

İdrar Sondası Olmayan Bir Hastada Gelişen ve Lipozomal Amfoterisin B ile Tedavi Edilen Bir Candida Üriner Sistem Enfeksiyonu Olgusu

A Case of Candida Urinary Tract Infection Developing in a Patient Without Urinary Catheter Which Was Treated Successfully With Liposomal Amphotericin B

Hüseyin Şener Barut¹, Ferdi Güneş¹, Ümit Gemici¹

¹ Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD,
Tokat

Yazışma adresi:

**Doç. Dr. Hüseyin
Şener Barut**
Gaziosmanpaşa
Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD,
Tokat
Tel: 0356
2129500/1283
Cep tel: 0 532
5722104
E-mail:
senerbarut@yahoo.com

Özet

Kandidiyaz olguları debil hastalarda yüzyıllardan beri görülmesine karşın kandida türlerinin sık karşılaşılan bir insan patojeni olması normal konak savunma mekanizmalarını baskılayan modern tedavi yöntemlerinin gelişmesi sonrasındadır. Üriner sistemde bakteriyel enfeksiyonlar kadar sık olmasa da fungal enfeksiyonlar da görülmekte, bunlar arasında kandida türleri ilk sırayı almaktadır. Bu olgu raporunda, 73 yaşında, diabetes mellitusu olan, üriner kateteri olmayan immünkompetan erkek bir hastada gelişen kandida üriner sistem enfeksiyonu sunulmuş, lipozomal amfoterisin B'nin hastamızın tedavisinde başarılı olduğu görülmüş ve ilgili yayınlar ile tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Lipozomal amfoterisin B; Candida; Üriner sistem enfeksiyonu

Abstract

Although cases of candidiasis have been described in debilitated patients for ages, candida species as common human pathogens have occurred after developing modern medical treatment methods compromising host defense mechanisms. Infections due to fungal agents, although they are not as common as bacterial infections, can be seen in urinary tract, among them Candida species are the first of all. In this case, a candida urinary system infection developing in an immunocompetant 73 years old male patient with diabetes mellitus who had not urinary catheter and treated with liposomal amphotericin B successfully, was reported and discussed consistent literature.

Key words: Liposomal amphotericin B; Candida; urinary system infection

Giriş

Üriner sistem enfeksiyonları sık görülen enfeksiyonlardır. Ayaktan reçete edilen antibiyotiklerin %15'i üriner sistem için verilen antibiyotiklerdir. Ayrıca tüm hastane enfeksiyonlarının %40'ından fazlasını üriner sistem enfeksiyonları oluşturmaktadır (1).

Üriner sistemde bakteriyel enfeksiyonlar kadar sık olmasa da fungal enfeksiyonlar da görülmekte, bunlar arasında kandida türleri ilk sırayı almaktadır (2). Avrupa çapında birçok hastaneyi içine alan ve yatan hastaların değerlendirildiği bir nokta prevalans çalışmasında kandida türleri idrar kültüründe E. coli ve enterokoklardan sonra üçüncü en sık üreyen mikroorganizma olarak saptanmıştır (3).

Üriner sistemde candida bulunması için hastada bazı predispozan faktörlerin bulunması gerekir (2). Kandidüri ve kandidaya bağlı üriner sistem enfeksiyonlarında başlıca predispozan faktörler şunlardır: Diabetes mellitus, renal transplantasyon, ileri yaş, üriner sistemdeki enstrüman, kadın cinsiyet, eşlik eden bakteriüri, uzun süre hastanede yatmak, üriner sistemdeki konjenital anormallik, yoğun bakım ünitesine başvuru, üriner sistemde yapısal anormallik, üriner katater, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, mesane disfonksiyonu, üriner staz, nefrolitiazis (4).

Flukanazole duyarlı candida türlerine bağlı semptomatik kandidürisi olan hastaların tedavisinde birincil öneri sistemik flukanazol verilmesidir. Ancak flukanazole dirençli candida türlerinin (*Candida glabrata* gibi) tedavisinde amfoterisin B deoksikolat veya flusitozin verilmesi önerilmektedir (5). Bu olgu raporunda candida üriner enfeksiyonu nedeniyle

lipozomal amfoterisin B tedavisi verilen bir hasta sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Yetmiş üç yaşında erkek hasta son 10 gündür dizüri ve pollaküri şikayeti ile acil servise başvurdu. Hikayesinde ateşi, kasık ağrısı, üriner kateter kullanımı yoktu. Hastadan 20 yıldır bilinen tip 2 diabetes mellitusu olduğu ve son 2 senedir insülin tedavisi altında olduğu öğrenildi. Olgumuzda üriner sistemde yabancı cisim, hastanede yatış öyküsü, konjenital üriner sistem anomalisi, antibiyotik kullanımı, böbrek yetmezliği ve nefrolitiazis bulunmamakta buna karşın 2010 yılında başlayan prostatizm semptomları nedeniyle 2 sene önce üroloji polikliniğine başvurduğu, benin prostat hipertrofisi tanısı ile hastaya alfa-bloker önerildiği fakat hastanın ilacı kullanmadığı ayrıntılı sorgulama sonrası öğrenilmiştir. Hastanın fizik muayenesinde kostovertebral açı hassasiyeti, patolojik kalp ve akciğer dinleme bulgusu yoktu ve batin muayenesi normaldi. Gelişinde hastanın vital bulguları normal sınırlardaydı: Ateş: 36,7 °C, nabız: 88/dk, solunum:18/dk, TA: 110/70 mmHg idi. Hastanın başvurusunda laboratuvar tetkik sonuçları şu şekildedir: C-reaktif protein (CRP):132 mg/L(0-5mg/L), kan lökosit sayısı: 12600/µL, nötrofil:10670 /µL (%80), lenfosit:%7,6, trombosit: 342000/µl, prokalsitonin: 0,18 ng/ml (0-0,05 ng/ml), Kan üre nitrojen: 15 mg/dl, kreatinin: 0,94 mg/dl, idrar tetkikinde mikroskobun her bir büyük büyütme alanında (HPF) lökosit: 1420/hpf, eritrosit:13/hpf, lökosit kümesi: 10/hpf, idrarda nitrit: negatif, lökosit esteraz: pozitif. Hasta komplike üriner sistem enfeksiyonu tanısıyla Enfeksiyon hastalıkları servisine yatırıldı. Üriner kateteri olmayan hastadan idrar kültürü ve

kan kültürleri alındıktan sonra ampirik seftriakson (1x2g) tedavisi başlandı. Mevcut tedavinin 2. gününde CRP:192, mg/dl, tam idrar tetkiki sonuçlarına göre lökosit:5666/hpf, lökosit kümesi:188 değerlerinde artış saptandı. Hastanın idrar kültüründe albicans dışı kandida üremesi oldu, kan kültüründe üreme olmadı. Sonrasında kontrol idrar kültürü alındı ve hastane eczanesinde amfoterisin B deoksikolat bulunmamasından dolayı lipozomal amfoterisin B 3mg/kg dozunda başlandı. Hastaya üriner sistem ultrasonografisi yapıldı, pyelonefrit, dilatasyon, fungus topu, taş veya tümör bulgusu saptanmadı fakat prostat büyüklüğü artmış (90 cc) olarak belirlendi. Antifungal tedaviye başlamadan önce alınan ikinci idrar kültüründe de albicans dışı Candida üredi. Hasta, 7 günlük lipozomal amfoterisin B tedavisi sonrasında kontrol idrar kültüründe üreme olmaması, pollaküri ve dizüri şikayetlerinin düzelmesi ve CRP değerinin düşmesi nedeniyle taburcu edildi. Taburcu olduktan 20 gün sonra alınan kontrol tam idrar tetkikinde bulgular normal sınırlar içindeydi ve idrar kültüründe üreme olmadı.

Tartışma

Candida albicans kandidaya bağlı üriner sistem enfeksiyonlarına en çok sebep olan türdür, oranı %50-70'dir. Albicans dışı türler içinde yar alan *Candia glabrata* ise üriner sistem enfeksiyonlarında ikinci sıradadır. *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* ve diğer kandida türleri daha az görülür (3,6).

Olgumuz üriner sistem enfeksiyonu gelişmesi için 2 önemli risk faktörünü taşımaktadır: Diabetes mellitus ve prostat hipertrofisine bağlı parsiyel obstrüksiyon.

Diyabetli hastalarda üriner sistem enfeksiyonlarının sıklığı ve ciddiyeti artmıştır. Özellikle metabolik kontrolün kötü olması ve nefropati, sistopati gibi diabetin uzun dönem komplikasyonlarının gelişmiş olması diabetik hastalarda üriner sistem enfeksiyonu riskini daha da artıran faktörlerdir (7). Diabetes mellitus aynı zamanda candida üriner sistem enfeksiyonu için önemli bir risk faktörüdür (4). Olgumuz diabetli olmasının yanı sıra yine candida üriner enfeksiyonuna yatkınlık yaratan obstrüksiyon ve ileri yaş gibi başka 2 önemli risk faktörüne daha sahipti (4).

Kandida türleri üriner sistemde ya asendan yolla ya da hemotojen yol ile enfeksiyona neden olur. Birçok hastada kandidüri asemptomatiktir. Candida kan yoluyla böbreğe geldiyse kandidemi ile ilişkili semptomları (ateş, hipotansiyon, sepsis bulguları) dışında üriner sistemle ilgili semptomlar olmaz (2). Asendan kandida pyelonefritinde ise ateş gibi sistemik semptomlar yanında üriner sisteme ait şikayetler de olur. Candida pyelonefriti diabetik, yaşlı, bayan hastalarda daha sık görülmektedir (2). Olgumuzda üriner sisteme ait şikayetler ön plandaydı ve ayrıca kan kültüründe üreme olmaması nedeniyle asendan enfeksiyon düşünülmüştür. Kandidürisi olan hastalarda obstrüksiyon ve üriner sistem enstrümanı olmadıkça kandidemi sıklıkla beklenmez (2,4). Geniş kapsamlı prospektif bir surveyans çalışmasında kandidürisi olan 530 hasta 10 hafta takip edilmiş ve sadece 7'sinde kandidemi geliştiği görülmüştür (6). Olgumuzda üriner sistem şikayetleri ön planda olduğu için asendan enfeksiyon düşünülmüş ve kandidemi komplikasyonu gelişmemiştir.

Hastada saptanan kandidürinin kontaminasyona mı, mesane veya sondaya kolonizyon sonucu mu, alt-üst üriner sistem enfeksiyonu ya da kandidemiye bağlı mı olduğuna karar vermek zordur. Hastada asemptomatik kandidüri saptanırsa orta akım idrarı alınarak kültür tekrarlanır, üreme olmaz ise mevcut üreme kontaminasyon olarak kabul edilir ve ileri incelemeye gerek yoktur (2). Persistan asemptomatik kandidürisi olan hastalarda üriner kateter gibi altta yatan kolaylaştırıcı bir faktör varsa düzeltilmeye çalışılmalıdır (5). Dizüri, zorlu idrar ve pollaküri gibi alt üriner sistem enfeksiyonu semptomları olan hastalarda obstrüksiyon açısından üriner ultrasonografi yapılması ve antifungal tedavi başlanması önerilir. Obstrüksiyon saptanırsa ürolojiye konsulte edilmeli obstrüksiyon giderilmeye çalışılmalıdır. Üst üriner sistem enfeksiyonu semptomlarından ateş, kostavertebral açığı hassasiyeti olanlarda ek olarak kan kültürü alınmalıdır. Üriner sistemdeki obstrüksiyon kaldırılmadıkça antifungal terapi işe yaramamaktadır. Kandidaya bağlı üst üriner sistem enfeksiyonlarında fungus topu, perinefritik abse, amfizematöz pyelonefrit için ultrasonografi yapılmalıdır. Hastada üriner sistem obstrüksiyonu, amfizematöz pyelonefrit, fungus topu veya papil nekrozu olduğunda nefrostomi ve/veya cerrahi girişim gerekebilir (2). Olgumuzda ultrasonografik görüntüleme sonucunda üst üriner sistemde herhangi bir patoloji saptanmazken prostat hipertrofisi saptanmış ve üroloji konsültasyonu istenmiştir. Üroloji bölümünün önerileri doğrultusunda hastaya alfa-bloker tedavisi başlanmıştır.

Birçok kaynakta kandida üriner enfeksiyonlarının tedavisinde birinci tercih olarak flukonazol önerilmektedir (2,4).

Amfoterisin B deoksikolat kandidaya bağlı üriner sistem enfeksiyonlarında etkilidir fakat flukonazolün etkili olmadığı durumlara saklanır. *C. albicans* kökenlerinin büyük kısmı in vitro olarak flukonazole duyarlıdır fakat albicans dışı türler olan *C. glabrata* ve *C. krusei*'nin flukonazole dirençli olma ihtimali vardır ve bu yüzden albicans dışı candidalara bağlı üriner enfeksiyonların tedavisinde amfoterisin B tercih edilir (5,8). Flukonazole dirençli *Candida* türlerine bağlı idrar yolu enfeksiyonlarında alternatif olarak flusitozin verilebilir (4,5). Ülkemizde flusitozin preparatı bulunmamaktadır. Hastamızda albicans dışı candida üremesi nedeniyle ve albicans dışı türlerde flukonazole direnç olabileceği düşünüldüğü için amfoterisin B verilmiştir.

Kandida üriner enfeksiyonlarının tedavisinde amfoterisin B formülasyonları içersinde amfoterisin B deoksikolatın etkili olduğuna dair çalışmalar varsa da lipid formülasyonlarının bu endikasyonda kullanımı ile ilgili bilgiler yetersiz olup çelişkili sonuçlar vardır. Ralph ve arkadaşlarının çalışmasında dört hastada lipozomal amfoterisin B *Candida albicans*'a bağlı üriner enfeksiyonu tedavi etmede başarılı bulunmuştur (9). Buna karşın Augustin ve ark'ı, değişik neoplazilere sahip, üriner kateterli, böbrek yetmezliği olan fakat nütropenik olmayan 3 hastada kandidüri nedeniyle Amfoterisin B lipid kompleks kullanmışlar fakat idrardaki kandidanın eradike olmadığını bildirmişlerdir (10).

Olgumuzda kandidaya bağlı semptomatik üriner enfeksiyon tanımlanmış, tedavide lipozomal amfoterisin B kullanılmış ve hasta başarıyla tedavi edilmiştir. Hastamızda her ne kadar ateş olmasa da CRP'nin yüksek olması üst üriner sistem

enfeksiyonu olduğunu düşündürmektedir ve lipozomal amfoterisin B'nin başarılı olması, ilacın böbrekte ulaştığı düzeyle ilgili olabilir. Nitekim lipozomal amfoterisin B'nin böbrek dokusundaki konsantrasyonunun klasik amfoterisin B'den daha iyi olduğuyla ilgili bilimsel veri mevcuttur (lipozomal amfoterisin B ile 22,8 µg/g, iken amfoterisin B deoksikolat ile 18,9 µg/g) (11).

Sonuç olarak diabetes mellitusu olan hastada üriner sistem enfeksiyonu ile ilgili klinik bulgu varsa fungal ajanlara bağlı üriner sistem enfeksiyonu göz önünde bulundurulmalıdır. Gereğinde lipozomal amfoterisin B tedavisi verilmesinden kaçınılmamalıdır.

Kaynaklar

1. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE, et al. EAU guidelines on urological infections. 2015; s:6.
2. Kauffman CA. Diagnosis and management of fungal urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28:61-74.
3. Bouza E, San Juan R, Muñoz P, Voss A, Kluytmans J; Co-operative Group of the European Study Group on Nosocomial Infections. A European perspective on nosocomial urinary tract infections. I. Report on the microbiology workload, etiology, and antimicrobial susceptibility (ESGNI-003 study). *Clin Microbiol Infect* 2001;7:523–31.
4. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. Candida urinary tract infections-treatment. *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 6:S457-66.
5. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(5):503-35.
6. Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30:14–8.
7. Fünfstück R, Nicolle LE, Hanefeld M, Naber KG. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol.* 2012;77(1):40-8.
8. Fisher JF, Woeltke K, Espinel-Ingroff A, Stanfield J, DiPiro JT. Efficacy of a single intravenous dose of amphotericin B for Candida urinary tract infections: further favorable experience. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:1024–7.
9. Ralph ED, Barber KR, Grant CW. Liposomal amphotericin B: an effective, nontoxic preparation for the treatment of urinary tract infections caused by *Candida albicans*. *Am J Nephrol.* 1991;11(2):118-22.
10. Augustin J, Raffalli J, Agüero-Rosenfeld M, Agüero-Rosenfeld ME, Wormser GP. Failure of a lipid amphotericin B preparation to eradicate candiduria: preliminary findings based on three cases *Clin Infect Dis* 1999;29:686–7.
11. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs.* 2013;73(9):919-34.

