi aynı amaçla kısmen güvenilebilir (12). Bunun için başvuru yapılan diğer bir seçenek de karma yöntemle yapılan değerlendirmelerdir. *Jones ve Finland* (17, 18, 19, 20, 21) tarafından geliştirilen bu tür yöntemlerin esası, hasta insan ve hayvan-

lara veya sağlıklı gönüllülere çeşitli yollardan belirli dozlarda ayrı ayrı ve kombine halde kemoterapötikler verildikten sonra, belirli aralıklarla alınan plazma nünunelerinin antibakteriyel etkinliklerini yukarıda sayılan in vitro yöntemlerden biriyle değerlendirmekten ibaiettir.

Kombine halde verilen penisilin ve tetrasiklinlerin streptokok ve pnömokoklara karşı bireysel etkilerinden daha zayıf etki gösterdiği belirlenmiştir (18). Kloramfenikol; eritromisin ile kombine edildiğinde sonuncunun antistreptokoksik etkinliğinde azalma gözlemlenmiştir (20). Penisilinın antibakteriyel etkisi oleandomisin ve bazen de novobiosin tarafından azaltılmaktadır (14, 21). Keza tetrasiklin ile gentamisin ve kloramfenikol arasında antagonistik tipte etkileşme bulunduğu saptanmıştır (26, 29, 37, 38).

### 5. KEMOTERAPÖTİK ETKİLEŞMELERİNE İLİŞKİN GENEL İLKELER :

Kombine kullanılan kemoterapötikler arasındaki etkileşmenin son derece görece olmasına ve çeşitli etkenlerce geniş ölçüde değiştirilmesine rağmen, eldeki deneysel sonuçlarla bir genelleme yapmak suretiyle belli genel ilkelere varmak olanaklıdır. Kemoterapötik kombinasyonlarına ilişkin ilk geniş içerikli bilimsel verileri ortaya koymuş olan *Jawetz ve Gunnuson* (14, 15), 1950'li yıllarda sağıtıma sokulmuş başlıca kemoterapötikleri etkileşim yönünden aşağıdaki şekilde iki gruba ayırmışlardır.

I. Grup	II. Grup
(Bakterisid olanlar)	(Bakteriyostatik olanlar)
Penisilin	Tetrasiklinler
Streptomisin	Eritromisin
Basitrasin	Sülfonamidler
Neomisin, Polimiksin B	

Yukarıdaki gruplandırma şekli dikkate alındığında, kombine kullanılmaları yönünden tüm kemoterapötiklerin bakterisid ve bakteriyostatik etkili olmak üzere iki ana gruba ayrılması gerekir. Öte yandan, spektrum yönünden ele alındığında I. gruptaki kemoterapötiklerin genellikle dar ya da orta genişlikte ve II. gruptakilerin de geniş spektrumlu antibakteriyel etkinliğe sahip oldukları dikkati çeker. I. gruptaki ilaçlar kendi aralarında kombine edildiklerinde genellikle sinerjist

tipde, çok seyrek olarak da aldırmazlık tipinde etkileşme göstermelerine karşın, hiç bir zaman antagonizma şekillenmez. Belirtilen çeşitteki etkileşmeden veteriner pratikte sık sık yararlanır. Örneğin, penisiline rezistan bakterilerin sebep olduğu mastitislerin sağıtımında penisilin ve streptomisin kombinasyonu rutin uygulamaya girmiştir. II. gruptan ilaçlar arasında kombinasyon yapıldığında, birbirlerinin etkisini ne antagonize ederler ve ne de belirgin bir şekilde artırırılar. Gerçek anlamda sinerjistik bir etkileşme de göstermedikleri halde genellikle basit additif nitelikli bir etki elde edilebilir. I. ve II. gruptan olan kemoterapötiklerle yapılan kombinasyonlarda ortaya çıkacak etkileşme tipi önceden kestirilemez; ortamdaki yoğunluğuna ve bakteri türünün davranışına göre sonuçlar değişebilir. Eğer bakteri birinci gruptaki ilaçlara karşı duyarlı ise, bilhassa düşük yoğunluklarının kullanılması halinde, bu ilacın etkisi II. gruptaki ilaçlar tarafından antagonize edilebilir. Bu durum, penisilin ve streptomisin'in kloramfenikol ile/ya da penisilin'in klortetrasiklin ile kombinasyonunda kolayca gözlemlenebilir. Bakteri, I. gruptan ilaca karşı az duyarlı veya rezistan ise, bazen kombinasyonu oluşturan ilaçlar arasında sinerjistik tipte etkileşme şekillenebilir. Buraya kadar verilen bilgilerden hareket edilerek, farklı etki mekanizmalarına sahip kemoterapötiklerin kombinasyon seçeneklerine göre ortaya çıkabilecek etkileşme tipleri aşağıdaki şekilde gruplandırılabilir (8):

- a) İki bakterisid etkili kemoterapötik kombinasyonu genellikle sinerjistik tipte etkileşme olasılığı sağlar.
- b) Biri bakterisid ve diğeri bakteriyostatik etkili kemoterapötik kombinasyonunda, genellikle antagonizma ve çok seyrek olarak da sinerjizma olasılığı belirir.
- c) İki bakteriyostatik etkili kemoterapötik kombinasyonu ile aldırmazlık veya additif tipte etkileşme olasılığı doğar.

1961'de *Manten ve Wisse* (25) nin çok sayıda stafilokok, enterokok, salmonella ve *E.coli* suşu üzerindeki geniş invitro incelemelere dayanarak önerdikleri daha yeni bir etkileşme şemasında kemoterapötikler aşağıdaki şekilde dört gruba ayrılmaktadır. Bu şema, incelenen bakteri suşlarından % 90 veya daha yüksek oranlarda ilaç kombinasyonlarına karşı davranışlarıyla uyum halinde olduğu gibi, daha önce *Jawetz ve Gunnison* (13) un koydukları kuralları da doğrular niteliktedir.

I. Grup	II. Grup
(Genel etkili bakterisid kemoterapötikler)	(Özel etkili bakterisid kemoterapötikler)
<hr/> Streptomisin Neomisin Polimiksinler Kolistin Nitrofuranlar ve basitrasin	<hr/> Penisilin Novobiosin Ristosetin Vankomisin
III. Grup	IV. Grup
(Çabuk etkili bakteriyosta- statik kemoterapötikler)	(Yavaş etkili bakteriyosta- tik kemoterapötikler)
<hr/> Tetrasiklinler Kloramfenikol Eritromisin grubu	<hr/> Sülfonamidler Sikloserin

Yukarıdaki gruplar arasında yapılan kombinasyonlarda ortaya çıkabilecek etkileşme tiplerini aşağıdaki biçimde kurallaştırmak olasıdır.

a. Her grupta bulunan ilaçlar kendi aralarında kombine edildikleri zaman antagonizma göstermezler.

b. I. gruptaki ilaçlar diğer grup üyelerinden biriyle kombine edilirse, genellikle antagonizma meydana gelmez. Böyle kombinasyonlarda bakterisid olan ilaç etkileşime baskındır ve bazen sinerjizma meydana gelebilir (Streptomisin + penisilin ve kloramfenikol + polimiksin kombinasyonları gibi).

c. II. gruptan bir ilaç ile III. gruptan bir ilaç kombine edilirse, zayıf etkili olan bakteriyostatik ilaç egemen olur ve II. gruptaki ilaç antagonize edilir. Aynı tipten etkileşmeler klinik ve dencysel enfeksiyonlarla da doğrulandığından, belirtilen gruplar arasında kombinasyon yapılmaması öğütlenir.

d. II. ve IV. gruptaki ilaçlarla yapılan kombinasyonlarda antagonizma şekillenmez; bakterisid etkili olan ilaç kombinasyona egemendir. Bazen sinerjistik tipte etkileşme de gösterebilirler.

e. IV. gruptaki ilaçlar diğer gruplardakilerin etkisini antagonize etmezler.

I. grupta bulunan bakterisid kemoterapötiklerin etkiyebilmeleri için, bakterilerin çoğalma döneminde bulunmaları gerekmez. Çoğalan ve dinlenme döneminde bulunan bakteri populasyonlarını ayırım göstermeksizin aynı hızla öldürebilir. Bu nedenle de bakteriyostatik ilaçlar etkilerini antagonize etmezler. II. grupta bulunan bakterisid kemoterapötiklerin etkisi hızla çoğalan bakteriler üzerinde en yüksek düzeydedir; dinlenme halindeki bakterilere etkisizdir. O nedenle de antibakteriyel etkileri bakteriyostatik ilaçlarca antagonize edilebilir.

*Kayaalp* (22)'e göre *Kabins*'in daha yeni klinik incelemelere dayanarak çeşitli kemoterapötikler arasında belirlediği etkileşme tipleri ile buna bağlı olarak önerdiği sınıflandırma şekli Çizelge 1'de gösterilmiştir. Son yıllarda insan ve hayvan sağlığına girmiş yeni kemoterapötik kombinasyonlarının etkileşmelerine ilişkin fikir verebilmek için yine *Kayaalp* (22)'in *Derrington*'un çeşitli patojen bakterilerle *in vitro*

Çizelge 1. Kabins tarafından düzenlenen etkileşme şeması.

Kombinasyona katılan ilaç	Etkileşme tipi	Mikroorganizmanın türü	İlaçlara örnek
İki bakterisid ilaç	sinerjizma	Streptokoklara kar.	Penisilin + Streptomisin
	additiv veya aldırılmazlık	pekçok mikroorganizmaya karşı	bakterisidlerin Çoğu
Bakteriyostatik ilaç	additiv veya aldırılmazlık	pekçok mikroorganizmaya karşı	bakteriyostatiklerin çoğu
	sinerjizma	mikroorganizmaların çoğuna karşı	sülfonamidler + trimetoprim
	antagonizma	az sayıda gram + ve gram—bak. karşı	eritromisin + linkomisin, eritromisin + kloramfenikol
Bakterisid ve bakteriyostatik iki ilaç	antagonizma	pnömokoklara karşı	penisilin + tetrasik.
	additiv veya aldırılmazlık	pek çok mikroorganizmaya karşı	kombinasyonların çoğunluğu
	sinerjizma	proteus	polimiksiner + sülfonamidler
		Brusella	Streptomisin + sülfonamidler
		Streptokoklar	Streptom. + tetrasik.
	Salmonella	Ampisilin + kloramfenikol	

Çizelge 2. Bazı yeni antibiyotiler arasında saptanan in vitro etkileşme tipleri.

Etkileşme tipi	Mikroorganizma türü	Kombinasyona katılan antibiyot*	
		I. Grup	II. Grup
Sinerjizma	Koliform olanlar (E.coli, Klebsiella, Enterobacterler)	Ampisilin sefalosporinler kolistin	Kanamisin kanamisin
	Proteus mirabilis (5 suş)	penisilin sefalosporinler tetrasiklin	Streptomisin kanamisin gentamisin gentamisin
	Pseudomonas(6 suş)	karbenisilin	gentamisin
	stafilokoklar(6 suş) (koagülaz-pozitif)	metisilin	fusudin
	Streptokoklar (grup A, D ve Strep.viridans)	penisilin ampisilin	streptomisin kanamisin
Antagonizma	Pseudomonas	kloksasilin kloramfenikol	gentamisin
	Stafilokoklar	kloksasilin eritromisin	linkomisin

\* Kombinasyonlar birinci ve ikinci gruptaki ilaçlar arasında yapılır.

koşullarda yaptığı ayrıntılı araştırma sonuçlarına dayanarak verdiği ilginç etkileşme tipleri de Çizelge 2'de sıralanmıştır.

## 6. KEMOTERAPÖTİKLER ARASINDAKİ ETKİLEŞMENİN MEKANİZMASI:

Son yıllarda konuya ilişkin olarak yapılmış araştırmalarla halen bilinen birçok sinerjistik ve antagonistik tipte etkileşmenin mekanizması inandırıcı bir şekilde açıklığa kavuşturulmuştur.

### 6.1. Sinerjistik tipte etkileşmenin mekanizması:

Etki mekanizmaları tam olarak açıklanmış en az üç çeşit sinerjistik tipte etkileşmenin varlığı bilinmektedir (31).

6.1.1. *Metabolik etkinlikleri oluşturan biyokimyasal olaylar zincirinden birinin bloke edilmesi*: Bakteri hücresi için yaşamsal önem taşıyan bir biyokimyasal olay dizisini farklı noktalarda bloke edebilen kemoterapötikler kombine halde verilmek suretiyle sinerjistik tipte bir etkileşme elde edilebilir. Bunun en güzel örneğini trimetoprim ve sülfonamid

kombinasyonu oluşturur. Bu iki kemoterapötik birlikte verildikleri zaman, bakterilerde pürin ve nükleik asit sentezi iki farklı aşamada ve aynı zamanda ileri derecede bozulmakta ve böylece kombinasyona katılan ilaçlardan birinin oluşturduğundan çok daha güçlü bir inhibisyon olayı gerçekleşmektedir. Sonuçta bakteriyostatik etkili iki ilacın sinerjistik tipte etkileşmeleri, bakterisid nitelikli bir etkiye dönüşmektedir.

6.1.2. *Bir kemoterapötüğü parçalayabilen enzimin diğer bir ilaç tarafından inhibe edilmesi*: Bazı bakteri türlerinde görülen rezistans olgusu, salgıladıkları enzimlerle kemoterapötikleri parçalamaları ve dolayısıyla o ilacı etkisiz hale getirmeleri esasına dayanır. Böyle durumlarda enzimin diğer bir ilaç tarafından inhibisyonu, bakteriyi ilk ilaca karşı duyarlı hale getirir. Bu suretle kombine halde verilen iki ilaç arasında sinerjistik tipte bir etkileşme şekillenir. Bu tipteki etkileşmenin en ilginç örneğini penisilinaz (beta laktamaz) enzimi salgılayan bazı gram-negatif bakteri türleri tarafından kolayca hidrolize edilen penisilin G ve benzeri antibiyotikler ile penisilinaza dayanıklı metisilin, oksasilin, kloksasilin ve dikloksasilin gibi yarı sentetik penisilin türevleri ile sefalosporinler arasında yapılan kombinasyonlarda görülür (5, 24, 36).

6.1.3. *Bazı bakteri türlerinde bir kemoterapötüğe karşı gösterilen geçiş engelini ikinci bir ilaç tarafından kırılması*: Penisilinler ve diğer hücre duvarı sentezini inhibe eden antibiyotikler ile streptomisin ve aminoglikozid yapılı diğer antibiyotikler arasında enterokoklara karşı meydana gelen sinerjizmanın bu mekanizmaya dayandığı kabul edilmektedir. Penisilinler, sikloserin, basitrasin ve vankomisin'in enterokollarda C<sup>11</sup> ile işaretlenmiş streptomisin'in hücreye alınma oranını artırdıkları saptanmıştır (32). Belirtilen sinerjizmanın sadece bölünme döneminde olan bakteri popülasyonlarında gerçekleştiği göz önünde bulundurulursa, penisilinler ve benzeri şekilde etkiyen antibiyotiklerin duyarlı bakterilerde hücre duvarı sentezini bozmak suretiyle aminoglikozid yapılı antibiyotiklerin hücreye geçişini artırdıkları ve dolayısıyla bakterisid etkinin gerçekleşmesini sağladıkları kolayca anlaşılır (6, 34, 42).

Hücre protoplazma membranının geçirgenliğini bozmak suretiyle antibakteriyel etki gösteren kolistin veya bakteride protein sentezini bozan kloramfenikol, streptomisin'in hücreye alınmasını artırmakta ve dolayısıyla onun antibakteriyel etkinliğini daha da güçlü olarak



göstermesine olanak hazırlamaktadırlar. Değilse, belirtilen antibiyotikler arasında enterokoklara karşı gerçek anlamda bir sinerjizma bulunmamaktadır (1, 13, 32).

Bir bakteri popülasyonunda pek çok yönden aynı davranışı gösteren fakat, belirli yapıya sahip olan antibiyotiklere rezistan bir suş bulunabilir (persister). Bu nedenle de bir kemoterapötik ilaç tekbaşına bir enfeksiyonu sağıtacak derecede antibakteriyel etkinlik gösteremeyebilir; fakat rezistan bakteri suşunu yok edebilen ikinci bir antibiyotikle kombine edilince, bu ilaçlar arasında da sinerjizma şekillenebilir (7, 15, 38).

#### 6.2. Antagonistik tipte etkileşmenin mekanizması :

Bunun, bakterilerin metabolik prosesleri üzerinde bakterisid etkisini gösterecek bir kemoterapötüğün, zincirleme bir etki sonucu aynı yöndeki etkinlik ve öneminin interferans yapıcı ikinci bir kemoterapötik tarafından azaltılması veya tümüyle ortadan kaldırılmasıyla gerçekleşebileceğine inanılmaktadır. Böyle bir interferans olayı için kloramfenikol, tetrasiklinler ve eritromisin grubu antibiyotilerde olduğu gibi, kombine kemoterapötiklerin öncelikle protein sentezini inhibe edici yönde etkimeleri gerekir. Bu yöndeki etkileri sayesinde penisilin gibi hücre duvarı mukopeptid sentezini inhibe eden kemoterapötiklerin bakterisid etkilerini antagonize ederler (31). Belirtilen olayın, bakteri hücre duvarının iç yüzündeki mukopeptid katmanlarının otolizini sağlayan mukopeptidaz enzimi sentezinin bakteriyostatik ilaçlar tarafından inhibe edilmesiyle gerçekleştiği sanılmaktadır (15,18,29).

Linkomisin ile eritromisin veya kloramfenikol arasında bakteri ribozomları düzeyinde bir etkileşme söz konusudur. Bu üç antibiyotik bakteri ribozomunun 50'S'lik alt ünitesine bağlanılmakteler. Linkomisin'in bağlanması, bazı rezistan bakterilerde protein sentezini bozamaz. Ancak diğer iki antibiyotikten biri linkomisin ile birlikte verilirse, protein sentezi için bağlanmaları gereken ribozomal kesimler önceden linkomisin moleküllerince tutulduğundan, ikinci ilaç bakteriyostatik etkisini gösteremez (29, 38).

#### 7. VETERİNER SAĞITIMDA KULLANILAN BAŞLICA SİNERJİSTİK ETKİLİ KEMOTERAPÖTİK İLAÇ KOMBİNASYONLARI :

*Penisilin + streptomisin* : Özellikle enterokoklar ve *S.viridans* olmak üzere, streptokokların sebep olduğu subakut enfeksiyonlar ile akut ve kronik mastitislerin sağıtımında sık sık başvurulur. Ayrı ayrı

verildikleri zaman toksik olmayan düşük dozlarda ne streptomisin ve ne de penisilin G enterokokları öldürmez; sadece bakteriyostatik olarak etkirler. Fakat kombine olarak verildikleri zaman aynı kan yoğunluklarında şiddetli bakterisid etki yaparlar (6, 14, 15, 25). Enterokoklara bağlı enfeksiyonlarda ampilisin ve streptomisin kombinasyonunun da sinerjistik etkileşme yaptığı belirlenmiştir (15, 32, 34). Bu iki antibiyotik, diğer bazı enfeksiyonlarda da antibakteriyel spektrumu genişletmek amacıyla da bir araya getirilirler.

*Penisilin veya ampilisin + penisilinaza dayanıklı yarı-sentetik penisilinler* : Penisilinaz salgılayan bazı gram-negatif bakterilerin enzimleri başka antibiyotikler tarafından inhibe edilirse, birlikte kullanılmaları halinde penisilin ve ampilisin de belirtilen bakteri türleri üzerinde bakterisid etkilerini gösterirler. Bu yöndeki sinerjizmadan yararlanmak amacıyla, penisilinazlara dayanıklı metisilin, oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin ve flukloksasilin gibi yarı-sentetik penisilinlerle diğer penisilin çeşitleri yaygın bir şekilde kombine halde kullanılmaya başlanmıştır. Penisilinazlara dayanıklı penisilinler, enzim molekülünün işlevsel noktalarına karşı fazla ilgi gösterdiklerinden, bunlara bağlanarak inhibisyon yaparlar. Yeterli düzeyde enzim inhibisyonunun sağlanabilmesi için, yüksekçe dozlarda uygulanmaları yerinde olur (22, 26, 36).

*Penisilin G + gentamisin* : Enterokok suşlarının çoğunluğuna karşı sinerjizma gösteren bir kombinasyondur (6, 24). Keza listeria'lara bağlı enfeksiyonlarda da güçlü sinerjizma gösterdiği belirlenmiştir (33).

*Ampilisin + gentamisin veya sefalotin + gentamisin* : Özellikle *E. coli*, *P.aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacterler* ve *Proteus* türleri gibi, gram-negatif bakterilere bağlı enfeksiyonlar üzerinde etkili bir kombinasyondur. Klinik olaylarla in vitro etkinlik testlerinden alınan sonuçlar arasındaki uyum, kombinasyonun sağtım yönünden güvenilirliğini kanıtlar niteliktedir (2, 15, 24).

*Karbenisilin + gentamisin, polimiksin B veya kolistin* : Karbenisilin ve diğer üç antibiyotikten biriyle yapılan kombinasyonlar özellikle *P.aeruginosa* olmak üzere, tüm pseudomonaslara bağlı enfeksiyonlarda tek başına verilen karbenisilinden daha etkili bulunmuştur. Ancak söz konusu kombinasyonlardan sinerjizma sağlanabilmesi için, karışıma katılan karbenisilin dozunun daha küçük tutulması önerilmektedir (15, 16).

*Penisilin + tobramisin*: *B.pyocyaniqae* üzerinde seçkin nitelikli bir sinerjizma gösteren kombinasyon olarak kabul edilmektedir (15).

*Penisilin + oksitetrasiklin*: Normal olarak antagonizma göstermesi beklenen bu kombinasyonun özellikle tavuklarda karşılaşılan *Erysipelothrix* enfeksiyonları üzerinde etkili olduğu anlaşılmıştır (8, 16, 18).

*Penisilin + sefalosporinler*: Bir sefalosporinle yapılan penisilin kombinasyonunun *pseudomonas* enfeksiyonlarına karşı sinerjizma gösterdiği saptanmıştır (35).

*Penisilin + tetrasiklinler veya tetrasiklinler + streptomisin*: İki çeşit kombinasyonda da hayvanlarda karşılaşılan aktinomikoz olaylarının sağıtımında kombinasyonu oluşturan üç çeşit antibiyotikten de daha etkili bulunmuştur (3). Ayrıca ikinci kombinasyon bruselloz sağıtımında nüks olasılığını azalttığından, özellikle üzerinde durulmaktadır. *Pseudomonas* enfeksiyonlarının da aynı kombinasyonla güvenli bir şekilde sağıtılabileceği bildirilmektedir (10, 23, 25).

*Penisilin + fusodik asit*: Penisilinaz salgılayan streptokoklar üzerinde sinerjizma gösteren bir kombinasyondur (16).

*Oksitetrasiklin + neomisin veya kloramfenikol*: Kolibasiller, *S.fecalis* ve *A.aerogenes* enfeksiyonları üzerinde oksitetrasiklinden daha etkili bulunmuştur (8).

*Penisilin + sülfonamidler*: Yaygın bir şekilde kullanılan bu kombinasyon, özellikle yüzeysel enfeksiyonların sağıtımında işe yarar. Çeşitli türden bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlar üzerindeki etkinliği dikkate alınarak, kombinasyonla antibakteriyel etkinliğin arttığına ve spektrumun genişlediğine inanılmaktadır (8, 41).

*Beta-laktam halkası tutan antibiyotikler + viyomisin veya lividomisin*: Söz konusu halkadan içeren antibiyotiklerden biri kullanılarak viyomisin veya lividomisin ile yapılan kombinasyonların duyarlı bakterilere karşı potansiyalizasyon tipinde ve tetrasiklinlerle yapılan viyomisin kombinasyonunun da additif tipte etkileşme gösterdiği bildirilmektedir (16).

*Tetrasiklinler + oleandomisin*: Bu kombinasyonla tetrasiklinlerin antibakteriyel spektrumları daha da genişletilebildiği gibi, critromisin, penisilin ve tetrasiklinlere karşı rezistan bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlar başarıyla sağıtılabilmektedir (3, 16, 19).

*Kloramfenikol + streptomisin veya tetrasiklinler*: *Klebsiella pneumoniae*'ya bağlı pnömonilerin sağıtımında çok yüksek derecede klinik etkinlik sağlayan bir karışım olarak kabul edilmektedir.

*Streptomisin veya kloramfenikol + sülfonamidler*: Hayvanlarda karşılaşılan çeşitli enfeksiyonların sağıtımında kombinasyona katılan ilaçların her birine göre dana güçlü etkinliğe sahip olduğu saptanmıştır (22, 41).

*Tetrasiklin + oksifenarsin*: *Haemobartonella canis*'ten ileri gelen köpek bartonellozisinin sağıtımında etkili bulunmuştur (16).

*Eritromisin + penisilin*: Streptokoklara karşı düşük yoğunluklarda etkili olan eritromisin penisilin ile kombine edilirse, duyarlı bakterilere karşı bakterisid nitelikli bir sinerjizma gösterir.

*Eritromisin + sülfamerazin*: Özellikle *S.aures* enfeksiyonları üzerindeki etkinliğiyle seçkinleşir. Kombinasyonla antibiyotiklerin gram-pozitif bakteriler üzerindeki etkinlikleri artarken, gram-negatif bakterilere yönelik spektrumları da genişler (41).

*Neomisin + polimiksin B, basitrasin veya tetrasiklinler*: Sıralanan antibiyotikler ikili veya üçlü kombinasyonlar halinde kullanıldıklarında, topluca antibakteriyel spektrumları tüm bakteri türlerini kapsayacak derecede genişleyebilmekte ve etkinlikleri de o ölçüde artabilmektedir. Tetrasiklinler hariç diğer antibiyotilerin toksisitesi yüksek olduğundan ve besin kirlenmesine yol açabildiklerinden bunlarla hazırlanan kombinasyonlar sistemik enfeksiyonların sağıtımında kullanılmaz. Büyük bir çoğunlukla glukokortikoid hormon katılmış merhemler ve çözeltiler halinde hazırlanmak suretiyle çeşitli bakterilerden ileri gelen göz ve kulak enfeksiyonlarının koruyucu ve küratif sağıtımında kullanılırlar. Öte yandan, *Polimiksin B + neomisin kombinasyonunun* hayvanlarda karşılaşılan *P.aeruginosa* ve *salmorella* enfeksiyonlarına karşı seçkin bir sinerjizma gösterdiği ve sağıtımlarında güvenle kullanılabilceği belirlenmiştir (4).

*Linkomisin + spektinomisin*: Birinci antibiyotikten 1 ve ikinci antibiyotikten de 2 kısım alınarak yapılan bu kombinasyon ile dency-sel *M. gallisepticum* ve *E. coli* enfeksiyonlarında tavukların sularına katılarak yapılan sağıtım sonucunda, gerek kombinasyona katılan antibiyotiklerden ve gerekse tilozinden daha güçlü antibakteriyel etkinlik sağlanmıştır (11).

*Eritromisin + framisetin + anasülfon*: 1 kısım eritromisin, 1-5 kısım framisetin ve 100 kısımda anasülfon katılmasıyla hazırlanan bu karışım sütle atılmayı geciktirici bir preparasyon içerisinde verilmek koşuluyla mastitisli sığır memelerinden izole edilmiş çeşitli strepto-

kok, korinebakteri, stafilokok ve *E.coli* suşlarıyla yapılan in vitro deneyelerde sinerjistik etkileşmeye bağlı olarak çok net bir şekilde bakteriyostatik ve bakterisid nitelikli antibakteriyel etkinlik gösterdiği belirlenmiştir (27).

*Trimetoprim + sülfametaksazol*: Trimetoprim olarak bilinen bazı 2,4-diaminopirimidin (DAP) türevleri, folik asit sentezinde görevli tetrahidrofolik asit redüktaz enzimine karşı aşırı derecede ilgi gösterir. İşte bu bileşik sülfonamidlerle birlikte verilirse ortaklaşa etkiyerek bakterilerde folik asit sentezini ve bunun tetrahidrofolik aside çevrilmesini inhibe ederler. Birinin etkisini diğerininki izlemek suretiyle gerçekleşen bu etkileşme şeklinde kombinasyona katılan trimetoprim ve tüm sülfonamid çeşitlerinin etkileri potansiyalize olur. Özellikle gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere bağlı solunum ve idrar yolu enfeksiyonları üzerindeki seçkin etkisiyle dikkati çeken bu kombinasyon, baktrim ve ko-trimoksazol adlarıyla tanınan çeşitli spesiyaliteler halinde ülkemizde de fazlaca kullanılan kemoterapötikler arasına girmiştir (22).

*Neomisin + tiyabendazol + glukokortikoidler*: Kedi ve köpeklerde karşılaşılan bakteri, mantar ve alerjik kökenli otitis eksternaların sağıtımında başarıyla kullanılan bir karışımdır.

*Neomisin + nistatin + tiyostrepton*: Triamsinolon katılarak veya katılmadan hazırlanan bu kombinasyon, deri ve göz merhemi olarak çeşitli yüzeysel enfeksiyonların sağıtımında antibakteriyel, antifungal, antipiruritik ve antiinflammatuvar amaçlarla kullanılır.

*Tilosin + neomisin + çeşitli kemoterapötikler*: Sıralanan ilk iki antibiyotikten başka kullanılma amacına göre lokal anestezi, akriflavin ve borik asit katılarak hazırlanan serpmeye tozları halinde hayvanların enfekte göz hastalıklarında güvenli bir ilaç olarak övülmektedir (16).

### Literatür

- 1- **Barber, M.** (1965): *Drug combinations in antibacterial chemotherapy*. Symposium number 7, section II, Clinical effects of interaction between drugs. Proceedings of the Royal Society of medicine, 58, 990-995.
- 2- **Bickel, G.** (1967): *Indications actuelles des associations d'antibiotiques*. Med. Hyg., 25, 833-836.

- 3- **Brabder, G.C. and Pugh, D.M.** (1971): *Veterinary applied pharmacology and therapeutics*. Balliere Tindall, 7 and 8 henrietta Street, London WC 28 QE, p.299-380.
- 4- **Calabi, O.** (1973): *Bactericidal synergism of novobiocin and tetracycline against pseudomonas pseudomonallei*. J.Med.Microbiol. 6, 293-297.
- 5- **Dowling, H.F.** (1965): *Present status of therapy with combinations of antibiotics*. Am.J.Med., 39, 796-803.
- 6- **Durack, D.T., et al.** (1974): *Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis: Synergism between penicillin and streptomycin against penicillin-sensitive streptococci*. J.Clin. Invest., 53, 829-835.
- 7- **Finland, M.** (1957): *The new antibiotic era: For better or worse?* Antibiotic Med.Clin.Ther., 4, 17-20.
- 8- **Gengoux, P.** (1971): *Pharmacodynamie, générale at thérapeutique vétérinaire (Deuxième Ed.)*. Duculot, 5800, Gembloux. P. 244-245.
- 9- **Goodman, L.S.and Gilman, A.** (1965): *The pharmacological basis of therapeutics. (Third Ed.)*. The Macmilan Company, New York. P.1180-1192.
- 10- **Goth, A.** (1976): *Medical pharmacology principles and concepts. (Eight Ed.)*. The C.V. Mosby Company, Saint Louis, P.573-574.
- 11- **Hamdy, A.H., and Blanchard, C.J.** (1969): *Effect of lincomycin and spectinomycin water medication on chickens experimentally infected with Mycoplasma gallisepticum and E.coli*. Polt.Sci., 48, 1703-1708.
- 12- **Hazard, R., et al.** (1970): *Manuel de pharmacologie*. Manon et Cie Editeurs, Paris, P. 282-283.
- 13- **Jawetz, E., and Gunnuson, J.B.** (1952): *Antibiotic synergism and antagonism: An assessment of the problem*. Pharmacol. Rev., 5, 175-182.
- 14- **Jawetz, E.** (1968): *The use of combinations of antimicrobial drugs*. Annu.Rev.Pharmacol., 8, 151-158.
- 15- **Jawetz, E.** (1975): *Combined actions of microbial drugs*. P. 343-358 in *Handbook of Experimental Pharmacology*. Gillette, Jr., Mitchell, Jr.(Editors).
- 16- **Jones, L.M., Both, N.H., and McDonald, L.E.** (1978): *Veterinary pharmacology and therapeutics*. AMES: The Iowa State University Press, p.859-972.

- 17- **Jones, W.F.Jr.and Finland, M.** (1957): *Antibiotic combinations. Antistreptococcal and antistaphylococcal activity of plasma of normal subjects after oral doses of penicillin, oleandomycin and combinations of these agents.* New Engl.J.Med., 256, 115-119.
- 18- **Jones, W.F.Jr.and Finland, M.** (1957): *Antibiotic combinations. Antibacterial action of plasma of normal subjects after oral doses of penicillin V, tetracyclin HCL and of combination of both.* Ibid., 256, 869-875.
- 19- **Jones, W.F.Jr.and Finland, M.** (1957): *Antibiotic combinations. Tetracycline, erythromycine, oleandomycin and spiramycin and combination of tetracycline with each of the other three agents comparisons of activity in vitro and antibacterial action of blood after oral administration.* Ibid., 257, 481-491.
- 20- **Jones, W.F.Jr.and Finland, M.** (1957): *Antibiotic combinations. Antistreptococcal and antistaphylococcal activity of normal subjects after ingestion of erythromycin or chloramphenicol or both.* Ibid., 257, 744-748.
- 21- **Jones, W.F.Jr.and Finland, M.** (1957): *Antibiotic combinations. Antibacterial action of plasma after ingestion of novobiocin or penicillin or both.* Ibid., 257, 1268-1274.
- 22- **Kayaalp, O.** (1978): *Tıbbi farmakoloji. Cilt-I, Garanti Basımevi -Ankara, P.445-465.*
- 23- **Killough, J.H.** (1957): *Combination antibiotic therapy of brucellosis.* Postgrad.Med.22, 527-533.
- 24- **Klastersky, J.Et al.** (1974): *Gram-negative infections in cancer: Study of empiric therapy comparing carbenicillin-cephalothin with and without gentamicin.* J.A.M.A., 227, 45-51.
- 25- **Lepper, M.H. and Dowling, H.F.** (1951): *Treatment of pneumococcc meningitis with penicillin compared with penicillin plus aureomycin.* A.M.A. Arch.Intern.Med., 88, 489-494.
- 26- **Lepper, M.H.** (1957): *Resistance to antibiotic combinations; laboratory and clinical studies.* Postgrad Med., 22, 425-426.
- 27- **Lutz, A.** (1969): *Etude experimentale in vitro de la sensibilité de germes responsables des mammites bovines vis-à-vis des constituans d'une association antibiotique.* Réc.Méd.Vét., 145, 149-156.
- 28- **Manten, A.and Wisse, J.M.** (1961): *Antibiotic synergism and antagonism.* Nature, 192, 170-176.

- 29- **Manten, A. and Terra, J.I.** (1964): *The antagonism between penicillin and other antibiotics in relation to drug concentration.* *Chemotherapy*, 8, 21-29.
- 30- **Matzer, N.** (1969): *Furaltadon and tylosin tartrate in the control of experimentally induced chronic respiratory disease complex in chickens.* *Poult.Sci.*48, 701-710.
- 31- **Meyers, F.H., Jawetz, E. and Goldfin, A.** (1976): *Review of medical pharmacology (5 th.Ed.)*. Lange Medical Publications, Los Altos, California 94022, P.583-587.
- 32- **Moellering, R.C., et al.** (1972): *Studies on antibiotic synergism against enterococci.* *J.Lab.Clin.Med.*, 77, 821-827 (Part 2).
- 33- **Moellering, R.C., et al.** (1972): *Antibiotic synergism against Listeria Monocytogenes.* *Antimicrob. Agents Chemother.* 1, 30-38.
- 34- **Plotz, P.H. and Davis, B.D.** (1962): *Synergism between streptomycin and penicillin: A proposed mechanism.* *Science*, 135, 1067-1068.
- 35- **Sabath, L.D. and Abraham, E.P.** (1964): *Synergistic action of penicillins and cephalosporins against pseudomonas pyocyanea.* *Nature*, 204, 1066-1068.
- 36- **Sabath, L.D. et al.** (1967): *Synergistic combinations of penicillins.* *New Engl.J.Med.*, 277, 232-240.
- 37- **Sande, M.A. and Overton, J.W.** (1973): *In vivo antagonism between gentamycin and chloramphenicol in neutropenic mice.* *J.Infect. Dis.*, 128, 247-254.
- 38- **Simon, C.** (1966): *Zur frage des antagonismus bei antibioticakombinationen.* *Chemotherapie*, 11, 43-62.
- 39- **Vacirca, G. and Sali, G.** (1970): *First observations on the use of nalidixic acide and neomycin together in E.coli infections of calves.* *Atti Soc.İtal.Buiatria*, 2, 470-475.
- 40- **Weil, M.H. and Dowing, H.F.** (1967): *Diagnosis and traetment of shock'de Ed: M.H.Weil and H.Shubin* (1967): *Williams and Wilkins*, Baltimore.P.211-220.
- 41- **Weinstein, L. et al.** (1957): *The concurrent use of sulfonamides and antibiotics in the treatment of infections. In vivo and in vitro studies of the effect of the sulfonamide-antibiotic Combinations on the emergence of drug resistance.* *Ann. N.Y. Acad.Sci.*, 69, 408-416.
- 42- **White, J.R. and White, H.L.** (1964): *Streptomycinoid antibiotics: Synergism by puromycin.* *Science*, 146, 772-774.

Yazı 31 Temmuz 1981 günü alınmıştır.