

UDK: 616.62-002-085

TERAPIJSKI ZNAČAJ DUŽINE LEČENJA NEKOMPLIKOVANIH INFEKCIJA DONJEG UROTRAKTA U ODNOSU NA STAROSNU STRUKTURU BOLESNIKA

Spec. dr med. Vesna Laketić

Zavod za zdravstvenu zaštitu studenata, Beograd

U radu je ispitivan značaj dužine antibiotske terapije u lečenju nekomplikovanih infekcija donjeg urinarnog trakta u odnosu na starosnu strukturu bolesnika. Ispitivano je 80 bolesnika sa infekcijom donjeg urotrakta. Bolesnici su podeljeni na dve grupe u odnosu na dužinu terapije i godine starosti. Njih 40 je bilo prosečne starosti 51 godinu dok je njih 40 bilo prosečne starosti 67 godine. Pre i nakon terapije bolesnici su podvrgnuti sledećim ispitivanjima: klinički pregled, urin (opšti nalaz), krvna slika, sedimentacija, urea, kreatinin, urinokultura, EHO urotrakta. Ne postoji statistički značajna razlika u broju bolesnika sa infekcijom donjeg urotrakta nakon 1, 3 i 7 dana terapije antibiotikom. Najčešći uzročnik infekcije donjeg urotrakta je bila Escherichia coli. Ne postoji statistički značajna razlika u broju bolesnika sa infekcijom donjeg urotrakta nakon terapije u odnosu na godine. Efekat antibiotika bio je identičan bez obzira na dužinu lečenja antibiotikom. Takođe, nema razlike u efektima antibiotika bez obzira na starost bolesnika.

Ključne reči: infekcija, donji urotrakt, antibiotik

THERAPEUTIC SIGNIFICANCE OF THE LENGTH OF TREATMENT OF UNCOMPLICATED LOWER UROTRACT INFECTIONS IN RELATION TO THE AGE STRUCTURE OF THE PATIENT

Melanoma has a wide range of histological features that mimic epithelial, hematological, neural and mesenchymal tumors. Immunohistochemistry is the ultimate mechanism for distinguishing and clearly differentiating melanoma from these tumors as well as for differentiating malignant from benign melanocyte lesions. A somewhat more difficult task is the search for a marker that will, in addition to a clear diagnosis, also provide prognostic information regarding survival, relapse and other clinical entities related to the growth and development of these neoplasms. Melanocyte differentiation markers, cell proliferation factors, immunomodulatory markers, signaling molecules are just a part of the research that enables us to perform better immunohistochemical examination. Despite the tendency to find an ideal marker that would be used in the diagnosis, differentiation and prognosis, it is most common to combine several of them in completing the immunohistochemical profile and mosaic of this disease. In a large group of studied markers, S100 still remains the most sensitive indicator of melanocyte lesions, while tyrosinase, HMB45, MART-1, Melan-A, MITF and many others show a satisfactory degree of specificity but with a lack of sensitivity. Ki67 allows us to differentiate benign and malignant melanocyte lesions, but none of the examined markers can be taken as certain in the prognosis of the course of the disease.

Key words: Melanoma, immunohistochemistry, marker

Uvod

Najčešći uzročnik infekcija urinarnog trakta je *Escherichia coli*. U debelom crevu čoveka izolovano je preko 700 sojeva *Escherichia coli* od kojih je svega 10-ak u stanju da izazove upalu mokraćnih puteva. Kod svake osobe normalno se na 3 meseca menja dominantan soj *E. coli* u crevima, pri čemu je dokazano da se sa promenom soja u crevima menja i dominantan soj bakterije na koži perineuma. Do upale bešike može doći samo kada se na perineumu nalazi uropatogena *E. coli*, odakle vrši invaziju urotakta (1).

Escherichia coli ima posebnu vrstu pila (p-fimbrije) kojima se vezuje za sluznicu mokraćnih puteva. U eksperimentima *in vitro* veoma često kod pacijentkinja sa recidivnim UTI postoji značajno povećano vezivanje *E.coli* pilima za urotel (2). Takođe, dokazano je da se *E.coli* razmnožava isključivo na sluznici (debelog creva ili mokraćnih puteva). Pretpostavlja se da kod pacijentkinja sa recidivnim UTI postoji pojačano vezivanje *Escherichie coli* kako za urotel, tako i za sluznicu debelog creva, te se na taj način forsirano održava uropatogena *Escherichia coli* kao dominantan soj tokom više meseci ili godina (3).

U savremenoj kliničkoj praksi postoje mnogobrojne dileme oko dužine antibiotske terapije kod infekcija donjeg urotakta (4). U ranijem periodu je standardan način lečenja bio 7 do 10 dana antibiotske terapije, dok se danas jednodnevna i terapija u trajanju od tri dana kod većine autora smatra ravnopravnim načinom lečenja u odnosu sa sedmodnevnom terapijom (5). Osim toga postoje mnogobrojne dileme vezane za efikasnost antibiotika u starosti kao i permanentni problem rezistencije bakterija na antibiotike (6).

Cilj studije

Cilj je bio da se ispita značaj dužine antibiotske terapije u lečenju nekomplikovanih infekcija donjeg urinarnog trakta. Takođe cilj je bio da se ispita efikasnost antibiotika u lečenju nekomplikovanih infekcija donjeg urinarnog trakta u odnosu na starosnu strukturu bolesnika.

Materijal i metode

Ispitivana je efikasnost antibiotika kod 81 bolesnika obolelih od infekcije donjeg urotakta u Službi Opšte medicine Doma Zdravlja i na Urološkom odeljenju u Prokuplju. Ovim istraživanjem je obuhvaćen period od početka bolesti do 15. dana od početka bolesti. Prosečna starost bolesnika bila je 61 godinu. Bolesnici su podeljeni u tri grupe od po 27 bolesnika u odnosu na dužinu terapije (prva grupa 3 dana i druga grupa 7 dana

terapije). Takođe, bolesnici su podeljeni u dve grupe bolesnika u odnosu na starost. Prosečna starost bila je 51 godina u prvoj grupi koja je brojala 40 ispitanika i 67 godine u drugoj grupi koja je brojala 41 ispitanika.

Dat je savet za adekvatni higijensko-dijetetski režim ishrane, jer resorpcija leka zavisi i od tog parametra.

Za statističku procenu ciljeva istraživanja korišćen je Willcoxon-ov test. Bolesnici su obrađivani na sledeći način: kliničkim pregledom, opštim nalazom urina, analizom krvne slike, sedimentacije, uree, kreatinina, urinokulture srednjeg mlaza urina, EHO-om urotakta. U cilju isključenja komplikovanih infekcija urotakta kod 9 (devet) bolesnika urađen je Rtg urotakta a kod 3 (tri) je urađena intravenska urografija. Nalaz pozitivne urinokulture i klinički i laboratorijski znakovi infekcije donjeg urotakta bili su signifikantni. Ispitivanje je obavljano na početku bolesti i 3-5 dana nakon prestanka terapije.

Korišćeni su različiti antibiotici u zavisnosti od nalaza urinokulture. Terapija je trajala 1-7 dana.

Rezultati

Na Grafikonu 1. su prikazani uzročnici infekcije donjeg urotakta pre terapije antibiotikom u odnosu na godine bolesnika. U grupi od 40 bolesnika sa prosečnom 51-om godinom kod 22 bolesnika infekcija donjeg urotakta uzrokovana je *Escherichiom coli*, kod 5 (pet) *Pseudomonas-om*, kod 5 (pet) *Proteus-om*, kod 2 (dva) *Enterobacter-om* i kod 6 (šest) bolesnika ostalim uzročnicima. Kod grupe od 41 bolesnika sa prosekom 67 godina, kod 32 (trideset i dva) bolesnika infekciju donjeg urotakta uzrokovala je *Escherichia coli*, kod 5 (pet) bolesnika *Pseudomonas*, *Enterobacter* kod 2 (dva), kod jednog *Proteus* i drugi uzročnik.

Na Grafikonu 2. su prikazani uzročnici infekcije donjeg urotakta nakon terapije antibiotikom u odnosu na starosnu strukturu bolesnika. Kod grupe prosečne starosti 41 godinu, od 3 (tri) bolesnika koji su nakon terapije imali infekciju donjeg urotakta, kod jednog je uzročnik infekcije bila *Escherichia coli* dok je u jednom slučaju je to bio *Pseudomonas* i ostali uzročnik.

Kod grupe prosečne starosti 69 godina, od 5 (pet) bolesnika koji su nakon terapije imali infekciju donjeg urotakta, kod tri je uzročnik infekcije bila *Escherichia coli*, kod jednog *Pseudomonas*, dok je kod jednog bolesnika uzročnik *Enterobacter*.

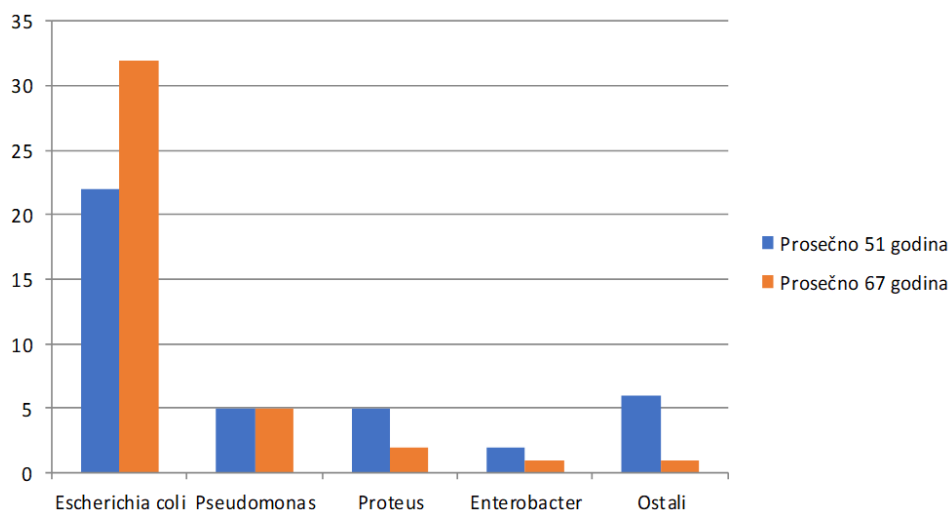
Kliničke simptome infekcije urotakta nakon terapije antibiotikom imali su svi bolesnici sa nalazom u urinu. Na osnovu statističke analize utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u broju bolesnika sa infekcijom donjeg

urotrakta kod grupe sa prosekom godina 51 nakon terapije antibiotikom u odnosu na grupu sa prosečnih 67 godina ($p < 0,001$).

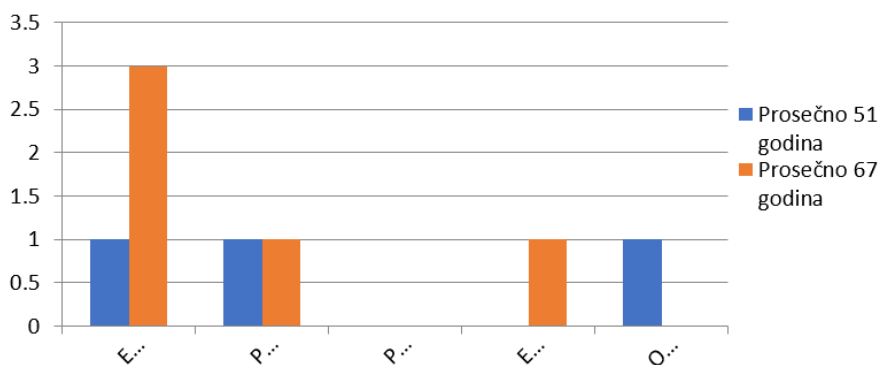
Na Grafikonu 3. prikazani su bolesnici sa infekcijom urina nakon jednog, tri i sedam dana terapije. Nakon jednodnevne terapije antibiotikom broj bolesnika sa urinarnom infekcijom bio je 5 (12,5%). I od tog broja, kod jednog bolesnika broj izolovanih klica se kretao u rasponu do 1000/ml urina, kod dva u rasponu od 1000 do 100000/ml urina, dok je kod dva bolesnika broj izolovanih klica bio preko 100000/ml urina. Nakon terapije antibiotikom, koja je trajala tri dana, broj bolesnika sa infekcijom bio je 5 (12,5%). Od tog broja, kod dva bolesnika broj

izolovanih klica se kretao u rasponu do 1 000/ml urina, kod jednog u rasponu 1000-100000/ml urina, dok je kod dva bolesnika broj izolovanih klica bio preko 100000/ml urina. Nakon sedmodnevne terapije antibiotikom broj bolesnika sa infekcijom je bio 4 (10%). Od tog broja, kod jednog bolesnika broj izolovanih klica kretao se u rasponu do 1000/ml urina i u rasponu od 1000 do 100000/ml urina, dok je kod dva broj izolovanih klica bio preko 100000/ml urina.

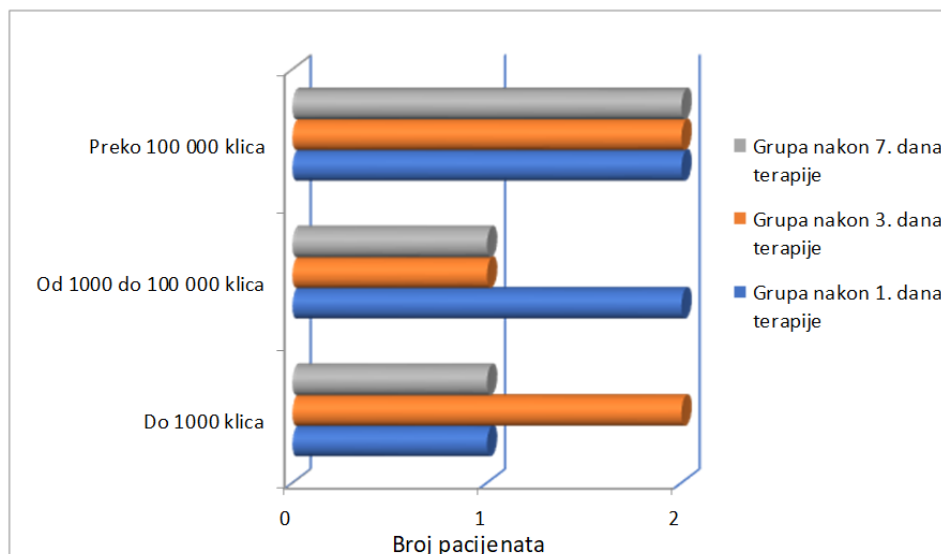
Na osnovu statističke analize utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u broju bolesnika sa infekcijom donjeg urotrakta nakon 1, 3 i 7 dana terapije antibiotikom ($p < 0,001$).



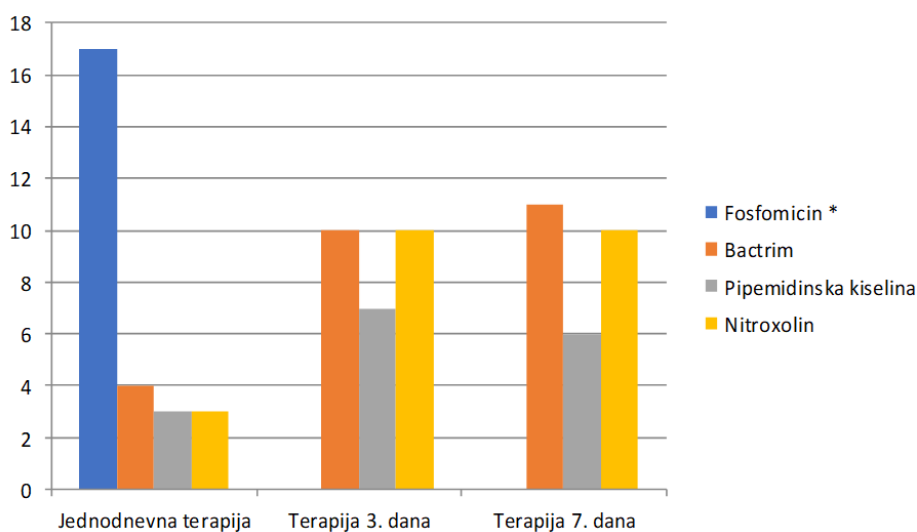
Grafikon 1. Uzročnici urinarne infekcije kod bolesnika pre antibiotske terapije



Grafikon 2. Uzročnici urinarne infekcije kod bolesnika nakon antibiotske terapije



Grafikon 3. Bolesnici sa infekcijom urina nakon jednog, tri i sedam dana terapije antibiotikom



*Dozira se jednokratno

Grafikon 4. Antibiotici koji su se najčešće koristili u jednodnevnoj, trodnevnoj i sedmodnevnoj terapiji

Na Grafikonu 4. su prikazani antibiotici koji su se najčešće koristili u terapiji nekomplikovanih infekcija donjeg urotrakta u odnosu na dužinu trajanja terapije.

Diskusija

Razlika u efikasnosti između jednodnevne, trodnevne i sedmodnevne terapije nije statistički značajna. Razlog u gotovo identičnim rezultatima

je u tome što se sterilizacija urina postiže već nakon prvog dana terapije te nema bitne razlike u dužini terapije od jednog, tri i sedam dana (7). Međutim, neki autori smatraju da je kod osoba ženskog pola potrebna nešto duža antibiotska profilaksa nakon terapije (8).

Najčešći uzročnik bila je *Escherichia coli* (9). Analizom rezistencije bakterija na antibiotik dolazi se do rezultata da se samo kod 8/80 (10%) izolata javlja rezistencija. Relativno nizak stepen

rezistencije se tumači time što smo dozirali antibiotike u skladu sa nalazom urinokulture a upravo visoka rezistencija nastaje uglavnom kao rezultat nekritične primene antibiotika (10,11).

Analizom strukture najčešćih uzročnika infekcije vidi se da je *Escherichia coli* najčešći uzročnik infekcije u obe grupe ali dominantno u starijoj grupi, što je u skladu sa nalazima drugih autora (12). To se objašnjava činjenicom da upravo sa rastom godina bolesnika raste i učešće ove bakterije kao izazivača infekcije urotakta, verovatno kao posledica smanjenja lokalne otpornosti uroepitela na pomenuti mikroorganizam (13). Takođe, razlog leži u tome što sam proces starenja utiče na donji urinarni trakt tako što izaziva fibrozu zida bešike i ultrastrukturne promene na detrusoru (14). Naučno je dokazano da je smanjenje kontrakcione sposobnosti detrusora povezano sa starenjem (15). Takođe, nešto veći broj bolesnika sa infekcijom urotakta nakon terapije antibiotikom pripadao je starijoj grupi, verovatno

iz razloga što je uroepitel kod starijih ljudi prijemčljiviji za infekciju zbog oslabljene kontraktilnosti detrusora i smanjene lokalne ćelijske otpornosti na adheziju mikroorganizama (16,17).

Zaključak

Nema razlike u efektima lečenja kod bolesnika kod kojih je terapija antibiotikom trajala jedan, tri ili sedam dana. Takođe, nema razlike u efektima leka bez obzira na starost bolesnika. Jednodnevna terapija ima svoje prednosti zbog značajne uštede, manje neželjenih efekata i identičnih postterapijskih efekata kao terapija koja traje tri ili sedam dana. S druge strane jednokratno doziranje je naročito poželjno kod starijih bolesnika gde treba imati na umu usporen metabolizam lekova u senijumu i korekcije doze antibiotika u takvim slučajevima..

Literatura

1. Banerjee SS, Stapleton AD, Dziura J, Hooton TM, Cox TE, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, Gupta K. Recurrent Urinary Tract Infection and Urinary *Escherichia coli* in Women Ingesting Cranberry Juice Daily: A Randomized Controlled Trial. *Mayo Clinic Proceedings* 2012; 87:143-50.
2. Chen SL, Wu M, Henderson J, Hooton TM, Hibbing ME, Hultgren SJ, Gordon JI. Genomic Diversity and Fitness of *Escherichia coli* Strains Recovered from the Intestinal and Urinary Tracts of Women with Recurrent Urinary Tract Infection. *Science Translational Medicine* 2013; 5:184-6.
3. Ulett GC, Totsika M, Schaale K, Carey AJ, Sweet MJ, Schembri MA. Uropathogenic *Escherichia coli* virulence and innate immune responses during urinary tract infection. *Current Opinion in Microbiology* 2013;16:100-7.
4. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women; a double-blind randomized controlled trial. *J Canad Medical Associat* 2004;4:469-73.
5. Barber AE, Norton JP, Spivak AM, Mulvey MA. Urinary Tract Infections: Current and Emerging Management Strategies. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57:719-24.
6. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009). *BioMed Central* 2013; 147:13-9.
7. Bartoletti R, Cai T, Wagenlehner FM, Naber K, Bjerklund Johansen TE. Treatment of Urinary Tract Infections and Antibiotic Stewardship. *European Urology* 2016;15:81-7.
8. Jancel T, Dudas V. Management of uncomplicated urinary tract infections. *West J Med* 2002;176(1): 51-5.
9. Foxman B. Urinary Tract Infection Syndromes: Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden. *Infectious Disease Clinics of North America* 2014;28:1-13.
10. Sanchez GV, Master RN, Karlowsky JA, Bordon JM. In vitro antimicrobial resistance of urinary *E. coli* among U.S. outpatients from 2000 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2181-3.
11. Gobernado M, Valdes L, Alos JI, Garcia-Rey C, Dal-Re R, Garcia-de-Lomas J. Quinolone resistance in female outpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: Age-related differences. *Rev Esp Quimioterap* 2007;20:206-10.
12. Schaeffer AJ, Nicolle LE. Urinary Tract Infections in Older Men. *N Engl J Med* 2016; 374:562-71.
13. Drekonja DM, Johnson JR. Urinary Tract Infections. *Primary Care. Clinics in Office Practice* 2008;35(2):345-67.
14. Marković V. Uticaj starenja na detrusor i funkciju bešike u "Bolesti prostate" Savremena administracija 2000. str 47-8.
15. Chuang YC, Plata M, Lamb LE, Chancellor MB. Underactive Bladder in Older Adults. *Clinics in Geriatric Medicine* 2015;31:523-3.
16. Beyer I, Mergam A, Benoit F, Theunisson C, Pepersack T. Management of urinary tract infections in the elderly. *Z Gerontol Geriat* 2001;34(2):153-7.
17. Chu CM, Lowder JM. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219(1):40-51.