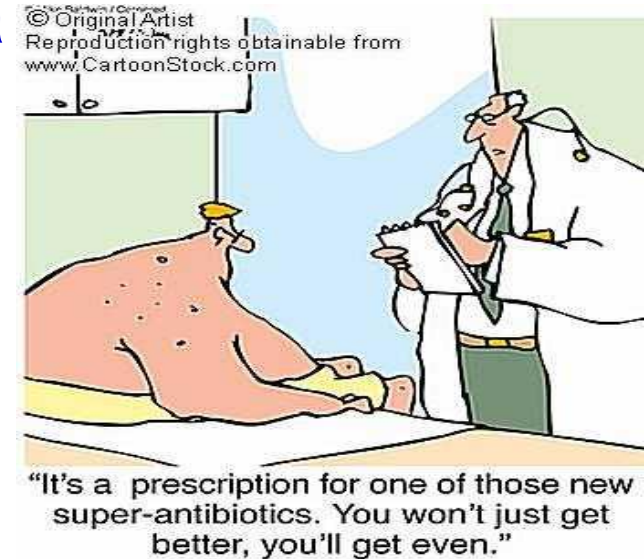




ANTİBİYOTİKLERİN KOMBİNASYON HALİNDE KULLANILMALARI

- Antibiyotikler tedavide en çok kullanılan ve kullanımında en çok hata yapılan ilaç grubudur

- İnsan vücudunun her organında infeksiyon gelişebileceğinden her daldaki hekimin antibiyotik kullanımını iyi bilmesi gerekir



- İmmün sistemi normal olan kişilerde birçok infeksiyon tek bir antibiyotik ile tedavi edilebilir



- Ancak bazı durumlarda birden fazla antibiyotiğin kullanıldığı kombinasyon tedavisine de gerek duyulabilir





Kombinasyonun in vitro sonuçları

- **Sinerjist etki**
- **Aditif etki**
- **Antagonist etki**

Kombine antibiyotik tedavisinde amaçlar

- Etkenin bilinmediği, ağır hastalarda geniş spektrum sağlanması için
- Polimikrobiyal infeksiyonların tedavisinde
- Antimikrobik etkinin güçlendirilmesi (Sinerjist veya aditif etki)
- Direnç gelişiminin önlenmesi için
- Toksik bir antimikrobik ajanın dozunun azaltılması için



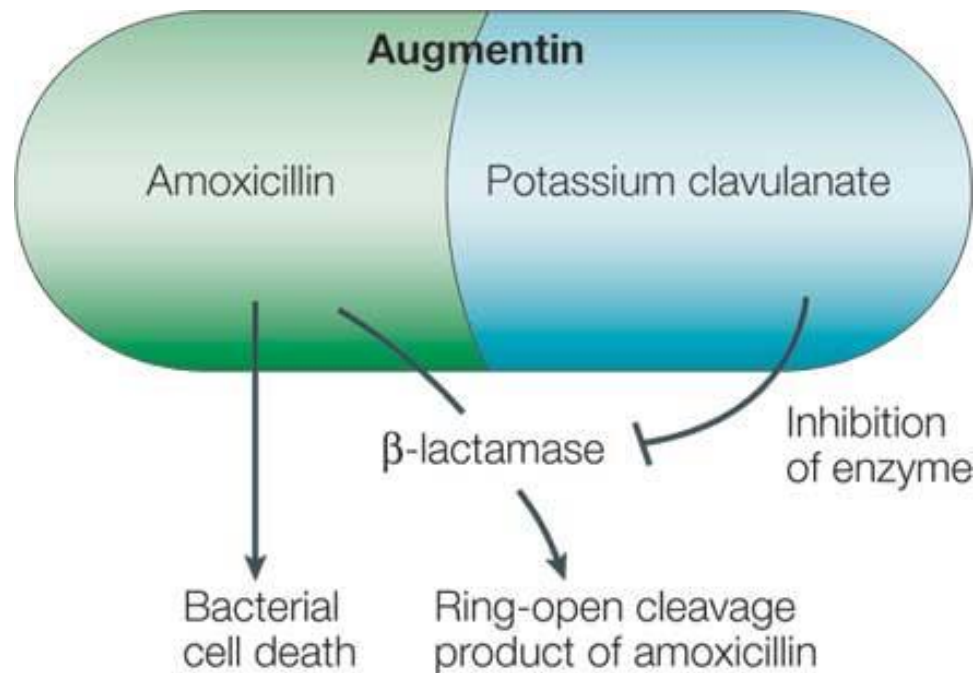
I- Antimikrobiyal spektrumun genişletilmesi

- **Antibiyotik kombinasyonlarının en sık uygulanma nedenidir**
- **Etkenin bilinmediği, durumu ağır hayatı tehdit eden infeksiyonu olan hastalarda etkenin saptanmasından önce geniş bir antibakteriyel spektrum sağlanması için**
- **Nötropenik hastalarda, sepsiste**

- Burada önemli olan klinik olarak *sinerjist* etkisi kanıtlanmış kombinasyonlar kullanılmasıdır
- Beta laktam+aminoglikozid
Beta laktam+beta laktamaz inhibitörü
Trimetoprim+sulfametoksazol



Beta laktam+beta laktamaz inhibitörü



II- Polimikrobiyal infeksiyonların tedavisi

- Birden çok mikroorganizmanın neden olduğu infeksiyonların (intrabdominal veya pelvik) tedavisinde tek bir antibiyotiğin kullanılması bazen tedaviyi başarısız kılabilir
- Böyle durumlarda genellikle ya birden fazla **aerop bakteri** etken olabilir ya da ***bir aerop ve bir anaerop bakteri*** etiyolojide birlikte rol oynar

- 
- **Buna örnek olarak** aspirasyon pnömonisi, akciğer absesi, karın içi enfeksiyonları, pelvik inflamatuvar hastalık ve diğer intrapelvik enfeksiyonlar, beyin absesi, trafik kazaları sonucu gelişen yumuşak doku ve kemik enfeksiyonları verilebilir
 - **Bacteroides, streptokoklar**
 - **Gram negatif çomak**
 - penisilin, klindamisin, metranidazol, ornidazol, kloramfenikol + aminoglikozid

III- Antimikrobik etkinin güçlendirilmesi

- Birbirinin etkisini güçlendiren, **sinerjist** etkili antibiyotiklerin kombinasyon halinde kullanılması tedavinin başarısını artırır
- Monoterapinin etkisiz kaldığı bazı endokardit ve diğer ağır inf.

Sinerjistik etki mekanizmaları;

- **Bakteri hücre duvarına etkili antibiyotik + aminoglikozidler**

(Bakteri hücre duvarına etkili antibiyotikler duvar geçirgenliğini arttırarak aminoglikozidin hücreye girişini kolaylaştırır)

- **Bakteri hücre duvarına etkili antibiyotik + enzim inhibitörleri**

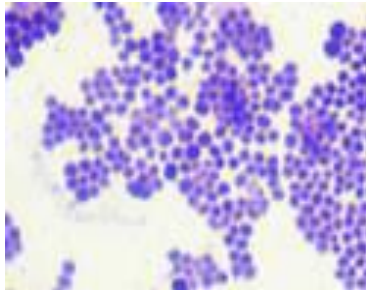
(*P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* 'a bağlı infeksiyonlar) (Beta-laktam+beta-laktamaz inh.)

- **Aynı metabolik yol üzerine etkili olan ajanların kombine kullanımı**

(Trimetoprim+sulfametoksazol, vankomisin+sefalosporin, kinopristin+ dalfopristin)

IV- Direnç gelişiminin önlenmesi

- **En iyi örnek tüberkülozdur** (rifampisin + izoniazid, etambutol, pirazinamid)
- **Stafilokok ve *P. aeruginosa* infeksiyonları** (beta-laktam+aminoglikozid, aminoglikozid+sefolosporin)



V- Toksisitenin azaltılması

- Daha düşük dozlarda kombine ederek toksisiteyi azaltmaktır
- Üçlü sülfonamid bileşikleri
(sülfadiazin+sülfamerazin+sülfametazin)
- Üçlü sülfonamid ile antibakteriyel etkinlik artmasına karşın, kristalüri tek ilaç kullanılması ile aynı düzeyde kalır
- *C. neoformans* menenjitinde amfoterisin-B + 5-flusitozin (nefrotoksisite↓, fakat kemik iliği süpresyonu???)



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Global Antimicrobial Resistance

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jgar



In vitro activities of colistin, tigecycline and tobramycin, alone or in combination, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae strains

Berna Ozbek^{a,*}, Emel Mataracı-Kara^a, Sevda Er^b, Melda Ozdamar^c, Mesut Yilmaz^d

^aDepartment of Pharmaceutical Microbiology, Faculty of Pharmacy, Istanbul University, 34160 Beyazıt-Istanbul, Turkey

^bFaculty of Pharmacy, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey

^cDepartment of Microbiology, Anadolu Medical Centre, Kocaeli, Turkey

^dDepartment of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 June 2015

Received in revised form 25 August 2015

Accepted 2 September 2015

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the activities of various antibiotics, alone or in combination, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). Minimum inhibitory concentrations (MICs) of meropenem, colistin, tigecycline and tobramycin were determined by microbroth dilution against 40 clinical strains. Carbapenemase-encoding genes were detected by PCR using specific primers. The in



Journal of Global Antimicrobial Resistance

Volume 17, June 2019, Pages 137-141



In vitro activities of ceftazidime/avibactam alone or in combination with antibiotics against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates

Emel Mataracı Kara ^a  , Mesut Yılmaz ^b, Berna Özbek Çelik ^a

 **Show more**

<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.12.004>

[Get rights and content](#)

Antibiyotik kombinasyonlarının istenmeyen etkileri

- **Antagonist etkilerin ortaya çıkması**
- **Dirençli mikroorganizmalar**
- **Süperenfeksiyonlar**
- **Toksisitenin artması**
- **Farmakolojik istenmeyen etkileşimler**
- **Mali yükün artması**

I- Antagonist Etki

- En sık rastlanan antagonistik kombinasyon, bakterisidal antibiyotikle bakteriyostatik bir antibiyotiğin birlikte uygulanmasıdır
- Hücre duvarına etkili olan antibiyotiklerin duyarlı bakteriler öldürebilmesi için bakterilerin aktif çoğalması gerekir

II- Normal floranın baskılanması

- **Kombine antibiyotik tedavisi sırasında normal flora (mikrobiyota) daha fazla inhibe olur ve dirençli mikroorganizmaların kolonizasyonunda artış gözlenir (ÇİD!!!!)**

III- Süperenfeksiyonlar

- **Geniş spektrumlu tek ajanın kullanımı sırasında da gelişebilir ama kombinasyon tedavisi sırasında oluşanlar çok daha fazladır**
- **Antibiyotik tedavisi ile duyarlı bakteriler ölürken dirençli bakteriler çoğalmaya devam ederek yeni bir enfeksiyona neden olabilir**

- 
- Özellikle geniş spektrumlu kombine antibiyotik tedavisi uygulanan febril nötroopenik hastalarda ateş düşmüyorsa, mutlaka bir mantar süperenfeksiyonu akla getirilmelidir
 - Oluşan süperenfeksiyonların tedavisi oldukça güçtür
 - Hastane ortamında gelişen enfeksiyonların morbidite ve mortalitesinin yüksek oluşu da yaygın olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı sonucudur

- **Bu nedenle, antibiyotik tedavisi mümkün olduğu kadar dar spektrumlu (etkene yönelik) olmalıdır**



IV- Toksisitenin artması

- Kombine antibiyotik tedavisi toksik yan etki görülme riskini arttırır
- Örneğin aminoglikozidlerin; vankomisin, sefalotin veya üçüncü kuşak sefalosporinlerle kombine edilmesi *nefrotoksisite* riskinin artışına neden olur

V- Farmakolojik istenmeyen etkileşimler

- **Tedavide kullanılan diğer ilaçlarda olduğu gibi antimikrobik ajanlarda birbirlerinin metabolizmalarını etkilerler**
- **Ayrıca kombinasyondaki antibiyotikler birbirlerinin farmakokinetiğini değiştirebilir**

VI- Mali yükün artışı

- Seçilen ajanlara göre değişmekle birlikte kombinasyon uygulaması, tedavinin maliyetini artırır
- Örneğin vankomisin ve aminoglikozid kombinasyonu daha **sık enjeksiyon** ve **serum düzeyi** takibi gerektirir

Kombine antibiyotik tedavisi nasıl azaltılabilir?

- **Günlük uygulamalarda, antibiyotiklerin sadece gerektiğinde ve uygun bir şekilde kullanılmasıyla dirençli mikroorganizmaların artışının önlenmesi**
- **Mümkün olan her enfeksiyonda gerekli kültürlerin alınmasından sonra antibiyotiklere başlanması**

- 
- Yaşamı tehdit eden bir durum olmadığında, mümkün olduğunca kültür sonuçlarına göre tedavi düzenlenmesi
 - Bakterilerin identifikasyonunda çabuk yöntemlerden yararlanılarak kültür ve antibiyogram sonuçlarının hızlandırılması
 - Antimikrobik etki spektrumunun her enfeksiyonda mümkün olduğunca dar tutulması

In vitro antibiyotik kombinasyon testleri

- **Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing; EUCAST)**
- **Sinerji testleri: Antibiyotik kombinasyonlarının etkileşimlerinin anlaşılabilmesi için uygulanan tüm in vitro duyarlılık işlemleridir**

1. Katı besiyerinde difüzyon yöntemi

2. Dilüsyon-checkerboard yöntemi

***mikrodilüsyon**

***makrodilüsyon**

***agar dilüsyon**



3. Zamana bağlı öldürme (time-kill) yöntemi

4. E-test

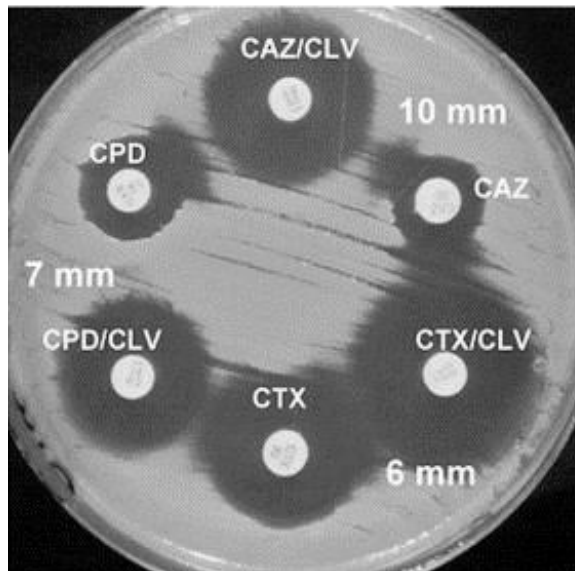
1. Katı besiyerinde difüzyon yöntemi

- **Tek disk difüzyon:** Kombinasyonda yer alan antibiyotiklerden birini MİK değerine eşit konsantrasyonda içeren ve antibiyotik içermeyen iki MHB besiyerine önce bakteri süsp. yayılır, daha sonra antibiyotiklerden hazırlanan diskler yerleştirilir ve inkübasyondan sonra plaklarda oluşan inhibisyon zonları karşılaştırılır.
- **Çift disk difüzyon:** Diskler yüzeyine bakteri yayılmış MHB plaklarına ayrı ayrı veya aralarındaki uzaklık her iki inhibisyon zon çapının toplamı olacak şekilde yerleştirilir.

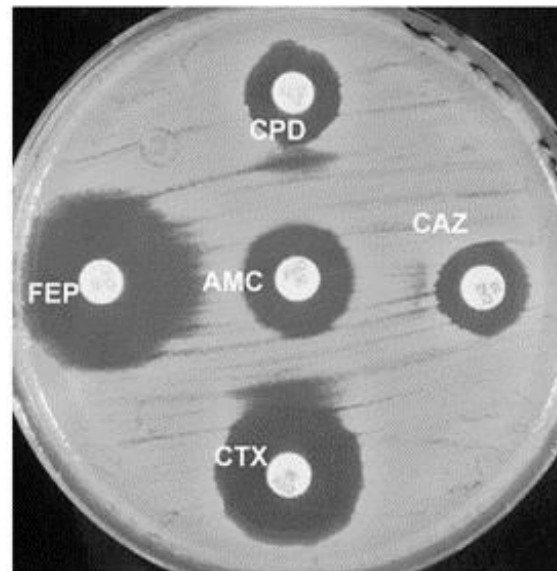
Disklerin birbirine bakan yüzlerinde inhibisyon zonunun düzleşmesi antagonizm, genişlemesi ise sinerji olarak değerlendirilir. Etkileşim yoksa zonlar değişmez.

Klebsiella pneumoniae ATCC 700603

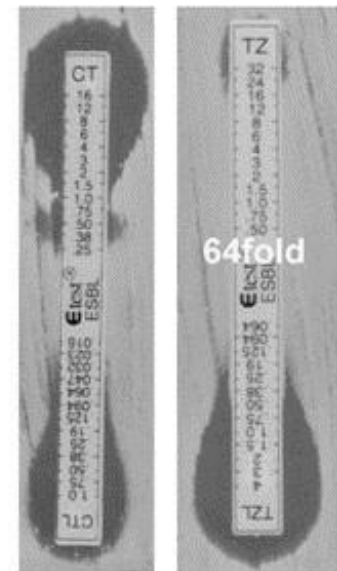
Combined disk test



DD-approximation test



E-Test ESBL



CTX

CAZ

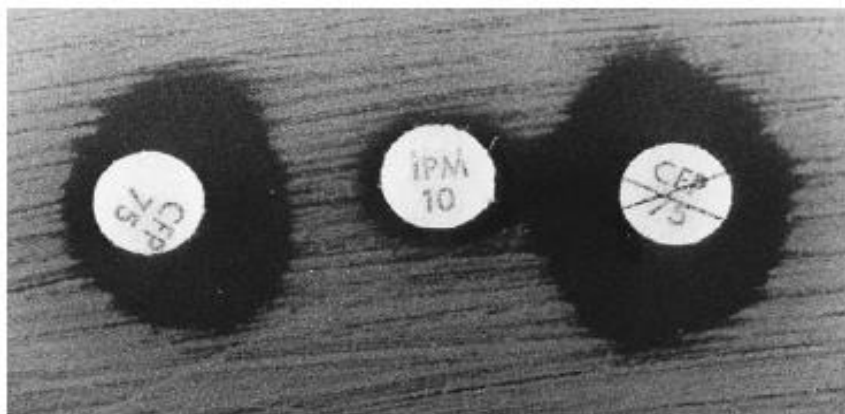


FIG. 2. Imipenem (IPM) and cefoperazone (CFP) double-disk diffusion pattern of representative MRSA strain 6R 37. Antagonism is shown by the truncation of the zone of growth inhibition around cefoperazone in the direction of imipenem. Since neither disk alone had any zone of inhibition, the zone of inhibition of growth around cefoperazone represents synergy. Magnification, $\times 1.75$.

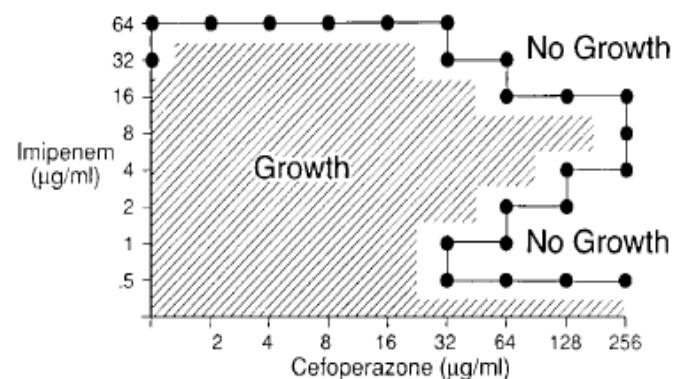
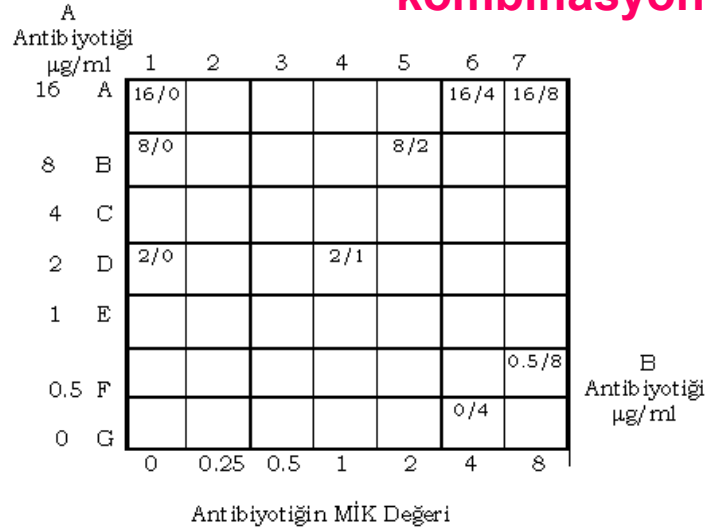


FIG. 1. Representative MRSA strain (10R 136) against which both synergy and antagonism were shown by the agar dilution checkerboard method. The imipenem MIC is 32 $\mu\text{g/ml}$. The cefoperazone MIC is $\geq 512 \mu\text{g/ml}$. Marked synergy is shown by the lack of growth with imipenem at 0.5 $\mu\text{g/ml}$ and cefoperazone at 32 $\mu\text{g/ml}$. However, as the imipenem concentration increases while the cefoperazone concentration is held at 32 $\mu\text{g/ml}$, growth is observed at imipenem concentrations of 2, 4, 8, and 16 $\mu\text{g/ml}$. The same pattern is seen at cefoperazone concentrations of 64 and 128 $\mu\text{g/ml}$. ●, no growth.

2. Dilüsyon-checkerboard yöntemi

- İki boyutlu sulandırım, dama tahtası yöntemi
- Mikrodilüsyon, makrodilüsyon, agar dilüsyon

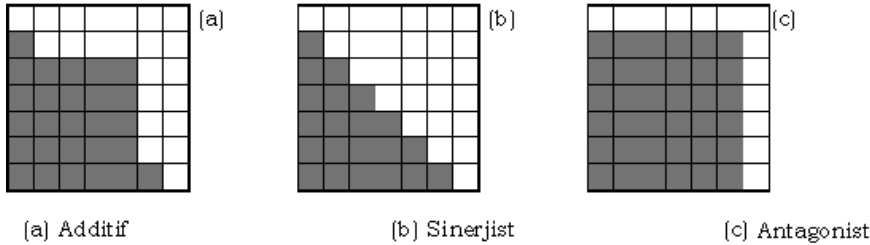
Mikrodilüsyon “checkerboard” yöntemiyle antibiyotiklerin kombinasyon halinde etkilerinin saptanması



Checkerboard yönteminin esası, dikey düzlemde A antibiyotiğin denenen suşa karşı saptanan MİK değerinin iki katı konsantrasyondaki çözeltileri bir seri kuyu içinde yukardan aşağıya doğru MİK değerinin dört dilüsyon altına kadar,

yatay düzlemde ise çalışmada kullanılan diğer B antibiyotiğin aynı suşa karşı önceden saptanan MİK değerinin iki katı konsantrasyondaki çözeltileri bir seri kuyu içinde sağdan sola doğru antibiyotiğin MİK değerinin dört dilüsyon altına kadar seyreltilerek

her kuyuda her iki antibiyotiğin farklı konsantrasyondaki çözeltilerini içeren kombinasyonlarının elde edilmesidir.



Şekil . “Checkerboard” yöntemiyle antibiyotik kombinasyonlarının değerlendirilmesi

$$\frac{A}{\text{MİK}_A} + \frac{B}{\text{MİK}_B} = \text{FİK}_A + \text{FİK}_B = \text{FİK indeksi}$$

A : A antibiyotiğinin B antibiyotiği ile birlikte üremeyi inhibe ettiği kuyudaki en düşük konsantrasyon

MİK_A : A antibiyotiğinin tek başına denenen suşa karşı saptanan MİK değeri

FİK_A : A antibiyotiğinin fraksiyonel inhibitör konsantrasyonudur.

Aynı terimler B, MİK_B ve FİK_B için geçerlidir.

FİK indeksi ≤ 0.5 olan değerler sinerjist

$> 0.5 < 4.0$ olan değerler additif

≥ 4.0 olan değerler antagonist

3. Zamana bağlı öldürme (time-kill) yöntemi

- Diğer testlerde antibiyotiklerin inhibitör etkisi belirlenirken, bu yöntem kombinasyonun bakterisidal etkisini ölçen bir yöntemdir.
- Saatler içindeki bakterinin ölme hızını belirler
- Ancak zor, zahmetli ve zaman alıcı bir yöntemdir
- Rutinde kullanılmaz.

Activity of Meropenem with and without Ciprofloxacin and Colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*^{∇†}

Glenn A. Pankuch,¹ Gengrong Lin,¹ Harald Seifert,² and Peter C. Appelbaum^{1*}

Department of Pathology, Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania 17033,¹ and University of Cologne, Cologne, Germany²

Received 25 May 2007/Returned for modification 5 August 2007/Accepted 18 October 2007

Time-kill synergy studies showed that at 24 h, subinhibitory meropenem and ciprofloxacin concentrations of 0.06 to 128 and 0.03 to 32 $\mu\text{g/ml}$, respectively, showed synergy against 34/51 *Pseudomonas aeruginosa* strains; subinhibitory concentrations of meropenem (0.06 to 8 $\mu\text{g/ml}$) and colistin (0.12 to 1 $\mu\text{g/ml}$) showed synergy against 13 isolates. Subinhibitory meropenem and ciprofloxacin concentrations of 0.25 to 2 and 0.12 to 16 $\mu\text{g/ml}$, respectively, showed synergy against 18/52 *Acinetobacter baumannii* strains at 24 h. Subinhibitory meropenem and colistin concentrations of 0.03 to 64 and 0.06 to 8 $\mu\text{g/ml}$, respectively, showed synergy against 49 strains at 24 h.

In vitro* activity of linezolid in combination with doxycycline, fosfomycin, levofloxacin, rifampicin and vancomycin against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus

J.M. Sahuquillo Arce¹, E. Colombo Gainza¹, A. Gil Brusola¹, R. Ortiz Estévez¹, E. Cantón² y M. Gobernado¹

¹Department of Clinical Microbiology, ²Experimental Bacteriology Laboratory, Hospital La Fe, Valencia, Spain

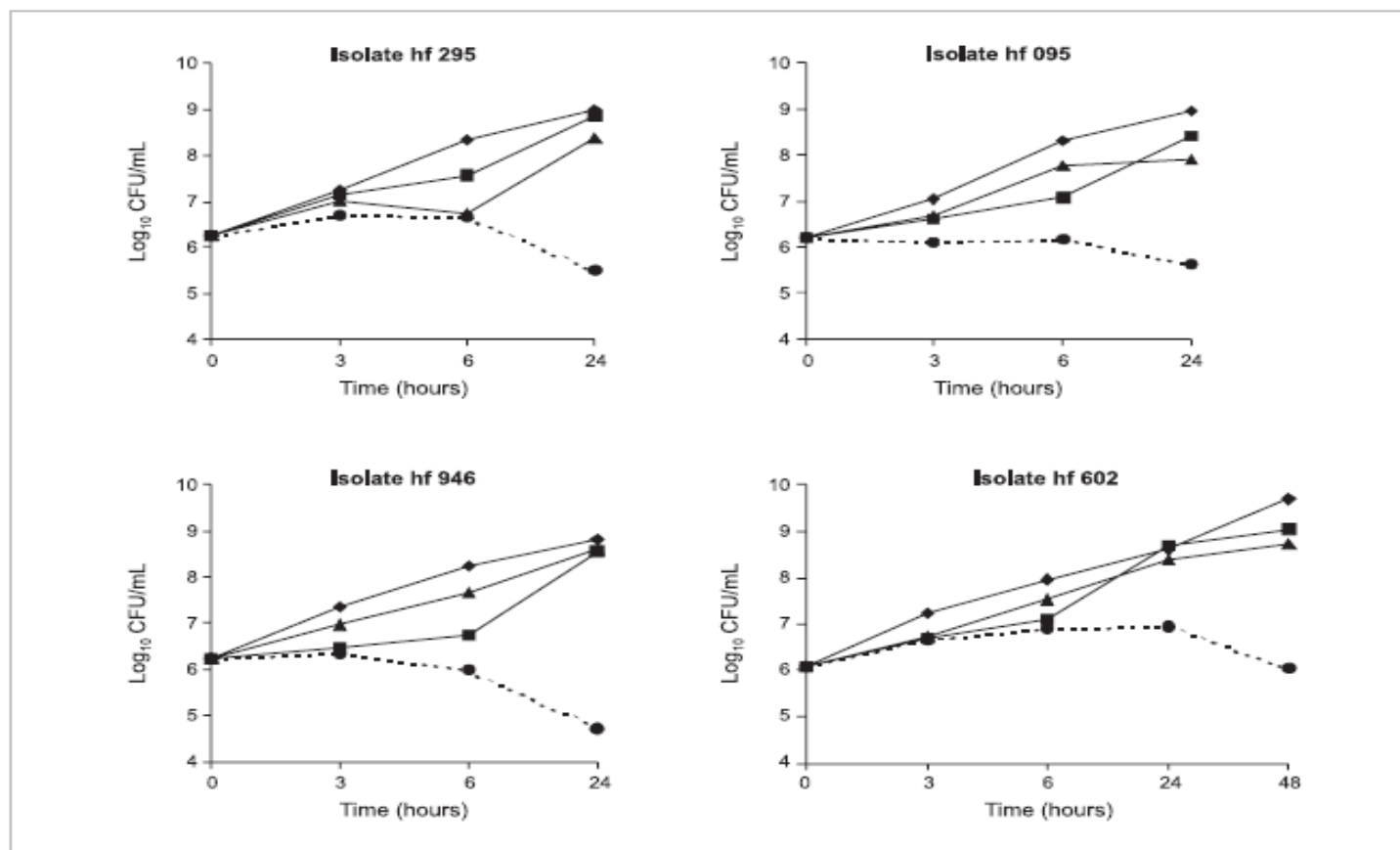
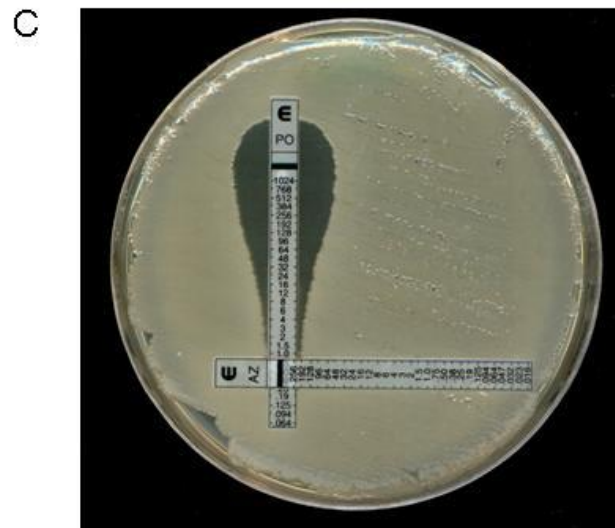
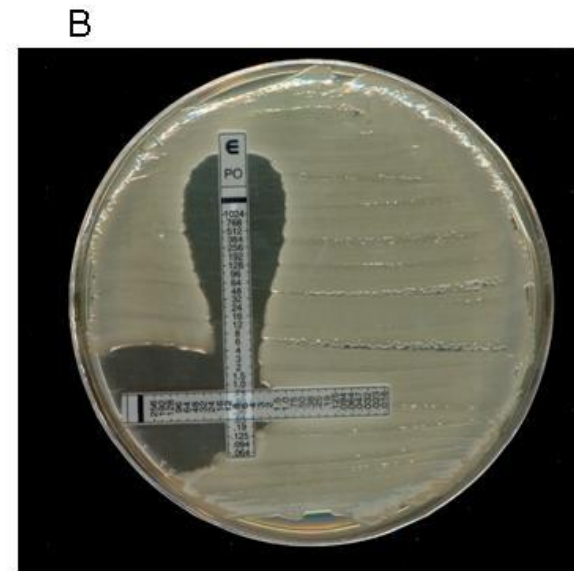
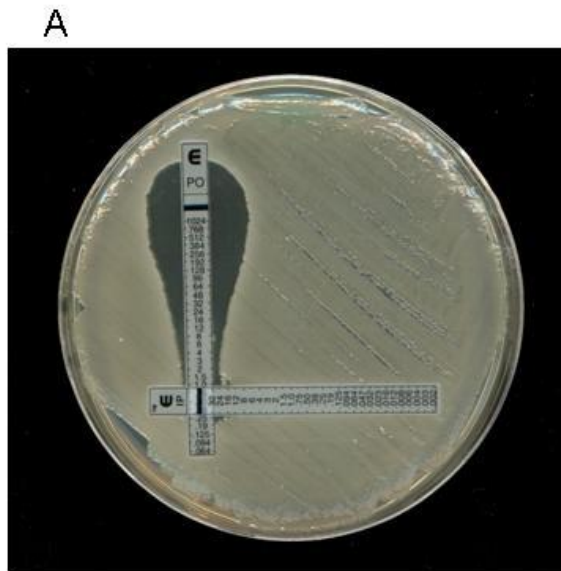


Figure 1. Time-kill curve plots of linezolid and fosfomycin alone and in combination at 1/4x MIC. (◆, filled diamond) growth control, (■, filled square) 1/4x MIC linezolid, (▲, filled triangle) 1/4x MIC fosfomycin, (●, filled circle) 1/4x MIC linezolid plus 1/4x MIC fosfomycin.

4. E-test (Elipsomer test)

- **Yöntem 1:** Antibiyotik stripleri birbirini dik açıyla kesecek şekilde agar yüzeyine yerleştirilir
- **Yöntem 2:** Agar yüzeyine 1. strip yerleştirilir, antibiyotiğin difüzyonu için beklenir. Strip kaldırılır. Tam ilk stripin kaldırıldığı yere 2. strip yerleştirilir. İnkübasyondan sonra MİK değerleri FİK hesabı yapılarak sonuca gidilir.



Activity of polymyxin B in combination with imipenem, rifampicin and azithromycin versus a multidrug resistant *A. baumannii* OXA-23 clones using 2 Etest method. A) Polymyxin and imipenem versus OXA-23 clone 2, B) Polymyxin and rifampicin versus OXA-23 clone 2, C) Polymyxin and azithromycin versus OXA-23 clone 1
Wareham and Bean *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2006 **5**:10

Sonuç

- Antibiyotik kombinasyonlarının özellikle **yaşamı tehdit eden veya dirençli mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların** tedavisinde kullanılması nedeniyle, bunların etkinliğini saptamada kullanılabilecek in vitro yöntemlerin standardizasyonu önem taşımaktadır.