

HASTANE KAYNAKLI KANDİDÜRİ

HOSPİTAL-ASSOCIATED CANDIDURIA

Belma DURUPINAR*, Ahmet SANIÇ*, Ayhan PEKBAY*
Murat GÜNAYDIN**, Şahin ÖZDEMİR*

Özet: Hospitalize hastalarda kandidüri insidansının son 10 yılda % 1'den % 8'e yükseldiği rapor edilmiştir. Geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçlar, kortikosteroidler, antineoplastik ajanlar, immünsüpressif ajanlar, üriner kateterizasyon ve diabetes mellitus gibi eşlik eden metabolik hastalıklar fungüri için predispozan faktörleri oluştururlar. Fungüri ile ilişkili patojenlerin çok büyük oranını Candida türleri oluşturmaktadır.

Çalışmamızda hastanede kazanılmış 20 fungüri etkeni tanımlanmış olup, % 60'ının nedeninin Candida albicans, % 25'inin albicans dışı Candida türleri ve % 15'inin Torulopsis glabrata olduğu saptanmıştır. Çalışmaya aldığımız kandidürili hastaların bulguları ve predispoze faktörleri literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: hastane enfeksiyonları, kandidüri.

Summary: An increased incidence of funguria from 1% to 8% in hospitalized patients has been reported within 10 years. Funguria has been attributed, in part, to the widespread use of broad spectrum antibacterial agents, corticosteroids, antineoplastic agents, immunosuppressive agents, and urinary catheterization. Concomitant diseases, such as diabetes mellitus, may also predispose patients to nosocomial funguria. Those pathogens associated with funguria are primarily Candida species.

In this study, 20 patients with hospital-acquired candiduria were identified and predisposing factors for Candida urinary tract infections were analyzed, 60% of the patients with funguria had Candida albicans, 25% were other Candida species and 15% were Torulopsis glabrata. The literature on Candida urinary tract infections was also reviewed and future approaches to the problem were summarized.

Key words: nosocomial infections, candiduria.

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun.

** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun.

GİRİŞ

Son yıllarda, mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığında bir artış dikkati çekmekte olup, hastane kaynaklı üriner enfeksiyonlarda maya türlerinin etken patojenler arasındaki payının % 10'lara ulaştığı bildirilmektedir¹. Bu enfeksiyonların çok büyük bir oranını *Candida* türleri oluşturmaktadır. Geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçlar, kortikosteroidler, antineoplastik ajanlar, immünsüpresyon, uzun süre idrar sondasının takılı kalması ve diabetes mellitus gibi eşlik eden metabolik hastalıklar *Candida* türlerinin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonu (candiduria) için predispozan faktörleri oluşturmaktadırlar².

Bu çalışmada hastane kaynaklı olduğu saptanan, primer olarak *Candida* türlerinin etken olduğu 20 kandidüri olgusu incelenerek, bu olaya zemin hazırlayan faktörler araştırılmıştır. Ayrıca, hastanede toplam kalış süresi, idrar sondası bulunması ve çoklu antibiyotik kullanımı gibi faktörlerin fungal idrar yolu enfeksiyonları üzerindeki etkisi, ilgili literatürler eşliğinde değerlendirilmiş ve enfeksiyonlara yaklaşım prensipleri belirlenmeye çalışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışmada, 1995 yılı içerisinde Mikrobiyoloji Laboratuvarımıza gelen idrar kültürlerinde maya türü mantar üreyen olgular incelenerek, hastaneye yattıktan en az 72 saat sonra ve birer gün ara ile yapılan 3 idrar kültüründe 10^3 - 10^5 CFU/ml maya türü üreyen 20 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. İdrar yolları haricinde belirlenmiş *Candida* enfeksiyon öyküsü bulunan olgular çalışma dışı bırakılmışlardır. Bu olgular ile ilgili yaş, cinsiyet, yattıkları servis, klinik tanı, kullanılan antibiyotikler ve süreleri, immünosüpressif tedavi alıp almadıkları, üriner kateter varlığı veya yokluğu gibi bilgiler daha sonra dosyalarından tamamlanmıştır.

Mikrobiyolojik Çalışmalar

İdrar örnekleri Koyun Kanlı Agar ve Sabouraud Dekstroz Agar'a (SDA) ekilerek 37°C'de 72 saat inkübe edilmiştir. SDA'da krem rengi ve belirgin maya kokusu olan kolonilerden hazırlanan preparatlar Gram boyasıyla boyanarak maya mantarı tanısı konulmuş; maya türleri, Pirinç Ekstresi Tween-80 agarda mikroskopik morfolojik görünüm ve klamidospore oluşturma, serumda "germ tüp" oluşturma özelliklerinin incelenmesi, karbonhidrat asimilasyon ve fermentasyon testlerinin kullanılması suretiyle tanımlanmıştır. 1 ml idrarda 10^3 - 10^5 CFU arası üreme kültür pozitif olarak değerlendirilmiştir. Kültür pozitif saptanan olgulardan birer gün ara ile iki örnek daha alınarak kültür pozitifliği doğrulanmıştır.

İdrar kültürlerinde maya saptanan olguların kan kültürleri BacT/Alert sisteminde yapılmıştır. 10 ml kan örneği BacT/Alert kan kültürü şişesine inoküle edilerek cihazda yerleştirilmiştir. Kültürler cihazda 10 gün süre ile bekletilmiş, üreme sinyali alınan örnekler,

Koyun Kanlı ve SDA besiyerlerine ekilerek, maya türleri daha önce anlatılan şekilde tanımlanmıştır.

B U L G U L A R

Çalışmada idrar kültürlerinde 10^3 - 10^5 CFU/ml maya türleri saptanan, hastaneden kazanılmış üriner enfeksiyonu olan 20 olgu tanımlanmıştır. Bu olguların % 60'ının etkeninin *Candida albicans*, % 10'unun *C.tropicalis*, % 10'unun *C.pseudotropicalis*, % 5'inin *C.parapsilosis* olmak üzere toplam % 25'inin *albicans* dışı *Candida* türleri ve % 15'inin *Torulopsis glabrata* olduğu saptanmıştır.

Tablo 1
İdrar Örneklerinden İzole Edilen Maya Türleri

Tür	Sayı	%
<i>Candida albicans</i>	12	60
<i>Candida tropicalis</i>	2	10
<i>Candida pseudotropicalis</i>	2	10
<i>Candida parapsilosis</i>	1	5
<i>Torulopsis glabrata</i>	3	15
Toplam	20	100

Çalışma kapsamına alınan olguların 10'u kadın, 10'u erkek olup, yaşları 0-71 (ortalama 26) arasında değişmektedir. Olgularla ilgili bilgiler Tablo 2'de sunulmuştur. 20 olguda hastaneye yatış ile candidüri tanısı konulması arasında geçen süre 4-40 gün (ortalama 25); 12 (% 60) olguda idrar sondası mevcut ve sonda uygulamasından sonra idrar kültürlerinde maya türlerinin saptanması için geçen süre 3-26 gün (ortalama 15); 19 (% 95) olguda ise candidüri tanısı konulmadan önce 0-21 gün süre ile (ortalama 15 gün) sistemik antibiyotik kullanımı söz konusudur. Kullanılan antibiyotikler sıklık sırasına göre şöyle belirlenmiştir: Aminoglikozid + sefalosporin, aminoglikozid + penisilin, kinolon'lar, ampicilin-sulbaktam ve vankomisin. Olguların hastanede yatış süreleri, 7-60 gün (ortalama 20 gün) arasında değişmekte olup, 11 (% 55)'ine antifungal olarak flukonazol uygulandığı tespit edilmiştir.

Çalışmada candidüri saptanan 20 olgunun 7 (% 35)'sinin kan kültüründe *Candida albicans* üretilmiştir. Kandidemi saptanan bu olguların tamamının antibiyotik kullandığı, 4'ünde idrar sondası mevcut olduğu belirlenmiş olup, bu olguların 6'sının idrar kültüründe *Candida albicans*, birinde *Torulopsis glabrata* üredığı saptanmıştır.

T A R T I Ş M A

Son yıllarda *Candida* türlerinin neden olduğu üriner enfeksiyonların insidansının hospitalize hastalarda arttığı bildirilmektedir. Wise ve arkadaşları³, son 10 yılda candidüri

Tablo 2
Kandidürili 20 Olguya Ait Bulgular

Özellikler	
Toplam olgu sayısı	20
Kadın n (%)	10 (50)
Erkek n (%)	10 (50)
Yaş ortalaması	26
Hastanede ortalama yatış süresi	20 gün
Ortalama antibiyotik kullanma süresi	15 gün
Yapısal anomalili olgu n (%)	1 (5)
Kanserli olgu n (%)	4 (20)
Diabetli olgu n (%)	1 (5)
İdrar sondalı olgu n (%)	12 (60)
Önceden antibiyotik kullanan olgu n (5)	19 (95)
Multipl risk faktörlü olgu n (%)	19 (95)
Kandidüri + Kandidemili olgu n (%)	7 (% 33)

insidansının % 1'den % 8'e yükseldiğini rapor etmişlerdir. Hospitalize hastalarda bu oranın % 6.5-20 arasında değiştiği bildirilmiştir^{4,5}. İdrar kültürlerinde maya türleri saptanan hastaların idrar örneklerinden % 48-59 oranında *C.albicans*, % 25-33'ünde *Torulopsis glabrata* ve % 8-28'inde ise diğer *Candida* türleri izole edilmiştir². Hastane kaynaklı fungal idrar yolu enfeksiyonlarında geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçlar, uzun süreli idrar sondası kullanımı, kortikosteroidler, antineoplastik ve immünoşüpresif ajanların kullanımı ve diabetes mellitus gibi eşlik eden metabolik hastalıklar predispozan faktörlerdir².

Fungal idrar yolu enfeksiyonlarının tanı kriterleri, bakteriyel orijinli idrar yolu enfeksiyonlarında olduğu gibi kesin olarak belirlenmemiş olup, fungal kolonizasyon ile enfeksiyonu ayırt ettirecek kesin bir kriter bulunmamaktadır¹. Kantitatif idrar analizi, piyüri varlığı veya semptomlar ile fungal kaynaklı üriner enfeksiyon arasındaki korelasyon konuları da tartışmalıdır^{6,7}. Bazı araştırmacılar idrar kültürlerinde 10^3 - 10^5 CFU/ml arasındaki üremeyi pozitif kabul ederken, diğer araştırmacılar 10^5 koloni ve üzerini enfeksiyon olarak kabul etmektedirler⁸⁻¹¹. Bizim çalışmamızda olguların seçiminde, 3 gün ardarda alınan idrar kültüründe 10^3 - 10^5 CFU/ml arasındaki üreme enfeksiyon olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hastanede yatış süresi ile enfeksiyon gelişmesi için geçen ortalama süre 20 gün olarak bulunmuştur. Hamory ve ark.¹¹, bu süreyi ortalama 24 gün olarak bulmuşlar ve hastanede yatış süresinin uzamasının enfeksiyon riskini artırdığını

bildirmişlerdir. Çalışmamızda 20 olgunu, 12 (% 60)'sinde idrar sondası, 19 (% 95)'unda çoklu antibiyotik kullanımı saptanmıştır. Sonda uygulamasını takiben idrar kültürlerinde *Candida* türlerinin saptanması için geçen süre ortalama 15 gündür. Sıklıkla kullanılan antibiyotikler, aminoglikozid + sefalosporin, aminoglikozid + penisilin, sefalosporin, penisilin, kinolonlar ve vankomisin olup, ortalama kullanma süreleri 15 gündür. Bulgularımız, Hamory ve ark.¹¹'nin bulguları ile uyumludur.

Primer *Candida* üriner enfeksiyonlarının görülme sıklığı kadınlarda daha yüksektir^{12,13}. Bizim olgularımızda kadın ve erkek sayısının eşit olması çalışmaya alınan olgu sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

Hospitalize hastalarda üriner sistem kaynaklı kandidemi sıklığının % 3.6-10.8 olduğu bildirilmektedir^{7,14}. Hastane kaynaklı kandidemilerde, *Candida* idrar yolu enfeksiyonunun yanı sıra mesane kateterizasyonu da bir risk faktörüdür. *Candida* idrar yolu enfeksiyonlarından kaynaklanan kandidemiler, intravasküler odaktan kaynaklananlar ile kıyaslandıklarında kısa süreli olup, antifungal tedavi başlamadan kendiliğinden geçebilmektedir¹⁵. Çalışmamızda kandidemi saptanan 7 olgu bulunmaktadır. Bu olguların hepsi de daha önce çoklu antibiyotik kullanmış olup, 4'ünde çoklu antibiyotik yanısıra idrar sondası kullanımı da söz konusudur. Kan kültüründe *C.albicans* üreyen 7 olgu'nun 6'sının idrar kültüründe de aynı patojenin izole edilmesi kandidemi ve kandidüri arasında bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada olguların 11 (% 55)'ine antifungal olarak flukonazol uygulanmıştır. Fungal üriner enfeksiyonlar ile ilgili morbidite verileri yetersiz olup tedavi ile ilgili kesin kriterler bulunmamaktadır¹. Komplikasyonsuz fungal üriner enfeksiyonların tedavisinde amfoterisin B ile mesane irrigasyonu önerilmekte ise de, tedavinin yararı konusunda şüpheler bulunmaktadır. Bu konuda imidazol türevleri ile yapılan çalışmaların da sınırlı oldukları görülmektedir¹. Dermoumi ve ark.¹⁶ ile Warnick ve ark.¹⁷ oral flukonazol ile *Candida* üriner enfeksiyonlarının başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir. Rivett ve ark.⁷, kandidürilerin sıklıkla benign karakterde olup, tedavinin bazen gerekli olduğunu ve asemptomatik kandidürilerde öncelikle risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasının önemini vurgulamışlardır¹. Semptomatik kandidüri olgularında da antifungal tedavi endikasyonu olmasına karşın, kesin tedavi rejimi bulunmamaktadır¹.

Sonuç olarak, çalışma bulgularımız hastane kaynaklı kandidürilerde çeşitli risk faktörleri yanında özellikle idrar sondasının kandidemi gelişmesine de zemin hazırlaması yönünden önemini ortaya koymuştur. Konu ile ilgili literatürlerin değerlendirilmesinde, hastane kaynaklı kandidüri sıklığının giderek artmasına karşın tanı ve tedavi ile ilgili henüz kesin kriterlerin bulunmadığı görülmüştür. Hastane kaynaklı kandidüri enfeksiyonlarını önlemede idrar sondası takma işleminde sterilizasyon-dezenfeksiyon kurallarına dikkat edilmesi ve sonda kalış süresinin kısa tutulması gibi potansiyel risk faktörlerine yönelik önlemlerin yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Wong-Beringer A, Pharm D, Jacobs RA, Guglielmo BJ: Treatment of Funguria. *JAMA* 1992, 267: 2780-2785.
2. Michigan S: Genitourinary fungal infections. *J Urol* 1976, 116: 390-397.
3. Wise GJ, Goldberg P, Kozinn PJ: Genitourinary candidiasis: diagnosis and treatment. *J Urol* 1976, 116: 778-780.
4. Goldberg PK, Kozinn PJ, Wise GJ, Nouri N, Brooks RB: Incidence and significance of candiduria. *JAMA* 1979, 241: 582-584.
5. Ang BSP, Telenti A, King B, Steckelberg JM, Wilson WR: Candidemia from a urinary tract source: microbiological aspects and clinical significance. *Clin Infect Dis* 1993, 17: 662-666.
6. Schonebeck J: Asymptomatic candiduria: prognosis, complications and some other clinical considerations. *Scand J Urol Nephrol* 1972, 6: 136-146.
7. Rivett AG, Perry JA, Cohen J: Urinary candidiasis: a prospective study in hospital patients. *Urol Res* 1986, 14: 183-186.
8. Toala P, Schroeder SA, Daley AK, Finland M: Candida at Boston City Hospital. *Arch Intern Med* 1970, 126: 983.
9. Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML, Smith CB: Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *New Engl J Med* 1974, 291: 215.
10. Perry JE: Opportunistic fungal infections of the urinary tract. *Texas State J Med* 1964, 60: 146.
11. Hamory BH, Wenzel RP: Hospital-Associated Candiduria: predisposing factors and review of the literature. *J Urol* 1978, 120: 444-448.
12. Taylor H, Rundle JA: Acute moniliasis of the urinary tract. *Lancet* 1952, 1: 1236.
13. Annamunthodo H, Pinkerton JHM: Candida cystitis in pregnancy. Report of two cases. *Obst Gynec* 1957, 10: 428.
14. Dyess DL, Garrison RN, Fry DE: Candida sepsis: implications of polymicrobial blood-borne infection. *Arch Surg* 1985, 120: 345-348.
15. Telenti A, Steckelberg JM, Stockman L, Edson RS, Roberts GD: Quantitative blood cultures in candidemia. *Mayo Clin Proc* 1991, 66: 1120-1123.
16. Dermoumi H: In vitro susceptibilities of yeast isolates from the blood to fluconazole and amphotericin B. *Chemotherapy* 1992, 38: 112-117.
17. Warnick DW, Burke J, Cope NJ, et al: Fluconazole resistance in *Candida glabrata*. *Lancet* 1988, ii: 1310.