

# CERRAHİ İLE KOMBİNE TEDAVİ GEREKTİREN ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA SEFTRİAKSONUN ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİLERİN ARAŞTIRILMASI

Selahattin ÇETİN, Suat ÖZGÜR, Ahmet H.YAZICIOĞLU, İzak DALVA

## ÖZET

Ameliyat öncesi kültürle seftriaksona duyarlı etkenlerle üriner sistem enfeksiyonu saptanan ve obstrüktif üropati nedeniyle ameliyat edilen 34 olguda seftriaksonun bakteriyolojik ve klinik etkinliği ve yan etkileri değerlendirilmiştir. Etken 14 olguda E.coli, 9 olguda Proteus, 7 olguda Klebsiella, 3 olguda Pseudomonas, 1 olguda Enterobacter olarak saptanmıştır.

Ameliyat sabahından başlamak üzere seftriakson 1 g/gün kas içi tek doz olarak 7 gün süre ile verilmiştir. Tedavinin ikinci günü ve tedaviden iki gün sonra idrar kültürleri tekrarlanmıştır. Ameliyat öncesi, tedavinin ikinci ve 7.günleri ve tedaviden iki gün sonra hematolojik testler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmıştır. Hastaların klinik bulguları izlenmiştir.

7 günlük tedavi sonunda seftriaksonun etkinlik oranı ortalama % 88 olarak bulunmuştur. Hematolojik testlerde ve karaciğer ile böbrek fonksiyon testlerinde önemlilik gösteren bir değişiklik olmamıştır. İstenmeyen etki nedeni ile ilacın kesilmesi gerekmemiş, hiçbir olguda yara enfeksiyonu oluşmamıştır.

Seftriakson, klinik uygulama kolaylığı, yan etkilerinin azlığı ve saptanan etkinlik oranları ile cerrahi yaklaşım gerektiren üriner sistem enfeksiyonlarının eradikasyonunda başarılı bulunmuştur.

## SUMMARY

*Efficiency and side effects of ceftriaxone in urinary tract infections which necessitate a combined therapy with surgery.*

Bacteriological and clinical efficiency and side effects of ceftriaxone were investigated on patients who had undergone surgical interventions because of obstructive uropathy. All patients had preoperative urine tract infections with ceftriaxone sensitive bacteria. The etiological agents were E.coli in 14 cases, Proteus in 9 cases, Klebsiella in 7 cases, Pseudomonas in 3 cases and Enterobacter in 1 case.

Ceftriaxone treatment was begun on the operation morning and had continued for 7 days at the dose of 1 g per day as a single dose. On the second day of the ceftriaxone treatment and two days after, urine cultures

were repeated. Haematologic tests, hepatic and renal function studies were also investigated before the operation, on the second and seventh days of ceftriaxone treatment and two days after the end of treatment.

The efficiency of ceftriaxone was found to be 88 % in the treatment of these patients. There was no significant change in haematologic tests and tests for hepatic and renal functions. There was no need to withdraw the drug because of adverse effect. No wound infection developed in any case.

Due to its feasibility of application, to the minority of side effects and to its efficiency, ceftriaxone was considered to be a reliable antibiotic in the eradication of urinary tract infections which necessitate surgical approach.

## GİRİŞ

Üriner sistem enfeksiyonları komplike veya non-komplike olabilir. Komplike enfeksiyon, bakteriüri ile birlikte üriner sistemde yapısal bir anomalinin, yabancı cisimlerin ya da hastanın genel durumunu etkileyen bir diğer hastalığın olması halidir (9). Üroloji kliniklerinde görülen idrar yolları enfeksiyonlarında çoğunlukla obstrüktif üropati bulunur. Hastaların ya bir taş problemi ya da mesanenin tam boşalmasını engelleyen irileşmiş prostati vardır. Mesanede kalan idrar ya da taşın kendisi mikroorganizmalar için doğal bir üreme ortamı oluşturur. Bu koşullarda 40 dakika içinde bakteri sayısı iki misline çıkar (7). Komplike üriner enfeksiyonların tedavisi oldukça güçtür. Yanlızca kemoterapi genellikle başarısızlık, relaps veya reenfeksiyonla sonuçlanır. Cerrahi girişim ise beraberinde sepsis ve yara enfeksiyonu sorunlarını getirir (2). Bu nedenlerden dolayı ürolojik cerrahi girişimlerde antibiyotik profilaksisi veya varsa enfeksiyonun tedavisi hemen her zaman gereklidir. Aminoglikozidler veya eski kuşak sefalosporinler bu amaçla en çok kullanılan antibiyotikler olagelmıştır. Aminoglikozidler nefrotoksiteleri nedeniyle özellikle böbrek cerrahilerinde sınırlı kullanım alanına sahiptirler. Klasik sefalosporinlere karşı ise giderek direnç gelişmektedir. Bu konudaki boşluğu doldurmak açısından üçüncü kuşak sefalosporinler yeni bir seçenek yaratmışlardır.

Yüksek idrar konsantrasyonu, uzun yarılanma ömrü, toksisitesinin olmaması ve diğer sefalosporinlere oranla daha yüksek doku penetrasyonu (1) özellikleri nedeniyle seftriakson (ceftriaxone) cerrahi ile kombine tedavi gerektiren üriner sistem enfeksiyonlarının eradikasyonu için değerlendirilmeye alınmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Nefroüroloji Kliniğinde, çeşitli ürolojik patolojiler nedeniyle ameliyat edilen hastalar arasından ameliyat öncesi seftriaksona duyarlı üriner enfeksiyonu olan 34 olguda yapılmıştır.

Üriner sistem enfeksiyonu tanısı, hastaların spontan işemeleri sırasında orta idrar kısmından alınan idrar örneklerinin kültürlerinde mililitrede 100,000 veya daha fazla bakteri saptanmasıyla konmuştur.

Antibiyogramda seftriaksona duyarlılık 30 mikrogram seftriakson içeren diskler ile Kirby-Bauer kuru disk yöntemiyle saptanmıştır. 16 mm veya daha büyük inhibisyon çapı duyarlılık, 13-15 mm arası çap orta derecede duyarlılık, daha küçük çap ise direnç işareti olarak değerlendirilmiştir.

Seftriakson tedavisi ameliyat günü premedikasyonla birlikte başlanarak 7 gün süreyle 24 saatte bir 1 g intramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanmıştır. İdrar kültürleri tedavinin ikinci günü ve tedavi sonlandıktan iki gün sonra tekrarlanmıştır.

Tedavi başlanmadan önce, tedavinin 3. ve 7. günleri ile tedavinin sonlanmasından iki gün sonra eritrosit sedimentasyon hızı, hemoglobin, hematokrit, lökosit sayısı, periferik yayma, trombosit sayısı, serum kreatinini, total bilirubin, alkalin fosfataz, SGOT ve SGPT enzimleri tayinleri, idrarda protein ve şeker takipleri yapılmıştır.

Üriner enfeksiyon semptomlarının görülmemesi, ateşin yükselmemesi ve yara enfeksiyonu gelişmemesi klinik başarı kriterleri olarak alınmıştır.

Tedavinin ikinci günü alınan idrar kültürlerinde üreme olmaması ve tedavi sonlandıktan iki gün sonra alınan idrar kültürlerinde reenfeksiyon bulunmaması bakteriyolojik başarı olarak kabul edilmiştir.

Hastalar lokal ve sistemik yan etkiler yönünden tedavi süresince her sabah sistemik incelemeden geçirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 34 hastadan 23'ü erkek, 11'i kadındır. Yaşları 24-76 arasında değişen (ortalaması 41) hastalara uygulanan cerrahi işlemlerin dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir. Yapılan işlemlerin tümü major üroloji ameliyatlarıdır. Bunların arasında renal transplantasyon ve kanser cerrahileri de vardır. Olgulardan dördü tedavi öncesi çeşitli derecelerde hiperazotemik bulunmuştur.

Tablo 1. Seftriakson tedavisinde kombine cerrahi işlemler.

Cerrahi işlem	Olgu sayısı
Nefrolitotomi	10
Piyelolitotomi	5
Üreterolitotomi	4
Prostatektomi	4
Nefrektomi	2
Parsiyel sistektomi	2
Üreteroneosistostomi	2*
Hipospadias onarımı	2
Nefrostomi	1*
Renal transplantasyon	1*
Vezikovajinal fistül oranı	1

(\*) Hiperazotemik olgular

Tedavi öncesi idrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların tümü Gram negatif bakterilerdir. 14 olguda *Escherichia coli*, 9 olguda *Proteus*, 7 olguda *Klebsiella*, 3 olguda *Pseudomonas* ve bir olguda *Enterobacter* izole edilmiştir (Tablo 2). Tedavinin ikinci günü alınan kültürler iki olguda primer etkenin henüz eradike edilemediğini göstermiştir. Tedavinin sonlanışından iki gün sonra alınan kültürlerde ise dört olguda enfeksiyonun iyileşmediği saptanmıştır. Bu olguların ikisi reenfeksiyon olarak değerlendirilmiş, süperenfeksiyona rastlanmamıştır. 3 suş seftriaksona olan duyarlılıklarını orta derecede yitirirken, bir *Pseudomonas* suşu direnç kazanmıştır. Bakteriyolojik başarı oranı tüm suşlar için ortalama % 88 olmuştur. Bu oran *E.coli* enfeksiyonları için % 93, *Proteus* enfeksiyonları için % 89 ve *Klebsiella* enfeksiyonları için % 86 olarak saptanmıştır. 3 *Pseudomonas* olgusundan ikisinde bakteriyolojik başarı elde edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. İdrar kültürlerinden izole edilen bakteriler ve tedavi sonuçları.

Bakteri	İzole edilen / Tedavi edilen	Klinik başarı
E.coli	14/13 (% 93)	14/14
Proteus	9/8 (% 89)	8/9
Klebsiella	7/6 (% 86)	7/7
Pseudomonas	3/2	2/3
Enterobacter	1/1	1/1
Toplam	34/30 (% 88)	32/34 (% 94)

Klinik başarısızlık birisi *Proteus*, diğeri *Pseudomonas* enfeksiyonu olan iki olguda gözlenmiştir. Klinik başarı oranı % 94 olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Hiçbir olguda hematolojik ve renal yan etki görülmemiştir. İki olguda tedavi sonlandıktan sonra düzelen hafif derecede SGOT ve SGPT yükselmesi gözlenmiştir. Lokal ve sistemik reaksiyona raslanmamıştır. Bir olguda ilk birkaç enjeksiyondan sonra görülen bulantı hissi antiemetik tedaviyle düzelmiştir. Hiçbir olguda diyareyle karşılaşılma, yara enfeksiyonu gelişmemiştir.

## TARTIŞMA

Bu çalışma, 7 gün süreli, 1 g/gün i.m. seftriaksonun üriner sistemin komplike enfeksiyonlarında başarılı olduğunu göstermiştir. ABD'de yirmiyeye yakın klinik çalışmadan derlenen sonuçlara göre seftriakson üriner sistemin *E.coli* ve *Proteus* enfeksiyonlarında bakteriyolojik olarak % 100 başarılıdır (4). Kimi kontrollü, kimi kontrolsüz bu çalışmalarda tüm suşlar için başarı oranı % 96 olarak verilmektedir. Araştırmamızı kendi içinde kontrollü tutmaya çalıştığımızdan cevap alınmayan olgularda ilacın dozunu arttırmadık ve süresini bir hafta ile sınırladık. Bu çalışmanın kapsamı dışında bıraktığımız olgulardan edindiğimiz izlenim, çalışmada başarısız görülen olgularda dozun yükseltilmesi, 12 saat aralıklarla uygulanması veya tedavi süresinin uzun tutulması gibi önlemlerle başarı oranının daha yüksek olacağı doğrultusundadır.

Cerrahi girişim bir taraftan enfeksiyonun eradikasyonuna yardımcı olurken diğer taraftan enfekte idrarın yaraya bulaşması veya açık damar uçlarından kana karışması dolayısıyla septisemi ve yara enfeksiyonlarına neden olur. Enfeksiyonsuz olgularda profilaktik tedaviye rağmen major ürolojik işlemler sonrası % 5 ile % 30 oranında sepsis ve yara enfeksiyonu problemi görülür (3). Olgularımızın hiçbirinde sepsis belirtisi veya yara enfeksiyonu görülmemesi seftriaksonun diğer üçüncü kuşak sefalosporinlere göre dokulara daha yüksek oranda penetre olabilmesi ile açıklanabilir.

Seftriakson kronik böbrek yetmezliği olgularında bile 1 g/gün dozunda nefrotoksisite göstermemiştir. Farmakokinetik çalışmalarda kreatinin klerensinin 10 ml/dk. dan daha düşük olduğu durumlarda doz ayarlamasına gerek olduğu ortaya konulmuştur (8). Hematolojik yan etkileri, çok kapsamlı çalışmalarda % 6 oranında bulunan eozinofili ve % 5 oranında bulunan trombositoz gibi klinik önemi olmayan değişikliklerdir (6). Çalışmamızda seftriaksona bağlı hematolojik tablo değişikliği gözlenmemiştir. % 3 dolaylarında görüldüğü bildirilen (6) SGOT ve SGPT yükselmesine iki olguda rastlanmış, tedavi sonunda bu enzimlerin normal değerlerine düştüğü görülmüştür. Bu iki olguda herhangi bir hepatit belirtisi gözlenmemiştir. Üçüncü kuşak sefalosporinler arasında gastrointestinal sistem yan etkilerine en sık rastlanan antibiyotik olarak seftriakson gösterilmekte (5) ise de hiçbir olgumuzda diyare oluşmamıştır.

Sonuç olarak seftriakson yan etkilerinin azlığı, klinik uygulama kolaylığı ve tesbit edilen bakteriyolojik ve klinik etkinlik oranları ile, cerrahi ile kombine tedavi gerektiren komplike üriner sistem enfeksiyonlarının eradikasyonu için önerilebilecek bir antibiyotik olarak değerlendirilmiştir. İleride yapılacak kontrollü çalışmalar seftriaksonun yerini daha net bir şekilde belirleyecektir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Cunha B A: *Third-generation cephalosporins; A rational basis for selection*, Health Commun Press, Metuchen (1985).
- 2- Harrison L E, Whitehurst A W, Boyce W E: Adjuvant antimicrobial therapy with renal calculus surgery, *J Urol* 118: 233 (1977).
- 3- Lewi H, Hales D S M, Dunsmuir R, Wright P A, Sleigh J D, Scott R: Netilmicin sulfate prophylaxis in the surgical treatment of renal stones, *Surg Gynecol Obstet* 159: 357 (1984).
- 4- McCloskey R V: Clinical and bacteriologic efficacy of ceftriaxone in United States, *Am J Med* 77(4C): 3 (1984).
- 5- Moskovitz B L: Clinical adverse effects during ceftriaxone therapy, *Am J Med* 77 (4C): 84 (1984).
- 6- Oakes M, MacDonald H, Wilson D: Abnormal laboratory test values during ceftriaxone therapy, *Am J Med* 77 (4C): 89 (1984).
- 7- O'Grady F: Initiation and ascent of urinary tract infection, "D I Williams, G D Chisholm (eds): *Scientific Foundations of Urology, Vol. 1*" kitabında s.177, William Heinemann Med Books Ltd, London (1976).
- 8- Patel I H, Kaplan S A: Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man, *Am J Med* 77 (4C): 17 (1984).
- 9- Stamey T A: General and spesific principles of therapy, "*Pathogenesis and Treatment of Urinary Tract Infections*" kitabında s.555, Williams and Wilkins, Baltimore (1980).