TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN ANTİMİKROBİYAL ETKİNLİĞİ VE ANTİMİKROBİYAL İLAÇLARLA ETKİLEŞİMLERİ

GÜLBAHAR GÜREL BALABANLI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

YARD.DOÇ.DR ERKAN RAYAMAN

2016-İSTANBUL

TEZ ONAYI

Kurum	: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi	: Yüksek Lisans
Anabilim Dalı	: Farmasötik Mikrobiyoloji
Tez Sahibi	: Gülbahar Gürel Balabanlı
Tez Başlığı	: Antineoplastik İlaçların Antimikrobiyal Etkinliği ve Antimikrobiyal İlaçlarla Etkileşimleri
Sınav Yeri	: Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Sınav Tarihi	: 21/09/2016

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	**Kurumu**	**İmza**
Yard.Doç.Dr. Erkan Rayaman	Marmara Üniversitesi	

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Doç.Dr. Zuhal Zeybek	İstanbul Üniversitesi	
Yard.Doç.Dr. Pervin Rayaman	Marmara Üniversitesi	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun .....06 Ekim 2016 tarih ve 46 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Göksel ŞENER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Gülbahar Gürel Balabanlı



TEŞEKKÜR

İlk olarak tez çalışmalarım süresince ilgisini, desteğini, bilgi ve tecrübelerini eksik etmeyen ve daima anlayışla, sabırla ve güler yüzle bana emeğini sunan değerli danışman hocam Yard.Doç.Dr. Erkan Rayaman' a canı gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım süresince yönlendirmeleriyle desteğini esirgemeyen değerli hocam ve anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Ümran Soyoğul Gürer' e; yardımlarıyla destek olan bölüm hocam Yard.Doç.Dr. Pervin Rayaman' a; çalışmalarımda kullandığım klinik mikroorganizmaların temininde yardımcı olan Doç.Dr. Rıza Adaleti' ye ve bu yoğun çalışma temposunda sevecenlikleriyle yanımda olan tüm bölüm arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

İlaç hammadde temininde yardımcı olan Deva, Onko ve Osel ilaç firmalarına; aynı zamanda Acıbadem İnternational Hospital eczanesine teşekkür ederim.

Son olarak her zaman olduğu gibi maddi ve manevi desteğiyle yanımda olan anneme ve babama; hayatı birlikte omuzladığım, her mücadelemde bana güç veren, her zaman yanımda olacağını bildiğim canım hayat arkadaşım Erdem Sercan Balabanlı' ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SAG-C-YLP-100615-0252 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ V
ŞEKİLLER LİSTESİ VI
RESİMLER LİSTESİ VII
TABLOLAR LİSTESİ VIII
1. ÖZET 1
2. SUMMARY 2
3. GİRİŞ ve AMAÇ 3
4. GENEL BİLGİLER 6
4.1. Kanser ve Kanser Hastaları 6
4.2. Kanser Tedavisi 8
4.3. Antineoplastik İlaçlar 9
4.3.1. Bendamustin 11
4.3.2. Doksorubisin 12
4.3.3. Dosetaksel 12
4.3.4. Epirubisin 12
4.3.5. Eksemestan 13
4.3.6. 5-fluorourasil 13
4.3.7. Gemsitabin 13
4.3.8. İrinotekan 14
4.3.9. Karboplatin 14
4.3.10. Letrozol 15
4.3.11. Metotreksat 15
4.3.12. Oksaliplatin 15
4.3.13. Sisplatin 16
4.3.14. Sitarabin 16
4.3.15. Topotekan 16
4.4. Kanser Hastalarında Görülen Enfeksiyonlar 17
4.5. Antimikrobiyal İlaçlar 18

4.5.1. Amikasin 20
4.5.2. İmipenem 20
4.5.3. Levofloksasin 21
4.5.4. Piperasilin 21
4.5.5. Meropenem 21
4.5.6. Sefepim 22
4.5.7. Siprofloksasin 22
4.5.8. Vankomisin 23
4.5.9. Flukonazol 23
4.6. Antineoplastik ve Antimikrobiyal İlaçların Etkileşimleri 24
5. GEREÇ ve YÖNTEM 25
5.1. Gereçler 25
5.1.1. Mikroorganizmalar 25
5.1.2. Besiyerleri ve katkıları 26
5.1.3. Çözeltiler 26
5.1.4. Kimyasallar 26
5.1.5. Antineoplastik ilaçlar 26
5.1.6. Antimikrobiyal ilaçlar 27
5.1.7. Cihazlar 27
5.1.8. Plastik ve cam malzemeler 27
5.2. Yöntemler 29
5.2.1. Antineoplastik ve antimikrobiyal ilaçların antimikrobiyal etkinliklerinin tespiti 29
5.2.1.1. Mikroplakların hazırlanması 29
5.2.1.2. Antibakteriyal etkinlik testi 33
5.2.1.3. Antifungal etkinlik testi 33
5.2.2. Antineoplastik ve antimikrobiyal ilaçların etkileşimlerinin tespiti 33
6. BULGULAR 39
6.1. Antimikrobiyal Etkinlik Tespiti 39
6.2. Antineoplastik ve Antimikrobiyal İlaçların Etkileşimlerinin Tespiti 42
7. TARTIŞMA ve SONUÇ 49
8. KAYNAKLAR 54

9. EKLER 58
10. ÖZGEÇMİŞ 60

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

CA 1: *Candida albicans*' ın 1. klinik suşu

CA 2: *Candida albicans*' ın 2. klinik suşu

CA 3: *Candida albicans*' ın 3. klinik suşu

CLSI: Clinical and Laboratory Standarts Institute

DMSO: Dimetil Sülfoksit

EC 1: *Escherichia coli*' nin 1. klinik suşu

EC 2: *Escherichia coli*' nin 2. klinik suşu

EC 3: *Escherichia coli*' nin 3. klinik suşu

FİK: Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyon

FTS: Fizyolojik Tuzlu Su

KAMHB: Kayton Ayarlı Mueller Hinton Broth

MİK: Minimal İnhibitör Konsantrasyonu

MOPS: Morpholinepropanesulfonic acid

MRSA 1: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*' un 1. klinik suşu

MRSA 2: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*' un 2. klinik suşu

MRSA 3: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*' un 3. klinik suşu

MSSA 1: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*' un 1. klinik suşu

MSSA 2: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*' un 2. klinik suşu

MSSA 3: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*' un 3. klinik suşu

PA 1: *Pseudomonas aeruginosa*' nın 1. klinik suşu

PA 2: *Pseudomonas aeruginosa*' nın 2. klinik suşu

PA 3: *Pseudomonas aeruginosa*' nın 3. klinik suşu

RPMI 1640: Roswell Park Memorial Institute 1640 Medium

SDA: Sabouraud Dextrose Agar

TSA: Tryptic Soy Agar

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Antineoplastik ilaçlarla antimikrobiyal ilaçların etkileşiminin saptanmasında kullanılan plakta ilaçların konsantrayonlarının görünümü ..……..……...35

Şekil 2: Dama tahtası yöntemiyle antineoplastik - antimikrobiyal ilaç kombinasyonlarının değerlendirilme grafikleri……..……....37

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Antineoplastik ve antimikrobiyal ilaçların etkileşimlerinin tespitinde kullanılan bir mikroplağın görünümü……..……...42

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: 10 kanser türünün cinsiyete göre birey dağılımı ve oranları……....7

Tablo 2: Ölümle sonuçlanan 10 kanser türünün cinsiyete göre birey dağılımı ve oranları……..……...…...8

Tablo 3: Antineoplastik ilaçların sınıflandırılması……..……...11

Tablo 4: Antineoplastik ilaçların sulandırılmasında kullanılan çözücüler ve çalışılan konsantrasyon aralıkları……...……...30

Tablo 5: Antimikrobiyal ilaçların sulandırılmasında kullanılan çözücüler ve çalışılan konsantrasyon aralıkları……...……...31

Tablo 6: Antifungal etkinlik testinde antineoplastik ilaçların ve flukonazolün sulandırılmasında kullanılan çözücüler ve çalışılan konsantrasyon aralıkları…...….32

Tablo 7: Antineoplastik ilaçların mikroorganizmalar üzerine antimikrobiyal etkinliği……...40

Tablo 8: Antimikrobiyal ilaçların mikroorganizmalar üzerine etkinliği…….....41

Tablo 9: Antineoplastik ilaçlarla antibiyotiklerin MSSA suşları üzerinde etkileşimleri…….43-44

Tablo 10: Antineoplastik ilaçlarla antibiyotiklerin MRSA suşları üzerinde etkileşimleri…...…….……45-46

Tablo 11: Antineoplastik ilaçlarla antibiyotiklerin *E.coli* suşları üzerinde etkileşimleri ……...…….…47-48

Antineoplastik İlaçların Antimikrobiyal Etkinliği ve Antimikrobiyal İlaçlarla Etkileşimleri

Öğrencinin Adı: Gülbahar GÜREL BALABANLI
Danışman: Yard. Doç. Dr. Erkan RAYAMAN
Anabilim Dalı: Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

1. ÖZET

Amaç: Çalışmamızda kanser tedavisinde kullanılan antineoplastik ilaçların antimikrobiyal etkinliklerinin ve antimikrobiyal ilaçlar ile etkileşiminin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 43300, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Candida albicans* ATCC 10231 olmak üzere 5 adet standart suş ile 3'er adet klinik metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA), metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA), *P. aeruginosa, E. coli* ve *C. albicans* olmak üzere toplam 15 adet klinik izolat kullanılmıştır. Bu izolatlara karşı CLSI standartlarına uygun olarak mikrodilüsyon yöntemiyle antineoplastik ilaçlardan bendamustin, doksorubisin, dosetaksel, epirubisin, eksemestan, 5-fluorourasil, gemsitabin, irinotekan, karboplatin, letrozol, metotreksat, oksaliplatin, sisplatin, sitarabin, topotekanın antimikrobiyal etkinlikleri ile antimikrobiyal etkinlik gösteren antineoplastik ilaçların amikasin, imipenem, levofloksasin, piperasilin, meropenem, sefepim, siprofloksasin, vankomisin ile etkileşimleri dama tahtası yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular: Antineoplastik ilaçlardan sadece doksorubisin, epirubisin ve gemsitabin MSSA, MRSA ve *E. coli* suşlarına karşı, 5-fluorourasil ise MSSA ve MRSA suşlarına karşı antibakteriyal aktivite göstermiştir. Genel olarak antineoplastik ilaçlar ile antimikrobiyal ilaçların etkileşiminin olmadığı görülmüştür.

Sonuçlar: Sonuç olarak, çalışmamızda doksorubisin, epirubisin, 5-fluorourasil ve gemsitabinin özellikle MSSA ve MRSA' lara karşı antibakteriyal etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda yer alan antineoplastik ve antimikrobiyal ilaçlarla etkileşimlerine bakıldığında genel olarak bir etkileşimin olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Antineoplastik ilaç, antimikrobiyal etkinlik, minimal inhibitör konsantrasyon, franksiyonel inhibitor konsantrasyon, *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans*

Antimicrobial Effect of Antineoplastic Drugs and Interaction with Antimicrobial Drugs

Student's Name: Gülbahar GÜREL BALABANLI
Advisor: Assist.Prof.Dr. Erkan RAYAMAN
Department: Pharmaceutical Microbiology

2. SUMMARY

Aim: In our study it has been aimed to Show the antimicrobial effect of antineoplastic drugs used in cancer chemotherapy and the interaction of these antineoplastics drugs with antimicrobial drugs.

Material and Methods: In our study it has been used 5 standard isolates including methicillin sensitive *S. aureus* ATCC 25923 (MSSA), methicillin resistant *S.aureus* ATCC 43300 (MRSA), *P. aeruginosa* ATCC 12228, *E. coli* ATCC 25922 and *C. albicans* ATCC; 15 clinical isolates including 3 isolates each for MSSA, MRSA, *P. aeruginosa*, *E. coli* and *C. albicans*. It has been the antimicrobial effects of bendamustine, doxorubicin, docetaxel, epirubicin, exemestane, 5-fluorouracil, gemcitabine, irinotecan, carboplatin, letrozole, methotrexate, oxaliplatin, cisplatin, cytarabine and topotecan among the antineoplastic drugs which have antimicrobial effect have been determined by broth microdilution method according to CLSI standarts and interaction with amikacin, imipenem, levofloxacin, piperacillin-tazobactam, meropenem, cefepime, ciprofloxacin and vancomycin which are among the antimicrobial drugs used against infections have been investigated by checker board method.

Results: Only doxorubicin, epirubicin and gemcitabine have shown antimicrobial effect against MSSA, MRSA and *E. coli* strains but 5-fluorouracil has shown antimicrobial effect MSSA and MRSA strains. Generally it has been seen interaction of antineoplastic drugs with antimicrobial drugs is additive.

Conclusion: Consequently, in our study it has been determined that doxorubicin, epirubicin, gemcitabine and 5-fluorouracil have had antibacterial effect expecially against MSSA and MRSA strains. When the interactions of antineoplastic and antimicrobial drugs have been examined in our study there has not been detected any interaction between antineoplastic and antimicrobial drugs.

Keywords: Antineoplastic drug, antimicrobial effectiveness, minimal inhibitory concentration, fractional inhibitory concentration, *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans*

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde teknolojinin gelişmesi ile çoğu hastalıkların tanı ve tedavisinde olanaklar artarken kronik hastalıkların sayısı da her geçen gün artmaktadır. Kronik bir hastalık olarak kabul edilen kanser, son yıllarda sık görülmesi ve yüksek oranda ölümlere yol açmasının yanında, kanser yapıcı etkenlerin artmasıyla da çağımızın önemli sağlık sorunlarından birisidir (Bektaş ve Akdemir, 2006).

Kelime anlamı olarak kanser, bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz olarak bölünüp çoğalmasıyla beliren kötü urlara denir. Genel anlamda ise kanser vücudumuzun çeşitli bölgelerindeki hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile oluşan 100' den fazla hastalık grubudur. Çok çeşitli kanser tipleri olmasına rağmen, hepsi anormal hücrelerin kontrol dışı çoğalması ile başlar. Tedavi edilmez ise ciddi rahatsızlıklara, hatta ölüme dahi neden olabilir (http://kanser.gov.tr, Erişim Tarihi: 10 Ocak 2015).

American Cancer Society verilerine göre 2014 yılında Amerika' da 1 665 540 birey kansere yakalanmış ve 585 720 birey kanser nedeni ile hayatını kaybetmiştir. (Siegel ve ark., 2014). Dünya genelinde bakıldığında da kanser oranları artmaktadır. Dünyada en sık tanı konulan kanser türleri akciğer, meme ve kolon kanseridir. Ülkemizde en sık karşılaşılan kanser türleri ise erkeklerde akciğer, prostat, kolorektal ve mesane, kadınlarda meme, kolorektal ve tiroid kanserleridir (http://kanser.gov.tr, Erişim Tarihi: 10 Ocak 2015).

Kanser tedavisinde, kanser tipine göre tedavide farklı yöntemler ve ilaçlar kullanılmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan antikanserojen ilaçlar sitotoksik etkilidir ve antineoplastik ilaçlar olarak adlandırılır. Tedavi amaçlı kullanılan antineoplastik ilaçlardan en sık kullanılanlar; bendamustin, doksorubisin, dosetaksel, epirubisin, eksemestan, 5-fluorourasil, gemsitabin, irinotekan, karboplatin, letrozol, metotreksat, oksaliplatin, sisplatin, sitarabin ve topotekandır.

Kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik ilaçların toksisitesi fazla olup, organlar üzerinde de olumsuz etkileri vardır. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların immün sistem üzerine olan olumsuz etkileri nedeni ile tedavi sırasında enfeksiyonlar yüksek oranlarda görülmektedir. Enfeksiyon hastalıkları kanser hastalarında gözlenen mortalite ve morbitideye neden olan en ciddi nedenlerden biridir. Bu enfeksiyonlar hastane kaynaklı olabildiği gibi immün sistemin baskılanması ile kişinin kendi florasındaki mikroorganizmalardan da kaynaklanabilir (http://kanser.gov.tr, Erişim Tarihi: 10 Ağustos 2016).

Günümüzde kanser hastalarında en sık karşılaşılan enfeksiyon etkenleri olarak koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus, Streptococcus spp, Escherichia coli, Klebsiella spp, Enterobacter spp, Acinetobacter spp. Pseudomonas aeruginosa, Candida spp* ile karşılaşılmaktadır (Freifield ve ark., 2011).

Kanser hastalarında gözlenen enfeksiyon hastalıklarının tedavilerinde en sık olarak siprofloksasin, amoksisilin/klavulanik asit, piperasilin/tazobaktam, karbapenemler, sefepim, seftazidim, linezolid, vankomisin ve flukonazol gibi antimikrobiyal ajanlar tek başlarına ve kombine olarak kullanılmaktadır (Zembower, 2014).

Daha önce yapılan bazı araştırmalarda kanser tedavisinde kullanılan 5-fluorourasil, metotreksat, 6-merkaptopürin, mitomisin ve etopositin çeşitli mikroorganizmalar üzerine antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Miller, 1984; Abass, 2008; Bodet ve ark., 1984; Metcalfe ve Hughas, 1972). Bazı çalışmalarda ise antineoplastik ajanlar ile antibiyotikler arasında sinerjistik, aditif ve antagonistik etkileşimler olduğu gösterilmiştir (Bodet ve ark., 1984; Henriksson ve ark., 1990; Ueda ve ark., 1983; Montgomerie ve ark., 1975; Nyhlen ve ark., 2002; Gieringer ve ark., 1986).

Kanser tedavisi sırasında görülen enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ilaçlar ile antineoplastik ilaçların etkileşimi enfeksiyonun

tedavisinde belirleyici olabilir. Sinerjistik etkileşimler tedaviyi kolaylaştırırken, antagonistik etkileşimler tedaviyi güçleştirebilir. Bunun yanında günümüze kadar yapılan çalışmalara bakıldığında, çalışmaların eski yıllara ait olduğu ve günümüzde yeni kullanıma giren antineoplastik ilaçlarla ilgili bu alanda bilgi eksikliği olduğu görülmektedir.

Bu nedenle çalışmamızda, antineoplastik ilaçlardan bendamustin, doksorubisin, dosetaksel, epirubisin, eksemestan, 5-fluorourasil, gemsitabin, irinotekan, karboplatin, letrozol, metotreksat, oksaliplatin, sisplatin, sitarabin ve topotekanın antimikrobiyal etkinliğinin tespit edilmesi ve kanser hastalarında gözlenen enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ilaçlardan amikasin, imipenem, levofloksasin, piperasilin-tazobaktam, meropenem, sefepim, siprofloksasin, vankomisin ve flukonazol ile olan etkileşimlerinin in vitro koşullarda belirlenmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kanser ve Kanser Hastaları

Kelime anlamı olarak kanser, bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz olarak bölünüp çoğalmasıyla beliren kötü urlara denir. Genel anlamda ise kanser vücudumuzun çeşitli bölgelerindeki hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile oluşan 100' den fazla hastalık grubudur. Çok çeşitli kanser tipleri olmasına rağmen, hepsi anormal hücrelerin kontrol dışı çoğalması ile başlar. Tedavi edilmez ise ciddi rahatsızlıklara, hatta ölüme dahi neden olabilir (http://kanser.gov.tr, Erişim Tarihi: 10 Ocak 2015).

2014 yılında American Cancer Society verilerine göre Amerika' da her geçen yıl kanser hastalarının sayısında artışın ve kanserin daha ölümcül olduğu bildirilmiştir. Kanserin etkisinin ve türü, hastaların yaşına, cinsiyetine, ırkına ve yaşam tarzına göre farklılık göstermektedir. Kadın ve erkek olmak üzere toplam 1 665 540 birey kanser hastalığına yakalanmıştır. Kansere yakalanmış hastalardan 585 720 bireyde ise hastalık sonucunda ölümler gözlenmiştir (Siegel ve ark., 2014).

1 665 540 kanser hastası birey arasından cinsiyete göre 10 kanser türünün birey dağılımı tablo 1' de verilmiştir (Siegel ve ark., 2014).

Tablo 1: 10 kanser türünün cinsiyete göre birey dağılımı ve oranları

Erkekler			**Kadınlar**		
Kanser türü	***Birey sayısı***	***Oranı***	***Kanser türü***	***Birey sayısı***	***Oranı***
Prostat	233 000	%27	Meme	232 670	%29
Akciğer ve bronş	116 000	%14	Akciğer ve bronş	108 210	%13
Kolorektum	71 830	%8	Kolorektum	65 000	%8
Mesane	56 390	%7	Rahim	52 630	%6
Deri	43 890	%5	Tiroid	47 790	%6
Böbrek ve renal pelvis	39 140	%5	Non-Hodgkin lenfoma	32 530	%4
Non-Hodgkin lenfoma	38 270	%4	Deri	32 210	%4
Ağız boşluğu ve farinks	30 220	%4	Böbrek ve renal pelvis	24 780	%3
Lösemi	30 100	%4	Pankreas	22 890	%3
Karaciğer ve safra kanalı	24 600	%3	Lösemi	22 280	%3
TOPLAM	855 220	%100	**TOPLAM**	810 320	%100

(Siegel ve ark., 2014)

Ölüm ile sonuçlanan 585 720 kanser vakasının, cinsiyete, kanser türüne ve görülme oranlarına göre dağılımı tablo 2' de verilmiştir (Siegel ve ark., 2014).

Tablo 2: Ölümle sonuçlanan 10 kanser türünün cinsiyete göre birey dağılımı ve oranları

Erkekler			**Kadınlar**		
Kanser türü	***Birey sayısı***	***Oranı***	***Kanser türü***	***Birey sayısı***	***Oranı***
Akciğer ve bronş	86 930	%28	Akciğer ve bronş	72 330	%26
Prostat	29 480	%10	Meme	40 000	%15
Kolorektum	26 270	%8	Kolorektum	24 040	%9
Pankreas	20 170	%7	Pankreas	19 420	%7
Karaciğer ve safra kanalı	15 870	%5	Yumurtalık	14 270	%5
Lösemi	14 040	%5	Lösemi	10 050	%4
Özofagus	12 450	%4	Rahim	8 590	%3
Mesane	11 170	%4	Non-Hodgkin lenfoma	8 520	%3
Non-Hodgkin lenfoma	10 470	%3	Böbrek ve renal pelvis	7 130	%3
Böbrek ve renal pelvis	8 900	%3	Beyin ve sinir sistemi	6 230	%3
TOPLAM	310 010	%100	**TOPLAM**	275 710	%100

(Siegel ve ark., 2014)

Tüm bu veriler kanser hastası olan erkek ve kadın bireylerde kanser türleri arasında farklılıkların olduğunu, en sık görülen kanser hastalığının erkek bireylerde prostat kanseri ve kadın bireylerde meme kanseri iken sonucu en çok ölümle sonuçlanan kanser hastalığının ise cinsiyete bağlı olmaksızın tüm bireylerde akciğer ve bronş kanseri olduğunu göstermektedir.

4.2. Kanser Tedavisi

Gelişmiş ve gelişmemiş ülke insanlarının en önemli sağlık sorunlarının başında kanser ve kanserin tedavi edilmesi gelmektedir. Dünyada her yıl bir milyon yeni kanser hastası teşhis edilmektedir. Bu hastaların %25' inden azı cerrahi ve/veya

radyoterapi ile tedavi edilmektedir. Geriye kalan hastaların büyük bir bölümüne hastalığın belirli bir evresinden sonra kemoterapi uygulanmaktadır. Günümüzde cerrahi veya radyoterapi ile tedavi başarısı %20 iken kemoterapi ile tedavi başarısı %75' lere kadar çıkmıştır. Buna rağmen kanser, hala ölümlerin en sık ikinci nedeni olarak kalmaktadır (Ölgen ve ark., 2002).

Kanser hastalarının tedavisinde uygulanan yöntemler dört ana başlık altında toplanabilir (Çetin, 2013).

1) Cerrahi Tedavi
2) Radyoterapi Tedavisi
3) Hormon Tedavisi
4) İmmünoterapi
    - İmmün Effektör Mekanizmaların Uyarılması
    - Adaptif Hücresel İmmünoterapi
    - Monoklonal Antikor Tedavisi
    - Antineoplastik Kemoterapi

Kanser hücreleri, önce cerrahi ve/veya radyoterapi tedavisi ile azaltılır veya gelişimi yavaşlatılır. Bu tedavi yöntemlerini hormon tedavisi ve immünoterapik yöntemler takip eder (Ölgen ve ark., 2002).

Bir immünoterapik yöntem olan antineoplastik kemoterapide amaç, hastanın normal hücrelerine zarar vermeksizin tümörün büyümesini engelleyecek ve farklı odaklarda yeniden gelişmesini ve hatta tümüyle ortadan kaldırılmasını sağlayacak sitotoksik etki sağlamaktır (Çetin, 2013).

4.3. Antineoplastik İlaçlar

Antineoplastik ilaçlar, kanser hastalarının tedavisinde kullanılan sitotoksik etkili olan kemoterapik ilaçlardır. Antineoplastik ilaçların kanser hücrelerine karşı seçici

özellikleri azdır. Bu nedenle antineoplastik ilaçlar kanser hücrelerini yok ettikleri gibi hızlı bir şekilde çoğalmakta olan sağlıklı hücreleri de yok edebilirler. Antineoplastik ilaçların terapötik indeksleri düşüktür. Hastada etkin olan antineoplastik ilacın tümörün türüne ve hastalığın dönemine göre değişik olması, antineoplastik ilaç seçiminin ve uygulamasının kontrollü ve deneyimli uzmanlar tarafından yapılmasını gerektirir. Antineoplastik ilaçlar gerektiğinde kombine olarak kullanılabilir. Bu ilaçların mutajenik, teratojenik ve karsinojenik etkileri de vardır. Bu yüzden antineoplastik ilaçlar onkologlar tarafından sıkı bir gözetim altında uygulanmalıdır (Çetin, 2013).

Kanser tedavisinde kullanılan antineoplastik ilaçlar, hücre yaşam döngüsü üzerinde etki göstererek tedavi sağlarlar. Bu ilaçların etki mekanizmasındaki temel amaç, normal hücreleri mümkün olduğunca koruyarak kanserli hücreleri tahrip etmektir. Antineoplastik ilaçlar, en yoğun olarak hücre döngüsünün proliferasyon dönemlerinde, bir ölçüde de G_0 fazında etkilidir (Yücel ve ark., 1984).

Kanser tedavisinde kullanılan antineoplastik ilaçların farklı etki mekanizmaları aşağıdaki şekilde sıralanabilir (Ölgen ve ark., 2002).

a- Pürin ve pirimidin nükleotidlerinin sentezini engelleyerek ya da DNA ve RNA sentezinde bunların yerlerini alarak etki gösteren ilaçlar,
b- DNA fonksiyonlarını bozarak etki gösteren ilaçlar,
c- Hücre yapısındaki nükleofilik gruplara kovalent bağlarla bağlanarak etki gösteren ilaçlar,
d- Mikrotübüllerin polimerize ve depolimerize şekilleri arasındaki dengeyi bozarak etki gösteren ilaçlar,
e- Hormon uyarısı ile sitoplazmik reseptörlere bağlanıp gelişme ve büyüme hızını yavaşlatarak etki gösteren ilaçlar.

Farklı etki mekanizmalarına sahip antineoplastik ilaçlar tablo 3' de görüldüğü gibi altı grupta toplanabilir (Ölgen ve ark., 2002).

Tablo 3: Antineoplastik ilaçların sınıflandırılması

1- Antimetabolitler	**2- Antibiyotikler**	**3- Alkilleyici Ajanlar**
5-fluorurasil	Bleomisin	Bendamustin
Gemsitabin	Doksorubisin	Korbustin
Metotreksat	Epirubisin	Lomustin
Sitarabin	İdaurubisin	Mekloretamin
6-Tiyoguanin	Pikamisin	Siklofosfamid

4- Mikrotübül İnhibitörleri	**5- Steroid Hormonlar ve Antagonistleri**	**6- Diğerleri**
Dosetaksel	Eksemestan	İrinotekan
Novelbin	Flutamid	Karboplatin
Paklitaksel	Letrozol	Oksaliplatin
Vinblastin	Prednizon	Sisplatin
		Topotekan

Çalışmamızda yer alan antineoplastik ilaçlardan bendamustin, doksorubisin, dosetaksel, epirubisin, eksemestan, 5-fluorourasil, gemsitabin, irinotekan, karboplatin, letrozol, metotreksat, oksaliplatin, sisplatin, sitarabin ve topotekanın özellikleri aşağıda verilmiştir.

4.3.1. Bendamustin

Bendamustin, alkilleyici ajan özelliğindeki antineoplastik ilaçtır. DNA' nın tek ve çift sarmalının alkilasyon ile DNA sentezini, yapısını ve işlevini inhibe eder. Ağız yoluyla ile alınmaz, intravenöz olarak uygulanır. Vücut dokularına tamamen yayılır. Plazma proteinlerine %94-96 oranında bağlanır. Yaklaşık %90 oranında dışkıyla, az miktarda da böbrek yoluyla atılır. Limfositik lösemi, akciğer kanseri, multipl miyeloma, Hodgkin' s ve non-Hodgkin' s lösemi tedavisinde kullanılır (Tagaja ve Nagi, 2010).

4.3.2. Doksorubisin

Doksorubisin, *Streptomyces* türlerinden izole edilen antrasiklin antitümör antibiyotik özelliğindeki antineoplastik ilaçtır. DNA bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek DNA' nın sentezini ve işlevini bozar. Vücut dokularına yayılır. Kan-beyin bariyerini geçmez. Yaklaşık %75 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Yoğun olarak karaciğerde metabolize olur. Yaklaşık olarak %40-50 oranında safra yoluyla, %10' undan azı böbrekler tarafından atılır. Yarılanma ömrü 20-48 saattir. Meme kanseri, akciğer kanseri, mide kanseri, mesane kanseri, tiroit kanseri ve lösemi tedavisinde kullanılır (Chu ve ark., 2015).

4.3.3. Dosetaksel

Dosetaksel, antimikrotübüler ajan özelliğindeki antineoplastik ilaçtır. Mitoz bölünmedeki mitotik iğ ipliklerinin temel bileşeni olan mikrotübüllere yüksek afinite ile bağlanır. Böylece tübülin polimerizasyonunu arttırarak mikrotübül ağının normal dinamik sürecini bozar ve mitoz bölünmeyi inhibe eder. Bütün vücut dokularına yayılır. Plazma ve hücresel proteinlere %90' dan fazla oranda bağlanır. Yüksek oranda karaciğerde metabolize olur. Yaklaşık %75' si dışkıyla ve %10' undan azı böbrekler yolu ile atılır. Yarılanma ömrü 11 saattir. Nefes borusu kanseri, baş ve boyun kanseri, akciğer kanseri, mide kanseri ve mesane kanseri tedavisinde kullanılır (Chu ve ark., 2015).

4.3.4. Epirubisin

Epirubisin, antrasiklin antitümör antibiyotik özelliğindeki antineoplastik ilaçtır. Topoizomeraz II ve DNA komplesinin oluşmasını engelleyerek topoizomeraz II 'yi inhibe eder. Bu yolla DNA' nın sentezini ve fonksiyonu bozulur. Dokulara yayılır fakat kan-beyin bariyerini geçmez. Plazma proteinlerine yaklaşık %80 oranında bağlanır. Yoğun olarak karaciğerde metabolize olur. Böbrekler tarafından yaklaşık

%20’ si atılır. Yarılanma ömrü 30-38 saattir. Nefes borusu kanseri ve mide kanseri tedavisinde kullanılır (Chu ve ark., 2015).

4.3.5. Eksemestan

Eksemestan, steroidal aromataz inaktivatör özelliğindeki hormonal ajan olan antineoplastik ilaçtır. Sürekli olarak aromataz enzimine bağlanarak geri dönüşümsüz bir şekilde bu enzimi inhibe eder. Androjenlerin östrojenlere dönüşümünü bloke eder. Adrenal kortikosteroid ve aldesteron biyosentezinde engelleyici etkisi yoktur. Ağız yoluyla alındıktan sonra 2 saat içinde emilimi gerçekleşir ve %85 oranında yüksek biyoyararlılık sağlanır. Emilimi yiyeceklerden etkilenmez. Vücut boyunca tamamen yayılır. Yaklaşık %90 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir. Postmenopozal kadınlardaki meme kanseri hastalığının tedavisinde kullanılır (Chu ve ark., 2015).

4.3.6. 5-fluorourasil

5-fluorourasil, antimetabolit özelliğindeki fluoropirimidin analoğu olan antineoplastik ilaçtır. Sitotoksik metabolit formlar oluşturarak DNA ve RNA sentezini, yapısını ve işlevini inhibe eder. Ağız yolu ile emilimi değişkendir ve yaklaşık %40-70 biyoyararlılık sağlanır. Gastrointestinal mukoza, kemik iliği ve karaciğerde yüksek olmak üzere vücut dokularına tamamen dağılır. Kan-beyin bariyerini geçer. Plazma proteinlerine bağlanışı tam olarak nitelendirilmemiştir. Vücutta %85 oranında elimine edilir. Yarılanma ömrü 10-20 dakika kadar kısa bir süredir. Kolorektal, özofagus, mide, pankreas, mesane, yumurtalık, karaciğer, baş ve boyun kanserlerinin tedavisinde kullanılır (Chu ve ark., 2015).

4.3.7. Gemsitabin

Gemsitabin, antimetabolit özelliğindeki antineoplastik ilaçtır. DNA polimeraz enzimine etki ederek DNA’ nın yapısı, işlevini ve sentezini inhibe eder. mRNA

translasyonu ve RNA yapımında değişiklikler oluşturur. Emilim sonrası biyoyararlılığı düşüktür. Vücut dokularına yayılımı yavaştır. Kan-beyin bariyerini geçmez. Plazma proteinlerine bağlanışı önem teşkil etmez. Yarılanma ömrü infüzyon süresine göre değişiklik göstermektedir. İnfüzyon süresinin 70 dakikadan az olduğu durumlarda yarılanma ömrü 30-90 dakika, infüzyon süresinin 70 dakikadan çok olduğu durumlarda ise yarılanma ömrü 4-10 saat olarak belirtilir. Pankreas kanseri, meme kanseri, yumurtalık kanseri, mesane kanseri ve yumuşak doku kanseri tedavisinde kullanılır (Chu ve ark., 2015).

4.3.8. İrinotekan

İrinotekan, topoizomeraz I inhibitörü özelliğindeki antineoplastik ilaçtır. *Camptotheca acuminita* (Mutluluk Ağacı) ağacının alkaloid özü olan kamptotesinden semisentetik olarak elde edilir. Ana formu inaktiftir. Karboksilesteraz enzimiyle elde edilen aktif metabolit formu SN-38 olarak isimlendirilir. Topoizomeraz I enziminde mutasyonlar oluşturarak topoizomeraz I enzimini inhibe eder. Böylece DNA sentezini, yapısını ve işlevini bozar. Ağız yoluyla alınmaz. Vücut dokularına tamamen dağılır. İrinotekan yaklaşık %30-60 oranında orta düzeyde plazma proteinlerine bağlanırken, SN-38 metabolit form %95 oranında plazma proteinlerine bağlanır. İrinotekan' ın yarılanma ömrü 8 saat, SN-38 formunun ise yarılanma ömrü 14 saattir. Kolorektal ve akciğer kanseri tedavisinde kullanılır (Chu ve ark., 2015).

4.3.9. Karboplatin

Karboplatin, platinum analoğu özelliğindeki antineoplastik ilaçtır. Nüklear ve sitoplazmik proteinlere bağlanarak DNA üzerine etki eder. DNA sentezini, yapısını ve işlevini bozar. Ağız yoluyla emilmez. Vücut dokularına tamamen dağılır. Kan-beyin bariyerini geçer. Plazma proteinlerine bağlanmaz. 24 saat içinde yaklaşık %60-70 oranında böbreklerden atılır. Yarılanma ömrü 2-6 saattir. Yumurtalık kanseri, rahim ağzı kanseri, akciğer kanseri, mesane kanseri, lösemi, baş ve boyun kanseri tedavisinde kullanılır (Chu ve ark., 2015).

4.3.10. Letrozol

Letrozol, nonsteroidal aromataz inhibitörü özelliğindeki hormonal ajan olan antineoplastik ilaçtır. Aromataz enzimini inhibe ederek androjenlerin östrojenlere dönüşümünü bloke eder. Adrenal kortikosteroid biyosentezinde engelleyici etkisi yoktur. Ağız yoluyla alındıktan sonra tamamen emilir. Yiyeceklerin emilime etkisi yoktur. Periferal dokulara ve meme kanseri hücrelerine dağılır. Minimal düzeyde plazma proteinlerine bağlanır. Yaklaşık %75-90 oranında böbrek yoluyla atılır. Postmenopozal kadınlardaki meme kanseri tedavisinde kullanılır (Chu ve ark., 2015).

4.3.11. Metotreksat

Metotreksat, antimetabolit özelliğindeki antineoplastik ilaçtır. Folat taşıyıcı protein ve folat reseptör proteinlerinin gerçekleştirdiği kolaylaştırılmış transport sistemi hücrelerine girer. Enzimlere etki ederek DNA' nın yapısı, işlevini ve sentezini inhibe eder. Ağız yolu veya parenteral olarak alınır. Ağız yoluyla alındıktan 1-2 saat içerisinde serum konsantrasyonu en üst düzeye ulaşır. Parenteral uygulama ile alındığında ise en üst düzey serum konsantrasyonuna 30-60 dakikada ulaşır. Vücuda tamamen dağılır. Plazma proteinlere bağlanma oranı %50 oranındadır. 24 saat içinde yaklaşık %80-90 oranında böbreklerden atılır. Yarılanma ömrü 8-10 saattir. Meme kanseri, baş ve boyun kanseri, osteojenik sarkoma, lenfoblastik lösemi, meninjiyal lösemi, mesane kanseri ve gestasyonel trofoblastik kanser tedavisinde kullanılır (Chu ve ark., 2015)

4.3.12. Oksaliplatin

Oksaliplatin, üçüncü jenerasyon platinum analoğu özelliğindeki antineoplastik ilaçtır. Hücre döngüsündeki tüm fazlara katılır. Nüklear ve sitoplazmik proteinlere bağlanarak DNA sentezini, yapısını ve işlevini engeller. Ağız yoluyla emilmez. Vücut dokularına tamamen dağılır. Süreye bağlı olarak plazma proteinlerine yaklaşık %98 oranında tamamen bağlanır. Böbrekler yoluyla %50' den fazlası atılır.

Uzatılmış yarılanma ömrü 240 saate ulaşmaktadır. Kolorektal kanseri, kolon kanseri, pankreas kanseri ve mide kanseri tedavisinde kullanılır (Chu ve ark., 2015).

4.3.13. Sisplatin

Sisplatin, platinum analoğu özelliğindeki antineoplastik ilaçtır. Nüklear ve sitoplazmik proteinlere bağlanarak DNA sentezini, yapısını ve işlevini inhibe eder. Ağız yoluyla ile emilmez. İntraperitoneal (karın boşluğu) yol ile alınarak sistemik emilimi tamamen sağlanır. Karaciğer ve böbreklerde yüksek düzeyde olacak şekilde vücut dokularına tamamen dağılır. Yarılanma ömrü 20-30 dakikadır. Testis kanseri, yumurtalık kanseri, mesane kanseri, özofagus kanseri, kaciğer kanseri, lösemi, baş ve boyun kanseri tedavisinde kullanılır (Chu ve ark., 2015).

4.3.14. Sitarabin

Sitarabin, antimetabolit özelliğindeki antineoplastik ilaçtır. *Cryptothethya crypta* süngerinden elde edilir. Hücre döngüsünün S fazında aktivite gösterir. DNA polimeraz enzimini inhibe ederek DNA sentezini, yapısını ve işlevini bozar. Ağız yoluyla emiliminde biyoyararlılığı düşüktür. İntravenöz alımda kan dolaşımdan hızlıca temizlenir. Bütün vücut sıvı ve dokularına dağılır. Plazma proteinlerine bağlanışı tanımlanmamıştır. 24 saat içinde yaklaşık %70-80 oranında böbreklerden atılır. Deaminasyonu karaciğer, plazma ve periferal dokularda gerçekleşir. Yarılanma ömrü 2-6 saattir. Akut ve kronik miyelojenik lösemi, akut limfositik lösemi ve leptomeningeal karsinomatozis tedavisinde kullanılır (Chu ve ark., 2015).

4.3.15. Topotekan

Topotekan, topoizomeraz I inhibitörü özelliğindeki antineoplastik ilaçtır. *Camptotheca acuminita* (Mutluluk Ağacı) ağacının alkaloid özü olan kamptotesinden semisentetik olarak elde edilir. Topoizomeraz I enziminde fonksiyonunu inhibe ederek DNA sentezini, yapısını ve işlevini bozar. Sadece intravenöz olarak

uygulanır. Vücut dokularına tamamen dağılır. Yaklaşık %10-35 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Boşaltım yoluyla %40-68 oranında vücuttan atılır. Yarılanma ömrü 3 saattir. Yumurtalık kanseri, akciğer kanseri ve akut miyelojenik lösemi tedavisinde kullanılır (Chu ve ark., 2015).

4.4. Kanser Hastalarında Görülen Enfeksiyonlar

Kanser hastalarının kemotreapi tedavisinde kullanılan antineoplastik ilaçların sitotoksik, mutajenik, teratojenik, kasinojenik ve kanser hücrelerine karşı az selektif özeliklerinin olması kanser hastalarının immün sisteminin zayıflamasına ve hastaların enfeksiyonlara karşı daha hassas hale gelmesine neden olmaktadır.

Antineoplastik ilaçların olumsuz etkilerinin yanı sıra kanser hastalarında kanserin türüne ve tedavi yöntemlerine bağlı olarak disapne, öksürük, hemoptizi, ağrı, halsizlik, yorgunluk, uykusuzluk, iştahsızlık, bulantı, kusma, diyare, kilo kaybı, idrar yapma alışkanlığında değişiklik ve günlük yaşam aktivilerini yerine getirmede güçlük gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Ayrıca hastalar anksiyete, korku, depresyon, beden imajında değişiklik, aile ve sosyal ilişkilerde bozulma gibi psikolojik sorunlarda yaşayabilmektedir (Bektaş ve Akdemir, 2006).

Kanser hastalarında oluşan immünolojik, fizyolojik ve psikolojik semptomlar kanser hastalarının fonksiyonel yapısını bozarak fırsatçı patojen mikroorganizmaların enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Bu enfeksiyonlar hastane kaynaklı olabildiği gibi immün sistemin baskılanması ile kişinin kendi florasındaki mikroorganizmalardan da kaynaklanabilir (http://kanser.gov.tr, Erişim Tarihi: 10 Ocak 2015).

Günümüzde kanser hastalarında en sık karşılaşılan enfeksiyon etkenleri olarak koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus,* Streptococcus spp, *Escherichia coli, Klebsiella spp, Enterobacter spp, Acinetobacter spp., Pseudomonas aeruginosa, Candida spp* sayılabilir (Freifield ve ark., 2011).

Kanser hastalarında gözlenen enfeksiyon hastalıklarının tedavilerinde en sık olarak siprofloksasin, amoksisilin/klavulanik asit, piperasilin/tazobaktam, karbapenemler, sefepim, seftazidim, linezolid, vankomisin ve flukonazol gibi antimikrobiyal ajanlar kullanılmaktadır (Zembower, 2014).

4.5. Antimikrobiyal İlaçlar

Antimikrobiyal ilaçlar, mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon hastalıklarını tedavi etmek için kullanılan ilaçlardır. Tüm antimikrobiyal ilaçların ortak dezavantajı yan etkilerinin olması ve mikroorganizmalarda direnç gelişimine neden olmalarıdır. Bu nedenle gerektiği durumlarda hastalık etkenine ve hastaya ait etmenler göz önünde bulundurularak dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır (Saran ve Karahan, 2010).

Antimikrobiyal ilaçlardan olan antibiyotikler, bazı bakteri ve mantarlarca üretilen ve diğer bakterilerin çoğalmasını engelleyen (bakteriyostatik) veya onları öldüren (bakterisidal) doğal maddelerdir. Penisilin, sefalosporinler ve makrolidler bu antibiyotiklere örnektir. Antibiyotiklerle aynı etkiyi gösteren, ancak sentetik olarak sentezlenen kimyasal bileşikler ise kemoterapötik ajanlardır. Sülfonamidler, kinolonlar, imidazoller kemoterapötiklere örnektir. Bazı antibiyotikler veya türevleri kimyasal manüplasyonlarla semi-sententik olarak üretilebilir (Saran ve Karahan, 2010).

Antimikrobiyal ilaçlar etki mekanizmalarına göre sınıflandırılır. Etki spektrumları ve karşılaştıkları duyarlı mikroorganizmalarda direnç geliştirme potansiyelleri her sınıfta, hatta aynı sınıfın farklı üyelerinde farklılık gösterir. Antimikrobiyal ilaçlar etki mekanizmalarına göre beş sınıfta toplanır (Saran ve Karahan, 2010).

Bunlar;

a) Hücre duvarı sentez inhibitörleri
    1. Betalaktamlar (Penisilinler, Sefalosporinler, Monobaktamlar, Karbapenemler, Betalaktam/Betalaktamaz inhibitörü kombinasyonları)
    2. Glikopeptitler (Vankomisin, Teikoplanin)
    3. Diğerleri (Fosfomisin, Sikloserin, Basitrasin, Ristoserin, Ramoplanin, Mersasidin, Moenomisin)

b) Protein sentez inhibitörleri
    1. 50S alt üniteye bağlanarak etkili olanlar (Makrolidler-Ketolidler, Linkozamidler, Streptograminler, Kloramfenikol, Oksazolidinonlar)
    2. 30S alt üniteye bağlanarak etkili olanlar (Aminoglikozidler, Tetrasiklinler, Glisilsiklinler)
    3. Diğerleri (Mupirosin, Nitroturantoin)

c) Nükleik asit sentez inhibitörleri (Kinolonlar, Rifamisinler, Metronidazol)

d) Antimetabolitler (Trimetoprim-Sülfametoksazol, Paraamino salisilik asit)

e) Membran bütünlüğünü bozanlar
    1. Peptit antibiyotikler (Polipeptit antibiyotikler-Basitrasin, Gramisidin S, Polimiksinler; Lineer katyonik peptitler-Defensinler, Maganinler; Ribozomal peptitler-Antibiyotikler; Diğerler-Pirokorisin, Drododoin, Apiadesin)
    2. Siklik lipopeptitler (Daptomisin)

Kanser hastalarında gözlenen enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde en sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlardan amikasin, imipenem, levofloksasin, piperasilin, meropenem, sefepim, siprofloksasin, vankomisin, flukonazol araştırma kapsamında yer almıştır.

4.5.1. Amikasin

Amikasin, aminoglikozidler grubunda 30S alt ribozomal alt üniteye bağlanarak protein sentezini inhibe eden antimikrobiyal ilaçtır. Etkisi bakterisidaldir. Özellikle gram negatif aerob basillere, stafilokoklara ve mikobakterilere karşı etkisi vardır. Anaeroblara ve gram pozitif basillerin çoğuna karşı etkisizdir. Betalaktam antibiyotiklerle kombine kullanılmaları halinde sinerjik etki gösterirler. *Pseudomonas aeruginosa*' ya karşı en etkili aminogkilozid olduğu tespit edilmiştir. Diğer aminoglikozidlere göre daha az toksik olması, yoğun bakteri konsantrasyonunda antimikrobiyal etkinliğin azalması şeklinde gibi etkileşimlere daha az duyarlı olması ve enterokok gibi mikroorganizmalara karşı vankomisin ile sinerjik olması amikasinin avantajlarıdır (Öncü ve ark., 2005; Saran ve Karahan, 2010; Arsan ve ark., 1995).

4.5.2. İmipenem

İmipenem, betalaktam sınıfındaki karbapenemler arasında yer alan hücre duvarı sentezini inhibe edici özelliğe sahip antimikrobiyal ilaçtır. Bakterisidal etki gösterir. Bakterilerin hücre duvarında yer alan ve peptidoglikan sentezinin son basamağında görev yapan transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerine bağlanarak hücre duvarı sentezini durdurur. Gram pozitif ve Gram negatif aerob ve anaeroblara etkilidir. Özellikle Gram pozitif koklara daha etkilidir (Saran ve Karahan, 2010).

İmipenem, meropenem ile birlikte karbapenemler arasında en geniş spekturuma sahip antimikrobiyal ilaçtır. Streptokoklara, metisiline duyarlı stafilokoklara, anaeroblara ve *Pseudomonas* dahil Gram negatif nozokomiyal patojenlere etkilidir. Buna karşılık metisiline dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar imipeneme direnç oluştururlar. Mikroorganizma direncinin gelişmesi durumunda aminoglikozid ve kinolon grubu antimikrobiyal ilaçlar ile kombine halinde kullanılarak tedaviye devam edilebilir (Korten, 2000).

4.5.3. Levofloksasin

Levofloksasin, nükleik asit sentezini inhibe edici özelliği olan üçüncü kuşak kinolonlardan olan antimikrobiyal ilaçtır. Topoizomeraz II enzimini inhibe ederek DNA replikasyonunu bozar. Özellikle pnömokoklara karşı olmak üzere artmış gram pozitif etkinliği vardır ve anaeroblara da etkilidir. Üçüncü kuşak kinolonların genel özelliği *Streptococcus pneumoniae'* ye etkili olmalarıdır. Bu özellikleri nedeniyle dördüncü kuşak kinolonlar ile 'solunum yolu kinolonları' veya 'yeni kinolonlar' olarak isimlendirilirler. *P.aeruginosa*' ya etkinlikleri genelde ikinci kuşak üyelerine göre düşüktür. Uzun yarı ömürleri nedeniyle günde tek doz kullanılabilirler (Saran ve Karahan, 2010; Leblebicioğlu, 2002).

4.5.4. Piperasilin

Piperasilin, hücre duvarı sentezini inhibe eden üreidopenisilinler grubunda yer alan antimikrobiyal ilaçtır. Anti-pseudomonal penisilin olarak da adlandırılır. Gram negatif bakterilere olan etkinliği diğer penisilinlere göre daha yüksektir. Direncin özellikle sorun olduğu *Pseudomonas* türleri ve enterokoklara karşı etkilidir. Piperasilin, yine hücre duvarı sentezini inhibe eden betalaktam/betalaktamaz inhibitörü kombinasyonları grubuna girerek bir betalaktamaz olan tazobaktam ile kombine halinde kullanılmaktadır. Betalaktamazlar, betalaktam halkasını parçalayarak antimikrobiyal ajanı etkisiz hale getiren enzimlerdir. Parçalanmayı önlemek için betalaktam antimikrobiyal ajanlar betalaktamaz inhibitörleri ile kombine edilerek kullanılanabilir. Etki spektrumları taşıdığı betalaktam antimikrobiyaline benzer. Betalaktam/betalaktamaz inhibitörü kombinasyonları içerisinde en geniş spektrumlu betalaktam/betalaktamaz inhibitörü kombinasyonu piperasilin/tazobaktamdır (Saran ve Karahan, 2010).

4.5.5. Meropenem

Meropenem, imipenem gibi betalaktam sınıfındaki karbapenemler arasında yer alan hücre duvarı sentezini inhibe edici özelliğe sahip antimikrobiyal ilaçtır.

Bakterisidal etki gösterir. Bakterilerin hücre duvarında yer alan ve peptidoglikan sentezinin son basamağında görev yapan transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerine bağlanarak hücre duvarı sentezini durdurur. Özellikle gram negaitf basillere karşı daha etkilidir. Meropenem karbapenemler arasında en geniş spekturuma sahip antimikrobiyal ilaçlardan biridir. Streptokoklara, metisiline duyarlı stafilokoklara, anaeroblara ve gram negatif nozokomiyal patojenlere etkilidir (Saran ve Karahan, 2010; Korten, 2000).

4.5.6. Sefepim

Sefepim, dördüncü kuşak sefalosporinler arasında yer almaktadır. Bakterilerin hücre duvarında bulunan transpeptidaz ve karboksipeptidaz enzimlerine bağlanarak hücre duvarı sentezini inhibe eden antimikrobiyal ilaçtır. Gram pozitif ve gram negatif bakterilere geniş spektrumlu etki gösterir. Sefepim, bakterisidal etki gösterir. Gram pozitif koklardan enterokoklara etkisizken, streptekok ve metisiline duyarlı *Staphylococcus auerus*' a etkilidirler. Bakterisidal etkisini penisilinlerde olduğu gibi hücre duvar sentezinde rolü olan penisilin bağlayan proteinleri inhibe ederek ve otolitik enzimleri aktive ederek gösterir. Gram negatif bakterilerin hücre duvar yapısı gram pozitif bakterilerle göre daha incedir. Sefepim diğer sefalosporinler gibi peptidoglikan sentezi esnasında gram negatif bakterinin peptidoglikan tabakayı periplazmik aralık ve lipopolisakkarid tabakadan ayırarak yapısal bütünlüğün bozulmasına neden olur (Saran ve Karahan, 2010; Öncül, 2002).

4.5.7. Siprofloksasin

Siprofloksasin, levofloksasin gibi nükleik asit sentezini inhibe edici özelliği olan antimikrobiyal ilaçtır. İkinci kuşak kinolonlar grubundandır. Topoizomeraz II enzimini inhibe ederek DNA replikasyonunu bozar. Gram negatif etkinliği yüksektir, ayrıca gram pozitif etkinliğe de sahiptir. Güçlü anti-pseudomonal etkiye sahiptir. Siprofloksasin, klamidya, mikoplazma ve *Legionella* gibi atipik mikroorganizmalar ile *P.aeruginosa*' ya etkilidir. Üriner sistem enfeksiyonları dışındaki sistemik enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. İkinci kuşak florokinolonların geniş

spektrumları olmasına karşın, Gram pozitif etkinlikleri, özellikle *S.pneumoniae'* ye etkinliği sınırlıdır. Ayrıca anaerob bakterilere etkinliği de iyi değildir (Saran ve Karahan, 2010; Leblebicioğlu, 2002).

4.5.8. Vankomisin

Vankomisin, bakterilerin hücre duvarı sentezini engelleyerek etki gösteren glikopeptid özelliğindeki antimikrobiyal ilaçtır. Gram negatif bakterilerin hücre duvarından penetre olamadıkları için etki spekturumları aerob ve anaerob Gram pozitif bakterilerle sınırlıdır. Bu bakteriler arasında metisiline dirençliler dahil stafilokoklar, streptokoklar, enterokoklar, *Corynebacterium* ve *Bacillus* türleri, *Listeria monocytogenes,* peptostreptokoklar, *Actinomyces* ve *Clostridium* türleri bulunmaktadır. Vankomisin, ilk kez Borneo topraklarında bulunan *Streptomyces orientalis*'den izole edilmiştir. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarını oluşturan peptidlerin terminal D-Ala-D-Ala dizisine bağlanarak transglikozilasyon reaksiyonunu ve peptidoglikan oluşumunu inhibe eder. Büyük polar moleküldür. Çoğalmakta olan bakteriler üzerinde bakterisidal etki gösterir (Saran ve Karahan, 2010; Ünal, 2000).

4.5.9. Flukonazol

Flukonazol, imidazol grubu sentetik antifungal özellikli antimikrobiyal ilaçtır. Antifungal etki spektrumu diğer imidazol grubundaki ilaçlara göre daha geniştir. İntravenöz ve oral olarak kullanılır. Flukonazol, diğer azol yapılı antifungal ilaçlar gibi fungal hücre membranını etkileyerek etkisini gösterir. Flukonazol, lanosterol'ün ergosterol'e dönüşümü için gerekli bir sitokrom P-450 enzimi olan 14-α-demetilaz ile etkileşerek ergosterol sentezini inhibe ederek etkisini gösterir (RX Media Pharma, 2016).

4.6. Antineoplastik ve Antimikrobiyal İlaçların Etkileşimleri

Antineoplastik ilaçlar ile antimikrobiyal ilaçların etkileşimleri, birbirleri ile kombine edilerek incelenir. Kombinasyonlarının sonunda gösterdikleri etki şekilleri etkileşimleri hakkında bilgi vermektedir.

İki farklı ilacın birbiri ile kombinasyonu sonucunda saptanan etkiler, 3 farklı etkileşim şekli kapsamında yorumlanmaktadır (Garcia ve Isenberg, 2010). Bunlar;

- Sinerjistik etkileşim
- Aditif etkileşim
- Antagonistik etkileşim

Sinerjistik etkileşim, iki farklı ilacın kombinasyonu oluşturularak birlikte tepkimeye girmelerinin sağlanmasından sonra, kombinasyon sonunda saptanan etkinin ilaçların tek başına sahip olduğu etkiden daha güçlü ve etkili olması durumudur. Bir ilacın diğer farklı bir ilaca karşı sinerjistik etkileşim göstermesi, birlikte kullanılmaları sonucunda o ilacın tek başına kullanılmasına göre daha fazla biyoyararlılık sağlayacağını ifade etmektedir (Garcia ve Isenberg, 2010).

Aditif etkileşim, iki farklı ilacın kombinasyonunda saptanan etki ile ilaçların tek başına sahip olduğu etki arasında belirgin bir farkın olmaması durumudur. Bir ilacın diğer farklı bir ilaca karşı aditif etkileşim göstermesi, birlikte kullanılmaları sonucunda o ilacın tek başına kullanılması ile aynı biyoyararlılık sağladığını ifade etmektedir (Garcia ve Isenberg, 2010).

Antagonistik etkileşim, iki farklı ilacın kombinasyonunda saptanan etkinin ilaçların tek başına sahip olduğu etkiden daha az etkili olması durumudur. Bir ilacın diğer başka bir ilaca karşı antagonistik etkileşim göstermesi, birlikte kullanılmaları sonucunda o ilacın tek başına kullanılmasına göre daha az biyoyararlılık sağlayacağını ifade etmektedir (Garcia ve Isenberg, 2010).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Gereçler

5.1.1. Mikroorganizmalar

Çalışmamızda, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda, rutin klinik örneklerden izole edilen ve matriks aracılı lazer dezorpsiyon iyonizasyon (MALDI-TOF) spektrometresi ile tanımlanan 3 adet metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), 3 adet metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), 3 adet *Pseudomonas aeruginosa,* 3 adet *Escherichia coli* ve 3 adet *Candida albicans* olmak üzere 15 adet klinik izolat kullanılmıştır. *S. aureus* izolatlarının metisilin duyarlılıkları sefoksitin disk duyarlılık yöntemi ile Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA), metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ve *C. albicans* izolatları kan, *P. aeruginosa* izolatlarından biri yara (%33,3) ikisi trakeal aspirat (%66,7), *E. coli* izolatları ise idrar örneğinden izole edilmiştir.

Çalışma için gereken etik kurul raporu 29.04.2014 tarih ve 22 nolu karar ile "Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü" tarafından verilmiştir.

Kontrol mikroorganizmaları

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* ATCC 25923
Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ATCC 43300
Pseudomonas aeruginosa ATCC 12228
Escherichia coli ATCC 25922
Candida albicans ATCC 10231

5.1.2. Besiyerleri ve katkıları

Mueller Hinton Broth (Katyon ayarlı)

RPMI 1640 Sodyum bikarbonatsız, glutaminli (Sigma SBR6504)

Sabouraud %4 Dekstroz Agar

Tryptic Soy Agar

5.1.3. Çözeltiler

Fizyolojik Tuzlu Su

1 N NaOH

1 N HCl

5.1.4. Kimyasallar

DMSO

MOPS

NaCl

Distile Su

KH_2PO_4

$MgSO_47H_2O$

5.1.5. Antineoplastik ilaçlar

Bendamustin

Doksorubisin

Dosetaksel

Epirubisin

Eksemestan

5-fluorourasil

Gemsitabin

İrinotekan

Karboplatin

Letrozol

Metotreksat

Oksaliplatin

Sisplatin

Sitarabin

Topotekan

5.1.6. Antimikrobiyal ilaçlar

Amikasin

İmipenem

Levofloksasin

Piperasilin

Meropenem

Sefepim

Siprofloksasin

Vankomisin

Flukonazol

5.1.7. Cihazlar

Buzdolabı (LG)

Çok Kanallı Pipet (RAININ)

Derin Dondurucu (Uğur UCF10)

Fotoğraf Makinesi (Canon G7)

Hassas Terazi (Precisa)

İnkübatör (Binder)

Kaba Terazi (Kern 440-33N)

Otoklav (Hirayama HVL50)

pH Metre (HANNA)

Mikroplak Okuyucu (Biotek)

Mikroskop (Olympus CX21)

5.1.8. Plastik ve cam malzemeler

Pipet Ucu

Balon Joje

Beher

96 Kuyulu Mikroplak (U tabanlı)

Enjektör

Plastik Tıpalı Deney Tüpleri

Membran Filtre

Petri Kutusu

5.2. Yöntemler

5.2.1. Antineoplastik ve antimikrobiyal ilaçların antimikrobiyal etkinliklerinin tespiti

Antineoplastik ve antimikrobiyal ilaçların antimikrobiyal etkinliklerinin tespiti Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine uygun olarak sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile üç tekrarlı olarak yapılmıştır (CLSI, 2005; CLSI, 2012).

5.2.1.1. Mikroplakların hazırlanması

Antineoplastik ve antimikrobiyal ilaçların sulandırımları CLSI tarafından önerilen sulandırım tablosuna uygun olarak yapılmıştır. Bakterilere karşı test edilecek olan ilaçlar katyon ayarlı mueller hinton broth (KAMHB), *C.albicans*'a karşı test edilecek olan ilaçlar ise morpholinepropanesulfonic acid (MOPS) ile tamponlanmış RPMI 1640 (pH:7) ile CLSI sulandırma şemasına uygun olarak sulandırılmıştır. İlaçların hazırlanmasında kullanılan çözücüler ve çalışma konsantrasyonları tablo 4, 5 ve 6' te görülmektedir. Hazırlanan ilaçlar steril, 96 kuyucuklu ve U tabanlı mikroplaklara 100'er µL dağıtılmıştır. Plaklarda mikroorganizma kontrolü olarak ilaç içermeyen besiyeri ve sterilite kontrolü olarak da ilaçların sulandırımlarında kullanılan besiyerleri konulmuştur. Kontrol olarak çözücüsü DMSO olan ilaçlar için %1 DMSO da aynı yöntemle denenmiştir. (CLSI, 2012; CLSI, 2005).

Tablo 4: Antineoplastik ilaçların sulandırılmasında kullanılan çözücüler ve çalışılan konsantrasyon aralıkları

Antineoplastik İlaçlar	**Çözücü**	**Konsantrasyon Aralığı (µg/mL)**
Bendamustin	Distile Su	128 – 0,12
Doksorubisin	Distile Su	128 - 0,12
Dosetaksel	DMSO	32 - 0,03
Epirubisin	Distile Su	128 - 0,12
Eksemestan	DMSO	32 - 0,03
5-fluorourasil	Distile Su	32 - 0,03
Gemsitabin	Distile Su	128 - 0,12
İrinotekan	Distile Su	128 - 0,12
Karboplatin	Distile Su	128 - 0,12
Letrozol	DMSO	32 - 0,03
Metotreksat	DMSO	128 - 0,12
Oksaliplatin	Distile Su	128 - 0,12
Sisplatin	Distile Su	128 - 0,12
Sitarabin	Distile Su	128 - 0,12
Topotekan	Distile Su	128 - 0,12

Tablo 5: Antimikrobiyal ilaçların sulandırılmasında kullanılan çözücüler ve çalışılan konsantrasyon aralıkları

Antimikrobiyal İlaçlar	**Çözücü**	**Konsantrasyon Aralığı (µg/mL)**
Amikasin	Distile Su	128 - 0,12
İmipenem	Distile Su	128 - 0,12
Levofloksasin	Distile Su	128 - 0,06
Piperasilin	Distile Su	128 - 0,12
Meropenem	Distile Su	128 - 0,06
Sefepim	Distile Su	128 - 0,12
Siprofloksasin	Distile Su	128 - 0,007
Vankomisin	Distile Su	128 - 0,12
Flukonazol	DMSO	64 - 0,06

Tablo 6: Antifungal etkinlik testinde antineoplastik ilaçların ve flukonazolün sulandırılmasında kullanılan çözücüler ve çalışılan konsantrasyon aralıkları

Antineoplastik / Antimikrobiyal İlaçlar	**Çözücü**	**Konsantrasyon Aralığı (µg/mL)**
Bendamustin	Distile Su	64 – 0,06
Doksorubisin	Distile Su	64 - 0,06
Dosetaksel	DMSO	16 - 0,015
Epirubisin	Distile Su	64 - 0,06
Eksemestan	DMSO	16 - 0,015
5-fluorourasil	Distile Su	16 - 0,015
Gemsitabin	Distile Su	64 - 0,06
İrinotekan	Distile Su	64 - 0,06
Karboplatin	Distile Su	64 - 0,06
Letrozol	DMSO	16 - 0,015
Metotreksat	DMSO	64 - 0,06
Oksaliplatin	Distile Su	64 - 0.06
Sisplatin	Distile Su	64 - 0,06
Sitarabin	Distile Su	64 - 0,06
Topotekan	Distile Su	64 - 0,06
Flukonazol	DMSO	64 - 0,06

5.2.1.2. Antibakteriyal etkinlik testi

Antineoplastik ve antimikrobiyal ilaçların antibakteriyal duyarlılık testinde bakteriler TSA besiyerinde ekilerek 37°C' de 24 saat inkübe edilmiştir. Taze bakteri kültüründeki kolonilerden fizyolojik tuzlu su (FTS) içerisinde McFarland 0,5 bulanıklığına göre bakteri süspansiyonları hazırlanmış ve son inokulüm konsantrasyonu $5x10^5$ kob/mL olacak şekilde sulandırılmıştır. Daha sonra 5.2.1.1.'de anlatılan mikroplakların farklı konsantrasyonda ilaç içeren kuyucuklarına 5'er µL bakteri süspansiyonu eklenmiş ve 37^0C 'de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda gözle üreme görülmeyen en düşük ilaç konsantrasyonları minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) olarak saptanmıştır (CLSI, 2005).

5.2.1.3. Antifungal etkinlik testi

Antineoplastik ve antimikrobiyal ilaçların antifungal duyarlılık testinde *C.albicans* izolatları SDA besiyerine ekilerek 24 saat inkübe edilmiştir. Taze üreyen maya kolonilerinden McFarland 0,5 bulanıklığına göre RPMI-1640 besiyeri ile süspansiyon hazırlanmış ve son inokulüm konsantrasyonu 0,5-2,5$x10^3$ kob/mL'lik olacak şekilde sulandırılmıştır. Daha sonra 5.2.1.1.'de anlatılan mikroplakların farklı konsantrasyonda ilaç içeren kuyucuklarına maya süspansiyonlarından 100'er µL konulmuştur. Plaklar 37°C' de 24-48 saat inkübe edilmiştir. Yirmi dört saatlik inkübasyonun ardından sonuçlar okunarak tekrar inkübasyona bırakılmış ve 48. saatte tekrar değerlendirilmiştir. Flukonazol için yapılan çalışmada kontrol kuyucuğuna oranla %50 azalmanın olduğu ilaç konsantrasyonu MİK değeri olarak kabul edilmiştir (CLSI, 2012).

5.2.2. Antineoplastik ve antimikrobiyal ilaçların etkileşimlerinin tespiti

Antineoplastik ve antimikrobiyal ilaçların etkileşimlerinin tespiti dama tahtası yöntemi ile tespit edilmiştir. Dama tahtası yönteminde, dikey olarak antimikrobiyal ilacın, yatay olarak ise antineoplastik ilacın test edilen mikroorganizmaya karşı son

konsantrasyonu saptanan MİK değerinin iki katı konsantrasyonu olacak şekilde başlanarak MİK değerinin 1/16'sı konsantrasyona kadar olan aralıktaki seri dilüsyonları, CLSI sulandırım tablosuna uygun olarak KAMHB besiyerinde hazırlanmıştır. Her bir sulandırımdan 50 µL alınarak antimikrobiyal ilaçlar için dikey olarak, antineoplastik ilaçlar için ise yatay olarak mikroplağa dağıtılmıştır. Plakta ilaçların dağıtımı sonucunda her kuyucukta oluşan son ilaç konsantrasyonları şekil 1'de görülmektedir. Bu şekilde plağın çalışılan kuyucuklarının toplam olarak 100 µL ilaç içermektedir (CLSI, 2005; Garcia ve Isenberg, 2010).

Antineoplastik ilaç

Antimikrobiyal ilaç		K	0,03M	0,06M	0,12M	0,25M	0,5M	M	2M
		1	2	3	4	5	6	7	8
K	A	K K	K 0,03M	K 0,06M	K 0,12M	K 0,25M	K 0,5M	K M	K 2M
0,03M	B	0,03M K	0,03M 0,03M	0,03M 0,06M	0,03M 0,12M	0,03M 0,25M	0,03M 0,5M	0,03M M	0,03M 2M
0,06M	C	0,06M K	0,06M 0,03M	0,06M 0,06M	0,06M 0,12M	0,06M 0,25M	0,06M 0,5M	0,06M M	0,06M 2M
0,12M	D	0,12M K	0,12M 0,03M	0,12M 0,06M	0,12M 0,12M	0,12M 0,25M	0,12M 0,5M	0,12M M	0,12M 2M
0,25M	E	0,25M K	0,25M 0,03M	0,25M 0,06M	0,25M 0,12M	0,25M 0,25M	0,25M 0,5M	0,25M M	0,25M 2M
0,5M	F	0,5M K	0,5M 0,03M	0,5M 0,06M	0,5M 0,12M	0,5M 0,25M	0,5M 0,5M	0,5M M	0,5M 2M
M	G	M K	M 0,03M	M 0,06M	M 0,12M	M 0,25M	M 0,5M	M M	M 2M
2M	H	2M K	2M 0,03M	2M 0,06M	2M 0,12M	2M 0,25M	2M 0,5M	2M M	2M 2M

K: Kontrol KAMHB içermektedir, M: MİK

Şekil 1: Antineoplastik ilaçlarla antimikrobiyal ilaçların etkileşiminin saptanmasında kullanılan plakta ilaçların konsantrayonlarının görünümü

Dama tahtası yönteminde test edilecek bakteri izolatları TSA besiyerinde ekilerek 37°C' de 24 saat inkübe edilmiştir, Taze bakteri kültüründeki kolonilerden FTS içerisinde McFarland 0,5 bulanıklığına göre bakteri süspansiyonu hazırlanmış ve son inokulüm konsantrasyonu $5x10^5$ kob/mL olacak şekilde sulandırılmıştır. Daha sonra farklı konsantrasyonlarda ilaç içeren mikroplağın kuyucuklarına 5 µL bakteri süspansiyonu eklenmiş ve plaklar streç filmle kaplanarak 37^0C 'de 24 saat inkübe edilmiştir. İnkibasyon sonrasında mikroplakta üremenin olmadığı en düşük

konsantrasyonlar tespit edilerek etkileşimi belirleyen FİK değerleri hesaplanmıştır (Garcia ve Isenberg, 2010).

Her ilacın FİK değeri üremenin görülmediği kuyucuktaki en düşük ilaç konsantrasyonunun, o ilacın tek başına aynı suşa karşı sahip olduğu MİK değerine bölünmesi ile elde edilmiştir. FİK indeksi değeri ise, her iki antineoplastik-antimikrobiyal ilacına ait FİK değerlerinin toplanması sonucunda elde edilmiştir (Garcia ve Isenberg, 2010).

$$\text{FİK}_{\text{A}} = \frac{\text{A}}{\text{MİK}_{\text{A}}} \qquad \text{FİK}_{\text{B}} = \frac{\text{B}}{\text{MİK}_{\text{B}}}$$

$$\text{FİK}_{\text{indeksi}} = \text{FİK}_{\text{A}} + \text{FİK}_{\text{B}}$$

A, A ilacının B ilacı ile kombinasyonunda üremeyi inhibe ettiği kuyucuktaki en düşük konsantrasyonudur.

B, B ilacının A ilacı ile kombinasyonunda üremeyi inhibe ettiği kuyucuktaki en düşük konsantrasyonudur.

$MİK_A$, A ilacının MİK değeridir.

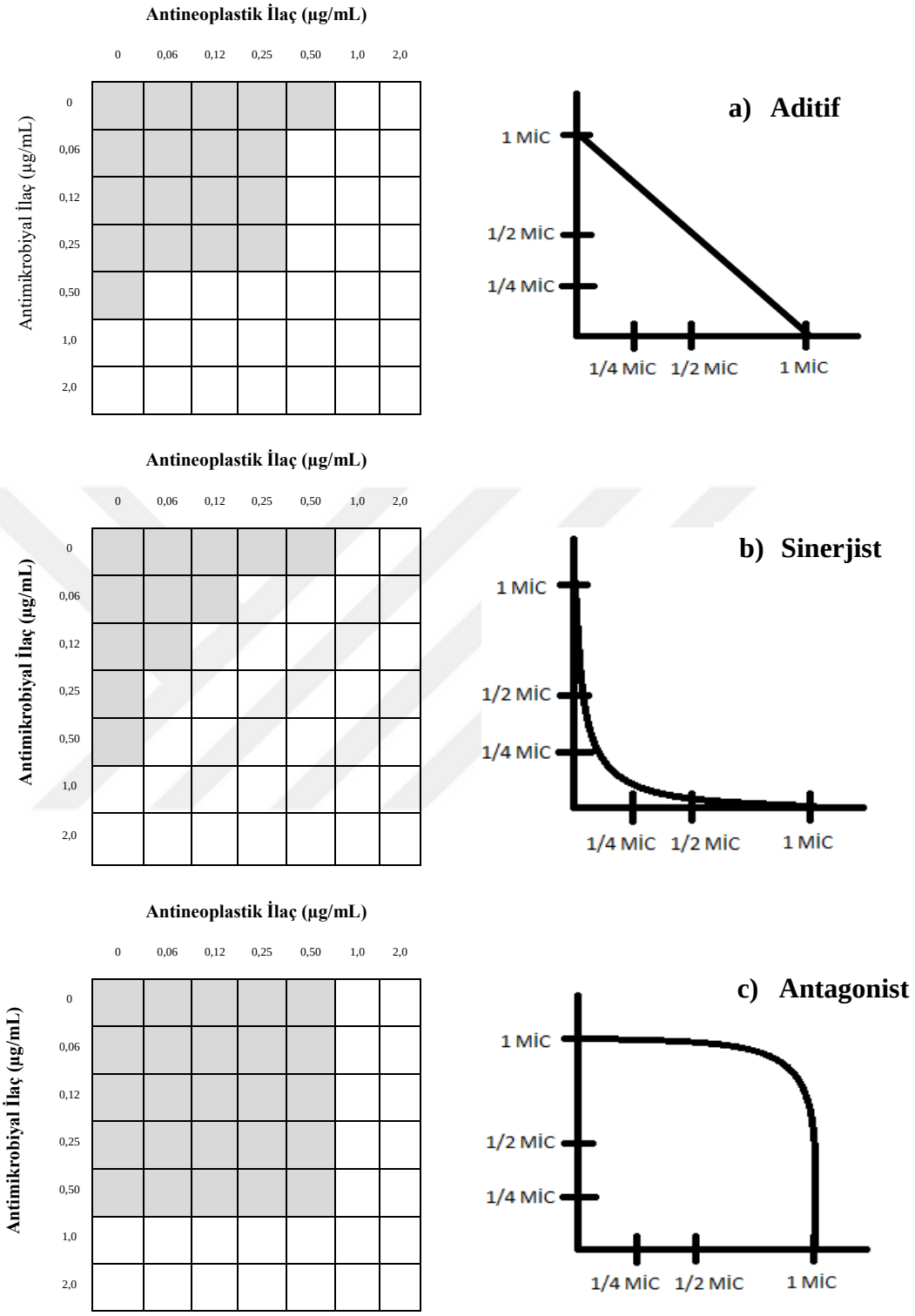
$MİK_B$, B ilacının MİK değeridir.

$FİK_A$, A ilacının FİK değeridir.

$FİK_B$, B ilacının FİK değeridir.

Buna göre çalışmada $FİK_{indeksi} \leq 0{,}5$ olan değerler sinerjist, $0{,}5 < FİK_{indeksi} \leq 4$ olan değerler aditif ve $FİK_{indeksi} > 4$ olan değerler antagonist olarak değerlendirilmiştir (Garcia ve Isenberg, 2010).

İnkübasyon süresi sonrası elde edilen kombinasyonların olası sonuçlarının şekilsel görünümleri şekil 2' de gösterilmiştir (Garcia ve Isenberg, 2010).



Şekil 2: Dama tahtası yöntemiyle antineoplastik-antimikrobiyal ilaç kombinasyonlarının değerlendirilme grafikleri (Garcia ve Isenberg, 2010)

Çalışmamızda sadece antimikrobiyal etkinliği tespit edilen antineoplastik ilaçların antibiyotiklerle etkleşimleri araştırılmıştır.

6. BULGULAR

6.1. Antimikrobiyal Etkinlik Tespiti

Antineoplastik ilaçların antimikrobiyal etkinliğinin araştırılmasında çalışılan ilaçlardan sadece doksorubisin, epirubisin, 5-fluorourasil, gemsitabin çalışılan konsantasyonlarda antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Doksorubisin, epirubisin ve gemsitabin MSSA, MRSA ve *E. coli* suşlarına karşı, 5-fluorourasil ise MSSA ve MRSA suşlarına karşı antibakteriyal aktivite göstermiştir. Bendamustin, dosetaksel, eksemestan, irinotekan, karboplatin, letrozol, metotreksat, oksaliplatin, sisplatin, sitarabin ve topotekan test edilen mikroorganizmalara karşı, çalışılan konsantrasyonlarda antimikrobiyal aktivite göstermemiştir. Antimikrobiyal aktivite gösteren antineoplastik ilaçlara ait MİK değerleri tablo 7' de, antimikrobiyal ilaçların mikroorganizmalar üzerine etkinliği tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 7: Antineoplastik ilaçların mikroorganizmalar üzerine antimikrobiyal etkinliği

		MİK (µg/mL)			
		Doksorubisin	Epirubisin	5-fluorourasil	Gemsitabin
MSSA	*S. aureus* ATCC 29213	**8**	**4**	**0,25**	**8**
	MSSA 1	**8**	**4**	**0,12**	**32**
	MSSA 2	**4**	**2**	**0,12**	**64**
	MSSA 3	**4**	**4**	**0,5**	**0,12**
MRSA	*S. aureus* ATCC 43300	**8**	**8**	**2**	**2**
	MRSA 1	**8**	**4**	**0,12**	**16**
	MRSA 2	**2**	**2**	**0,06**	**8**
	MRSA 3	**2**	**16**	**8**	**8**
E. coli	*E. coli* ATCC 25922	**64**	**32**	-	**128**
	EC 1	**64**	**32**	-	**128**
	EC 2	**32**	**32**	-	**128**
	EC 3	**64**	**32**	-	**128**
P. aeruginosa	*P. aeruginosa* ATCC 27853	-	-	-	-
	PA 1	-	-	-	-
	PA 2	-	-	-	-
	PA 3	-	-	-	-
C. albicans	*C. albicans* ATCC 90028	-	-	-	-
	CA 1	-	-	-	-
	CA 2	-	-	-	-
	CA 3	-	-	-	-

- : aktivite saptanmamıştır

Tablo 8: Antimikrobiyal ilaçların mikroorganizmalar üzerine etkinliği

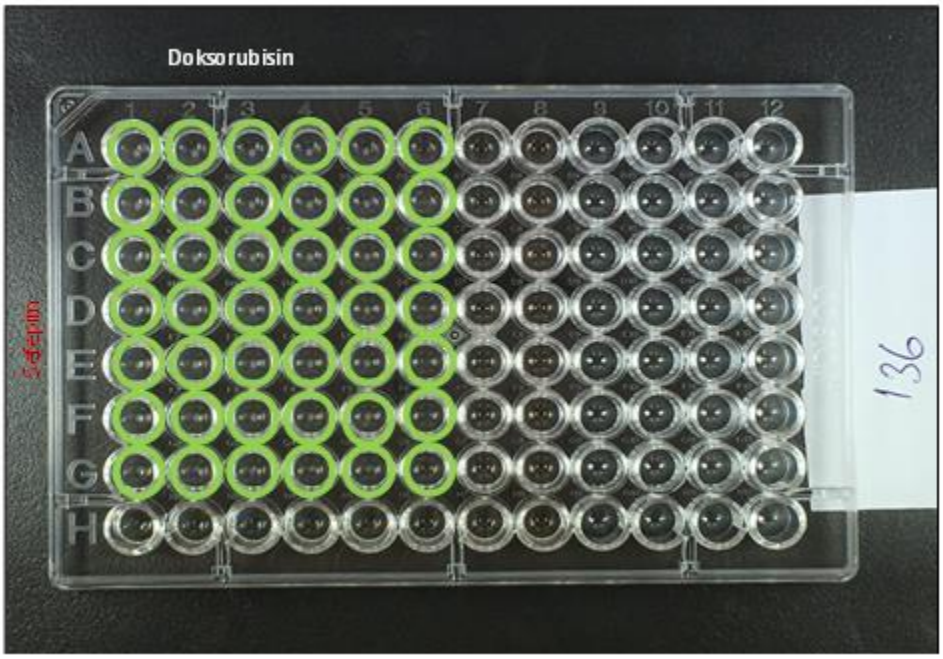
		MİK (µg/mL)								
		Amikasin	İmipenem	Levofloksasin	Piperasilin/ Tazobaktam	Meropenem	Sefepim	Siprofloksasin	Vankomisin	Flukonazol
MSSA	*S. aureus*ATCC 29213	**1**	**0,06**	**0,12**	**4**	**0,12**	**2**	**0,5**	**1**	N
	MSSA 1	**1**	**0,12**	**0,12**	**4**	**0,12**	**1**	**0,25**	**0,5**	N
	MSSA 2	**1**	**0,12**	**0,12**	**2**	**0,12**	**0,5**	**0,25**	**0,5**	N
	MSSA 3	**1**	**0,12**	**0,12**	**2**	**0,12**	**0,5**	**0,12**	**0,5**	N
MRSA	*S. aureus*ATCC 43300	**1**	**0,12**	**0,25**	**8**	**0,12**	**2**	**1**	**0,5**	N
	MRSA 1	**0,5**	**0,12**	**0,5**	**32**	**1**	**4**	**1**	**0,5**	N
	MRSA 2	**32**	**32**	**16**	**128**	**32**	**128**	**64**	**1**	N
	MRSA 3	**1**	**0,12**	**0,12**	**8**	**0,12**	**4**	**0,12**	**0,5**	N
E. coli	*E. coli* ATCC 25922	**1**	**0,12**	**0,06**	**1**	**0,06**	**0,12**	**0,015**	N	N
	EC 1	**1**	**0,12**	**0,12**	**0,5**	**0,12**	**0,12**	**0,12**	N	N
	EC 2	**8**	**0,12**	**8**	**0,5**	**0,12**	**128**	**64**	N	N
	EC 3	**1**	**0,12**	**4**	**4**	**0,12**	**0,12**	**16**	N	N
P. aeruginosa	*P. aeruginosa* ATCC 27853	**1**	**2**	**1**	**2**	**0,25**	**2**	**0,25**	N	N
	PA 1	**1**	**1**	**0,12**	**4**	**0,12**	**1**	**0,12**	N	N
	PA 2	**1**	**2**	**4**	**4**	**0,25**	**4**	**1**	N	N
	PA 3	**2**	**1**	**0,25**	**4**	**0,25**	**2**	**0,12**	N	N
C. albicans	*C. albicans* ATCC 90028	N	N	N	N	N	N	N	N	**0,5**
	CA 1	N	N	N	N	N	N	N	N	**0,25**
	CA 2	N	N	N	N	N	N	N	N	**0,25**
	CA 3	N	N	N	N	N	N	N	N	**0,25**

N: denenmemiştir

6.2. Antineoplastik ve Antimikrobiyal İlaçların Etkileşimlerinin Tespiti

Antimikrobiyal etkinliği tespit edilen antineoplastik ilaçların antibiyotiklerle etkileşimleri tablo 9, 10 ve 11' de görülmektedir.

Sonuçlara bakıldığında genel olarak etkileşimin aditif olduğu görülmektedir. Genel sonuçlardan farklı olarak MRSA 1 suşunda doksorubisin ile vankomisin, MRSA 2 suşunda epirubisin ile imipenem, EC 2 suşunda doksorubisin ile piperasillin, EC 3 suşunda gemsitabin ile siprofloksasin ve epirubisin ile piperasilin etkileşimleri antagonistik olarak, EC 1 suşunda ise epirubisin ile siprofloksasin etkileşimi sinerjistik olarak tespit edilmiştir (Tablo 10, 11).



Resim 1: Antineoplastik ve antimikrobiyal ilaçların etkileşimlerinin tespitinde kullanılan bir mikroplağın görünümü (Bu plakta etikleşim aditif olarak tespit edilmiştir. Plaktaki yeşil halkalar üreme olan kuyucukları belirtmektedir. A-H ve 1-8 nolu kuyucukları içeren 8x8 kuyucuk kullanılmıştır).

Tablo 9: Antineoplastik ilaçlarla antibiyotiklerin MSSA suşları üzerinde etkileşimleri

	Doksorubisin		**Epirubisin**		**Gemsitabin**		**5-fluorourasil**	
	FİK indeksi	**Etkileşim**	**FİK indeksi**	**Etkileşim**	**FİK indeksi**	**Etkileşim**	**FİK indeksi**	**Etkileşim**
***S. aureus* ATCC 29213**								
Amikasin	1,125	Aditif	2	Aditif	1,125	Aditif	1,5	Aditif
İmipenem	1,25	Aditif	1,5	Aditif	1,125	Aditif	1,5	Aditif
Levofloksasin	2	Aditif	1,5	Aditif	1,0625	Aditif	1,5	Aditif
Piperasilin/Tazobaktam	2,25	Aditif	2	Aditif	1,0312	Aditif	1,5	Aditif
Meropenem	2	Aditif	1,5	Aditif	1,0312	Aditif	0,75	Aditif
Sefepim	1,25	Aditif	1,5	Aditif	1,0625	Aditif	1	Aditif
Siprofloksasin	2	Aditif	3	Aditif	1,125	Aditif	2	Aditif
Vankomisin	2	Aditif	2	Aditif	1,125	Aditif	1,5	Aditif
MSSA 1								
Amikasin	1,125	Aditif	1,0625	Aditif	1,0312	Aditif	2	Aditif
İmipenem	2	Aditif	1,25	Aditif	1,5	Aditif	2	Aditif
Levofloksasin	1,5	Aditif	1,5	Aditif	1,0625	Aditif	1,5	Aditif
Piperasilin/Tazobaktam	2	Aditif	2	Aditif	1,0625	Aditif	2	Aditif
Meropenem	1,5	Aditif	2	Aditif	1,125	Aditif	1,5	Aditif
Sefepim	1,5	Aditif	1,5	Aditif	1,0625	Aditif	1,5	Aditif
Siprofloksasin	1,5	Aditif	1,5	Aditif	1,125	Aditif	1,5	Aditif
Vankomisin	1,5	Aditif	2	Aditif	1,0625	Aditif	1	Aditif

Tablo 9: Antineoplastik ilaçlarla antibiyotiklerin MSSA suşları üzerinde etkileşimleri (devamı)

	Doksorubisin		**Epirubisin**		**Gemsitabin**		**5-fluorourasil**	
	FİK indeksi	**Etkileşim**	**FİK indeksi**	**Etkileşim**	**FİK indeksi**	**Etkileşim**	**FİK indeksi**	**Etkileşim**
MSSA 2								
Amikasin	1,5	Aditif	1,5	Aditif	1,0625	Aditif	2	Aditif
İmipenem	2	Aditif	33	**Antagonist**	1,5	Aditif	1,5	Aditif
Levofloksasin	2	Aditif	2	Aditif	1,0625	Aditif	1,5	Aditif
Piperasilin/Tazobaktam	2,5	Aditif	1,5	Aditif	1,125	Aditif	1,125	Aditif
Meropenem	2	Aditif	2	Aditif	1,125	Aditif	2	Aditif
Sefepim	2	Aditif	2	Aditif	1,015	Aditif	1	Aditif
Siprofloksasin	3	Aditif	2	Aditif	1,0625	Aditif	2	Aditif
Vankomisin	2	Aditif	2	Aditif	1,0625	Aditif	2	Aditif
MSSA 3								
Amikasin	1,25	Aditif	2	Aditif	2	Aditif	1	Aditif
İmipenem	1,125	Aditif	1,5	Aditif	2	Aditif	1	Aditif
Levofloksasin	2	Aditif	2	Aditif	2	Aditif	1,5	Aditif
Piperasilin/Tazobaktam	2	Aditif	1,25	Aditif	1,5	Aditif	1,5	Aditif
Meropenem	1,5	Aditif	2	Aditif	2	Aditif	1,5	Aditif
Sefepim	2	Aditif	2	Aditif	2	Aditif	1,25	Aditif
Siprofloksasin	2	Aditif	1,5	Aditif	2	Aditif	1,5	Aditif
Vankomisin	2	Aditif	2	Aditif	2	Aditif	1,25	Aditif

Tablo 10: Antineoplastik ilaçlarla antibiyotiklerin MRSA suşları üzerinde etkileşimleri

	Doksorubisin		**Epirubisin**		**Gemsitabin**		**5-fluorourasil**	
	FİK indeksi	**Etkileşim**	**FİK indeksi**	**Etkileşim**	**FİK indeksi**	**Etkileşim**	**FİK indeksi**	**Etkileşim**
***S. aureus* ATCC 43300**								
Amikasin	1,5	Aditif	2	Aditif	1,0625	Aditif	1,5	Aditif
İmipenem	1,5	Aditif	2	Aditif	1,5	Aditif	1,5	Aditif
Levofloksasin	2	Aditif	1,125	Aditif	1,25	Aditif	2	Aditif
Piperasilin/Tazobaktam	1,5	Aditif	1,5	Aditif	1,0312	Aditif	1,5	Aditif
Meropenem	2	Aditif	1,25	Aditif	1,015	Aditif	1,5	Aditif
Sefepim	2	Aditif	1,5	Aditif	1,0312	Aditif	1	Aditif
Siprofloksasin	2	Aditif	2	Aditif	1,125	Aditif	1,5	Aditif
Vankomisin	2	Aditif	2	Aditif	1,0625	Aditif	2	Aditif
MRSA 1								
Amikasin	1,25	Aditif	2,0625	Aditif	1,0312	Aditif	2	Aditif
İmipenem	1,25	Aditif	1,5	Aditif	1,25	Aditif	1	Aditif
Levofloksasin	2	Aditif	1,25	Aditif	1,125	Aditif	1,5	Aditif
Piperasilin/Tazobaktam	1,0625	Aditif	1,0312	Aditif	2	Aditif	1,5	Aditif
Meropenem	1,0625	Aditif	1,5	Aditif	1,125	Aditif	0,75	Aditif
Sefepim	2	Aditif	1,5	Aditif	2	Aditif	1,5	Aditif
Siprofloksasin	1,5	Aditif	1,25	Aditif	1,0625	Aditif	2	Aditif
Vankomisin	5	**Antagonist**	3	Aditif	1,25	Aditif	1	Aditif

Tablo 10: Antineoplastik ilaçlarla antibiyotiklerin MRSA suşları üzerinde etkileşimleri (devamı)

	Doksorubisin		**Epirubisin**		**Gemsitabin**		**5-fluorourasil**	
	FİK indeksi	**Etkileşim**	**FİK indeksi**	**Etkileşim**	**FİK indeksi**	**Etkileşim**	**FİK indeksi**	**Etkileşim**
MRSA 2								
Amikasin	1,125	Aditif	1,5	Aditif	1,0312	Aditif	2	Aditif
İmipenem	2	Aditif	2	Aditif	1,0625	Aditif	1,5	Aditif
Levofloksasin	2	Aditif	2	Aditif	1,0625	Aditif	2	Aditif
Piperasilin/Tazobaktam	2	Aditif	2	Aditif	1,0625	Aditif	2	Aditif
Meropenem	2	Aditif	2	Aditif	1,015	Aditif	1,5	Aditif
Sefepim	1,5	Aditif	2	Aditif	1,0625	Aditif	1,5	Aditif
Siprofloksasin	1,5	Aditif	1,5	Aditif	1,0625	Aditif	2	Aditif
Vankomisin	2	Aditif	3	Aditif	1,125	Aditif	1,125	Aditif
MRSA 3								
Amikasin	1,5	Aditif	1,25	Aditif	1,0312	Aditif	2	Aditif
İmipenem	2	Aditif	2	Aditif	1,5	Aditif	1,25	Aditif
Levofloksasin	2	Aditif	1,5	Aditif	1,125	Aditif	1,5	Aditif
Piperasilin/Tazobaktam	2	Aditif	2	Aditif	1,0312	Aditif	2	Aditif
Meropenem	1,5	Aditif	1,25	Aditif	1,0312	Aditif	1,25	Aditif
Sefepim	2	Aditif	1,5	Aditif	1,0625	Aditif	1,125	Aditif
Siprofloksasin	2	Aditif	1,5	Aditif	1,0625	Aditif	1,25	Aditif
Vankomisin	2	Aditif	3	Aditif	1,0625	Aditif	1,125	Aditif

Tablo 11: Antineoplastik ilaçlarla antibiyotiklerin *E. coli* suşları üzerinde etkileşimleri

	Doksorubisin		**Epirubisin**		**Gemsitabin**	
	FİK indeksi değeri	**Etkileşim**	**FİK indeksi değeri**	**Etkileşim**	**FİK indeksi değeri**	**Etkileşim**
***E. coli* ATCC 25922**						
Amikasin	1,5	Aditif	1,5	Aditif	1	Aditif
İmipenem	2	Aditif	1,25	Aditif	1	Aditif
Levofloksasin	2	Aditif	1,5	Aditif	1	Aditif
Piperasilin/Tazobaktam	2	Aditif	2	Aditif	1,5	Aditif
Meropenem	1,5	Aditif	1,5	Aditif	1,5	Aditif
Sefepim	2	Aditif	2	Aditif	1	Aditif
Siprofloksasin	1,5	Aditif	1,5	Aditif	1	Aditif
EC 1						
Amikasin	1,0312	Aditif	2,5	Aditif	1,25	Aditif
İmipenem	1,5	Aditif	1,5	Aditif	1	Aditif
Levofloksasin	2	Aditif	0,625	Aditif	1,0312	Aditif
Piperasilin/Tazobaktam	1,5	Aditif	3	Aditif	1,25	Aditif
Meropenem	2	Aditif	1,125	Aditif	0,5312	Aditif
Sefepim	1,25	Aditif	0,5625	Aditif	0,75	Aditif
Siprofloksasin	1,0625	Aditif	0,0937	**Sinerjist**	1,0312	Aditif

Tablo 11: Antineoplastik ilaçlarla antibiyotiklerin *E. coli* suşları üzerinde etkileşimleri (devamı)

	Doksorubisin		**Epirubisin**		**Gemsitabin**	
	FİK indeksi değeri	**Etkileşim**	**FİK indeksi değeri**	**Etkileşim**	**FİK indeksi değeri**	**Etkileşim**
EC 2						
Amikasin	2	Aditif	2	Aditif	1,125	Aditif
İmipenem	2	Aditif	1,5	Aditif	1,25	Aditif
Levofloksasin	2	Aditif	1,25	Aditif	1,5	Aditif
Piperasilin/Tazobaktam	6	**Antagonist**	2	Aditif	1	Aditif
Meropenem	2,5	Aditif	1,5	Aditif	1,25	Aditif
Sefepim	1	Aditif	1,5	Aditif	1	Aditif
Siprofloksasin	2,25	Aditif	2	Aditif	1,5	Aditif
EC 3						
Amikasin	1,25	Aditif	1,25	Aditif	1,5	Aditif
İmipenem	2	Aditif	2	Aditif	1,5	Aditif
Levofloksasin	1,5	Aditif	2	Aditif	1	Aditif
Piperasilin/Tazobaktam	2,5	Aditif	32,5	**Antagonist**	1,25	Aditif
Meropenem	1,5	Aditif	1,5	Aditif	0,515	Aditif
Sefepim	2	Aditif	1,25	Aditif	1,0625	Aditif
Siprofloksasin	1,5	Aditif	1,5	Aditif	5	**Antagonist**

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kronik bir hastalık olarak kabul edilen kanser, son yıllarda sık görülmesi ve yüksek oranda ölümlere yol açmasının yanında, kanser yapıcı etkenlerin artmasıyla da çağımızın önemli sağlık sorunlarından birisidir. Kanser tedavisinde, kanser tipine göre, tedavide farklı yöntemler ve ilaçlar kullanılmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan antikanserojen ilaçlar sitotoksik etkilidirler. Bu ilaçların toksisitesi fazla olup, organlar üzerinde de olumsuz etkileri vardır. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların immün sistem üzerine olan olumsuz etkileri nedeni ile tedavi sırasında yüksek oranlarda enfeksiyonlar görülmektedir. Enfeksiyon hastalıkları kanser hastalarında gözlenen mortalite ve morbitideye neden olan en ciddi nedenlerden biridir. Bu enfeksiyonlar hastane kaynaklı olabildiği gibi immün sistemin baskılanması ile kişinin kendi florasındaki mikroorganizmalardan da kaynaklanabilir (Bektaş ve Akdemir, 2006; http://kanser.gov.tr, Erişim Tarihi: 10 Ağustos 2016).

Günümüzde kanser hastalarında en sık karşılaşılan enfeksiyon etkeni olarak koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus, Streptococcus spp, Escherichia coli, Klebsiella spp, Enterobacter spp, Acinetobacter spp. Pseudomonas aeruginosa, Candida spp* ile karşılaşılmaktdır (Freifield ve ark., 2011).

Kanser hastalarında gözlenen enfeksiyon hastalıklarının tedavilerinde en sık olarak siprofloksasin, amoksisilin/klavulanik asit, piperasilin/tazobaktam, karbapenemler, sefepim, seftazidim, linezolid, vankomisin ve flukonazol gibi antimikrobiyal ajanlar tek başlarına ve kombine olarak kullanılmaktadır (Zembower, 2014).

Kanser tedavisi sırasında görülen enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ilaçlar ile antineoplastik ilaçların etkileşimi enfeksiyonun tedavisinde belirleyici olabilir. Sinerjistik etkileşimler tedaviyi kolaylaştırırken, antagonistik etkileşimler tedaviyi güçleştirebilir.

Daha önce yapılan bazı araştırmalarda kanser tedavisinde kullanılan 5-fluorourasil, metotreksat, 6-merkaptopürin, mitomisin ve etopositin çeşitli mikroorganizmalar üzerine antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Miller, 1984; Abass, 2008; Bodet ve ark., 1984; Metcalfe ve Hughas, 1972). Bazı çalışmalarda ise antineoplastik ajanlar ile antibiyotikler arasında sinerjistik, aditif ve antagonistik etkileşimler olduğu gösterilmiştir (Bodet ve ark., 1984; Henriksson ve ark., 1990; Ueda ve ark., 1983; Montgomerie ve ark., 1975; Nyhlen ve ark., 2002; Gieringer ve ark., 1986).

Bu çalışmalara bakıldığında;

Yirmibir adet antineoplastik ilacın 28 adet mikroorganizma üzerine etkinliğini araştırıldığı bir çalışmada Gram pozitif (3 adet *S. aureus*, 3 adet *S. epidermidis*, 3 adet *Streptococcus faecalis*), Gram negatif (3 adet *E. coli*, 3 adet *Klebsiella pneumoniae*, 3 adet *P. aeruginosa*), maya (3 adet *C. albicans*) ve anaerobik (3 adet *Clostridium difficile*, 2 adet *Bacteroides fragilis*, 1 adet *Veillonella spp*., 1 adet *Clostridium perfringens*) olmak üzere 4 adet majör patojen grup mikroorganizma kullanılmıştır. Çalışma sonucunda 5-fluorourasil ve metotreksatın antibakteriyal etki gösterdiği saptanmıştır (Miller, 1984).

Antineoplastik ilaçlardan tioguanin, 5-fluorourasil, metotreksat, 6-merkaptopürinin idrar yolu enfeksiyonlu 20 adet çocuktan izole edilen 20 adet *S. aureus* izolatına karşı etkinliğinin ve aynı izolatlara karşı bu antineoplastik ilaçların 9 adet antimikrobiyal ilaç (vankomisin, amoksisilin, sefalotin, seftazidim, sefotaksim, siprofloksasin, ko-trimoksazol, gentamisin ve amikasin) ile etkileşiminin araştırıldığı bir çalışmada, disk difüzyon yöntemiyle elde edilen sonuçlara göre 5-fluorourasil, metotreksat, 6-merkaptopürinin *S. aureus* izolatlarına karşı antibakteriyal aktivite gösterdiği ve bu antineoplastik ilaçların siprofloksasin, amoksisilin, ko-trimaksazol ve seftazidim ile sinerjistik etkileşim gösterdiği bildirilmiştir (Abass, 2008).

Ondört antineoplastik ilacın kanser hastalarından izole edilen 101 adet aerobik ve anaerobik bakterilere karşı agar dilüsyon yöntemiyle etkinliğinin araştırıldığı bir

çalışmada, 5-fluorourasil, mitomisin ve etopositin aerobik ve anaerobik bakterilere karşı antibakteriyal aktivite gösterdiği saptanmıştır (Bodet ve ark., 1984).

Metotreksatın grup A beta hemolitik streptokoklara karşı tüp dilüsyon yöntemiyle etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, metotreksatın grup A beta hemolitik streptokokları inhibe ettiğini bildirilmiştir (Metcalfe ve Hughas, 1972).

Sisplatin, epirubisin ve mitoksantronun 5 adet klinik mikroorganizmaya (*E. coli, S. aureus, Streptococcus faecalis*) karşı etkinliğini ve bu antineoplastik ilaçların bazı antimikrobiyal ilaçlar (ampisilin, sefadroksil, doksisiklin, imipenem, trimetoprimsulfadiazin) ile aynı mikroorganizmalara karşı etkileşiminin agar dilüsyon yöntemiyle araştırıldığı bir çalışmada, *E. coli* ve *S. aureus* izolatlarına karşı mitoksantron ve imipenemin sinerjistik aktivite gösterdiği saptanmıştır (Henriksson ve ark., 1990).

Mitomisin C, bleomisin, adriamisin, 5-fluorourasilin, karbokuonun, piperasilin, karbenisilin, sefoperazon, sefazolin ile etkileşimlerinin dama tahtası yöntemiyle araştırıldığı bir çalışmada, *E. coli, K. pneumoniae, P. vulgaris* ve *P. aeruginosa* türlerinden 100 adet klinik izolat kullanılmış ve mitomisin C, bleomisin ve 5-fluorourasilinin piperasilin ile sinerjistik aktivite gösterdiği saptanmıştır (Ueda ve ark., 1983).

5-fluorositozinin amfoterisin B ile *Candida* türlerinin 40 farklı suşuna karşı olan etkileşiminin araştırıldığı bir çalışmada, 5-fluorositozin ve amfoterisin B' nin *Candida* türlerine karşı sinerjistik aktivite gösterdiği saptanmıştır (Montgomerie ve ark., 1975).

Doksorubisin, etoposit ve 5-fluorourasilin seftazidim, meropenem ve tobramisin antibakteriyal ilaçları ile etkileşimlerinin araştırıldığı bir çalışmada *S. aureus* ve *E. coli* türlerinin 6 farklı suşu kullanılmış ve etoposit, 5-fluorourasil ve doksorubisinin

seftazidim, meropenem ve tobramisinin etkinliğini değiştirmediğini bildirilmiştir (Nyhlen ve ark., 2002).

Dama tahtası agar dilüsyon yöntemiyle yapılan bir çalışmada 7 bakteri türünün 56 suşu kullanılmıştır. Çalışma sonunda 5-fluorourasilin betalaktam antibiyotiklerle (seftriakson, seftazidim, sefotiam ve piperasilin) kombinasyonlarının *S. aureus*, *S. epidermidis*' e karşı sinerjistik aktivite gösterdiğini metotreksat ve sefotiamın *E. coli* ve *K. pneumoniae*' ye karşı antagonistik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Gieringer ve ark., 1986).

Çalışmamızda, antineoplastik ilaçlardan sadece doksorubisin, epirubisin, 5-fluorourasil, gemsitabin çalışılan konsantasyonlarda antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Doksorubisin, epirubisin ve gemsitabin MSSA, MRSA ve *E.coli* suşlarına karşı, 5-fluorourasil ise MSSA ve MRSA suşlarına karşı antibakteriyal aktivite göstermiştir. Diğer ilaçlar test edilen mikroorganizmalara karşı, çalışılan konsantrasyonlarda antimikrobiyal aktivite göstermemiştir (Tablo 5). Bu konu hakkında daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında 5-fluorourasil, metotreksat, 6-merkaptopürin, mitomisin ve etopositin çeşitli mikroorganizmalar üzerine antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Bodet ve ark., 1984; Henriksson ve ark., 1990; Ueda ve ark., 1983; Montgomerie ve ark., 1975; Nyhlen ve ark., 2002; Gieringer ve ark., 1986). Diğer çalışmalardan farklı olarak metotreksat çalışmamızda kullanılan konsantrasyonlarda antimikrobiyal aktivite göstermemiştir. Bu durum kullanılan mikroorganizmalara bağlı olabildiği fikrini akla getirmektedir.

Çalışmamızın antibakteriyal aktivite gösteren antineoplastik ilaçlar ile antibiyotiklerin etkileşimlerinin araştırıldığı kısmında, etkileşimin genel olarak genel aditif olduğu görülmektedir. Genel sonuçlardan farklı olarak MRSA 1 suşunda doksorubisin ile vankomisin, MRSA 2 suşunda epirubisin ile imipenem, EC 2 suşunda doksorubisin ile piperasillin, EC 3 suşunda gemsitabin ile siprofloksasin ve epirubisin ile piperasilin etkileşimleri antagonistik olarak, EC 1 suşunda ise epirubisin ile siprofloksasin etkileşimi sinerjistik olarak tespit edilmiştir (Tablo 10, 11). Literatürde yer alan diğer çalışmalarda ise; çeşitli mikroorganizmalara karşı 5-

fluorourasil, metotreksat, 6-merkaptopürinin siprofloksasin, amoksisilin, ko-trimaksazol ve seftazidim ile sinerjistik etkileşim gösterdiği (Abass, 2008), mitoksantron ve imipenemin sinerjistik aktivite gösterdiği (Henriksson ve ark., 1990), mitomisin C, bleomisin ve 5-fluorourasilinin piperasilin ile sinerjistik aktivite gösterdiği (Ueda ve ark., 1983), 5-fluorositozin ve amfoterisin B' nin *Candida* türlerine karşı sinerjistik aktivite gösterdiği (Montgomerie ve ark., 1975), etoposit, 5-fluorourasil ve doksorubisinin seftazidim, meropenem ve tobramisinin etkinliğini değiştirmediği (Nyhlen ve ark., 2002), 5-fluorourasilin betalaktam antibiyotiklerle (seftriakson, seftazidim, sefotiam ve piperasilin) kombinasyonlarının sinerjistik aktivite gösterdiği metotreksat ve sefotiamın karşı antagonistik aktivite gösterdiği (Gieringer ve ark., 1986) saptanmıştır. Bu çalışmalarda ilaçlara ve kullanılan mikroorganizmalara göre etkileşimlerin değişkenlik gösterdiği görülmektedir.

Antineoplastik ilaçların antimikrobiyal etkinliğinin olması kanser hastalarının tedavisi sırasında görülen enfeksiyon hastalıklarının tedavisini kolaylaştırabilir ve daha başarılı sonuçlar alınmasını sağlayabilir. Bunun yanında antineoplastik ajanlarla antimikrobiyal ilaçların etkileşimleri de bu konuda belirleyici olacaktır. Bu bilgilerin açığa çıkarılması kanser hastalarında görülen enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde büyük ölçüde önemli olacaktır. Nitekim sinerjistik bir etkileşim, enfeksiyon hastalığının tedavisini kolaylaştıracakken, antagonistik bir etkileşim ise tedaviyi güçleştirecektir. Bu açıdan etkileşimlerin belirlenmesi oldukça önemli görünmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda doksorubisin, epirubisin, 5-fluorourasil ve gemsitabinin özellikle MSSA ve MRSA' lara karşı antibakteriyal etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda yer alan antineoplastik ve antimikrobiyal ilaçlarla etkileşimlerine bakıldığında genel olarak bir etkileşimin olmadığı saptanmıştır. Daha ileri çalışmalar olarak, bu etkileşimlerin in vivo koşullarda denenmesi ile daha geçerli sonuçlar alınabileceği görüşündeyiz.

8. KAYNAKLAR

Abass YA. Antibacterial Activity of Some Antineoplastic Drugs Against Staphylococcus aureus Isolated for UTI. Journal of Thi-Qar University No.3 Vol.4, 2008, p:65-69.

Arsan AK, Özkan SB, Duman S. Postoperatif Endoftalmi: Tedavi. Ret-vit. 1995, 3: 215-9.

Bektaş HA, Akdemir N. Kanserli Bireylerin Fonksiyonel Durumlarının Değerlendirilmesi. Türkiye Klinikler J Med Sci. 2006; 26: 488-499.

Bodet CA, Jorgensen JH, Drutz DJ. Antibacterial Activities of Antineoplastic Agents. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1985; p:437-439.

Chu E, Ramaekers R, Harrold LJ, Tiedemann D, Copur MS. Chemothepautic and biologic drugs. In: Edward C, Devita VT (eds), Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2015, Jones & Bartlett Learning, 2015, p:5-466.

Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI). Antibiyotik Duyarlılık Testleri İçin Uygulama Standartları. Onbeşinci Bilgi Eki. M100-S15: 25(1), M100-S14: 24(1), 2005.

Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Fourth Informational Supplement Approved Standard, M27-S4. 2012. CLSI, Wayne, Pa. 2012.

Çetin A. Kanser Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar. E.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Bitirme Ödevi, 2013 (Danışman: Yard. Doç. Dr. O Püsküllü).

Freifield AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JOH, Wingard JR. Clinical Practice Guideline fort he Use oof Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases, 2011, 52(4):e56-e93.

Gieringer JH, Wenz AF, Just HM, Daschner FD. Effect of 5-Fluorouracil, Mitoxantrone, Methotrexate, and Vincristine on the Antibacterial Activity of Ceftriaxone, Ceftazidime, Cefotiam, Piperacillin, and Netilmicin. Chemotherapy, 1986;32: 418-424.

Henriksson R, Holm S, Littbrand B. Interactions between Antibiotics and Antineoplastic Drugs on Antibacterial Activity in Vitro. Acta Oncologica 29, 1990; Fasc.1: 43-46.

Garcia LS, Isenberg HD, Clinical Microbiology Procedures Handbook. Second Edition Update, Volume 1, 2010, 5.12.1-5.12.23.

Korten V. Karbapenemler ve Monobaktamlar. Febril Nötropeni Derneği, 2.Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 2000.

Leblebicioğlu H. Yeni Kinolonlarda Mikrobiyolojik ve Klinik Etkinlik. Ankem Dergisi 16, 2002; 3: 226-231.

Metcalfe D, Hughes WT. Effects of Methotrexate on Group A Beta Hemolytic Streptococci and Streptococcal Infection. 1972; p:588-593.

Miller H. Antimicrobial Activity of 21 anti-neoplastic agents. Br. J. Cancer. 1984; 49: 367-369.

Montgomerie JZ, Edwards JE, Guze LB. Synergism of Amphotericin B and 5-Fluorocytosine for Candida Species. Clinical Infectious Diseases. 1975, 132(1): 82-86.

Nyhlen A, Ljungberg B, Nilsson IE, Odenholt I. Bactericidal Effect of Combinations of Antibiotic and Antineoplastic Agents against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. Chemotherapy. 2002; 48: 71-77.

Ölgen S, Bıçak I, Nebioğlu D. Angiogenesis ve Kanser Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar. Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi 2002;31 (3):193-214.

Öncü S, Ertuğrul MB, Çağatay AA, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S. İsepamisin Aminoglikozidlere Dirençte Çözüm Mü? Klimik Dergisi 2005; 18 (1):34-37.

Öncül O. Antibiyotikler 1. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi. 2002; 31: 23-38.

RX Media Pharma, 2016.

Saran B, Karahan CZ. Antimikrobiyal Ajanlara Genel Bakış. Türk Üroloji Semineri. 2010;1: 216-20.

Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistics, 2014. CA Cancer Clin. 2014;64: 9-29.

Tagaja N, Nagi J. Bendamustine: something old, something new. Cancer Chemother Pharmacol. 2010;66: 413-423.

Ueda Y, Saito A, Fukuoka Y, Yamashiro Y, Ikeda Y, Taki H, Yasuda T, Saikawa. Interactions of ß-Lactam Antibiotics and Antineoplastic Agents. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1983; 374-378.

Ünal S. Glikopeptidler. Febril Nötropeni Derneği, 2.Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu, 2000.

Yücel E, Delibaşı E, Türker M. Kanser Kemoterapötikleri ve Ağız Mukozası Üzerine Olan Etkileri. Gaziantep Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi 1984;1 (1-2): 227-233

Zembower TR. Epidemiology of Infections in Cancer Patients. Springer International Publishing Switzerland, 2014; 43-89

9. EKLER

Ek-1

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Etik Kurulu

PROJENİN ADI: Antineoplastik İlaçların Antimikrobiyal Etkinliği ve Antimikrobiyal İlaçlarla Etkileşimleri
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ: Yrd.Doç.Dr. Erkan RAYAMAN
PROJEDEKİ ARAŞTIRICILAR: Gülbahar Gürel BALABANLI
ONAY TARİHİ VE ONAY SAYISI: 29.04.2015-22

Sayın Yrd.Doç.Dr. Erkan RAYAMAN

62 protokol nolu "Antineoplastik İlaçların Antimikrobiyal Etkinliği ve Antimikrobiyal İlaçlarla Etkileşimleri" isimli projeniz Enstitümüz Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve etik yönden uygunluğuna karar verilmiştir.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Komisyon Başkanı

Prof. Dr. İnci ALİCAN

Prof. Dr. Serap AKYÜZ

Prof. Dr. Hülya AŞÇI

Prof. Dr. Ufuk YURDALAN

Prof. Dr. Dilşad SAVE

Doç. Dr. Nefise BAHÇECİK

Doç. Dr. Tolga GÜVEN

Doç. Dr. Hakkı ARIKAN

Yrd. Doç.Dr. Ümit UĞURLU

Yrd. Doç. Dr. Betül OKUYAN

Marmara Üniversitesi Göztepe Kampüsü Sağlık Bilimleri Enstitüsü 34688 Kadıköy / İSTANBUL
0 (216) 414 44 23/12 (Faks)
0 (216) 414 44 23
Ayrıntılı bilgi için: M.R.ALKAN
saglik.ogrenci@marmara.edu.tr
http://saglik.marmara.edu.tr

Ek-2

Erkan Rayaman, **Gülbahar Gürel Balabanlı**, Pervin Rayaman, Rıza Adaleti, Ümran Soyoğul Gürer. Antineoplastik İlaçların Antimikrobiyal Etkinlikleri. (Poster Bildiri, Bildiri No: P-111, 12. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, 1-3 Nisan 2016, İstanbul.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Gülbahar	**Soyadı**	Gürel Balabanlı
Doğum Yeri	Çorlu	**Doğum Tarihi**	26/04/1987
Uyruğu	T.C.	**Tel**	05353821043
E-mail	ggbalabanli@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mezuniyet Yılı**
Lisans	Ege Üniversitesi	2009
Lise	Çorlu Mehmet Akif Ersoy Anadolu Lisesi	2005

İş Deneyimi

Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
Mikrobiyoloji Uzmanı	Onko İlaç San. ve Tic. A.Ş	2015-halen
Mikrobiyoloji Uzmanı	Embil İlaç Sanayi Ltd. Şti.	2014-2015
Mikrobiyoloji Uzman Yardımcısı	Deva Holding A.Ş	2010-2014

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***
İngilizce	İyi	İyi	İyi

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
-	-	-	-	-	-	-	-	-

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
ALES Puanı	71,33894	66,52165	54,92012

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Ms Office (World, Excel, PowerPoint)	İyi

*****Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.