

TEDAVİSİ GÜÇ İNFEKSİYONLARDA ANTİBİYOTİKLERİN FARMAKOKİNETİK/FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİNİN ÖNEMİ: PROSTATİTLER

Mete ÇEK

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, EDİRNE
mete@metecek.com

ÖZET

Prostatit sendromları, prostatın en sık görülen hastalığı olup tedavileri güçtür. Akut ve kronik bakteriyel prostatitlerin tedavisinde antimikrobiyal ajanların belirgin bir rolünün olmasına karşılık kronik pelvik ağrı sendromunun tedavisinde de antimikrobiyal ajanlar kullanılabilir. Ancak antibiyotiklerin birçoğunun prostat dokusu ve salgılarına geçişinin sınırlı oluşu, tedavi başarısını azaltabilmektedir. Florokinolonların prostat salgıları gibi alkali sıvılarda "zwitterion" olarak davranabilmeleri, tedavide öncelikle önerilen ajanlar olmalarını sağlamıştır.

Anahtar sözcükler: farmakodinamik, farmakokinetik, infeksiyon, prostatit

SUMMARY

The Significance of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Properties of Antibiotics in Infections Difficult to Treat: Prostatitis

Prostatitis syndromes are relatively frequent; however, treatment may sometimes be difficult. Although there is a definite role for antibiotics in the treatment of acute and chronic bacterial prostatitis, antibiotics are occasionally used for the treatment of chronic pelvic pain syndromes, too. Suboptimal diffusion of most antibiotics into prostatic secretions may hamper successful treatment. The property of acting as a "zwitterion" in alkaline medium makes fluoroquinolones a primary choice for the treatment of prostatitis.

Keywords: infection, pharmacodynamics, pharmacokinetics, prostatitis

Tedavisi güç bir infeksiyon olarak prostatit

Prostatitler sık görülen bir sağlık sorunudur. Çoğunlukla dördüncü ve beşinci on yıllarda olmak üzere tüm yaş grubundan erkekleri etkileyebilmektedir. İnsidans ve prevalansı % 5-8 arasında bildirilmiş olup prostat hastalıkları içinde en sık görülen tablodur.

Epidemiyoloji

Erkeklerin birçoğunda prostatit benzeri semptomlar görülür. Yapılan çeşitli araştırmalar sonucunda erkeklerin % 9-16 kadarına prostatit teşhisi koyulduğu gösterilmiştir. Prostatit, ürologlara başvuran erkek hastalardaki tanılarının % 3-12 kadarını oluşturur. Sık görülen bir hastalık tablosu olmasına karşın prostatit tedavileri genellikle beklenenin altında oranlarda başarı ile sonuçlanmaktadır.

Prostatit sınıflandırmaları

Günümüzde en yaygın olarak kabul edilen prostatit sınıflaması National Institutes of Health (NIH) tarafından kabul edilen ve Tablo 1'de gösterilen sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmmanın daha önce yaygın olarak kullanılan sınıflandırmayla karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

Tanı

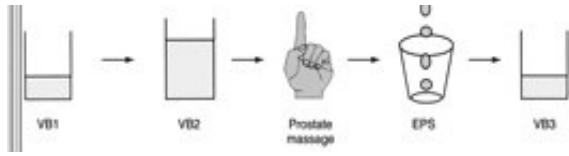
Prostatit tanısında kullanılan yöntem Meares ve Stamey tarafından 1968 yılında tanımlanan ve infeksiyonu lokalize etmeyi amaçlayan 4 kadeh testidir. Bu test günümüzde ürologlar tarafından genellikle 2 kadeh testi olarak uygulanmaktadır. Meares Stamey testinin uygulaması Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir. İki kadeh testi olarak uygulandığı zaman hastadan

Tablo 1. NIH prostatit sınıflaması.

Sınıf	Tanım	İnfeksiyonun durumu
I	Akut bakteriyel prostatit	Prostatın akut enfeksiyonu
II	Kronik bakteriyel prostatit	Tekrarlayan üriner enfeksiyon ile birliktelik gösteren prostatın kronik enfeksiyonu
III	Kronik non-bakteriyel prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS)	Gösterilebilen enfeksiyon yok
III-A	Enflamatuvar KPAS	Semde/prostat sekresyonunda/prostat masajı sonrası idrarda lökositlerin saptanması
III-B	Non-enflamatuvar KPAS	Semde/prostat sekresyonunda/prostat masajı sonrası idrarda lökositlerin olmaması
IV	Aseptomatik enflamatuvar prostatit	Prostatit semptomları yokluğunda, başka nedenlerle tetkik yapılırken prostat sekresyonunda ya da prostat dokusunda lökositlerin saptanması

Tablo 2. Prostatit sendromlarının sınıflandırmalarının karşılaştırılması.

Geleneksel	National Institutes of Health (NIH)	Tanım
Akut bakteriyel prostatit	Kategori I	Prostatın akut enfeksiyonu
Kronik bakteriyel prostatit	Kategori II	Tekrarlayan üriner enfeksiyon ile birliktelik gösteren prostatın kronik enfeksiyonu
	Kategori III kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS)	Gösterilebilen enfeksiyon yok
Non-bakteriyel prostatit	Kategori IIIA (Enflamatuvar KPAS)	Semde/prostat sekresyonunda/prostat masajı sonrası idrarda lökositlerin saptanması
Prostatodini	Kategori IIIB (Non-enflamatuvar KPAS)	Semde/prostat sekresyonunda/prostat masajı sonrası idrarda lökositlerin olmaması
	Aseptomatik enflamatuvar prostatit	Prostatit semptomları yokluğunda, başka nedenlerle tetkik yapılırken prostat sekresyonunda ya da prostat dokusunda lökositlerin saptanması



Şekil. Prostatit tamsında kullanılan Meares-Stamey 4 kadeh testi.

masaj öncesi ve masaj sonrası olmak üzere iki ayrı örnek alınarak mikrobiyolojik inceleme yapılmaktadır. Prostatit etiolojisinde rolü olan başlıca mikroorganizmalar Tablo 3'te verilmiştir.

Prostatitlerin nedeni olarak her zaman mikroorganizmalar bulunamayabilir. Disfonksiyonel yüksek basınçlı idrar yapma, intraprostatik duktal reflü, otoimmünite, kimyasal ve nöromüsküler hastalıklar prostatit ve benzeri klinik tablolara yol açabilecek diğer nedenler arasındadır.

Tablo 3. Prostatit etiolojisinde rolü olan mikroorganizmalar.

Etiyolojideki rolü bilinen patojenler	Etiyolojideki rolü kuşku olan patojenler
Escherichia coli	Staphylococcus spp.
Klebsiella spp.	Streptococcus spp.
Proteus mirabilis	Corynebacterium spp.
Enterococcus faecalis	Chlamydia trachomatis
Pseudomonas aeruginosa	Ureaplasma urealyticum
	Mycoplasma hominis

Hangi kategori prostatitlerde antibiyotik tedavisi endikasyonu vardır?

Antibiyotikler akut bakteriyel prostatitte hayat kurtarıcıdır. Kronik bakteriyel prostatit tedavisinde antibiyotikler kullanılır. Enflamatuvar kronik pelvik ağrı sendromunda (KPAS) gerek tek başına gerekse kombine tedavi içinde antibiyotikler de denenebilir.

Akut bakteriyel prostatitte ateşle birlikte ciddi enfeksiyon, yaygın lokal ağrı ve genel yakınmalar vardır. Geniş spektrumlu penisilinler, 3. kuşak sefalosporinler veya florokinolonlar

gibi bakterisidal antibiyotiklerin yüksek dozda verilmeleri gerekir. Başlangıçta bu tedavilere aminoglikozidler de eklenebilir. Klinik bulguların gerilemesi ve infeksiyon parametrelerinin normale gelmesi sonucu oral tedaviye geçilerek 2-4 hafta boyunca tedaviye bu biçimde devam edilebilir.

Kronik bakteriyel prostatit ve enflamatuar KPAS (NIH tip 3A) tedavisinde siprofloksasin ve levofloksasin gibi florokinolonlar, uygun farmakokinetik özelliklerinden dolayı seçilebilir.

Neden tedavisi güç?

Prostatitlerdeki tedavi güçlüğü'nün başlıca iki nedeni vardır. Bunlardan birincisi antibiyotiklerin prostat dokusu ve prostatik sekresyonlara geçişlerindeki güçlükler, ikincisi ise bazı kategorilerde mikroorganizmaların etiyolojideki rolünün açık olmamasıdır. Ayrıca infeksiyona yol açan mikroorganizmaların prostat kanalları ve asini içinde biyofilm oluşturmaları da tedaviyi güçleştiren önemli bir faktördür.

Antimikrobiyal tedavinin başarılı olması için kullanılan ajanlar bazik ve lipitte çözünebilir özellikte olmalı ve prostatın asit sekresyonu içinde yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmelidir.

Değişik antibiyotiklerle yapılan çalışmalar, farklı antibiyotiklerin plazma, prostatik doku ve prostatik sekresyonlardaki konsantrasyonlarını ortaya çıkartmıştır. Ancak deneysel çalışmalarda kullanılan köpeklerin prostat salgısının pH'sının 6.4, insan prostat salgısının pH'sının ise 7.3 dolayında olması ve enflamasyon durumunda bu pH'nın değişmesi nedeniyle deneysel çalışmalar ve klinik uygulamalar her zaman uyumlu olmamaktadır.

Prostatit tedavisinde prostat sekresyonu ve prostat dokusunda optimal farmakokinetiğe

sahip olan uygun bir antimikrobiyal ajanın seçimi önemlidir. Prostat sekresyonuna antimikrobiyallerin difüzyonu, lipitte eriyebilme, moleküler büyüklük ve ajanın pKa değerine bağlıdır. Örneğin, pKa değeriyle zayıf bir baz olan trimetoprim, prostatik salgılara iyi nüfuz eder. Ancak, kronik prostatiti olan hastalarda prostat sıvısı sıklıkla alkali olduğu için prostat salgısındaki konsantrasyonu yeterli olmayabilir. Buna karşılık, florokinolonlar, asit ve alkali ortamlarda "zwitterion" olarak davranabilirler. Böylece prostat sıvılarındaki konsantrasyonları plazma düzeyleri ile karşılaştırılabilir düzeylerde bulunabilir. Alkali seminal sıvılarda bazı florokinolonların konsantrasyonu, plazma düzeylerini bile aşabilir. Florokinolonların prostat dokusundaki konsantrasyonunu transüretal rezeksiyon örneklerinde araştıran bazı çalışmalarda florokinolonların prostat dokusunda istikrarlı bir biçimde plazma düzeyinde ya da daha yüksek düzeylerde bulunduğu saptanmıştır. Levofloksasin ve siprofloksasinin oral yolla 250 mg alınmalarından 3 saat sonra çeşitli vücut sıvılarındaki konsantrasyonları Tablo 4'te verilmiştir.

Prostatit tedavisi planlanırken önerilen antibiyotikler European Association of Urology (EAU) kılavuzlarında temel önerilerle verilmiştir. Öneriler şu şekildedir:

1. Florokinolonlar (Önerilir)
2. Trimetoprim (Değerlendirir)
3. Tetrasiklinler (Özel endikasyonlar için sakla)
4. Makrolidler (Özel endikasyonlar için sakla)

Kinolonların genel etki mekanizması ve prostatit tedavisinde kullanımı

Kinolonlar tüm vücutta yaygın olarak dağılmaktadır. Plazma, dışkı, safra, prostatik doku ve akciğer dokusunda elde edilen konsantrasyonlara göre doku penetrasyonu daha

Tablo 4. Levofloksasin ve siprofloksasinin oral 250 mg alınmasından 3 saat sonra vücut sıvılarındaki konsantrasyonları.

Vücut sıvıları	Levofloksasin Sıvı (mg/l)	Siprofloksasin Sıvı (mg/l)	Levofloksasin Ratio F/P	Siprofloksasin Ratio F/P
Plazma (Cmax)	3.10 (15)*	1.37 (15)*	-	-
Prostatik sıvı	0.89 (8)*	0.16 (7)*	0.52 (8)*	0.30 (6)*
Seminal sıvı	3.25 (8)	2.59 (8)	1.91 (8)*	4.89 (8)*
Ejakulat	3.21 (8)	2.63 (8)	1.89 (8)*	4.96 (8)*
Sperm hücreleri	0.09 (5)	0.08 (5)	0.06 (5)*	0.18 (5)*
Vajinal sıvı	0.70 (6)*	0.15 (6)*	0.27 (6)	0.22 (6)

* Anlamlı fark (p<0.05).

yüksektir. Nötrofil ve makrofajlardaki hücre içi konsantrasyonu gözardı edilebilir. Kinolonlar aynı zamanda idrara ve böbreklere iyi penetre olur. Prostatik sıvı, salya, kemik ve serebrospinal sıvılara penetre olsa da ilaç, serum düzeylerini aşmaz.

Kinolonlar prostatit tedavisinde etkilidirler. İlk seçenek olmalarının nedeni prostat dokusuna mükemmel penetrasyon gösterebilmeleridir. Norfloksasin, siprofloksasin, levofloksasin ve ofloksasin 4-6 hafta boyunca kullanıldıkları zaman bakteriyel eradikasyon oranları % 67 ile % 91 arasında değişmektedir. Tedavi başarısızlıkları daha kısa tedavi süreleriyle (örneğin 2 hafta) ve nadir etkenlerle oluşan infeksiyonlarla ilişkilidir. Genellikle güvenilir bir profile sahip olup, *P.aeruginosa*'yı da içerecek şekilde Gram negatif patojenlere karşı antibakteriyel aktivite gösterirler. Ek olarak, levofloksasin *C.trachomatis* ve genital mikoplazmalar gibi atipik patojenlere ve Gram pozitiflere karşı da etkilidir. Siprofloksasin, *P.aeruginosa* ve enterokok üzerinde olan etkilerinden dolayı, dirençli Gram negatif, psödomonal ve enterokokal prostatiti olan hastalarda kullanılmak üzere saklanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bulitta J, Kinzig-Schippers M, Naber CK et al. 40th ICAAC, Poster no: 506, Toronto, Canada, Sept 17-20 (2000).
2. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Lobel B, Naber KG, Palou J, Tenke P, Wagenlehner F. Guidelines on Urological Infections. EAU Guidelines 2009 edition.
3. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Cek M, Lobel B, Naber KG, Palou J, Tenke P. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections, in European Association of Urology Guidelines, Urology EAU, European Association of Urology Arnhem, The Netherlands, p. 1-116 (2008).
4. Nickel JC. Inflammatory conditions of the male genitourinary tract: Prostatitis and related conditions, orchitis, and epididymitis, "Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds). Campbell-Walsh Urology, 9. baskı" kitabında s.304-70, Saunders Press, New York (2007).
5. Nickel JC, Costerton JW, McLean RJ, Olson M. Bacterial biofilms: influence on the pathogenesis, diagnosis and treatment of urinary tract infections, *J Antimicrob Chemother* 1994;33(Suppl A):31-41.
6. Wagenlehner FM, Naber KG. Prostatitis: the role of antibiotic treatment, *World J Urol* 2003;21(2):105-8.

Eş Zamanlı Oturum: Panel 13 sunuları

BOĞMACADA GÜNCEL DURUM

Yönetenler: **Nedret UZEL, Erdal İNCE**

- Boğmaca aşısı ve sorunlar
Zafer KURUGÖL
- Boğmaca: Epidemiyoloji ve klinik
Ayper SOMER