

## THE EFFICACY OF NORFLOXACIN IN THE TREATMENT OF BACTERIAL PROSTATITIS

YALÇIN, O., BAYDİNC, C., YENİ, E., YILMAZ, M., BİLGİÇ, İ.

### ÖZET

Daha önce değişik ilaçlarla tedavi olmalarına rağmen iyileşemeyen değişik yaş gruplarındaki kronik prostatitli 15 erkek hastayı; 30 gün süreyle oral yolla 2x400 mg/gün dozda norfloxacin ile tedavi ettik. Tedavi öncesi alınan kültürlerin hepsi norfloxacin'e duyarlı idi ve tedavi süresince alınan kontrol kültürlerde üreme olmadı. Bir hastada tedavi tamamlandıktan sonra alınan prostat sekresyonu kültüründe üreme oldu ise de bu da bir aylık ilave tedavi ile düzeldi. En az altı ay takip edilen 14 hastanın 9 (%64) unda tedavi sağlamıştı ki bunlardan 6 tanesinde bir yıl daha prostat sekresyon kültürleri ile idrar kültürleri temiz kaldı. 3 hastada tedavi sonrası yaklaşık birbuçuk ve iki yıl sonra başka bir patojen mikroorganizmanın sebep olduğu üriner sistem enfeksiyonu görüldü. Tedavisi tamamlanan 5 hastada 2 ay içinde nüks gözlemlendi. Bunlardan patojen norfloxacin'e duyarlı kalmasına rağmen eradike edilemedi. Prostat taşı bulunan 5 olgudan 3'ü ve pseudomonas prostatiti olan iki hastanın dışında E.Coli'li 13 hastanın 9'unda tedavi sağlandı. Hiçbir hastada önemli yan etki görülmedi.

Sonuçta, norfloxacin'in tedaviye dirençli kronik bakteriyel prostatitlerde etkili ve yan etkiler yönünden güvenli olduğu kanısına varıldı.

### SUMMARY

We treated 15 men who had chronic bacterial prostatitis refractory to other drugs with 400 mg. norfloxacin twice daily for 28 days. All pathogens were susceptible to norfloxacin and absent in prostatic fluid cultures during the treatment. Of the 14 patients followed for at least 6 months 9 (64%) were cured of the original infection, including 6 who have remained uninfected and have negative prostatic secretion and urine cultures for at least 2 years after post-therapy negative prostatic fluid cultures. Bacterial prostatitis with the original pathogen recurred in 5 patients within 2 months of completing therapy. The bacteria remained susceptible to norfolaxacin but could not be eradicated. Cures were achieved in 9 of 12 patients with Escherichia coli, none of 2 with pseudomonas prostatitis and 3 of 5 with prostatic calculi. No patient experienced significant adverse effects. The data suggest that norfolaxacin is effective and safe for the treatment of refractory chronic bacterial prostatitis.

**ANAHTAR KELİMELER:** Prostatit, norfloxacin.

**KEY WORDS:** Prostatitis, norfloxacin.

### GİRİŞ

Kronik bakteriyel prostatit, erkeklerin en sık görülen rekürrent üriner sistem enfeksiyonu sebebidir (1-2). Etken patojen çoğunlukla Escherichia

coli ve diğer gram negatif basiller ile nadiren de enterokoklardır. Prostat masajı ile alınan sekrette etken patojen üretebilir ancak antibiyograma uygun olarak yapılacak antibiyotik tedavisi her za-

man sonuç vermeyebilir. Bunun nedeni birçok antibiyotikğin prostat dokusuna iyi penetre olamaması ve *in vivo* şartlarda etkin olamamasıdır (2-3-4).

Fluoroquinolone'ler aerobik gram negatiflerle gram pozitif bakterilere etkili olup geniş bir spektruma sahiptirler (5-6). Proteinlere bağlanırlıklarının düşük, moleküler yapılarının küçük olması, yüksek lipid çözünürlükleri ve dissosiyasyon sabitleri (pka) ile prostata iyi penetre olabilmektedirler. Aynı zamanda 1.5-3 µg/gr lık prostat dokusu konsantrasyonu ile, serum konsantrasyonundan ve çoğu üropatojenin minimum inhibitör konsantrasyonundan iki misli fazla bir değere sahiptir (7-8).

Yapılan çalışmalar Fluoroquinolone'lardan olan norfloxacin ve ciprofloxacin'in kronik bakteriyel prostatit tedavisinde %60-92 oranında etkili olduğunu göstermiştir (9-10).

Biz de çalışmamızda norfloxacinin kronik bakteriyel prostatit tedavisinde etkili ve güvenli olduğunu, hatta daha önce çeşitli antibiyotiklerle tedavi edilmeye çalışıp sonuç alınamayan olgularda da güvenle kullanılabilirliğini gördük.

## MATERYAL VE METOD

Yaşları 18-48 arasında (ortalama 31) değişen kronik bakteriyel prostatitli 15 olgu çalışma kapsamına alındı. Hepsinde yapılan prostat sekreti kültürleri norfloxacin'e duyarlı yakınmalar ile çeşitli antibiyotik tedavileri almış ancak tam olarak iyileşememiş yada kısa aralıklarla nüksetmiş olgular da vardır. Hasta seçimini yaparken allerji öyküsü olan, quinolonlara karşı duyarlılığı olan, serum kreatinin seviyesi 3mg/dl'den fazla olan, ciddi sistemik bir hastalığı olan ve 100 ml ve üzerinde rezidüsü olanlar ile karışıklığa yol açmamak amacıyla idrar kültürü pozitif olan olgular çalışmaya dahil edilmediler. Prostat sekresyon kültürlerinde üroplasma ve *clamydia* infeksiyonu yoktu.

Her bir hastaya oral yolla 2x400 mg/gün dozda norfloxacin 30 gün süreyle uygulandı. İlave olarak başka bir antibakteriyel ajan verilmedi. Tedaviye başlamadan önce ve tedaviye başladıktan sonra birinci ve altıncı aylarda üretral idrar, orta akım idrarı, prostat masajı ile elde edilen sekresyon ve masajdan sonraki üretral idrar muayeneleri yapıldı. Prostat taşı olan olgularda tanı

rontgen ve ultrasonografi bulguları ile konuldu. Yine tedaviden önce, tedavinin birinci haftasında ve tedaviden sonra, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılarak, kan değerleri ile böbrek ve karaciğer fonksiyonları kontrol edildi.

## BULGULAR

Tedavi süresince tüm idrar ve prostat sekreti kültürlerinde üreme olmadı. Sadece bir hasta da tedaviden sonraki kontrol prostat sekreti kültüründe üreme görüldü, bu da bir aylık ilave bir tedavi ile düzeldi (tablo 1).

Tedaviden sonra en az 6 ay takibi yapılan 15 hastadan 12'sinde (% 80) kür sağlandı. Bunlardan bir yıl süreyle takibi yapılabilen 6'sında, bir yıl boyunca kültürler temiz kaldı. Üç hastada yaklaşık bir yıl sonra başka bir patojenin sebep olduğu üriner sistem enfeksiyonu görüldü. Tedavisi tamamlanan hastalardan 5'inde iki ay içinde nüks gözlemlendi ise de bunlarda patojen mikroorganizma yine norfloxacin'e duyarlı idi ve 30-60 günlük ilave tedavilerle düzelme sağlandı. Prostat taşı olan 1 hastaya TUR-P yapıldıktan sonra enfeksiyon kontrol altına alınabildi. Prostat taşı bulunan diğer olgu ise toplam 90 günlük bir tedavi ile enfeksiyondan kurtarıldı.

Yan etkiler olarak iki olguda minimal bulantı oldu ise de tedaviyi kesecek derecede önemli değildi ve sorun yaratmadı. Kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde dikkati çeken bir değişiklik olmadı.

## TARTIŞMA

15 olgudan 12 (%80) sinin kültürleri 6 ay süreyle temiz kalmıştı. Bu sonucumuz, kronik bakteriyel prostatitlerin fluoroquinolone'larla tedavi edildiği diğer çalışmaların % 59-92'lik başarı ortalamaları ile uyumlu idi (Tablo2) (9-10).

İlk baştaki 30 günlük tedavi süresi tesadüfen seçilmişti. Ancak bu çalışma bize kronik bakteriyel prostatit tedavisi süresinin 1-3 ay ortalama olarak en az 2 ay olması gerektiğini gösterdi. Zira kısa tedavi süreleri sonucunda nüksler daha fazla görülmekte idi.

Kronik bakteriyel prostatitte kür oranı, etken patojenin cinsine, tedavide uygulanan antibakteri-

**Tablo I:** Kronik Bakteriyel Prostatit nedeniyle Norfloxacın tedavisi uyguladığımız 15 hastaya ait veriler ve sonuçlar

No	Yaş	İzole edilen bakteri	Başka patoloji	Bakteriyel duyarlılık			Tedavi sonucu
				Carbenicillin	Trimet-sulfa	Norloxacın	
1	19	E.Coli	yok	duyarlı	duyarlı	duyarlı	iyileşme
2	35	E.Coli	yok	az duyarlı	duyarlı	duyarlı	iyileşme
3	24	E.Coli	yok	duyarlı	duyarlı	duyarlı	iyileşme
4	21	E.Coli	yok	duyarlı	duyarlı	duyarlı	iyileşme
5	45	E.Coli	prost.taşı	duyarlı	duyarlı	duyarlı	iyileşme
6	27	E.Coli	yok	duyarlı	duyarlı	duyarlı	iyileşme
7	18	E.Coli	yok	dirençli	duyarlı	duyarlı	iyileşme
8	32	E.Coli	yok	duyarlı	duyarlı	duyarlı	iyileşme
9	29	E.Coli	yok	duyarlı	dirençli	duyarlı	iyileşme
10	31	E.Coli	yok	dirençli	duyarlı	duyarlı	iyileşme
11	35	E.Coli	yok	duyarlı	dirençli	duyarlı	iyileşme
12	41	E.Coli	yok	az duyarlı	duyarlı	duyarlı	iyileşme
13	33	E.Coli	yok	duyarlı	duyarlı	duyarlı	nüksetti
14	24	P.aerogino	yok	duyarlı	duyarlı	duyarlı	nüksetti
15	48	P.aerogino	prost.taşı	az duyarlı	dirençli	duyarlı	nüksetti

Yel ajanın prostata etkinliğine ve uygulama süresine bağlı olarak değişmektedir. Bizim serimizde etken patojenin E.Coli olduğu 13 olgudan 12'sinde kür sağlandı, etkeni Pseudomonas aeruginosa olan iki olguda kür sağlanmadı. Benzer şekilde Weidner ve arkadaşları ciprofloxacın ile tedavi ettikleri hastalardan etkeni E.Coli olan 11 olgudan 8'inde (%72) başarılı olmuşlar, etkeni Enterobakter aeroginosa olan bir olgu ile, etkeni Pseudomonas aeroginosa yada Streptococcus faecalis olan 4 olguda başarı elde edemediklerini bildir-

mişlerdir (11).

Nüksler olguların 5'inde iki ay içinde oldu. Weidner ve arkadaşları'nın bildirdiklerine göre ciprofloxacın tedavisinden sonra görülen 7 nüksten 6'sı ilk 3 ayda, birisi 15'nci ayda görülmüştür (11). Bu süreler Sabbaj (9) ile Bologna ve arkadaşları tarafından (12) 4 ile 10 hafta olarak bildirilmiştir. Child ise daha uzun süre yapılacak takiplerde kür oranının muhtemelen daha düşük çıkabileceğini belirtmiştir (10).

Nükslerin, antibakteriyel ajanların prostat do-

**Tablo II:** Kronik Bakteriyel Prostatit'de Fluoroquinolonlar'ın etkinlikleri.

Referans	Hasta sayısı	Kullanılan ilaç	Tedavi süresi (gün)	İyileşme	Takip süresi (ay)
Sabbaj ve ark.(9)	25	Norloxacın 2x400 mg/gün	38-42	23(%92)	1
Bologra ve ark.(12)	20	Norfloxacın 2x400 mg/gün	10	17 (%85)	1
Weidner ve ark.(11)	17	Ciprofloxacın 2x500 mg/gün	14	10 (%59)	3-15
Childs (10)	39	Ciprofloxacın 2x500 mg/gün	10-259	29 (%74)	~2.5
Bizim çalışmamız	15	Norfloxacın 2x400 mg/gün	30-90	12 (%80)	6-18

kusu ve sekretine yetersiz penetrasyonu ile bakteriyel rezistans gelişmesi ve prostat taşlarının içindeki bakteri kalıntılarına bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. Norfloxacin prostata iyi penetre olabilmektedir (8). Prostatik sekresyondaki norfloxacin konsantrasyonu rapor edilmemiş olmakla beraber bizim olgularımızda tedavi süresince prostat sekret kültürlerinin temiz kalması norfloxacin seviyesinin bakterilerin çoğalmasını önlemeye yeterli olduğunu gösterdi. Tedavi sırasında ve sonrasında norfloxacin'e duyarlı kaldılar. Child ciprofloxacinele tedavi ettiği 44 kronik bakteriyel prostatitli olgusundan 2 sinde (%5) direnç geliştiğini, her iki olguda da *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken patojen olduğunu ve direncin 15-56'ncı günler arasında geliştiğini belirtti (10). Weidner ve arkadaşları bakteriyel rezistans tanımlamadılar (11). Norfloxacin'e bakteriyel rezistans gelişme olasılığı nadir olup nalidixic asitten 1000 kez daha azdır (13,14). Prostat taşları % 75-100 olasılıkla nükslerin nedeni olabilirler (15). Bazı olgularda taşlar koloniler teşkil ettirmekte ve rekürrent üriner enfeksiyon kaynağı olmaktadır (16). Arakawa ve arkadaşları ile Naber, içinde norfloxacinin de bulunduğu yeni grup quinolonlarla tedavi ettikleri kronik bakteriyel prostatitli olgularından başarılı sonuçlar aldıklarını rapor ettiler (17-18).

Norfloxacin'e bağlı yan etkiler minimaldi. Sadece bir olguda tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek derecede bulantı oldu. Weidner ve arkadaşları, ciprofloxacinele tedavi ettikleri bir olguda tedaviyi kestirecek kadar ciddi baş ağrısı rapor ettiler (11). Norfloxacin genellikle iyi tolere edilir (14). Norfloxacin ve ciprofloxacine bağlı yan etki oranları sırasıyla % 12.4-%13.4 olarak rapor edilmiştir (14-19). Bu oranlar trimetoprim-sulfamethoxazol'a göre belirgin olarak düşüktür (14).

Sonuç olarak tüm bu bulguların ışığında norfloxacin'in kronik bakteriyel prostatit tedavisinde gözönünde bulundurulması gereken etkili ve güvenli bir antibiyotik olduğu görülmektedir.

#### KAYNAKLAR

- 1) Meares, E.M., Jr.: Prostatitis: review of pharmacokinetics and therapy. *Rev infect. Dis.* 4: 475, 1982.
- 2) Meares, E.M., Jr.: Prostatitis: Observations on activity of trimethoprim-sulfamethaxazole in the prostate. *J. Infect. Dis., Suppl.*, 128: 679, 1973.
- 3) Wunningham, D.G., Nemay, N.J. and Stamey, T.A.: Diffusion of antibiotics from plasma in to prostatic fluid. *Nature* 219: 139, 1986
- 4) Fair, W.R., Crane, D.B., Schiller, N. and Heston, W.D.: A reappraisal of treatment in chronic bacterial prostatitis. *J.Urol.*, 121: 437, 1979.
- 5) Schaeffer, A.J.: Multiclinic study of norfloxacin for treatment of urinary tract infections. *Amer. J.Med., suppl.* 6B. 82: 53, 1987.
- 6) Downs, J., Andriole, V.T. and Ryan, J.L.: In vitro activity of M.K-0366 against clinical urinary pathogens including gentamicin resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agent. Chemother.* 21: 670, 1982.
- 7) Hooper, D.C. and Wolfson, J.S.: The fluoroquinolones; pharmacology, clinical uses, and toxicities in human. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 28: 716, 1985.
- 8) Bergeron, M.G. Thabet, M., Roy, R., Lessard, C. and Foucault, P.: Norfloxacin penetration in to human renal and prostatic tissues. *Antimicrob. Agents hemother.*, 28: 348, 1985.
- 9) Sabbaj, J., Hoaglund, V.L. and Cook, T.: Norfloxacin versus cotrimoxazole in the treatment of recurring urinary tract infections in men. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.*, 48: 48, 1986.
- 10) Childs, S.J.: Treatment of chronic bacterial prostatitis with ciprofloxacine. *Infect Surg.* 6: 649, 1987.
- 12) Bologna, N., Vaggi, L., Flammini, D., Carlucci G. and Forchetti, C.M.: Norfloxacin in prostatitis: correlation between HPLC tissue concentrations and clinical results. *Drugs Exp. Clin. Res.* 11: 95, 1985.
- 13) Neu, H.C.: Bacterial resistance to fluoroquinolones. *Rev. Infect. Dis. Suppl.* 1. 10: 557, 1988.
- 14) Wolfson, J.S. and Hooper D.C.: Norfloxacin: a new targeted fluoroquinolone antimicrobial agent. *Ann. Intern. Med.* 108: 238, 1988.
- 15) Peeling, W.B. and Griffiths, G.J.: Imaging of the prostate by ultrasound. *J.Urol.* 132: 217, 1984.
- 16) Meares, G.M. Jr.: Infection stones of prostate gland. Laboratory diagnosis and clinical management. *Urology.* 4: 560, 1974
- 17) Arakawa, S., Kamidono, S., Hirose, T., Kumamoto, Y., et-al.: Re-examination of the criteria

for clinical evaluation on bacterial prostatitis, analysis of the data of the clinical study of temofloxacin. *Hiyokika-kiyo*. 40 (5), 455 - 66 May 1994.

- 18) **Naber, K.G.:** The role of quinolones in the treatment of chronic bacterial prostatitis, *infection* 19 Suppl. 3: S 170-7, 1991.
- 19) **Childs, S.J. and Goldstein, G.J.C.:** Clprofloxacin as treatment for genitourinary tract infection. *J. Urol.* 141: 1, 1989.