

İNTRAVEZİKAL (BCG) İMMÜNÖTERAPİ UYGULAMALARI ÖNCESİ BAKTERİÜRİ SIKLIĞI

THE INCIDENCE OF BACTERIURIA BEFORE INTRAVESICAL IMMUNOTHERAPY APPLICATIONS

EKMEKÇİOĞLU O., TATLIŞEN A., DEMİRCİ D., KEKLİK E.
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, KAYSERİ

ÖZET

İntravezikal Bacille Calmette-Guerin (BCG) uygulamaları öncesi üriner enfeksiyon varlığı yada şüphesi tedavi ertelenmesine, gereksiz kültür tetkikleri maliyet artışına neden olmaktadır. BCG instilasyonlarından önce hangi durumlarda kültür alınması gerekebileceğini belirlemeyi amaçladık.

95 olguya uygulanan intravezikal BCG uygulamaları öncesi bakteriüri, piyüri ve sistizm yakınması sıklığı belirlendi. İdrar tetkik sonucu normal ve idrar kültürü alınan, tetkik sonucu anormal olup kültür alınan uygulamalar kıyaslandı. Yani sıra uygulama sırasında sistizm yakınması olan ve olmayan olgularda idrar tetkiki ve kültürü sonuçları kıyaslandı.

Hem idrar kültürü hem de tetkiki 647 instilasyonun 274'ünden önce yapılmıştı. 107 uygulama öncesi idrar tetkiki normaldi ve 3 kültürde bakteri üredi (%2.8), 167 uygulama öncesi idrar tetkiki anormaldi ve 13 kültürde bakteri üredi (%7.8) ($p>0.05$). Uygulama öncesi sistizm yakınması yokluğunda 182 kültürün 9'unda üreme vardı (%4.9), sistizm yakınması olduğunda 91 kültürün 7'sinde üreme vardı (%8.3) ($p>0.05$). İdrar tetkiki normal olup sistizm yakınması olmadığında bakteriüri sıklığı %2.3, idrar tetkiki anormal ve sistizm yakınması olduğunda bakteriüri sıklığı %8.6 idi ($p=0.07$).

Bakteriüri sıklığı fazla olmamakla beraber uygulama öncesi sistizm varlığıyla birlikte idrar tetkikinin anormalliği bakteriüri olasılığının arttığını göstermektedir. Sadece piyüri varlığı bakteriüri göstergesi değildir ve bu olgularda intravezikal instilasyonları geciktirmeye gerek olmadığı kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: BCG, sistit, intravezikal immünöterapi

ABSTRACT

Before intravesical Bacille Calmette-Guerin (BCG) instillations, the presence or suspicion of urinary tract infections (UTI) necessitates postponing the therapy and unnecessarily obtained urine cultures result in higher costs. We tried to examine which parameters should necessitate obtaining urine cultures.

The presence of cystitis, leucocyturia and bacteriuria were determined in 95 patients before intravesical BCG instillations. The results of urine cultures were compared between the instillations which were with normal or abnormal urine analyses. The urine analysis and culture results were also compared in the presence or absence of cystitis complaints.

Prior to 647 instillations, both urine cultures and urine analyses have been obtained in 274 occasions. The urine analyses were normal before 107 instillations and abnormal before 167 instillations with three (2.8%) and 13 (7.8%) positive urine cultures ($p>0.05$), respectively. Seven (8.3%) of 91 cultures and nine (4.9%) of 182 cultures were positive ($p>0.05$) if there were cystitis complaints or not, respectively. The incidences of bacteriuria were 2.3% and 8.6% with normal urine analysis and without any complaints and with abnormal urine analysis and complaints ($p=0.07$), respectively.

Although the incidence of bacteriuria is not so high, the presence of both cystitis and leucocyturia might show the increased possibility of bacteriuria. The presence of only leucocyturia is not the indicator of bacteriuria and there seems no need to postpone intravesical instillations in these patients.

Key Words: BCG, cystitis, intravesical immunotherapy

GİRİŞ

İntravezikal BCG uygulaması değişici epitel hücreli yüzeyel mesane tümörlerinin nüksünün önlenmesinde ya da tedavisinde sık kullanılan yöntemlerden birisidir. İntravezikal kemoterapötik ajanlarla karşılaştırıldığında BCG uygulamasının lokal ve sistemik yan etkilere daha yüksek

oranda yol açtığı bilinmektedir¹. Aktif üriner enfeksiyon varlığında BCG uygulanmasının ciddi komplikasyonlara yol açabileceği bildirilmiştir¹. İlk uygulama genellikle ameliyattan 1-4 hafta sonra başlamaktadır. Bu hastalarda daha önceki kateterizasyonlar, yıkamalar veya ameliyat sonucu bakteriüri olabilmektedir. Yani sıra piyüri

ameliyat sonrası bu dönemde sık görülmektedir. Birinci uygulamadan sonraki uygulamalarda da BCG'nin oluşturduğu lokal yanıtı sekonder piyüri görülebilmektedir. Her piyüri aktif enfeksiyon yada bakteriüri sonucu değildir. Piyüri görülen hastada alınan idrar kültürü hem tedavi maliyetini artırmakta hem de tedavi aralığını uzatmaktadır. Bu olgularda uygulama sonrası iritatif yakınmalar sıkça görülmektedir. Ancak genellikle ilk bir iki günde kesilmesine rağmen bazılarında diğer uygulama öncesine kadar hafif de olsa sürmektedir². Bir çok olguda uygulama öncesi iritatif yakınmayla birlikte piyüri mevcut olup az bir kısmında bakteriüri bulunmaktadır. Bakteriürinin mi yoksa BCG uygulamasının mı iritatif yakınmaların nedeni olabileceği bilinmediğinden kültür alınması ve sonuca göre tedavi edilmesi zorunludur. Yakınması olmayıp bakteriürisi olanlarda antibakteriyel tedavi vermenin gerekliliği BCG uygulanan olgularda araştırılmış bir konu değildir.

Olgularımızda BCG uygulaması öncesi bakteriüri, iritatif yakınma ve piyüri sıklığını geriye dönük olarak araştırdık. Kültür tetkikininin hangi hastalarda gerekebileceğini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde 95 olguya uygulanan ve kayıtları yeterli olan intravezikal BCG uygulamalarının sonuçları bakteriüri, piyüri ve sistizm yakınmaları açısından geriye dönük olarak değerlendirildi. Bütün olguların her uygulama sırasındaki üriner yakınmaları sorgulanmış ve her uygulama öncesi idrar tetkiki alınmıştı. Uygulamaların 274'ünde önceden idrar kültür tetkiki vardı. İdrar tetkikleri hastane laboratuvarında idrarlar 3 dakika süreyle 3000devir/dk santrifüj edildikten sonra 400 büyütmeyle mikroskop altında incelenmişti. Sahada 10'un altında lökosit varlığı normal, 10 ve üzerinde veya kümeler halinde lökosit varlığında anormal olarak kabul edildi.

İdrar tetkik sonucu normal olup idrar kültürü alınan ve idrar tetkik sonucu anormal olup idrar kültürü alınan uygulamaların sonuçları değerlendirildi. Yanı sıra uygulama sırasında sistizm yakınması olan ve olmayan olgularda idrar tetkiki ve idrar kültürü sonuçları kıyaslandı.

İstatistiksel değerlendirme için Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Olasılığın %5'in altında olduğu durumlar anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Doksan beş olguya 647 intravezikal BCG uygulaması (ort 6.8±4.8) yapılmıştı. Hepsinin uygulama öncesi idrar tetkiki mevcuttu. 274 uygulama öncesi kültür tetkiki yapılmıştı. Uygulamaların 445'inde idrar tetkik sonucu normaldi.

İdrar tetkikinin normal olduğu uygulamaların 107'sinde önceden idrar kültür tetkiki yapılmıştı ve üçünde üreme olmuştu (%2.8). Bu uygulamaların 22'sinde sistizm yakınması ve sadece birinde (%4.5) üreme vardı. Kalan 85 uygulama sırasında sistizm yakınması yoktu ve iki kültürde (%2.3) üreme olmuştu (p=0.39) (Tablo 1).

	Bakteriüri				Toplam	
Sistizm	Yok		Var			
	n	%	n	%	n	%
Yok	83	97.7	2	2.3	85	79.4
Var	21	95.5	1	4.5	22	20.6
Toplam	104	97.2	3	2.8	107	100

Tablo 1. İdrar tetkiki normal olup idrar kültür tetkiki yapılmış olan 107 uygulama sırasındaki sistizm yakınması ve bakteriüri sıklığı

İdrar tetkik sonucunun anormal olduğu 202 uygulamanın 167'sinde önceden idrar kültür tetkiki yapılmış ve 13'ünde (%7.8) üreme olmuştu. Bu uygulamaların 70'inde sistizm yakınması vardı ve altısında (%8.6) bakteriüri saptandı. Sistizm yakınması olmadan kültür tetkiki yapılan 97 uygulamanın yedisinde (%7.2) bakteriüri vardı ($\chi^2=0.0009$, $p>0.05$) (Tablo 2).

	Bakteriüri				Toplam	
Sistizm	Yok		Var			
	n	%	n	%	n	%
Yok	90	92.8	7	7.2	97	58.1
Var	64	91.4	6	8.6	70	41.9
Toplam	154	92.2	13	7.8	167	100

Tablo 2. İdrar tetkiki anormal olup idrar kültür tetkiki yapılmış olan 167 uygulama sırasındaki sistizm yakınması ve bakteriüri sıklığı

Sistizm yakınmasının olmadığı 182 uygulama öncesi alınan kültürlerin dokuzunda (%4.9) ve sistizm yakınmasının olduğu 92 uygulama öncesi 7'sinde (%7.6) bakteriüri saptandı ($\chi^2=0.4$, $p>0.05$).

İdrar tetkikinin normal olduğu 107 uygulama öncesi 3 (%2.8), anormal olduğu 167 uygulama

ma öncesi 13 defa (%7.8) idrar kültüründe üreme oldu ($\chi^2=2.1$, $p>0.05$).

İdrar kültüründe üreme olan olguların özellikleri Tablo 3'te gösterildi. Olguların 12'sindeki intrakaviter uygulamaların 16'sından önce idrar kültüründe üreme vardı. Bir olguda üç uygulama öncesi, 2 olguda 2 uygulama öncesi ve 9 olguda bir uygulama öncesi üreme vardı. Olguların altısında ilk uygulama öncesi üreme olmuştu. Üreyen mikroorganizmaların dördü gram pozitif, 12'si gram negatifti. Yedi uygulama öncesi *P. aeruginosa* (4 olgu), üç uygulama öncesi *E. coli* (2 olgu), iki uygulama öncesi *K. pneumoniae* (2 olgu), iki uygulama öncesi *E. fecalis* (2 olgu) bir uygulama öncesi *S. aureus* (1 olgu) ve bir uygulama öncesi α hemolitik streptokok (1 olgu) üremişti.

TARTIŞMA

Bakteriüri, kontaminasyon sonucu değilse kolonizasyon veya enfeksiyona bağlı olabilir. Üriner sistemdeki kolonizasyon mikroorganizmaların epitelyal veya subepitelyal dokulara invazyon yapmaksızın idrarda çoğalması şeklinde tanımlanmaktadır. Kolonizasyon ve enfeksiyon bir şekilde birbirinden ayırt edilebilir; 1) doku invazyonunu düşündüren belirti ve bulguların varlığı, 2) piyüri varlığı, 3) enfekte eden mikroorganizmaya karşı serolojik yanıt (sistit için çok geçerli olmayabilir). Kolonizasyon yada enfeksiyon

ayırt etmede elimizdeki en önemli gösterge idrarda lökosit sayımıdır³.

İntravezikal BCG uygulaması yapılmış yada kısa süre önce transüretral cerrahi girişim geçirmiş olgularda piyüri saptanması olağan bir durumdur. Bu durumun gerçek bir enfeksiyona, dokuyu infiltre etmiş bakterilere veya cerrahiye yada immün yanıtla bağlı olup olmadığını ayırt etmek zordur. Yanı sıra olgularda uygulama öncesi iritatif yakınma sıklığı fazla olabilmektedir. Bunun nedenleri de aynı şekilde önceki cerrahi girişim, BCG uygulaması veya enfeksiyona bağlı olabilir. Enfeksiyonu ayırt etmek için kültür alınması zorunluluğu doğmaktadır. Kültür alındıktan sonra genelde üreme olmamaktadır ancak üreme olmayan hastaların bile iki kez daha fazla hastaneye gelmesine sebep olması işgücü ve ekonomik kayıplara neden olabilmektedir. Hastaların bir çok kez hastaneye gelmesi tedaviye uyumlarını zorlaştırabilmekte ve tedavi süresini uzatabilmektedir. Olgularımızda 274 uygulama öncesi kültür alınmış ve 16'sında üreme olmuştur (% 5.8). Bunların da 6'sı ilk uygulama öncesi gözlenmiştir. Bu üremeler daha önceki ameliyat ve onun öncesi yada sonrası kateterizasyon yada enstrümantasyonlara bağlı olabilir. Diğer üremeler ise uygulamalar sırasındaki kateterizasyonlara bağlı olabilir. Diğer yandan bir erkek olgumuzda birinci, ikinci ve üçüncü uygulama öncesi, piyüri mevcut olup kültürlerde *P. aeruginosa* üremiş ve hiç sistizm yakınması olmamıştır. Bu olguda

No	İsim	İdrar tetkik sonucu	Sistizm	Mikroorganizma	Üreme zamanı	Ameliyat öncesi bakteriüri
1.	K.A.	Anormal	Var	<i>K. pneumoniae</i> 10^5	2. uygulama öncesi	Var
2.	O.A.	Normal	Var	<i>P. aeruginosa</i> 10^5	2. uygulama öncesi	Var
	O.A.	Anormal	Var	<i>P. aeruginosa</i> 10^4	4. uygulama öncesi	
3.	A.E.	Anormal	Var	α hem. streptokok $10^3 >$	1. uygulama öncesi	Yok
4.	K.P.	Anormal	Yok	<i>E. fecalis</i> $10^5 >$	3. uygulama öncesi	Yok
5.	Ş.Ç.*	Normal	Yok	<i>E. coli</i> 3×10^3	1. uygulama öncesi	Yok
6.	Ş.Ö.	Anormal	Var	<i>E. coli</i> $10^5 >$	3. uygulama öncesi	Yok
	Ş.Ö.	Anormal	Yok	<i>E. coli</i> $10^5 >$	5. uygulama öncesi	
7.	N.S.	Anormal	Yok	<i>S. aureus</i> 3×10^3	2. uygulama öncesi	Yok
8.	A.G.	Anormal	Var	<i>P. aeruginosa</i> 5×10^3	1. uygulama öncesi	Yok
9.	H.Y.*	Anormal	Yok	<i>P. aeruginosa</i> 10^4	1. uygulama öncesi	Yok
	H.Y.	Anormal	Yok	<i>P. aeruginosa</i> 10^4	2. uygulama öncesi	
	H.Y.	Anormal	Yok	<i>P. aeruginosa</i> 10^4	3. uygulama öncesi	
10.	H.A.N.	Anormal	Var	<i>E. fecalis</i> $10^5 >$	1. uygulama öncesi	Var
11.	M.Y.	Normal	Yok	<i>K. pneumoniae</i> 10^4	2. uygulama öncesi	Var
12.	R.Ü.	Anormal	Yok	<i>P. aeruginosa</i> 10^4	1. uygulama öncesi	Yok

Tablo 3. Bakteriüri saptanan olguların özellikleri (*Bu olgular ameliyat sonrası uzun süre kateterli kalmıştı.)

mikroorganizma prostatta yerleşmiş veya mesane biyofilm yapmış olabilir. Bu olguya enfeksiyonun tedavisi sonrası mı yoksa tedavisiz mi BCG uygulanması gerektiği tartışmaya açıktır.

İdrar tetkiki normal ve sistizm bulunmadığında kültürde üreme 85 uygulamanın ikisinde gözlenmiştir. Bunlardan birisi 3X10³ cfu/ml *E. coli*'dir ve kontaminasyon olma ihtimali yüksektir. Diğer 104cfu/ml *K. pneumoniae* olup bu olguda ameliyat öncesi de aynı mikroorganizma izole edilmiştir. Bu olgularda idrar kültürü alma-ya gerek yoktur.

İdrar tetkiki anormal olup sistizm yakınmasının olmadığı 97 uygulama öncesi 7 kez üreme olmuştur (%7.6). Bu durumda kontaminasyon veya asemptomatik bakteriüri söz konusu olabilir. Ayırt etmek için ikinci bir kültürün alınması gerekir ancak bu da hastaların hastane ziyareti sayısını artırmaktadır. Bizce asemptomatik bakteriüri BCG uygulamasının yan etki riskini pek artırmayacaktır ve sistizm yakınması olmayan ancak piyürisi olanlarda idrar kültürü alınması zorunlu görünmemektedir. Sistizm yakınmasının olmaması bakterilerin dokuyu invaze etmiş olsa bile invazyonun yoğun olmadığını düşündürmektedir.

İdrar tetkiki normal fakat sistizm yakınmasının olduğu 22 uygulama öncesi bir kez üreme gözlenmiş olup bu olguda da ameliyat öncesi aynı tür mikroorganizma izole edilmiştir. Bu tip olgularda ameliyat öncesi yada diğer instilasyonlardan önce herhangi bir üreme varsa idrar kültürünün alınması faydalı olabilir. Diğer olgulardan kültür almaya gerek yoktur ve iritatif yakınmaların durumuna göre tedavi ertelemek yeterli olabilir.

En riskli grup hem sistizm yakınmalarının hem de piyürinin olduğu grup olup bunlarda 70 uygulamanın 6'sından önce (%8.6) bakteriüri saptanmıştır ve bu olgularda uygulama öncesi kültür alınması ve üreme varsa tedavi verilmesi zorunlu görünmektedir. Diğer yandan sistizm yakınması çoksa zaten uygulanmanın ertelenmesi gerekmektedir. Bu olgularda idrar kültürü alınmaksızın daha sonraki kontrolde idrar tetkikinde halen piyüri sürüyorsa kültür alınması faydalı olabilir.

Konuyla dolaylı ilgili görünen bir durum bu olgulara intravezikal BCG verildikten sonra gelişen akut sistizm yakınması varlığında, antibiyotik verilmesi düşünülüyorsa sık kullanılan bir çok antibiyotığın, özellikle kinolonların verilmesi sakıncalı olabilir. Çünkü oral verilen kinolonların çoğunluğu idrardaki atenüe mikrobakterileri öldürmesi gerekenden çok yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir ve bu yoğunluk en az 24 saat sürmektedir. Bu nedenle antibiyotiklerin instilasyondan iki gün önce kesilmesi, kullanılmaları gerekiyorsa iki gün sonra başlanması daha uygundur^{4,5}.

Tek bir kateterizasyonun bile bakteriüriye neden olma riski vardır ve bu olgular sık sık üretral kateterizasyona ve enstrümentasyona maruz kalmaktadır. İntravezikal BCG uygulaması sırasında olası sistemik ve lokal komplikasyonları önlemek için kateterizasyon travmatize edici olmamalı ve steril tekniğe fazlasıyla dikkat edilmelidir^{6,7}. Böylece gereksiz kültür tetkikinden kaçınılmış, tedavi süresi uzatılmamış ve ciddi sistemik komplikasyon olasılığı azaltılmış olur.

Spekülatif bir düşüncemiz belki de asemptomatik piyüri bakteriürinin BCG tedavisinin etkinliğini artırabileceğidir. Bu olgularda bakteriyel invazyon doku hasarına bu da fibronektin açığa çıkmasına neden olacaktır. Fibronektin varlığı BCG'nin tutunmasını artıracığından lokal immün yanıtın daha belirginleşmesi söz konusu olabilir⁸.

Sonuç olarak, intravezikal BCG uygulanan hastalardaki sistizm ve/veya piyüri varlığı bakteriyel sistit için güçlü belirteçler değildir. Asemptomatik olgularda piyüri olsa da kültür alınması çok gerekli görünmemektedir. Semptomatik olgularda, birlikte piyüri varsa kültür tetkiki yapılması gerekli gibi görünmektedir. Bu olgularda uygulamayı geciktirmek gerekiyorsa kültür tetkikin ertelenmesi de bir yöntem olabilir. Uygulama periyodunda alınan antibiyotiklerin de göz önünde bulundurulması BCG'nin etkinliği açısından düşünülmesi gereken bir husus gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Lamm DL: Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. Review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complications. In Debruyne FMJ, Deis L, Van der Meijden

ADPM (eds), BCG in superficial bladder cancer. EORTC Genito-Urinary Group Monograph 6. Alan R Liss Inc, New York, pp 333-355, 1989.

Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B, Chopin DK: BCG intravesical instillations: Recommendations for side-effects management. Eur Urol 37 (Suppl 1): 33-36, 2000.

Stamm WE: Measurement of pyuria and its relation with bacteriuria. Am J Med 75 (suppl): 53-57, 1983.

Durek C, Rüsch-Gerdes S, Jocham D, Böhle A: Interference of modern antibacterials with Bacillus Calmette-Guerin viability. J Urol 162: 1959-1962, 1999.

Guibert J, Kitzis MD, Acar JF: Antibacterial activity of ofloxacin in urine for 4 days after a

single oral dose of 400mg. Pathol Biol (Paris) 46: 656-660, 1998.

6- **Rawls WH, Lamm DL, Lowe BA, et. al:** Fatal sepsis following intravesical Bacillus Calmette-Guerin administration for bladder cancer. J Urol 144: 1328-1330, 1990.

7- **Steg A, Leleu C, Debre B, Boccon-Gibot L, Sicaud D:** Systemic Bacillus Calmette-Guerin infection, 'BCGitis' in patients treated by intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. Prog Clin Biol Res 310: 325-334, 1989.

8- **Kavoussi LR, Brown EJ, Ritchkey JK, Ratliff TL:** Fibronectin-mediated Calmette-Guerin Bacillus Attachment to murine bladder mucosa. Requirement of the expression of an antitumor response. J Clin Invest 85: 62-67, 1990.