

Ürogenital Mikobakteri İnfeksiyonları(*)

Atila TATLIŞEN(**)

ÖZET

Bu başlık altında esas olarak genitoüriner tüberküloz üzerinde durulacak, yazının sonunda intravezikal BCG tedavisinin yan etkileri ve tedavisinden kısaca bahsedilecektir. Kemoterapideki ilerlemelere rağmen yavaş ilerleyen ve tahripkar bir hastalık olan genitoüriner tüberkülozun insidensinde belirgin bir azalma görülmemiştir. Kendini en çok sistist yakınmaları ve hematurisi ile gösteren bu hastalığın tanısında intravenöz piyelografi bulguları yardımcı olmakla birlikte kesin tanısı pozitif idrar veya pü kültürleriyle veya histopatolojik tbc kanıtıyla veya herikisiyle konabilir. Genitoüriner tbc'un esas tedavisi tıbbi tedavidir. Cerrahi tedavi bunun alternatifi olmayıp gerektiğinde yardımcı olarak uygulanır.

İntravezikal BCG tedavisinin yüzeysel mesane tümörlerinin tedavisi ve profilaksisinde birçok kemoterapötik ajandan etkili olduğu kanıtlanmıştır. Intravezikal kemoterapiyle kıyaslandığında BCG instilasyonları daha fazla lokal ve sistemik reaksiyonlara yol açarsa da bunların çoğunda tedavi gerekmez.

Anahtar kelimeler: Genitoüriner tüberküloz, yüzeysel mesane kanseri, intravezikal BCG tedavisi

SUMMARY

Genitourinary Mycobacterium Infections

This paper will primarily cover genitourinary tuberculosis, meanwhile the side effect and management of intravesical BCG treatment will be also discussed briefly at the end of the paper.

Despite advances in chemotherapy the incidence of genitourinary tuberculosis which is a slowly progressive and destructive disease, has not changed considerably. Frequency, dysuria and hematuria are most common presenting features. Although the finding on intravenous pyelography are helpful in diagnosis, a definitive diagnosis can be established by positive urine or pus cultures for pathogenic mycobacteria or histopathological evidence of tuberculosis or both. The primary treatment of genitourinary tuberculosis is medical and surgical treatment is not an alternative. It can be used as an adjuvant therapy in necessary cases.

Intravesical therapy with BCG has proved to be more effective than most chemotherapeutic agents in the treatment and prophylaxis of superficial bladder tumours. Compared to intravesical chemotherapy, instillations with BCG seem to provoke more local and systemic reaction, nevertheless in most cases treatment is not needed.

Key words: Genitourinary tuberculosis, superficial bladder tumours, intravesical BCG treatment

Bu başlık altında esas olarak genitoüriner tüberküloz (GÜ tbc) üzerinde durulacak intravezikal BCG tedavisinin yan etkileri ve tedavisinden de kısaca bahsedilecektir.

İNSİDENS

Dünya Sağlık Örgütü yılda on milyon klinik tüberküloz (tbc) olgusu görüldüğünü ve hastalığın üç milyon kişiyi öldürdüğünü tahmin ediyor. Tüberküloz insidensi ABD ve İngiltere'de yüzde 13'ten bazı gelişmekte olan ülkelerde yüzde 400'e kadar çı-

kabilir (1,2). 1997 yılında Türkiye'de tbc insidensi yüzde 33 olarak bildirilmiştir (3). Ekstrapulmoner tbc oranı % 10-37 arasında olup GÜ tbc genel popülasyondaki tüm ekstrapulmoner tbc olgularının % 20-73'ünü oluşturarak birinci veya bazen ikinci sırada yer almaktadır (4,5,6). Gelişmiş ülkelerde akciğer tbc'lu hastaların sadece %8-10'u böbrek tbc geliştirirken az gelişmiş ülkelerde bu oran %15-20'dir (1). Batı dünyasında akciğer tbc insidensi son yıllarda azalmakla birlikte GÜ tbc insidensi yüksek tbc insidensli bölgelerde doğmuş insanların gelmesi ve HIV pozitif kişilerin sayısının artması yüzünden artık düşme göstermemektedir (7). Bir otopsi çalışmasında erkeklerde %0.6, kadınlarda %0.9 oranında böbrek tbc saptanmıştır (8).

(*) 3. Ulusal Mikobakteri Sempozyumu'nda (22-23 Haziran 2000, Kayseri) sunulmuştur.

(**) Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kayseri

CİNSİYET VE YAŞ

Genitoüriner tbc için Erkek/Kadın oranı 1.5-3 arasında olup en sık 20-50 yaşlar arasında görülür (2,9,10). Yirmibeş yaşın altındaki hastalar 1956'da toplam GÜ tbc hastalarının %40'ı iken 1970-1979 arasında bu oran %12.6'ya düşmüştür (11). Kemoterapi öncesi yıllarda böbrek tbc çocuklarda sık olup 1928-1949 arasında böbrek tbc'ndan ölen hastaların %28.6'sı çocuklardı. Halen pediatrik yaş grubunda çok nadirdir ve tüm tbc olgularının %3'ten azını oluşturur (5,8).

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

En sık görülen etken Mycobacterium tuberculosis'dir. Özellikle az gelişmiş ülkelerde M.bovis'e bağlı olgular ortaya çıkabilir. Genitoüriner tbc hemen daima sekonderdir ve kan yoluyla gelen organizmalarla oluşur. Primer odak sıklıkla akciğerdir. Nadir sepsis olguları dışında GÜ tbc akciğer tbc'ndan ortalama 7-10 yıl sonra ortaya çıkar; bu süre 2-40 yıl arasında değişebilir. Hastalığın patolojik seyri organizmanın virulansına ve hastanın direncine bağlı olarak kazeasyon ve kavitasyon ile fibrozis ile iyileşmenin bir kombinasyonu şeklindedir (1,12,13).

KLİNİK BULGULAR

Genitoüriner tbc'ü düşündürülen klinik bulgular (12):

-Tedaviye cevap vermeyen kronik sistit hali (%60-95). Antibiyotiğe cevap veren fakat sık tekrarlayan sistitlerde de GÜ tbc düşünülmelidir (1).

-Gros veya mikroskopik hematüri

- İdrar sedimentinin incelenmesinde abakteriyel piyüri varlığı

-Ağrısız veya ağrılı büyük sert bir epididim ve kalınlaşmış veya tesbih dizisi gibi ele gelen vaz deferens

-Hemen hemen patogonomik bir bulgu olan kronik akıntılı skrotal sinüs

-Sert veya nodüllü bir prostat ile bir veya her iki seminal vezikülün kalınlaşmış olarak rektal tuşede ele gelmesi.

-Böğür ağrısı %10-64 arasında değişen oranlarda

görülebilir. Genitoüriner tbc'a eşlik eden hipertansiyon oranı %0-23.2 arasında değişebilir. Halsizlik, kilo kaybı ve iştahsızlık şeklindeki klasik triyad hastalığın erken evrelerinde hiç görülmez (9,14,15,16).

TETKİKLER

Tüberkülin testi: Olguların %85-95'inde pozitifdir. Önceden negatif olan bir testin pozitif olması daha değerlidir (9,16).

İdrar tetkiki: Abakteriyel piyüri %24-84 oranında görülür (9,16). Olguların %15-25'inde nonspesifik organizmaların yol açtığı sekonder enfeksiyonlar birlikte bulunabilirler. Mikroskopik hematüri %28-73 oranında görülür. İdrar pH'sı hemen daima asidiktir (1,9,11).

İdrarda tbc basilinin gösterilmesi ve üretilmesi kesin tanı koymada çok önemlidir. Bunun için üç gün üst üste sabah idrarları toplanır. Yirmidört saatlik idrar toplanması gereksizdir.

Ziehl-Neelsen boyama (direkt ARB) olguların %48-60'ında pozitif sonuç verir. Non-patojen, non-tüberküloz mikobakteriler yüzünden yalancı pozitif sonuç verebilir(10,12). Löwenstein-Jensen besi-yerine yapılan ekimlerde %49-90 üreme saptanabilir. Ortalama 3-4 haftada en geç iki ayda sonuç alınabilir. BACTEC TB radyometrik kültür yöntemi ile 1-2 haftada sonuç alınabilir ve duyarlılığı klasik yöntemlerden daha yüksektir. Gen prob amplifiye M. tuberculosis direkt testi (MDT) dört saatte "var" veya "yok" şeklinde sonuç vermektedir. Duyarlılık ve özgüllüğü %100'e yakındır (6,17).

RADYOGRAFİ

Böbrek tbc'lu hastaların %30-80'sinde hikaye veya röntgenle önceki akciğer tbc tespit edilebilir (9,10,15).

Direkt karın grafisinde böbrek gölgesinde büyüme ve genitoüriner organlarla ilgili kalsifikasyonlar (%20-60) görülebilir (1).

İntravenöz piyelografi ile olguların %58-95'inde anormal bulgular saptanabilir; ülsere kalikslerde güve yeniği görünümü; kaliks boyunlarında daralma, tıkanma ve bazen kalikslerin hiç görünmemesi (otampüte kaliks); ureter darlığına bağlı kalikslerde ge-

nişleme (hidronefroz); tek veya çok sayıda üreter darlıkları ve üreterde buna bağlı genişleme, fibrosizle kılalma ve düzleşme; tek veya çok sayıda izole veya kaliksiyel sistemle bağlantısı olan kavernler (apse kaviteleri); üreterin tamamen tıkanmasına bağlı böbrek harabiyeti ve hiç süzme görülmemesi (otonefrektomi); ileri dönemlerde kontrakte, küçük ve düzensiz mesane. Üst ve alt üriner sistemde birçok anormalliğin eş zamanlı olarak ortaya çıkması böbrek tbc için çok değerli bir radyolojik bulgudur (6,10,12,15).

Patojenik mikobakteriler için pozitif idrar veya pü kültürleriyle veya histopatolojik tbc kanıtıyla veya her ikisiyle belirlenmiş hastalar "kesin tbc" tanısı almış sayılır. Mikobakteriler için pozitif idrar kültürü sağlanamazsa ürolojik görüntüleme veya endoskopide aşağıdakilerden üç veya daha fazlasının saptandığı hastalar "olası tbc" tanısı almış sayılabilir; üreter darlıkları, renal kalsifikasyon, renal infundibular darlıklar veya kapalı kaliksler, "golf çukuru" üreter orifisleri, küçük kapasiteli mesane, nodüler veya kalınlaşmış epididim ve psoas soğuk apsisi. Hindistan'dan bir araştırmada hastaların %30'una olası tbc tanısı konabilmiş ve ampirik olarak tedavi edilmiş bu hastaların tümü tedaviye olumlu yanıt vermişlerdir (18).

GENİTOÜRİNER TBC'DA AYIRICI TANI

Kronik nonspesifik üriner infeksiyon, akut veya kronik nonspesifik epididimit, abakteriyel (amikrobik) sistit, interstisyel sistit, çok sayıda küçük böbrek taşları ve nefrokalsinosiz, nekrotizan papillit, medüller sünger böbrek, disemine koksidiyoidomikozis, üriner şistozomiyasiz, invaziv tranzisyonel hücreli kanser (12).

TEDAVİ

Genitoüriner tbc'un esas tedavisi tıbbi tedavidir. Cerrahi tedavi bunun alternatifi olmayıp gerektiğinde yardımcı olarak uygulanır. Genitoüriner tbc tedavisi 1970'lere kadar iki yıl süreyle uygulanırken, sonraki yıllarda kısa süreli tedaviler yaygınlık kazanmıştır. Genitoüriner tbc'un kısa süreli kemoterapiye iyi cevap vermesinin nedenleri: Böbrek tbc'nda akciğer tbc'na göre ortamda daha az basil mevcuttur ve bunlar aralıklı olarak idrardan atılırlar: isoniazid, ri-

fampisin, pirazinamid ve streptomisin idrar yoğunlukları yüksektir; İsoniazid ve rifampisin renal kaviteler içine yüksek yoğunlukta kolayca geçer; bu ilaçların tümü böbrek, üreter, mesane ve prostata yeterli yoğunlukta ulaşırlar. Genitoüriner tbc tedavisinde steroidin yeri sınırlıdır: 1- Akut tbc sistitinde antitüberküloz ilaçlarla birlikte prednizolon 3x20 mgr dozunda dört hafta kullanılabilir. 2-Kemoterapiye cevap vermeyen üreter darlıklarının tedavisinde prednizolon aynı dozda üç hafta verilebilir (1,2,7).

Genitoüriner tbc yavaş ilerleyen tahripkar bir hastalıktır. Doku hasarı tıbbi tedavinin başlamasından sonra gelişen obstrüktif darlıklarla daha da hızlanabilir (6). Böbreğin tbc ile harabiyeti öngörülemez şekilde ortaya çıkabilir ve kemoterapideki ilerlemelere rağmen bazı böbrekler kaçınılmaz olarak yitirilir. GFR < 15 ml/dk, kortikal kalınlığı < 5 mm ve proksimal obstrüktif lezyonları olan hastalarda komplike ameliyatlar yararsızdır (18).

Takip: Hastalar kemoterapileri bittikten sonra 3.,6. ve 12. aylarda görülmelidir. Her kontrolde ardışık üç günlük sabah idrarı ve İVP istenir. Radyografi sonuçları stabil ve idrar sterilse, üreter darlığı ve renal kalsifikasyon yoksa hasta, eski üriner yakınmaları tekrararlarsa gelmek üzere takipten çıkartılabilir (1,14).

CERRAHİ TEDAVİ

İlaç tedavisinden en erken 15 gün sonra, ideal olarak 4-6 hafta sonra yapılmalıdır. Hasta dokunun çıkartılması (nefrektomi, üreterektomi, parsiyel nefrektomi, epididimektomi ± orşiektomi) veya rekonstrüktif cerrahi (üreter darlıkları, ogmentasyon sistoplastisi, üriner diversiyonlar) şeklinde yapılabilir (1).

Gow ve ark. (2) göre nefrektomi endikasyonları; süzmeyen böbrek (kalsifikasyonlu veya kalsifikasyonsuz), hipertansiyon ve pelviüreterik obstrüksiyonla birlikteki tüm böbreği tutan yaygın hastalık, birlikte böbrek kanseri bulunması.

Lattimer ve ark. (19) göre nefrektomi endikasyonları; şiddetli ağrı, ciddi üriner kanama, üriner bakteriyel sepsis, böbrek malignensi şüphesi, kemoterapiye dirençli veya tahammülsüz hastalar. Bu araştırmacılar sadece süzmeyen böbrek nedeniyle nefrektomiye karşı çıkıyor. Böbrek tbc olgularında nefrektomi ora-

nı %60'lara kadar çıkabilmektedir (18).

Parsiyel nefrektomi altı haftalık tedaviye cevap vermeyen ve büyüklüğü giderek artan kalsifiye lokal lezyonlarda endikedir. Kalsifikasyon yoksa parsiyel nefrektomi endikasyonu da yoktur (2).

Üreter darlıkları hastaların %20-40,7 kadarında gelişebilen böbrek kaybını hızlandıran bir komplikasyon olup en fazla ureterovezikal birleşim yerinde görülür (9,10,15). Üreter darlıklarının tedavisi; medikal tedavi (kemoterapi ± steroid), üreter dilatasyonu (dilatasyon balonlarıyla), cerrahi tedavi (üreteroneostomi, Boari flep, psoasa iliştiirme) gibi yöntemlerin basitten zora doğru sırayla uygulanmasıyla gerçekleştirilir (1,7).

Üreter darlıklarının medikal tedavisi: Kemoterapiye başlandığında ureterde obstrüksiyon varsa hasta üç hafta süreyle haftalık 25. dakika İVP'leriyle izlenir. Bu sürenin sonunda bozulma olur veya düzelme olmazsa antitüberküloz ilaçlara günde 3x20 mgr prednisolon eklenir. Aynı şekilde haftalık 25. dakika İVP'leriyle üç hafta daha izlenir. Altı haftanın sonunda bozulma olur veya düzelme olmazsa üreter dilatasyonu uygulanır, bu da başarılı olmazsa cerrahi reimplantasyon yapılır (2).

Ogmentasyon (büyütme) sistoplastisi: Gece gündüz dayanılmaz şekilde sık idrara çıkma ağrı, sıkışma ve hematüriyle birlikteyse kreatinin klerensi 15 ml/dk'nın üzerindeki hastalarda mesane kapasitesini arttırmak için bu ameliyat yapılabilir. Enüresiz, enkontinans ve psikiyatrik bozukluklarda kontrendikedir (1).

Tüberkülozda üriner diversiyon: Kalıcı üriner diversiyonlar için üç endikasyon; psikiyatrik bozukluk

veya zeka geriliği, enüresiz, kemoterapi veya mesane dilatasyonuna cevap vermeyen enkontinansla birlikte dayanılmaz diurnal semptomlar. İleal veya kolonik konduiter tercih edilir (1).

İNTRAKAVİTER BCG TEDAVİSİ

Yüzeyel mesane tümörleri tedavisi ve profilaksisinde BCG ile intravezikal tedavinin birçok kemoterapötik ajandan etkili olduğu kanıtlanmıştır. İntravezikal kemoterapiyle kıyaslandığında BCG instilasyonları daha fazla lokal ve sistemik reaksiyonlara yol açar.

Lokal yan etkiler; bakteriyel sistit (BCG ile ilişkili değil), ilaca bağlı sistit (BCG ile ilişkili), hematüri, mesane kontraktürü, granülatöz prostatit, epididimorşit, üreter obstrüksiyonu ve böbrek apsisi. İlaça bağlı sistit BCG tedavisinin en sık bildirilen lokal yan etkisidir (%30-60).

Sistemik yan etkiler; ateş, grip benzeri semptomlar, kırıklık ve titreme, pnömoni, hepatit, artralji, myalji, döküntü, sitopeni ve sepsis. Tüm sistemik yan etkilerden grip benzeri semptomlarla birlikte düşük dereceli (38.5°C den düşük) ateş en sık görülenidir.

BCG immünoterapisinin kullanılmayacağı durumlar; aktif tbc, konjenital immün yetmezlik sendromları, AIDS, lösemi veya Hodgkin hastalığı, transplant alıcıları, HIV pozitif şahıslar, gebelik, emzirme, inatçı üriner infeksiyon,

Yan etkilerin tedavisi: İntrakaviter BCG ile tedavi edilen hastaların çoğunda (%95) ya çok hafif yan etki görülür veya hiç görülmez. Çoğu durumda tedavi gerekmez. BCG sistiti semptomları genellikle instilasyondan 2-4 saat sonra başlar ve genellikle herhangi bir tedavi olmadan 6-48 saatte düzelir. Hastaların yaklaşık %5'inde orta veya şiddetli lokal veya sistemik

Tablo 1. BCG'ye bağlı komplikasyonlar için tedavi önerileri (20)

Komplikasyonlar	Önerilen tedavi
Ateş < 38.5°C, BCG sistiti, hafif kırıklık	Tedavi gereksiz, semptomlar düzeline kadar BCG kesilir
Ateş > 38.5°C, 12-24 saat süreli	Günde 300 mg isoniazid üç ay süreyle verilir, asemptomatik olduğunda BCG'ye yeniden başlanabilir.
Alerjik reaksiyonlar (artralji, miyalji, döküntü)	İsoniazid 300 mg, sadece faydası riskinden fazlaysa BCG'ye devam edilir
Akut ağır hastalık, lokal veya sistemik pnömoni, hepatit, prostatit, üreter obstrüksiyonu, böbrek apsisi, 39°C'den yüksek inatçı ateş	Altı ay süreyle günde 300 mg isoniazid 600 mg rifampin, 1200 mg etambutol verilir, BCG kesilir.
BCG sepsisi	İsoniazid 300 mg, rifampin 600 mg, etambutol 1200 mg, cycloserine günde 2x500 mg oral, 40 mg iv prednisolon hemen verilir.

yan etkiler görülebilir, bunların tedavisi gerekir (21).

KAYNAKLAR

1. **Gow JG**: Genitourinary tuberculosis."Walsh PC, Ratik AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds): Campbell's Urology" p 807 WB Saunders, Philadelphia (1998)
2. **Gow JG, Barbosa S**: Genitourinary tuberculosis. A study of 1117 cases over a period of 34 years. Brit J Urol 56 : 449 (1984).
3. **Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H**: Türkiye'de tüberküloz kontrolü için kılavuz-tartışma için taslak, s9, T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Ankara (1999).
4. **Weir MR, Thornton GF** : Extrapulmonary tuberculosis : experience of a community hospital and review of the literature. Am J Med 79 : 467 (1985).
5. **Chattopadhyay A, Bhatnagar V, Agarwala S, Mitra DK**: Genitourinary tuberculosis in pediatric surgical practice. J Pediatr Surg 32: 1283 (1997).
6. **Psihramis KE, Donahoe PK**: Primary genitourinary tuberculosis: rapid progression and tissue destruction during treatment. J Urol 135 : 1033 (1986).
7. **Carl P, Stark L**: Indications for surgical management of genitourinary tuberculosis. World J Surg 21 : 505 (1977).
8. **Schubert GE, Haltaufderheide T, Golz R**: Frequency of urogenital tuberculosis in an unselected autopsy series from 1928 to 1949 and 1976 to 1989. Eur Urol 21:216 (1992).
9. **Teklu B, Ostrow JH**: Urinary tuberculosis: a review of 44 cases treated since 1963. J Urol 115 : 507 (1976).
10. **Garcia-Rodriguez JA, Garcia Sanchez JE, Munoz Bellido JL, Mortes Martinez I, Rodriguez Hernandez J, Fernandez Gorostazu J and Urrutia Avisrorr M**: Genitourinary tuberculosis in Spain : review of 81 cases, Clin Infect Dis 18 : 557 (1994).
11. **Ferrie BG, Rundle JSH**: Genitourinary tuberculosis in patients under twenty-five years of age. Urology 25 : 576 (1985).
12. **Tanagho EA**: Specific infections of the genitourinary tract. "Tanagho EA, Mc Aninch JW (eds), Smith's General Urology" pp 245, Prentice Hall Int (1995).
13. **Stoller JK**: Late recurrences of Mycobacterium bovis genitourinary tuberculosis: case report and review of literature. J Urol 134:565 (1985).
14. **Flechner SM, Gow JG**: Role of nephrectomy in the treatment of non-functioning or very poorly functioning unilateral tuberculous kidney. Brit J Urol 123 : 822 (1980).
15. **Tatlışen A, Kenan B, Örskıran G, Gülmez İ, Karacagil M**: Genitoüriner sistem tüberkülozunda kısa süreli tedavi. Mikrobiyol Bült 31:53 (1996).
16. **Haas DW, Des Prez RM**: Mycobacterium tuberculosis. "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases" p 2237, Churchill Livingstone, New York (1995).
17. **Abe C, Hirano K, Wada M, Kazumi Y, Takahashi M, Fukasawa Y, Yoshimura T, Miyagi C, Goto S**: Detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens by polymerase chain reaction and gen-probe amplified Mycobacterium tuberculosis direct test. J Clin Microbiol 31:3270 (1993).
18. **Ramanathan R, Kumar A, Kapoor R, Bhandari M**: Relief of urinary tract obstruction in tuberculosis to improve renal function. Analysis of predictive factors. Brit J Urol 81:199 (1998).
19. **Bloom S, Wechsler H, Lattimer JK**: Results of a long term study of non-functioning tuberculous kidneys. J Urol 104:654 (1970).
20. **Lamm DL, van der Meijden APM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, Soloway MS, Steg A and Debruyne FMJ**: Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol 147:596 (1992).
21. **Van der Meijden APM**: Practical approaches to the prevention and treatment of adverse reactions to BCG. Eur Urol 27 (suppl 1): 23 (1995).