

Kronik bakteriyal prostatit tedavisinde intraprostatik rifampisin enjeksiyonu

Ali MEMİŞ, Hasan S. SAĞLAM, Enver ÖZDEMİR, Nevzat KÖSE, Engin ÖZEĞE

Ankara Numune Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, ANKARA

Trimetoprim-Sulfametoksazol, gentamisin, tobramisin, netilmisin, tetrasiklin, eritromisin ve rifampisini içeren birçok antibakteriyal ilaç tedavisine cevap vermeyen 17 kronik prostatitli hastayı, haftada bir 500 mg intraprostatik rifampisin ile 2-3 hafta süreyle tedavi ettik. Tanı, her vakada Mears ve Stamey yöntemi ile kondu. 10 vakada E.coli, 7 vakada Staphylococcus aureus üretilti. Tümü rifampisine hassas bulundu. İlaç digital kontrolle transrektal yoldan sağ ve sol loblara ayrı ayrı enjekte edildi. 7 hastada ikinci enjeksiyondan bir hafta sonra yapılan prostat sıvısının mikroskopik muayene ve kültürü ile hastaların fizik muayeneleri kür sağlandığını gösterdi. Geri kalan 10 hastanın herbirine üçüncü enjeksiyon yapıldıktan bir hafta sonra 3 vakanın daha iyileştiği görüldü. 7 hasta tedaviye cevap vermedi. 3 ay sonra 1 vakada, 6 ay sonra 1 vakada ve 18 ay sonra 2 vakada yeniden enfeksiyon teşhis edildi. Nihayet 6 vaka 24-36 ay süreyle yeni bir teşhis olmadan takib edildi. 3, 6 ve 18 ay sonraki, sırasıyla %53, %47 ve %35 olan kür endeksleri oral tedavi sonuçlarıyla karşılaştırıldı. [Türk Tıp Araştırma 1992,10 (2): 96-99]

Anahtar Kelimeler: Prostat, Enfeksiyon, Rifampisin, Lokal enjeksiyon

Bakteriyal prostatitlerde tanı oldukça güçtür. Prostatik masajla alınan sekresyonun direkt yayma ve bakteriyolojik incelenmesi tam için 1930'larda kabul ediliyordu (1). Günümüzde ise tanıya 1968 yılında Mears ve Stamey'in tarif ettiği ve halen klasikleşmiş olan ilk idrar (VB₁), orta idrar (VB₂), prostatik masaj sıvısı (EPS) ve masaj sonrası idrar (VB₃) tekniği ile varılabilmektedir (2).

Tam için prostat iğne biyopsisi 1960'larda önerilmişse de iğnenin perine cildinden geçerken kontaminasyonuna ilişkin risk ve alınan doku örneğinin çok küçük olması ve de enfeksiyonun prostat içinde diffüz yayılım göstermeyişinden dolayı tutulmamıştır (3).

Bakteriyel prostatit tedavisi antibakteriyal ajanların prostat içine yeterince penetre olamaması

nedeniyle büyük bir sorundur. Köpek modellerinde yapılan deneysel çalışmalar, bazik ortamda ve yağda eriyebilen, proteinlere az bağlanan antibakteriyal ajanların prostata iyi penetre olduğunu göstermiştir. Bunlara köpek modellerinden örnek rosamisin, eritromisin, oleandomisin, klindamisin ve trimetoprim (TMP) verilebilir (4,5). Bu antibakteriyellerden rosamisin ciddi yan etkilerinden, TMP dışındaki diğer antibiyotiklerin ise Gr (-) bakteriler üzerine çok az etkin olmaları nedeniyle kullanılmamaktadır çünkü bakteriyel prostatitlerde yaygın etkenin Gr (-) olduğu ileri sürülmektedir (4,6). Son zamanlarda kinolon grubu antibakteriyeller ile birlikte karbenisilin oral tedavide önemli bir yer tutmaktadır (7). Prostat iyi penetre olan ve prostat sıvısı konsantrasyonu plazmanın 2 katı olan kinolonlara ilişkin %59-92 arasında değişen başarı oranları bildirilmektedir (8). Karbenisilin ise bir çalışmada %75 oranında başarılı bulunmuştur (9).

Oral tedavinin çok yüz güldürücü olmaması nedeniyle gentamisin, sefazolin ve tiamfenikol gibi antibiyotikler kullanılarak intraprostatik enjeksiyon te-

Geliş Tarihi: 11.7.1991

Kabul Tarihi: 17.8.1991

Yazışma Adresi: Ali MEMİŞ

Ankara Numune Hastanesi 2. Üroloji Kliniği
ANKARA

davileri denenmiştir (10,11). Çünkü yakın zamana kadar en gözde ilaç olan TMP insan prostatında plazma seviyesine göre üç kat fazla bir düzeye erişmesine rağmen uzun süre kullanıldığı halde kronik bakteriyal prostatit (KBP) tedavisinde yetersiz görülmüş ve buna sebep olarak ta TMP'in prostatik kanal, asini ve sekresyona yetersiz penetrasyon gösterilmiştir (12). Biz de oral tedavinin her zaman çok iyi sonuçlar vermemesi nedeniyle intraprostatik rifampisin kullandık.

MATERYEL VE METOD

1987'den itibaren, Mears'in tanımladığı yöntemle değerlendirilip bakteriyal olduğu gösterilen 42 prostatit vakası önce trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), gentamisin, tobramisin, netilmisin, tetrasiklin, eritromisin ve rifampisinle tek veya ikili kombinasyonlar halinde tedavi edilmeye çalışıldı. 6-8 haftalık bir tedaviye rağmen iyileşmeyen ve kısa süre sonra nüks enfeksiyon görülen 17 vaka KBP olarak kabul edilip intraprostatik rifampisin programına alındı. Bu vakaların 10'unda E.coli ve 7'sinde Stafilokoküs aureus üretildi.

Enjeksiyon, genopektoral pozisyondaki hastaya, sağ ele çift kat steril eldiven giyip, yeterince uzun ve ince bir spinal iğne iki eldiven arasında ve iğnenin ucu işaret parmağı pulpasma gelecek şekilde ayarlandıktan sonra, rektal tuşe yardımıyla prostat sağ ve sol bulbalara ayrı ponksiyonlar halinde toplam 500 mg (4 cc) rifampisin enjekte edildi. Aynı işlem bir hafta sonra tekrarlandı. İkinci enjeksiyondan bir hafta sonra enfeksiyonun varlığı yeniden araştırıldı ve pozitif sonuç alınan vakalara üçüncü kez enjeksiyon uygulandı. Enjeksiyonlarda lokal anestetik kullanılmadı."

BULGULAR

Lokal rifampisin enjeksiyonu esnasında hastaların minimal düzeyde ağrı şikayetleri oldu. Enjeksiyona bağlı herhangi bir aşırı duyarlılık reaksiyonu görülmedi. 4 vakada enjeksiyon sonrası mikroskopik hematüri görüldü. Rektal yolla enjeksiyon yapılmasına rağmen apse yada başka herhangi bir enfeksiyon olmadı, ateşe rastlanmadı. İkinci enjeksiyondan bir hafta sonra aynı şekilde tekrarlanan tetkiklerde vakaların 7'sinde klinik ve laboratuvar sonuçları normal sınırlarda olduğu görüldü. Kalan 10 hastada enfeksiyon devam etmekteydi ve bu hastalarda Üçüncü kez enjeksiyon yapıldı. Yine bir hafta sonra enfeksiyon araştırması yapıldı; 7 hastada enfeksiyon

devam etmekteydi, 3 hasta ise normale dönmüştü. Lokal rifampisin tedavisini takiben 3 ay sonra 1 olguda, 6 ay sonra bir başka olguda, 18 ay sonra ise 2 olguda nüks enfeksiyon saptandı. 6 olgu da 24-36 ay enfeksiyon olmadan takib edildi.

TARTIŞMA

KBP'in tedavisi gelişen tıbbi teknoloji ve yeni antimikrobial ajanlar ile, ve bunlarla birlikte uzun süre tedaviye rağmen çok güç ve büyük bir sorundur (2,4,6,10,11,12,13). Enflamasyon periferel zonda yer aldığı için oluşan kolleksiyonun fokal karakteri tanıyı ve dolayısıyla tedaviyi güçleştirmektedir (14).

Lokal tedavi uyguladığımız vakaların 10'unda etken olarak E.coli, 7'sinde Staf. aureus üretildi. Oysa genel kam kronik bakteriyal postatitlerin Gr (-) bakterilerle meydana geldiği şeklindedir. Buna göre Gr (+) koklar normal üretra florası veya üretral meadan kontaminasyonu gösterir (3,4,6,11,15). Jimenez de Gr (+) kokların prostatik kanallara kadar kolonizasyon yapabileceğini ancak prostatitten sorumlu olmadığını ileri sürmektedir (16). Drach ise KBP etkeninin genelde Gr (+) koklar olduğunu, Gr (-) basillerin ise yine Gr(+) koklarla birlikte karma enfeksiyon şeklinde görülebildiğini bildirmiştir (1).

Giamerallou da 21 vakalık bir çalışmada %76 staf aureus bulduklarını bildirmiştir (12). Krieger ise Gr(-) basilleri sorumlu tutmakla birlikte nadiren Streptococcus fecalis veya Streptococcus saprophyticus'un da patojen ajan olabileceğini kabul etmektedir (3).

KBP tanısı için prostat biyopsisi ve doku kültürü yapmadık. Yayınlarda da biyopsi ile alınan parçanın çok küçük oluşu ve enfeksiyonun prostat içinde homojen yapı göstermemesi nedeniyle yetersizliği bildirilmektedir (2,3). Ancak ultrason rehberliğinde, prostat dokusunda anormal olarak görülen kısımlardan iğne biyopsisi ile spesimen alınıp histopatolojik inceleme ve değişik kültürler yapılmakta ve başarılı olduğu bildirilmektedir (17).

Normalde hafif asit (pH: 6.6-7.6) olan prostatik sekresyonun KBP'de alkalileştiği (pH: 8.1-8.3) gösterilmiştir (4,6). Tüm prostat glandlarında selektif lipoprotein epitel membranı olduğundan, santral sinir sistemindeki menenseler gibi bir barier teşkil eder (18). Bu nedenle kullanılacak antibakteriyal ajanın prostat asini hücrelerine girebilmesi için lipitte iyi eriyebilmesi, plazma proteinlerine minimal bağlanması, bazik ortamda çözülebilmesi ve Gr (-) üropatojenlere bakterisid etkiye sahip olması gerekir

(4,5,6). İntraprostatik tedavide oral teavinin farmakokinetik ve farmakodinamik engelleri ortadan kalkmaktadır. Böylece terapötik marj büyük ölçüde genişleme göstermekte, metabolizasyon ve inaktivasyon değişimlerine uğramayan ilaç bir ön ilaç (produrg) olarak değil, doğrudan aktif halde enjekte edilmelidir (18).

Köpek deneyleriyle KBP tedavisinde TMP'in iyi bir ilaç olduğu gösterilmiş ve bu oral tedaviye ilişkin basan oranının %33-50 arasında olduğu ifade edilmiştir (4,6).

Tıbbi tedavinin basan oranım düşük olması nedeniyle transuretral prostatektomi (TUR-P) uygulaması da yapılmıştır. Özellikle enfekte prostat taşımın eşlik ettiği KBP vakalarında 1/3 oranında kür sağlanmaktadır (2,11,12). Ancak vakaların genç erişkin yaş grubundan oluşu bu girişimi sınırlandırmaktadır.

Gerek tıbbi ve gerekse cerrahi olarak KBP'in tedavisindeki yüksek olmayan basan oranları nedeniyle lokal olarak intraprostatik antibakteriyal enjeksiyonu denemiştir. Beart 1983'te bir ön rapor ve 1988'de ise 10 yıllık çalışmasının sonuçlarını yayınlamıştır (10,11). 160 mg gentamisin, 3 gr sefazolin ve 2 gr tiamfenikol'ü transperineal olarak lokal anestezi altında enjekte etmiştir. 1 veya 2 enjeksiyon ile 6 aylık remisyonun %71 olduğunu, %29 aramda ise 1-7 yıl remisyon sağlayabildiklerini bildirmektedir. Bizim çalışmamızda ise 6 aylık remisyon %47 olmuştur. 6 vakada (%35) ise 24-36 aylık takip süresince rekürrens görülmedi. Rifampisin kullanmamızın nedeni lipitte eriyebilmesi ve alkali yapısının yanısıra Gr(+) ve Gr(-) bakterilere karşı güçlü bakterisidal olması ve de ucuz olmasıdır. Rifampisin + TMP kombinasyonunun KBP'de oral alınmasıyla %25 oranında kür sağlandığı bildirilmiştir (12).

Transrektal rifampisin enjeksiyonu minimal ağnı olduğundan lokal anesteziye gerek duymadık. Perineal enjeksiyon ise infiltrasyon anestezisi gerektirmektedir (10). Uzun süre medikal tedavi görmüş ve klinik olarak iyileşmemiş hastaların anlatıldığı zaman trans rektal enjeksiyona istekli olduğu görüldü.

Prostat içine enjekte edilen gentamisin ve tiamfenikol'ün kısmen epitel hücrelerince absorbe edildiği, prostat sıvısı içine sekrete edildiği ve yine kısmen sistemik dolaşıma geçtiği bildirilmektedir (11). Aynı çalışmada enjeksiyondan haftalarca sonra bile prostatik asini hücre lizozomlarında aminogli-

kozit birikimi gösterilmişim*. Rifampisin de benzer şekilde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

KBP vakalarında medikal tedavi aylarca sürülebilir kadar uzun ve pahalı olmasına karşın basan oram %33-50 arasında değişmektedir. TUR-P de genç erişkinler için uygulanmadığı için, tedavi-deki basan oram yüksek olmasa da zaman ve ekonomi açısından, ayrıca uzun süreli oral tedavilerde ortaya çıkabilecek kullanım zorluğu, yan etkiler, direnç gibi istenmeyen özelliklerin ortadan kaldırılması ya da azaltılması yönünden intraprostatik rifampisin uygulanabilir kanısındayız.

Intraprostatic rifampicin injection therapy of chronic bacterial prostatitis

We Treated 17 patients who had chronic bacterial prostatitis refractory to a number of medications including trimethoprim-sulfamethoxazole, gentamicin, tobramycin, netilmicin, tetracyclin, erythromycin and rifampicin, with intraprostatic rifampicin (500 mg) weekly for two to three weeks. In each case diagnosis was obtained via the method of Mears and Stamey. Of the cases 10 yielded E.coli and 7 yielded Staphylococcus aureus and all were susceptible to rifampicin. Administration of the drug was transrectal with digital control and injection was done in the right and left lobes separately. After one week of the second injection microscopic examination and culture of prostatic fluid and physical examination of the 7 patients showed cure of the original infection. 3 of the patients were cured after one week of the third injection applied to each of the remaining 10 patients. 7 patients failed to respond. Infection was diagnosed in one case three months later, in another case 6 months later and in 2 cases 18 months later. Eventually 6 cases were followed for 24-36 months without reinfection. The microbiological cure indexes of 53 %, 47 % and 35 % after 3, 6 and 18 months, respectively, were compared with that obtained by oral antimicrobials.

[*Turk J Med Res 1992,10 (2).96-99*]

Key Words: Prostatitis, Rifampicin, Local injection.

KAYNAKLAR

1. Drach GW. Problems in diagnosis of bacterial prostatitis gram-negative, gram-positive and mixed infections. *J Urol* 1974;111:630-6.
2. Meares EM, Stamey TA. Bactériologie localisation patterns in bacterial prostatitis and metritis. *Invest Urol* 1968; 5:492-518.
3. Krieger JN. Prostatitis syndrome: Patophysiology, Differential diagnosis and treatment. *Sex Transm Dis* 1984; 11:100-12.
4. Meares EM. Prostatitis and related disorders. *Campbell's Urology*, Fifth ed., Philadelphia, WB Saunders Company 1986; 868-87.
5. Winningham DG, STamey TA. Diffusion of sulfonamides from plasma into prostatic fluid. *J Urol* 1970; 104:559-63.
6. Prau A. Prostatitis. *Urrol Clin North Am* 1986; 4:695-713.
7. Uehling DT. Bacterial prostatitis: More about what it isn't-but what is it. *J Urol* 1989; 141:367-8.
8. Schafer AJ, Darras FS. The efficacy of norfloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis refractory to trimethoprim-sulfamethoxazole and/or carbenicillin. *J Urol* 1990, 144:690-3.
9. Cox CE. Ofloxacin in the management of complicated urinary tract infections, including prostatitis. *AJM* 1989; 87(Suppl 6c):6C,61C-68C.
10. Beart L, Matteleur J, deNollin P. Treatment of chronic bacterial prostatitis by local injection of antibiotics into prostate. *Urol* 1983;21:370-5.
11. Beart L, Lenonard A. Chronic bacterial prostatitis: 10 years of experience with local antibiotics. *J Urol* 1988; 140:755-7.
12. Giamerellou H, Kosmidis J, Leonidas M. A study of the effectiveness of rifampin in chronic prostatitis caused mainly by staphylococcus aureus. *J Urol* 1982; 128:321-4.
13. Fair WA, Cordonnier JJ. The pH of prostatic fluid: a reappraisal and therapeutic implications. *J Urol* 1978; 120:695-8.
14. Jimenez-Cruz JF, Tormo F, Gomez JG. Treatment of chronic prostatitis: Intraprostatic antibiotic injections under echography control. *J Urol* 1988; 139:967-70.
15. Berger RE, Krieger JN, Kessler D, Ireton RC, Close C, Holmes KK, Roberts PL. Case control study of men with suspected chronic idiopathic prostatitis. *J Urol* 1989; 141:328-31.
16. Jimenez-Cruz JF, Ferer M, Almagro AA, De Rafael L, Navio-Nino S, Mochales MB. *Eur Urol* 1984; 10:311-4.
17. Doble A, Thomas BJ, Walker MM, Harris JRW, Wilherow RO"N, Taylor-Robinson D. The role of chlamydia trachomatis in chronic abacterial prostatitis: A study using ultrasound guided biopsy. *J Urol* 1989; 141:332-3.