

# ALT ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLU KADINLARDA TEK DOZ OFLOXACİN TEDAVİSİ

Deniz ERSEV(1), Özdal DİLLİOĞLUGİL(2), Ferruh ŞİMŞEK(3), Uğur KUYUMCUOĞLU(4), Atif AKDAŞ(5)

Bu çalışmada tek doz ofloxacinin komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonu olan kadınlardaki tedavi etkinliği araştırıldı. Çalışma kapsamındaki 54 kadına 400 mg ofloxacin tek dozda oral yoldan verildi. Tedaviden 4-7 gün sonra yapılan idrar tetkiki ve idrar kültürlerinin sonuçları değerlendirildi. Değerlendirmeye alınan 49 hastanın 40'ında (% 82) kültürlerin steril olduğu görüldü. Asemptomatik olan bu hastalar kür olarak kabul edildi. Çalışma sonucunda, tek doz ofloxacinin komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlu kadınlarda ilk tedavi seçeneklerinden biri olabileceği kanısına varıldı.

## SINGLE DOSE OFLOXACIN TREATMENT IN WOMEN WITH LOWER URINARY TRACT INFECTION

The efficacy of single dose ofloxacin in lower urinary tract infections was investigated in this study. Fifty-four women with complaints of dysuria and frequency were treated with a single dose of 400 mg ofloxacin orally. The results of urinalysis and urine culture which were performed 4-7 days after the administration of the drug were evaluated. Forty of the forty-nine evaluable patients (82 %) were asymptomatic with sterile urine, thus cured. The data of the study suggest that single dose ofloxacin may be one of the first treatment options in the particular group of women with uncomplicated urinary tract infection.

Erişkin kadınların % 20-30'unun hayatlarının bir döneminde üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) ile karşılaştıkları bilinmektedir(14). Böylesine yüksek bir sıklıkla rastlanılan ÜSE nedeniyle son 25 yıldır çok değişik tedavi protokolleri denenmiştir(15,21). Tedavi süresi, önceleri icabında aylar sürerken, giderek kısalmış özellikle komplike olmayan alt ÜSE için tek doz uygulamasına kadar inmiştir(4). Tek doz tedavinin başarılı olduğu belirtilen yayınlar kadar(1,2,7,17), başarısız bulunduğu çalışmalar da vardır (3,6,9).

Tek doz antibiyotik tedavisinin sonuçlarını araştırmak için planlanan bu çalışma, komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlu kadınlarda ofloxacinin etkinliğini araştırmak amacıyla yapıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Dizüri ve pollakiüri yakınmalarıyla polikliniğe başvuran 54 kadın çalışmaya alındı. 18-67 yaş arasındaki hastaların yaş ortalaması 38 idi. Dizüri ve pollakiüri yakınması bir haftadan fazla süren, makroskopik hematüri veya üriner inkontinans yakınması bulunan, flank ağrısı ve 38°C'den fazla ateş gibi üst ÜSE düşündürecek bulguları olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Ayrıca, üriner sistem ameliyatı ve taş öyküsü olan kadınlar ile gebe olanlar da çalışmaya alınmadı. İlaç alımının düzenli ve kesin olması amacıyla, dizüri ve pollakiüri yakınmalarıyla başvuran her hastaya poliklinikte hemen oral yoldan 400 mg ofloxacin verildi.

Antibiyotik uygulamasından 4-7 gün sonra, hastalar idrar tetkiki ve idrar kültürü yaptırılarak kontrole çağırıldı. İdrar kültürleri orta idrar akımından alındı ve ml'de 100.000 ve fazla mikroorganizma kolonisi üreyenler pozitif, diğerleri negatif kabul edildi. İdrar sedimentinde ise, her sahada 9 veya fazla lökosit görülen tetkikler pozitif, diğerleri negatif olarak kabul edildi(22).

İlk kontrolde hastalar semptomatik ve asemptomatik diye iki gruba ayrılarak laboratuvar sonuçlarına göre sınıflandırıldı. Negatif idrar kültürü asemptomatik hastalar kür olarak kabul edildi ve başka tedavi uygulanmadı. Rekürrens durumunda, standart ÜSE tedavisi uygulandı. Reinfeksiyon görülen hastalara

daha sonra günde 80 mg trimetoprim(TMP) + 400 mg sulfamethoxazole(SMX) ile altı aylık profilaksi yapıldı. İlk kontrolde idrar kültürü pozitif olan hastalara antibiyogram sonucuna uygun 7 günlük antibiyotik tedavisi verildi. Buna rağmen kür sağlanamayan hastalara üriner sistem ultrasonu, intravenöz piyelografi, tüberküloz testleri, ürodinamik çalışma ve sistoskopi den oluşan tam bir ürolojik inceleme yapıldı.

Negatif idrar tetkiki ve idrar kültürü olan semptomatik hastalarda nörojenik mesane veya jinekolojik patoloji düşünülerek gereği uygulandı. İdrar tetkiki pozitif fakat idrar kültürü negatif olan iki hastada Chlamydia enfeksiyonu saptandı ve seksüel partneri ile beraber kullanılan doxycyclin ile tedavi edildi. Pozitif kültürü semptomatik hastalarda da tam doz antibiyotik tedavisi uygulandı ve buna rağmen kür sağlanamayan olgularda tam bir ürolojik inceleme yapıldı.

## BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 54 kadından beşinin izlemleri tamamlanamadı. Tablo I'de tek doz ofloxacin tedavisi sonrası bulgular gösterildi. İlk kontrole gelen 49 hastanın 42'si asemptomatikti. Diğer 7'sinde ise semptomlar devam ediyordu. 47 asemptomatik hastanın, tek doz ofloxacin ile kür sağlanan grubu oluşturan, 40'ında idrar kültürünün negatif olduğu görüldü. Bu gruptan, beş aylık izlem süresi içinde, 4 hastada reenfeksiyon görülerek TMP+SMX profilaksisi önerildi. Bu hastalardan da ikisinde 6 ay içinde ÜSE görülmezken diğer ikisi kontrole gelmedi. Pozitif kültürü asemptomatik iki hastanın birinde ofloxacin dirençli P.aeruginosa saptanırken, diğer hastada ofloxacin duyarlı E.coli görüldü. Antibiyograma uygun olarak kullanılan 7 günlük antibiyotiklerle bu hastalardaki ÜSE giderildi. Hastalara uygulanan tedavilerin detayı Tablo II'de gösterildi.

Yedi semptomatik hastanın ikisinde idrar kültürü ve idrar tetkiki negatif bulununca yapılan jinekoloji konsültasyonunda bir hastada vaginit saptandı. İkinci hastaya ise ürodinamik inceleme sonrası kontrakte mesane tanısı kondu. İdrar kültürü negatif fakat idrar tetkiki pozitif olan semptomatik iki hasta, saptanan Chlamydia enfeksiyonu nedeniyle doxycyclin ile tedavi edildi.

1) Kartal Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği Başasistanı

2) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Asistanı

3) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğr. Üyesi, Doç.Dr.

4) Kartal Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği Şefi, Doç.Dr.

5) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Başkanı, Prof.Dr.

Tablo - I: Hastaların kontrol sonuçlarına göre sınıflandırılması

	Sayı (%)	Reinfeksiyon sayısı (%)	Relaps sayısı (%)	Patoloji	Sonuç
Asemptomatik	42 (86)				
Kültür (-)	40 (82)	4 (8)		Komp. olmayan ÜSE	Kür
Kültür (+)	2 (4)		2 (4)	Üst ÜSE	Başarısız ted.
Semptomatik	7 (14)				
Kültür(+)	3 (6)		3 (6)	Üst ÜSE & mesane tm & interstisyel sistit	Başarısız ted.
Kültür(-) / İT(+)	2 (4)			Chlamydia enf.	Başarısız ted.
Kültür(-) / İT(-)	2 (4)			Vaginit & kontrakte mesane	Başarısız ted.
Kültür(-): <100,000 koloni/ml		Kültür(+): ≥100,000 koloni/ml			
İT(-): <8 lökosit/her saha		İT(+): ≥9 lökosit/her saha			

Tablo - II: Çalışma grubundaki hastalara uygulanan tedaviler

Asemptomatik	
İdrar kültürü(-)	Kür sağlandı ve tedavi sonlandırıldı. (Reinfeksiyon saptanan hastalarda 7 gün antibiyotik tedavisini takiben altı ay TMP+SMX profilaksisi uygulandı).
İdrar kültürü(+)	Antibiyograma uygun 7 gün antibiyotik verildi. (Tedavinin başarısız olduğu durumlarda tam bir ürolojik inceleme* yapıldı.)
Semptomatik	
İdrar kültürü(+)	a- Primer ÜSE: Antibiyograma uygun 7 gün antibiyotik verildi. b-Rekürren ÜSE: Antibiyotik tedavisi altında tam bir ürolojik inceleme yapıldı.
İdrar kültürü(-)/İdrar tetkiki(+):	Chlamydia enfeksiyonu nedeniyle doxycyclin tedavisi uygulandı.
İdrar kültürü(-)/İdrar tetkiki(-):	Ürodinamik inceleme ve jinekoloji konsültasyonu yapıldı.

\*Tam ürolojik inceleme: Üriner sistem ultrasonu, intravenöz piyelografi, tüberküloz testleri, ürodinamik çalışma ve sistoskopi

Sonuçlar, değerlendirme kapsamına alınan dizüri ve pollakiürili 49 hastanın 40'ında (% 82) 400 mg'lık tek doz oral ofloxacinin kür sağladığını gösterdi.

Beş aylık bir izlem süresince reenfeksiyon oranı % 8 idi (4/49). Beş hastada (%10) relaps görüldü. Ofloxacin direnç bir olguda gözlemlendi. Bir kadında iki gün sonra kendiliğinden kaybolan ciltteki kızarıklar dışında hastalarda ilacın yan etkisi görülmedi.

## TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonunda oral yoldan tek doz antibiyotik tedavisi için ilaçta bulunması gereken özellikler, gastro-intestinal yoldan iyi emilim, bakterisit etki, antimikrobal spektrumunun geniş olması ve ilaca karşı dirençli suşların en az düzeyde bulunması olarak kabul edilebilir. Antimikrobal spektrumu oldukça geniş olan(10) ofloxacin, uygulanmasından sonraki 24 saatlik bir süre içinde idrardaki yoğunluğunun ÜSE nedeni olan etkenler için gerekli minimal inhibitör konsantrasyondan yüksek olması(5), % 90'ının böbrekler yoluyla atılması ve bu sıra-

da çok az metabolize olması(20) ile oral yoldan alındığında tamamına yakınının emilmesi(10) nedeniyle uygun bir ajan olarak gözükmektedir. Dirençli suşların az olduğu belirtilen(10,12) ofloxacin'e karşı bu çalışmada da sadece bir olguda direnç saptanmıştır.

Çalışmadaki % 82'lik başarı oranına benzer sonuçlar Raz ve Ludwig'in çalışmalarında da sırasıyla % 94 ve % 86 olarak rapor edilmiştir(8,13). Üriner sistem enfeksiyonu tedavisi gören kadınların yaklaşık % 80'inde, tedavi süresine bağlı olmaksızın, bir yıllık süre içinde rekürrens olduğu bilinmektedir(11,16,18). Bu nedenle, komplike olmayan alt ÜSE tedavisinde tek doz uygulaması, hastaların çok büyük bir kısmını gereksiz uzun tedavilerden kurtaracaktır. Tek doz tedavinin uygulama kolaylığı, hasta uyumu açısından iyi olması, ilaç masrafının düşük düzeyde tutulabilme şansı ve çok az oranda yan etkileri (19) de tercih nedenleri arasında sayılabilir. Diğer taraftan, tek doz tedavinin komplike olabilecek enfeksiyonlarda zaman kaybına neden olacağı fakat bu dezavantajın dikkatli hasta seçimi ile ortadan kaldırılacağı gözönüne alınmalıdır.

Eldeki tüm verilerin değerlendirmesi, tek doz ofloxacin tedavisinin komplike olmamış alt ÜSE tedavisinde ilk uygulanabilecek güvenli seçeneklerden olduğunu düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

- Bailey, R.R.: Single dose therapy of urinary tract infections (Leading Article). *N. Z. Med. J.*, 97:327, 1985.
- Baraff, L.J.: Single dose treatment of urinary tract infections. *West. J. Med.*, 138:89, 1983.
- Greenberg, R.N., Sanders, C.V., Lewis, A.C., Marier, R.L.: Single dose cefaclor therapy of urinary tract infection: Evaluation of antibody coated bacteria test and C-reactive protein assay as predictors of cure. *Am. J. Med.*, 71:841, 1981.
- Gruneberg, R.N., Brumfitt, W.: Single dose treatment of acute urinary tract infection: A controlled trial. *Br. Med. J.*, 3:649, 1967.
- Hooper, D.J., Wolfson, J.S.: The fluoroquinolones: Pharmacology, clinical uses and toxicities. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 28:716, 1985.
- Hooton, T.M., Running, K., Stamm, W.E.: Single dose therapy of cystitis in women: A comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole, amoxicillin and cycloclillin. *JAMA*, 253:387, 1985.
- Lerner, S.A., Fekete, T.: Single dose therapy for cystitis. *JAMA*, 247:1865, 1982.
- Ludwig, G., Pauthner, H.: Clinical experience with ofloxacin in upper and lower urinary tract infections: The presentation of four clinical studies. *International Congress for Infectious Diseases, Rio de Janeiro, April 17-21, 1988.*
- Madriagal, G., Odio, C.M., Mohs, A., Guevera, J., McCracken, G.H., Jr.: Single dose antibiotic therapy is not effective as conventional regimens for management of acute urinary tract infections in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 7(5):316, 1988.
- Malinverni, R., Glauser, M.P.: Comparative studies of fluoroquinolones in the treatment of urinary tract infections. *Rev. Infect. Dis.*, 10(Suppl.1):153, 1988.
- Morse SA, Holmes K, Weisner PJ: The natural history of recurrent bacteriuria in school girls. *N. Engl. J. Med.*, 282:1443, 1970.
- Neu, H.C.: The Quinolones. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 3:625, 1989.
- Raz, R., Genesin, J., Goren, E., Schmilovitz, M., Hefter, H., Potasman, I.: Single low dose ofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in young women. *J. Antimicrob. Chemother.*, 22(6):945, 1988.
- Sanford, J.P.: Urinary tract symptoms and infections. *Ann. Rev. Med.*, 26:485, 1975.
- Stamey, T.A.: Recurrent urinary tract infections in female patients: An overview of management and treatment. *Rev. Infect. Dis.*, 9(Supl.2):195, 1987.
- Stamm, W.E.: Prevention of urinary tract infections. *Am. J. Med.*, 76(5A):148, 1984.
- Stamm, W.E.: Single dose treatment of cystitis. *JAMA*, 244:591, 1980.
- Stamm, W.E., Hooton, T.M., Johnson, J.R., Johnson, C., Stapleton, A., Roberts, P.L., Moseley, S.L., Fihn, S.D.: Urinary tract infections: From pathogenesis to treatment. *J. Infect. Dis.*, 159:400, 1989.
- Tolkoff-Rubin, N.E., Rubin, R.H.: Single dose treatment of acute uncomplicated infections defined by the antibody-coated bacteria assay. In: Bailey, R.R.(ed): *Single Dose Therapy of Urinary Tract Infection*. ADIS Health Science Press, Sydney 1983. pp:42-52.
- White, L.O., MacGowan, A.P., MacCay, I.G., Reeves, D.S.: The pharmacokinetics of ofloxacin, desmethyl ofloxacin and ofloxacin N-oxide in hemodialysis patients with end stage renal failure. *J. Antimicrob. Chemother.*, 22(Suppl.C):65, 1988.
- Whitworth, J.A.: Single dose therapy in the management of urinary tract infections. *Therapeutics*, 144:136, 1986.
- Williams, R.D.: Urologic laboratory examination. In: Tanagho, E.A., MacAninch, J.W.(eds): *Smith's General Urology*. Appleton and Lange, California 1988. pp:46-56.