

ÜROLOJİDE ANTİBİYOTERAPİ (*)

Dr. Nejat Fertan (**) - Dr. Vedat Onan (***)

Giriş :

Üriner sistem enfeksiyonları:

Üriner sistemin bakterilerle meydana gelen hastalığıdır. Üriner sistemin anatomik yapısı sebebiyle bu sistemin bir organda başlayan iltihabi hadise bütün sisteme kolayca yayılarak bir sistemin hastalığı halini alır. Bu sebeple ürolojiyi ilgilendiren iltihabi hastalıklar daima bir sistem hastalığı niteliğini kazanırlar.

Üriner enfeksiyon kadınlarda biraz daha fazla olmak üzere her iki cins ve yaşta oldukça sık görülür.

Üriner sisteme ait enfeksiyonlar organizmanın herhangi bir yerindeki primer enfeksiyon foküsünden muhtelif yollarla gelerek yerleşirler. Bu yerleşim yollarının en önemlileri hematojen, lenfojen ve ürogendir.

Hematojen yol: Herhangi bir sebeple sirkülasyona dahil olan bakterilerin böbreklere ve üriner sisteme intikaliyle üriner enfeksiyon başlar. Bu yolla olan enfeksiyon çoğunlukla böbrekte başlayıp desandan olarak bütün sistemi istilâ eder.

Lenfojen yol: Bu yola ait literatür biraz karışıktır. Yapılan anatomik çalışmalar göstermiştir ki üriner trakt ve böbrek etrafındaki lenf akımı zayıftır. Bu sebeple lenfojen enfeksiyon daha ziyade üriner traktan üreterler boyunca ilerliyen lenf yollarıyla olur ve ekseriya segmenter bir vasıf gösterir.

Üriner yol: Burada belli başlı iki yol vardır. Ürojen ve Üretrojen yol.

Ürojen yol: Bu terim bakterilerin üriner sistem içindeki idrar vasıtasıyla intikalini ifade eder. Bu durumda böbrekteki bir enfeksi-

(*) Şişli Çocuk Hastanesi'nin 5:5:1976 tarihli bilimsel toplantısında tebliğ edilmiştir.

(**) Şişli Çocuk Hastanesi Üroloji Servisi Şef Muavini.

(***) Şişli Çocuk Hastanesi Bakteriyoloji Laboratuvarı Şef Muavini.

yon desandan yolla aşağı idrar sistemini, aşağı sistemdeki enfeksiyon ise assandan yolla yukarı sistemi musap eder.

Üretrojen yol: Normalde üretrada saprofit olarak bulunan bakterilerin bazı sebeplerle patojenite kazanması sonucu üriner bir enfeksiyon meydana gelebilir. Anatomik yapı sebebiyle bu tip enfeksiyon kadınlarda daha çok rol oynar. Ancak hemen söylemek lâzımdır ki bakterilerin üriner sisteme dahil olması mutlaka enfeksiyonu mucip olmaz. Nadir de olsa saf bir bakteriüri bilfiil varittir.

Üriner sisteme dahil olan bakterilerin iltihap husule getirebilme-leri için zemini müsait kılan bazı faktörlerin mevcudiyeti lâzımdır.

Şahsın mukavemeti, bakterilerin sayısı ve virülansı gibi biyolojik ve umumî faktörlerin yanında ürostasis, trama ve konjestiyonlar gibi lokal predispozan faktörler de mühim rol oynarlar.

Üriner sistem enfeksiyonları basit lokal bir enfeksiyon şeklinden kronik yaygın bir sistem hastalığı veya pyüri, septisemi gibi akut durumlar gösterebilirler.

Patolojik anatomi yönünden bu hastalıklar Karbunkel, Pyelit, Pyelonefrit Pyonefroz, Perinefrit, Üreterit ve sistit gibi muhtelif tablolar arzeder.

Üriner enfeksiyonda Pyüri ve bakteriüri esas semptomlar olduğundan idrarın mikroskopik muayenesi teşhise yeterlidir, ancak asıl olan bu husustaki her türlü soruya cevap verebilecek çok cepheli bir teşhistir. Bunun için de idrarın bakteriyolojik muayenesi çok önem kazanır.

Üriner sistem enfeksiyonuna sebep olan organizmaların klasifikasyonunu kolay değildir. Çoğunlukla üriner enfeksiyona sebep gram negatif basil ve gram pozitif koklardır. Umumî literatürde vakaların % 75 inde gram negatif basiller izole edildiği, kadın ve çocuklarda bu nisbetin daha da yüksek olduğu ve en yüksek nisbette echeriya coli tesbit edildiği zikredilmektedir.

Basil enfeksiyonuna bağlı vakalarda % 15 amil olarak *Aerobacter aerogenes* bulunmuş ve bunu daha az nisbetlerde *Proteus*, *Pseudomonas*, *salmonella* ve *şigella*'ların takip ettiği tesbit edilmiştir.

Vakaların % 25 inde ise gram pozitif koklar, bilhassa mikrokoklar izole edilmiştir. Ancak bazen erkek üretrasının seprofit mikrokokları patojenlerle karıştırılabilir. Burada da esas ajanlar, *Micrococcus Pyojenes*, *aereus* ve *albus* olarak sınıflandırılmıştır.

Üriner enfeksiyonla müracaat eden hastaların tedavisinde bize ışık tutan laboratuvar tetkikleri ve istatistik sonuçlarına göre bazen basit antiseptikler bazen geniş spektrumlu antibiotiklerle netice alı-

yorduk. Ancak son zamanlarda bilhassa aşağı üriner sistem ve genital organ enfeksiyonları ile polikliniğimize müracaat eden hastaların % 30-40 kadarı evvelce bir eczane tedavisi gördüğünden ve tedavi gerekli dozlar kullanılmadan yapıldığı için mikroorganizmaların rezistansı artmış olmaktadır. Bu sebeple tedaviden evvel in vitro rezistans testlerini yapmakta büyük fayda görmekteyiz.

Bu testlerin sonuçlarını vermeden evvel klasik de olsa antibiyotik prensipleri ve klinikte kullandığımız antibiyotikler ve aldığımız sonuçlar hakkında kısa bir malûmat vereceğiz.

Pratikte mevcut pek çok sayıda antibakteriyel ilaç arasında Ürolojide seçkin olarak kullanılanların sayıları mahduttur. Bunlardan en önemlilerini şöylece sıralayabiliriz.

- 1 — STREPTOMYCİN
- 2 — CHLORAMPNENICOL
- 3 — TETRACYCLİN grubu
- 4 — CEPHALOSPORİN grubu
- 5 — RİFAMYCİN grubu
- 6 — PENİCİLLİN grubu
- 7 — GENTAMYCİN
- 8 — KANAMYCİN
- 9 — SÜLFAMİTLER (Trimethoprim-Sulfomet hazazol)
- 10 — COLİSTİNE
- 11 — NİTROFURANTOİN
- 12 — NALİDİXİC ACİD

Sıraladığımız bu ilaçlar organizmadaki konsantrasyonları yönünden de iki gruba ayrılabilirler.

- 1 — Doku ve serumda etkili seviye yapanlar,
- 2 — Sadece idrarda etkili seviye yapanlar.

Ancak Chloramphenikol ve suda iyi eriyen sülfamitlerin doku seviyeleri kadar idrar konsantrasyonları olduğu da bildirilmektedir.

Enfeksiyonlarda iyi bir silah olan bu ilaçların gelişi güzel kullanılması bazen istenmiyen sonuçlar verebilir. Zira az veya çok ta olsa bu ilaçların bazı toksik ve yan etkileri mevcuttur. Bunlardan tesbit edilenleri kısaca hatırlamakta fayda vardır.

1 — STREPTOMYCİN : 8. kafa çiftine tesirle duyma bozuklukları, allerji.

2 — CHLORAMPHENİCOL : Agranulositoz, anemi.

3 — TETRACYCLİN : Kemik gelişmesinde intibisyon, nadi-ren hepatit.

- 4 — KANAMYCİN : 8. kafa çiftine tesir, allerji, nadiren nefrit.
- 5 — CEPHALOSPORON : Agranilositoz, allerji.
- 6 — RIFAMYCİN : Allerji, ikter.
- 7 — AMPİCİLLİN : Allerji.
- 8 — GENTAMYCİN : 8. kafa çiftine tesir, nefrit, allerji.
- 9 — SÜLFAMİTLER : (Özellikle suda az eriyenler) Nefrit,
- 10 — COLİSTİNE : Nefrit, nevrıt, allerji.

Görüldüğü gibi bütün grupların yan etkileri mevcuttur. Ancak bunlar tensip edilmiş ve kısa süreli tedavilerde ihmal edilebilirler. Buna rağmen tedavi esnasında daima hatırlanmasında fayda vardır.

Tedavide antibiotik seçimi:

Literatürde ürogenital enfeksiyonların tedavisinde hassasiyet testlerinin yapılamadığı durumlarda şöyle bir tedavi sistemi tavsiye ediliyor.

Coli enfeksiyonların : Ampicillin, cephalosporin, gentamycin, kanamycin.

Proteus enfeksiyonlarında : Gentamycin, kanamycin, ampicillin, nalidixik asit.

Pyosiyaneus enfeksiyonlarında : Gentamycin, Carbenicillin, colistin.

Enterekok enfeksiyonlarında : Ampicillin, nitrofrantoin.

Gerek laboratuvar ve gerekse kliniğimizde aldığımız neticelerden anlaşılıyor ki bir üriner enfeksiyonda miks tedavi daha iyi sonuç vermektedir. Bu bakımdan antibiotikler arasında mevcut antagonizmayı da bilmek lâzımdır.

Tetkiklerde:

Ampicilline - Chloramphenicol

Ampicilline - Tetracyclin

Nitrofrantoin - Nalidixik asit.

Kombinasyonları antagonist tesirli olarak tesbit edilmiştir (9).

Biz kliniğimizde muhtelif ilaç kombinasyonları arasında en etkili olarak:

Gentamycin - Sülfamit

Chloramphenicol - Sülfamit

Tetracyclin - Sülfamit

kombinasyonlarından iyi neticeler aldık.

Kronik enfeksiyonlarda ise Gentamycin - Rifampycın ikilisini kullandık.

Literatürde Coliform bakteriler için Gentamycin - Cephalosporin, Kanamycin - Cephalosporin, Sülfamid - Ampicillin kombinasyonları (7, 8, 9, 10), Piyosiyaneus b. için Gentamycin - Carbenicillin kombinasyonu önerilmektedir (7, 8).

Tedavi süresi:

Tedavinin optimal süresi enfeksiyonun ciddiyetine göre 1-4 hafta arasında değişebilir. Bu müddet ekseriyetle kâfi gelir.

Bazı otörler nüksleri önleyeceği kanaatı ile yapılan 6-12 hafta süreli uzun tedavinin 1-4 haftalık tedaviye göre bir üstünlüğü bulunmadığını ifade etmişlerdir. Örneğin, Freeman uzun süreli tedavi yapılan 225 kronik vak'ada % 50 oranında nüks tesbit etmiştir.

Her ne kadar poliklinik vakalarının takibi mümkün olmuyorsa da kısa süreli tedaviye tâbi olan hastalarımızdan mükerrer müracaat edenlerin sayısı % 20 yi geçmemektedir. Bu rakam literatüre göre düşüktür. Ancak muhtemeldir ki nüks gösteren vakalarımız bir başka hastaneye başvurmuş olabilirler.

Tedavi sonucu muayene materyelinde iltihabın kaybolması ve kültürlerinde steril kalmasıyla tesbit edilir (1, 2, 3).

Materyel ve Metod

Şişli Çocuk Hastanesinde ürogenital enfeksiyonlu hastalara ait muayene maddelerinde yapılan kültürlerde izole edilen 230 bakteri suşunun invitro rezistans durumları araştırıldı. Suşların 150 si idrardan, 35 i üretra akıntısından, 40 ı meni ve prostat ifrazından ve 4 ü de cerrahi materyelden üretilmişti. Hassasiyet testlerinde disk difüzyon metodu kullanıldı. Bakteri suşları ürogenital enfeksiyonlarda önerilen 12 antibiyotiğe karşı denendiler.

Sonuçlar

Üriner enfeksiyon menşeli 230 bakteri suşunun çeşitli 12 antibiyotiğe yüzde olarak rezistans oranları Tablo 1'de gösterilmiştir. Sonuç rezistans yüzdelerini düzelterek tamsayı olarak ifade ettik. Bir antibiyotiğin etki derecesi rezistans yüzdeleriyle ters orantılı olarak artmaktadır. Dolayısıyla kriter olarak % 0-33 sınırını birinci derecede etkili, % 34-50 sınırını da ikinci derecede etkili kabul ettik.

Tartışma

Tablo 1'in incelenmesinde genel olarak rezistans oranlarında % 90'ı bulan bir yükseklik dikkati çekmektedir.

TABLO 1 — Ürogenital enfeksiyonlu hastalardan izole edilen bakteri suşlarının çeşitli antibiyotiklere yüzde olarak rezistans oranları.

	İdrar		Üretra akıntısı Meni ve Prostat if. Cerrahi materyel		Genel Toplam 230 suş
	Coli- form b. 75 suş	Toplam 150 suş	Stafi- lokak 46 suş	Toplam 80 suş	
Streptomycin	81	75	51	53	67
Chloramphenicol	79	76	74	76	77
Tetracyclin	90	87	85	90	88
Kanamycin	47	49	44	57	52
Cephalosporinler	59	51	28	27	42
Rifamycin grubu	23	27	23	22	26
Ampicillin	68	66	49	45	59
Gentamycin	24	13	17	17	14
Trimethoprim - Sulfomethoxazol	64	73	73	74	71
Colistine	31	39	52	50	42
Nitrofurantoin	37	30	—	—	30
Nalidixic acid	54	60	—	—	58

İdrar menşeli 150 bakteri suşuna en etkili draglar, en az rezistans yüzdeleriyle, birinci derecede (Gentamycin, Rifamycin ve Nitrofurantoin), ikinci derecede (Colistine ve Kanamycin) etkili olmaktadır.

İdrar bakterilerinin sayı ve tür olarak en önemlileri coliform bakterilerdir. Deneylerimizde idrar suşlarının % 50 sini (75 suş) teşkil eden bu bakterilere (Rifamycin, Gentamycin ve Colistine)i birinci derecede, (Nitrofurantoin ve kanamycin) i de ikinci derecede etkili bulduk. ANĞ ve arkadaşları. (4) 104, GÜNALP (5) 60 coliform basil suşunda Gentamycin ve Nitrofurantoin'i en etkili bulmuşlardır. WOMERSLEY (6) 495 coliform suşla yaptığı deneylerin sonucu olarak tedavide Nitrofurantoin, Kanamycin ve Chloramphenicol'u önermektedir. Coliformlar için genellikle önerilen draglar Gentamycin, Kanamycin, Ampicillin, Colistine ve Nitrofurantoin'dir (6, 7, 8).

İdrarda bulunan diğer önemli bir patojen *Ps. aeruginosa* (piyosiyaneus b) dir. Deneybildiğimiz 6 suşa (Gentamycin, Kanamycin ve Colostine) etkili gözüktüler. Womersley (6) Colistine ve Streptomycin'i, GÜNALP (5) 6 suşta Gentamycin'i etkili bulmuşlardır. Literatürde piyosiyaneüs basili için önerilen draglar Gentamycin, Colistine ve Carbenicillin'dir (6, 7, 8).

Daha çok genital sisteme ait olan Üretra akıntısı, meni, prostat ifrazı ve cerrahî materyelden izole edilen bakterilerin deney sonuçlarını Tablo 1 de toplu olarak verdik. 80 bakteri suşunun hassasiyet testlerinde Gentamycin, Rifamycin ve Cephalosporin grubu birinci derecede, Ampicillin ve Colistine ikinci derecede etkili bulundular. Bu materyellerdeki 80 suşun 46 sı (% 57) Staphylococcus idi. Sonuçlarımıza göre, Stafilokoklara birinci derecede etkili draglar yine Gentamycin, Rifamycin ve Cephalosporin grubu, ikinci derecede ise Kanamycin ve Ampicillindr.

İnvivo-invito etki sonuçlarının her zaman birbirlerini tutmadığı bir gerçektir. Üriner sistemde hasta böbrek ilacı yeterli seviyede itraah etmeyebilir. Öte yandan antibiyotik konsantrasyonu testlerde stabil, idrar ve dokularda labildir. Dolayısıyla invivo etki yetersiz kalabilir.

Genel kanı odur ki, antibiyoterapide invivo-invito uygunsuzluğu nedeniyle başarı şansı, etkisi saptanmış draglarla dahi, azalmaktadır. Antibiyogram yapılamayan durumlarda ise bu şans daha da zayıflar. Ürogenital enfeksiyonlarda antibiyoterapinin istenilen seviyede başarılı olamadığı laboratuvar yönünden de belli olmaktadır. Önemli olan bir bölümüne değindiğimiz prensipler çizgisinde drag seçmektir.

Özet

Bu bildiride ürogenital sistem enfeksiyonlarında antibiyotik tedavinin prensiplerine değinilmiş, ayrıca Şişli Çocuk Hastanesinde yapılan invitro rezistans araştırmalarının aşağıda özetlenen sonuçları verilmiştir.

Ürogenital enfeksiyonlu hastaların muayene maddelerinden izole edilen 230 bakteri suşunun ürolojide önde gelen 12 antibiyotiğe rezistans durumları araştırılmış, idrar menşeli bakterilerde Gentamycin, Rifamycin ve Nitrofurantoin, en düşük rezistans oranlarıyla, birinci derecede etkili bulunmuşlardır. İdrar bakterilerinin % 50 sini teşkil eden Coliform basillere en etkili draglar Rifamycin, Gentamycin ve Colistine'dir.

Üretra akıntısı, meni ve prostat ifrazı gibi genital materyelden üretilen bakterilere ve bunların çoğunluğunu teşkil eden Stafilokoklara sıra ile Gentamycin, Rifamycin ve Cephalosporin en etkili olmuşturlardır.

Summary

In this paper, some knowledge about chemotherapeutic agents in the treatment of urogenital tract infections and the results of drug - resistance studies made in Şişli Children's hospital are given.

LİTERATÜR

- 1 — Turck, M., Therapeutic guideline in the management of urinary tract infections and pyelonephritis. The Urologic Clinics of North America, Vo 12, Number 3, October 1975.
- 2 — Silverblatt, F. J., Antibiotic nephrotoxicity, a Review of pathogenesis and prevention. The Urologic Clinics of North America, 2, 3, 1975.
- 3 — Pollock, A. V., Evans, M., Changing patterns of bacterial resistance in relation to prophylactic use of Cephaloridine and therapeutic use of Ampicillin. The Lancet, December 20, 1975.
- 4 — Anđ, Ö. Töreci, K., Bozkaya, E., Güvenir, Z., İdrar yolu enfeksiyonlarından izole edilen bakterilerin Timethoprim - Sulfomethoxazol'a hassasiyetleri. T. Mikrobiyoloji D., Cilt 1, Sayı 1, 1971.
- 5 — Günalp, A., Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarında Bactrim'in etkisi. Bactrim Yuvarlak Masa Toplantısı, 1971.
- 6 — Womersley, R. A., Urinary Tract İnfection. Postgraduate Medical Journal, Suppl. Vol 43, March 1967.
- 7 — Riley, N. D., Management of Urinary tract infections in children. The Urologic Clinics of North America, 2, 3, 1975.
- 8 — Riff, L. J., Bacteriemia arising from the urinary tract. Urologic Clinics of North America, 2, 3, 1975.
- 9 — Garrod and O'Grady, Antibiotics and Chemotherapy, 1971.
- 10 — Stokes, E. J., Clinical Bacteriology, 1970.