



ESBL Üreten *E. coli*'nin Neden Olduğu Yüksek PSA Düzeyli Bir Kronik Prostatit Olgusu⁺

Ali Beytur*, Yusuf Yakupoğulları**

* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Malatya

** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Kronik prostatit, uzun süre antibiyotik tedavisi gerektiren bir enfeksiyondur. Bu çalışmada, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten bir *E. coli* suşunun neden olduğu ve sık sık relaps gösteren bir kronik prostatit olgusu sunulmuştur.

İdrar yaparken hafif yanma şikayeti ile üroloji kliniğine başvuran 72 yaşındaki hastanın serum PSA düzeyinin 18 ng/mL olarak ölçülmesi üzerine malignensi yönünden ileri incelemeler yapıldı. İdrar kültüründe anlamlı düzeyde *E. coli*, üremesi saptanan hastanın antibiyotik tedavisi sonrasında yapılan prostat biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi aktif alevlenme odakları ile seyreden kronik enfeksiyon lehine sonuçlandı.

İzole edilen bakterinin birçok antibiyotik grubuna karşı aşırı dirençli olması nedeniyle hastaya parenteral karbapenem tedavisi uygulandı. Antibiyotik aldığı dönemlerde PSA seviyelerinde 3-4 kat civarında düşüşler olmasına rağmen, tedavi sonrası tekrar yükselme gözlemlendi. Hastaya, son bir yılda yaklaşık 4 kür antibiyotik tedavisi verildi. Akut alevlenme dönemlerinde antibiyotik tedavisi verilmesi planlanan hasta idrar kültürü ve PSA ölçümleri ile halen takip edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostatit; *E. coli*; PSA.

A Case of Chronic Prostatitis Presenting with High PSA Levels as a Result of ESBL Producing *E. coli*

Chronic prostatitis is an infection that requires long-term antimicrobial therapy. In this study, a chronic prostatitis case is presented, which was caused by an extended spectrum of beta-lactamase-producing *E. coli* strain, and progressed with recurrent relapses.

A 72 years old patient who admitted to urology clinic with disuria complaint underwent to advanced medical investigation for malignancy by the measurement of the serum PSA levels above 18 ng/ml. Histopathologic examination of his prostate biopsy samples resulted as chronic inflammation with active focuses, after the urine culture yielded *E. coli* growth with meaningful colony count.

As the isolate was multidrug-resistant, parenteral carbapenem therapy was commenced for the patient. Although serum PSA levels decreased approximately 3-4 fold while he was receiving antimicrobial therapy, it did elevate to high levels again following the therapy's end. The patient received 4 cures of antibiotherapy in the current year. He is still under consideration to be given antibiotics in acute phases, with urine culture and serum PSA levels measurements.

Key Words: Prostatitis; *E. coli*; PSA.

⁺Bu çalışma, 8-10 Ekim 2009 tarihinde İzmir'de yapılan 9. Uluslararası Prostat Forumu'nda poster olarak sunulmuştur.

Giriş

Prostatın akut bakteriyel enfeksiyonları genellikle üriner sistemden kaynaklanan etkenler tarafından oluşturulur. Altı aydan uzun süren olgular kronik enfeksiyon olarak kabul edilir ve 6-8 haftalık antibiyotik tedavisi uygulanır.^{1,2} Prostat spesifik antijen (PSA) prostat dokusuna özgül bir serum belirteci olup, yükselmesi genellikle malignensi lehine yorumlanır. Bunun dışında prostatın histolojik yapısının bozulduğu enfeksiyon gibi benign durumlarda da yükselir.³ Kronik bakteriyel prostatit tedavisinde; prostata iyi penetre olabilen

antibiyotikleri uzun süreli kullanmak gerekir.⁴ Artmış PSA düzeyleri saptanan hastalarda nedene yönelik incelemeler yapılarak sorun tanımlanır. Bu çalışmada, çok yüksek serum PSA düzeyi saptanmış bir hastada geniş antibiyotik direnci bulunan bir *E. coli*'nin neden olduğu kronik prostatit olgusu sunulmuştur.

Olgu

Yaklaşık 4 yıl önce yüksek PSA düzeyleri saptanan 72 yaşındaki bir erkek hasta, hastanemiz üroloji kliniğine başvurdu. Daha önce prostat kanseri şüphesi ile 2 kez prostat biyopsisi yapılmış olan hastanın sonuçları adenomatöz hiperplazi olarak verilmişti. Klinik olarak

Başvuru Tarihi: 12.05.2011, Kabul Tarihi: 26.05.2011

Beytur ve ark.

belirgin bir şikâyeti bulunmayan hastanın rektal muayenesinde prostatı grade 2 büyümüşü ve nodüler oluşum saptanamadı. PSA değeri 18 ng/mL belirlenen hastanın tam idrar tetkikinde enfeksiyon lehine bulgular görülmesi üzerine levofloksasin tedavisi başlandı. Altı haftalık tedavi sonrası PSA düzeylerinin yüksek seyretmesi (14 ng/mL) nedeniyle hastadan transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi alındı. Yapılan histopatolojik incelemede akut aktivasyon odakları gösteren kronik enfeksiyon tanısı konuldu. Malignensi yönünden bir bulgu gözlenmeyen hastanın idrar kültürü tekrarlandı. Hastanın idrarında 100 bin cfu/ml üzeri E. coli ürettiği görüldü. Antibiyogram testinde, bakterinin geniş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) ürettiği saptandı. Üreyen bakterisi, kinolonlar, co-trimaksazol ve nitrofurantoina dirençli, amoksisilin-klavulonata orta derecede duyarlı, karbapenemlere ve amikasinine ise duyarlı olduğu gözlemlendi. Hastaya 2 hafta imipenem tedavisi başlandı. Tedavi sonrası total PSA yarıya yakın düşüş göstererek 8 ng/mL düzeyine geldi. Kontrol idrar kültürünün negatif olması üzerine hasta ilaçsız takibe alındı. Yaklaşık 1 ay sonra kliniğimize başvuran hastada yüksek ateş, titreme, idrarda yanma şikâyetleri görüldü. Yatırılarak tedaviye alınan hastanın total PSA düzeyi 26 ng/ml'ye yükselmisti. İdrar kültüründe aynı duyarlılık paternine sahip etkenin tekrar üretilmesi üzerine meropenem tedavisi başlandı. İki haftalık tedavi sonrası parenteral tedavinin devamını kabul etmeyen hastaya 2x1 g/gün dozunda amoksisilin-klavulonate verildi. İki ay boyunca bu tedaviyi alan hastanın PSA düzeyleri meropenem tedavisi ile ulaştığı düzeyden tekrar yükselme göstermedi. Alınan kontrol idrar kültürü negatif olan hasta takibe alındı. Son 1 yılda idrar kültürlerinde üreme olmayan hastanın serum PSA düzeyleri 6 – 13 ng/mL aralığında seyretti. Yeni bir biyopsi işlemini kabul etmeyen hasta halen ilaç almadan idrar kültürü ve serum PSA ölçümü ile takip edilmektedir.

Tartışma

Prostatit, 50 yaş altı erkeklerde en sık, 50 yaş üstü erkeklerde ise benign prostat hiperplazisi ve prostat kanserinden sonra üçüncü en sık izlenen ürogenital sistem hastalığıdır.⁵ Bir erkeğin hayatı boyunca prostatite yakalanma olasılığı %25'in üzerinde öngörülmekte olup, genitoüriner şikâyetle doktora başvuran erkek hastaların yaklaşık ¼'ünden fazlası prostatit tanısı almaktadır.⁶ İşeme ve ejakülasyon ile mekanik olarak temizlenen prostat dokusu salgıladığı bazı antimikrobik maddelerle bakteriyel invazyona karşı dirençlidir. Ancak, sekresyonların periferik duktuslardan atılımındaki azalma ve kontamine idrarın prostat dokusu içine reflüsü, organda inflamasyonu başlatarak fibrosise neden olmaktadır. Bakteriyel prostatitli hastalarda çoğunlukla müphem klinik bulgular gözlenmektedir. Ancak hastaların çoğu idrarda yanma ve kesin olarak

lokalize edilemeyen bir pelvik ağrı hissi ile doktora başvurmaktadır. Hastalarda bazen ateş bu klinik tabloya eşlik eder. Tanısı konulmamış veya etkin olarak tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık %5'i kronik prostatite ilerler. Bu tür hastaların fizik muayenesinde hafif düzeyde prostat hassasiyeti, sertleşme/yumuşama ve nodül saptanabilir. Bu çalışmada sunulan olguda hastanın prostatında orta düzeyde büyüme dışında önemli bir bulgu gözlenmedi. Yaklaşık 4 yıllık takip süresince, hastamızda farklı zamanlarda birkaç epizod üşüme ve titreme ile birlikte yüksek ateş, şiddetli ağrı ve üriner şikâyetler geliştiği saptandı. En son gelişen benzer bir klinik tabloda, yapılan kan sayımında lökosit düzeyinin 16 bin /ml ve CRP düzeyinin 4+ olarak ölçülmesi nedeniyle hastaya bakteriyemi öntanısıyla karbapenem tedavisi verildi.

Kronik prostatitli hastaların tanısında idrar tetkiki ve kültür önemli yer tutar. Yapılan idrar kültüründe hastaların yaklaşık yarısında infektif ajan üretilebilmektedir.⁷ Dört tüp testi günümüzde tanı için kullanılan oldukça etkin bir yöntemdir. Kronik prostatitli hastaların yaklaşık %20'sinde serum PSA düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır.⁸ Bu hastalığın tanısında kullanılacak görüntüleme yöntemleri sınırlı sayıdadır. Organ içinde taş veya apse gibi oluşumlar bulunmadığı sürece ultrasonografide dikkate değer bir özellik saptanmaz. Prostat dokusundan alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi kesin tanıyı konmasında oldukça önemlidir. Bu çalışmada sunulan olgunun yüksek serum PSA düzeyi ilk olarak dikkati çeken bulgu olmuştur. Bu bulgudan yola çıkılarak yapılan sorgulamada hastanın belirsiz üriner yakınmaları olduğu öğrenilmiştir. PSA'nın düzeyi olarak malign bir hastalığı düşündürse de yapılan incelemeler ile organdaki akut alevlenme odakları ile birlikte ilerleyen kronik enfeksiyonun bu duruma neden olduğu anlaşılmıştır. Her ne kadar günümüze kadar yapılan birkaç patolojik incelemede malign bulgu saptanmamış olsa da, hasta semptomatik olduğu dönemlerde veya idrar kültürü pozitif iken serum PSA düzeylerinin oldukça yüksek bulunması ve ayrıca, antibiyotik tedavisi sonrası yapılan kontrollerde PSA'nın en az 3-4 kat düşüş göstermesi bizi kanser şüphesinden uzaklaştırmıştır. Ancak, 2 aylık antibiyotik tedavisi aldığı dönemlerde dahi serum PSA düzeylerinin hiç normal sınırlara çekilememiş olması nedeniyle, halen hastada kanser transformasyonu şüphesini canlı tutmaktadır.

Prostatit olgularında ESBL direnci hakkında yapılmış çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Özden ve ark.⁹ beş yıllık süreci kapsayan retrospektif bir veri analizi çalışmasında 1339 hastayı geriye dönük olarak taramış ve altı hastada ESBL üreten E. coli'nin etken olarak soyutlandığını bildirmişlerdir. Yazarlar, ESBL üreten bakterilere karşı prostat enfeksiyonlarında uygulanabilecek antibiyotik sayısının oldukça sınırlı olduğunu belirtmiş ve imipenem

ESBL Üreten *E. coli*'nin Neden Olduğu Yüksek PSA Düzeyli Bir Kronik Prostatit Olgusu

kullanımını önermişlerdir. Bizim olgumuzda ise hastaya akut dönemlerde karbapenem tedavisi verilerek semptomlar giderilmiş ise de, infeksiyonun tedavisi gereği uzun süreli imipenem veya meropenem uygulanamamıştır. Bunun başlıca nedeni, bu antibiyotiklerin uygulanması için hastanın hospitalize edilmesi gerekliliği olup, bunu hasta kabul etmemiştir. Ayrıca, hastaya günde iki kez intravenöz antibiyotik infüzyonu nedeniyle hastada tedaviye uyum sorunları ortaya çıkmıştır. Bu nedenlerle, hastaya orta duyarlı bulunan amoksisilin-klavulanat oral tedavisi ayaktan uygulanmıştır. Bu antibiyotikle akut dönemlerde verilen 6-8 haftalık tedavilerle semptomlar giderilmiştir. Halen hasta takip altında olup, son bir yılda akut alevlenme görülmemiştir.

Bu çalışmada, yüksek PSA düzeyleri ile yakalanmış bir kronik prostatit olgusu sunulmuş ve üretilen etkenin aşırı dirençli olması nedeniyle karşılaşılan tedavi zorluğunun altı çizilmiştir. Ülkemizde toplum kökenli infeksiyonlarda ESBL üreten suşlarının prevalansının artış gösteriyor olması, ileride bu tür zor tedavi edilebilir olgularla daha fazla karşılaşabileceğimizi düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Nickel JC. Inflammatory conditions of the male genitourinary tract: prostatitis and related conditions, Orchitis and Epididymitis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. eds. Campbell-Walsh Urology: 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2007: 304-29.
2. Çek M. Kronik prostatit / kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS). Türk Üroloji Dergisi 2005; 31: 569-73.
3. Türkeri L, Yazıcı C. Ürogenital tümörler. In: Anafarta K, Bedük Y, Ankan N. eds. Temel Üroloji: 3th ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2007: 694-8.
4. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). Eur Urol. 2001;40(5):576-88.
5. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician. J Urol 1998; 159: 1224-8.
6. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. Clin Infect Dis 2010; 50: 1641-52.
7. Nickel JC, Moon T. Chronic bacterial prostatitis: An evolving clinical enigma. Urology 2005; 66: 2-8.
8. Schneider H, Ludwig M, Hossain HM, Diemer T, Weidner W. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrom-an evaluation of inflammatory status and search for microorganism 10 years after a first analysis. Andrologia 2003; 35: 258-62.
9. Özden E, Bostancı Y, Yakupoğlu KY, Akdeniz E, Yılmaz AF, Tülek N, Sankaya S. Incidence of acute prostatitis caused by extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* after transrectal prostate biopsy. Urology 2009; 74: 119-23.

İletişim Adresi: Dr. Ali BEYTUR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,
MALATYA
Telefon: 0422 3410660 (5802)
Fax: 0422 3410728
e-mail: ali.beytur@inonu.edu.tr