

CAPD HASTALARINDA MANTAR PERİTONİTLERİ

FUNGAL PERITONITIS IN PATIENTS ON CAPD

Hülya Taşkapan, Cengiz Utaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, KAYSERİ

Peritonitler kronik periton diyaliz tedavisinin en sık görülen komplikasyonu olup bu hastalardaki mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir (1-3). Peritonitlerin % 90-95'inden patojenik bakteriler sorumlu iken % 2-10 kadarı mantarlara bağlı olarak gelişmektedir. Diyaliz tekniğindeki gelişmeler sonucunda bakteriyel peritonitlerin görülme sıklığının azalmasına karşın, mantar peritonitleri aynı sıklıkta görülmeye devam etmektedir. Bildirilen mantar peritoniti olguların yaklaşık olarak % 80-90'ında sorumlu etkenler başta *Candida* cinsleri olmak üzere maya mantarlarıdır. *Candida albicans*, *C. parapsilosis* en sık görülen etkenlerdir, ancak *C. tropicalis*, *C. guilliermandii*, *C. pseudotropicalis*, *C. lipolytica*, *C. famata*, ve *C. kusei* gibi diğer candidalarla da peritonitler görülmektedir. Daha nadir olarak *Torulopsis glabrata*, *Rhodotorula rubra*, *Geotrichum candidum* gibi küf ve diğer maya mantarlarına bağlı peritonitler saptanmaktadır (1-6).

Mantar peritonitlerinin gelişmesine neden olan olaylar çok açık değildir. Anatomik, metabolik, kimyasal ve immünolojik bir çok faktör infeksiyonun gelişmesine ortam hazırlamaktadır. Hazırlayıcı faktörler olarak, multiple myeloma gibi altta yatan hastalıklar, immunosüpresif ilaç kullanılması, glukoz içeriği yüksek solüsyonlar, yabancı cisim varlığı, gastrointestinal hastalıklar ve antibiyotik tedavisi suçlanmaktadır. Periton kavitesine sürekli olarak verilen sıvı, normal host savunma mekanizmasını ve peritoneal çevreyi bozabilmektedir (7,8). Tırnak, deri ve vaginal mantar enfeksiyonları, barsak perforasyonu, divertikülit ve bağlantı sisteminin direkt kontaminasyonu kaynak olarak bildirilmektedir (9,10). Sistemik veya intraperitoneal kullanılan antibiyotikler deride ve barsak florasında bakterileri baskılayarak mantarların kolonizasyonuna neden olmaktadır. Antimikrobiyal tedaviyi takiben SAPD hastalarının fekal florasında *Candida* izole edilebilmektedir (11). intestinal kandida kolonizasyonunun nasıl mantar peritonitine yol açtığı açık değildir. Köpeklerde intestinal mikroorganizmaların peritoneal irrigasyondan sonra transmural migrasyonu

gösterilmiş olmakla birlikte insanlarda böyle bir geçiş hala tartışmalıdır (10). Literatürde bildirilen olguların önemli bir kısmı bakteriyel peritonit nedeniyle antibiyotik almakta olan hastalardır. Bakteriyel peritonitler nedeniyle oluşan inflamasyon muhtemelen mantar etkeninin peritona invazyonunu kolaylaştırmaktadır. Tekrarlayan bakteriyel peritonit atakları mantar peritoniti gelişme riskini arttırmaktadır. İmmunosüpresif tedavi almakta olan veya human immunodeficiency virus ile enfekte hastalar mantar peritoniti bakımından risk grubundadır. Mantar, peritoneal kaviteye direkt kateterden invazyon ile, hava kontaminasyonu, yada tuba uterinalar yoluyla girmektedir (10,11). Literatürde hava koşulları ile mantar peritoniti arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar görülmektedir. Bir çalışmada çok sıcak ve nemli iklim koşullarında daha sık mantar peritoniti geliştiği bir diğerinde ise nemle ilgisi olmayıp sıcak hava koşullarında geliştiği iddia edilmiştir (12,13). İngiltere'de 12 CAPD hastasında güvercinlere bağlı epidemik *C. parapsilosis* peritoniti bildirilmiştir (14).

En sık saptanan semptomlar karın ağrısı, yüksek ateş, ishal, diyalizat sıvısında bulanıklıktır. Mantar peritonitlerinin klinik bulgu ve semptomları bakteriyel peritonitlerden farklı olmamakla birlikte sıklıkla bulgular daha sinsi seyretmekte, aralıklı olarak diyalizat sıvısında bulanıklaşım berraklaşım görülebilmektedir. Çoğu zaman diyalizat sıvısı sürekli olarak bulanık hale geldikten sonra ateş, karın ağrısı ve gastrointestinal bulgular ortaya çıkmaktadır (15,16). Peritoneal mantar enfeksiyonunun sistemik yayılımı nadir de olsa görülmektedir (17). Mantar peritonitleri için tanı kriterleri bakteriyel peritonitlerden farklı olmayıp diyalizat sıvısında mm de 100'den fazla beyaz küre saptanması, beyaz küre hücre ayırımının % 50'den fazlasını polimorfonükleer hücrelerin oluşturması, karın ağrısı ve hassasiyet, periton diyaliz sıvısında mantarın izolasyonudur.

SAPD hastalarında gelişen mantar peritonitlerinde genel olarak kabul edilmiş bir tedavi şekli yoktur. Bir çok çalışmacı kateterin hemen çıkarılmasını ve birlikte

antifungal tedaviye başlanılmasını önermektedir (4,18). Literatürde kateteri çıkarmadan sadece antifungal tedavi veren veya antifungal tedavi vermeksizin sadece kateteri çeken tedavi şekillerine de rastlanmaktadır (4,19-21). Mantar peritoniti gelişmiş olgularda çıkarılan kateterlerinin elektron mikroskopik olarak incelenmelerinde kateter yüzeyinde bir amorf matriks içinde mikroorganizmaların kolonize olduğu görülmektedir (4, 22). Bu durum antifungal tedavinin etkinliğini azaltmaktadır. Bu bulguya dayanarak kateterin tanı ile birlikte en kısa süre içerisinde çıkarılması ile kolonize olmuş ortam uzaklaştırılacak ve peritonun normal savunma mekanizması ile kalan enfeksiyonun temizlenmesine olanak verilecektir. Bildirilen olgularda çeşitli antifungal ilaç rejimleri kullanılmıştır. Fluconazole kullanımının yaygınlaşmasından önce amphoteresin B (i.v veya i.p), mikanozole (oral veya i.p.), ketakonozole (oral), 5-flucytosine (oral, i.v, i.p) tek başlarına veya çeşitli kombinasyonlar halinde kullanılmıştır ancak hiçbirinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir (4,10,21,23). Amphoteresin B i.v. olarak verildiğinde peritoneal sıvıya geçişi iyi değildir, intraperitoneal olarak verildiğinde sıklıkla şiddetli karın ağrısına yol açmakta ve kimyasal peritonit gelişebilmektedir. Amphoteresin B elektrolitler ve/veya asidik solüsyonlarda çökmektedir, intraperitoneal olarak diyalizle birlikte verildiğinde antifungal aktivitesi kaybolmaktadır. Bu özelliklerinden dolayı intraperitoneal olarak verilecekse periton diyaliz sıvısı ile farklı zamanlarda uygulanması önerilmemektedir. İntravenöz infüzyonu da çoğu zaman iyi tolere edilememekte ve birlikte intravenöz kortikosteroid verilmesini gerektirmektedir. Kerr ve arkadaşları 50 mg Amphoteresin B'nin intravenöz enjeksiyonu ile peritoneal sıvıda bazı mantarlar için gerekli minimal inhibitor konsantrasyona erişilebileceğini göstermişlerdir (4). Günümüzde bu ilaç başlıca fluconazole dirençli olgularda ve küf mantarlarına bağlı olarak gelişen peritonitlerde tercih edilmektedir (4,10). 5-flucytosine'nin oral yararlanımı ve peritona geçişi iyi olmakla birlikte sıklıkla direnç geliştiği için tek başına kullanımı önerilmemektedir. Ketokonazole'in de intraperitoneal sıvıya geçişi iyidir. Son deneyimler yeni imidazoller/triazoller ve flucytosin'in (p.o veya intraperitoneal) etkili bir şekilde kullanılabilmesini göstermiştir. Periton diyaliz hastalarında fungal peritonitlerde imidazol/triazole-flucytosine kombinasyonunun amphoteresin B ile kıyaslanmasını gösteren henüz bir prospektif klinik çalışma yoksa da, eski yayınların retrospektif incelenmesinde bu kombinasyon özellikle küf mantarı dışındaki mantarlara karşı amphoteresin B kadar etkili olduğu görülmektedir. Bir triazole olan flukonazol' in oral ve intraperitoneal biyoyararlanımı yüksektir. Oral alınan flukonazol'un uygun miktarda serum ve diyalizat

konsantrasyonu sağladığı bilinmektedir (10,24). Pik plazma konsantrasyonuna doza bağlı olarak oral almından 2-4 saat içinde ulaşmaktadır. Oral emilimi itrakonazol, ketoconazol gibi diğer azollerin tersine yiyeceklerden, gastrik asiditeden etkilenmemekte, suda eriyebilmekte ve tüm vücut sıvılarında yayılmaktadır. Başlıca böbreklerden atılmakta olup son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yarı ömrü 72-85 saate kadar uzamaktadır. İmidazollerin ve triazollerin Candida krusei ve Torulopsis glabrata gibi bazı maya ve küf mantarlarına etkilerinin sınırlı olduğu hatırlanmalıdır (4,10,21,23,24). Antifungal ilaçlara karşı duyarlılık testlerinin değeri çoğu zaman klinik yanıt ile paralel olmadığı için sınırlıdır. Minimal inhibitor konsantrasyonlar laboratuvaradan laboratuvara değişebilmekte, PH, ısı gibi çevresel faktörlerden etkilenmektedir (24). Son zamanlarda yaygın olarak kabul edilen görüş 2000 mg p.o Flucytosin yükleme dozundan sonra 1000mg (çocuklarda 25-50 mg/kg) idame dozunda devam edilmesi ve birlikte flukonazol 100-200 mg/gün (çocuklarda 3mg/kg) dozlarında kullanılması, 4-7 günlük bir tedaviden sonra klinik iyileşme olmazsa kateterin çıkarılması ve tedavinin 4-6 hafta daha devam edilmesidir (25). Çoğu otor kateterin çıkarılmasını takiben hemen yeni bir kateterin yerleştirilmesini nüks oranı yüksek olduğu için önermemektedir. Peritonitin klinik bulgu ve semptomların kaybolmasından sonraki 2-8 hafta içinde kateterin tekrar yerleştirilmesi uygun olacağı belirtilmektedir (15). Ancak, SAPD kateteri çıkarılan olgularda peritoneal yapışıklıkların oluşmasını önlemek için geçici bir kateterle lavaja devam edilmesi gerektiğini bildiren olgu raporları da vardır (26). Bu olgularda lavaj amacıyla fizyolojik şalin solüsyonları kullanılmıştır. Keogh ve arkadaşları geçici bir peritoneal kateter yerleştirilerek intraperitoneal lavaja devam edildiğinde ve antifungal ajan intraperitoneal verildiğinde tedavide başarının arttığını bildirmişlerdir (27). Mantar peritonitleri bakteriyel peritonitlerden daha ciddi bir komplikasyondur. Mantar peritonitlerinde peritoneal yapışıklıklar, abse oluşumu, ilerleyici sklerozan peritonit bakteriyel peritonitlere göre daha sık gelişmektedir. Bakteriyel peritonit ataklarından sonra hastaların % 90'ı SAPD tedavisine devam edebilmekte iken, mantar peritonitlerinde bu oran ancak % 35 civarındadır (3,23). Mantar peritonitlerinde mortalite oranları oldukça yüksektir. Bakteriyel peritonitlerinde mortalite oranları % 0.6-3 (28,29) olarak, mantar peritonitlerinde ise % 12-44 (3, 13, 15, 19, 21) arasında bildirilmektedir.

Yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle çalışmalar, mantar peritoniti gelişmesini önlemeye yönelmiştir. Bir çalışmada bakteriyel peritonit veya sepsis nedeniyle antibiyotik almakta olan olgularda oral

nistatin profilaksisi yapılmış ve fungal peritonit insidansında azalma bildirilmiştir (30). Oral nistatin güvenli, ucuz olmakla birlikte sadece antibiyotikle ilgili olan peritonitlerde azalma sağlayabilir. Bakteriye peritonit insidansını azaltmak ve olası çevresel kontaminasyonu saptamak ve önlemek daha önemli görünmektedir.

KAYNAKLAR

- 1 Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AT, Twardowski ZJ, Pyle WK. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1978; 88: 449-456.
- 2 Rubin J, Rogers WA, Taylor HM, Everett ED, Prowant BF, Fruto LV, et al. Peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1980; 92:7-13
- 3 Pollock CA, Ibels LS, Caterson RJ, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis: Eight years of experience at a single center. *Medicine* 1989; 68: 293-308.
- 4 Kerr CM, Perfect JR, Craven PC, et al. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1983; 99: 334-337.
- 5 Agarwal S, Goodman NL, Malluche HH. Peritonitis due to *Exophiala jeikei* in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 673-645.
- 6 Koç AN, Utaş C, Oymak O, Sehmen E. Peritonitis due to *Acremonium strictum* in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1998; 79:357-358.
- 7 Holmes C, Lewis S. Host defense mechanisms in the cavity of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Pt. 2. Humoral defense. *Perit Dial Int* 1991; 11:112-117.
- 8 Fenton SSA. Peritonitis related deaths among CAPD patients. *Perit Dial Bull* 1983; 3:59
- 9 Johnson RJ, Ramsey P, Gallaher N, Ahmed S. Fungal peritonitis in patients on peritoneal dialysis: Incidence, clinical features and prognosis. *Am J Nephrol* 1985; 5: 169-175.
- 10 Lo WK, Chan TM, Lui SL, et al. Fungal Peritonitis-Current Status 1998. *Perit Dial Int* 1998; 11 (Suppl 2) 286-290
- 11 Arfania D, Everett D, Nolph KD, Rubin J. Uncommon causes of peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Arch Intern Med* 1981; 141: 61-64
- 12 Bordes A, Campos-Herrero MI, Fernandez A, Vega N, Rodriguez JC, Palop L. Predisposing and prognostic factors of fungal peritonitis in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1995; 15:275-276
- 13 Chan TM, Chan CY, Cheng S W, Lo WK, Lo CY, Cheng IKP. Treatment of fungal peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis with oral fluconazole. A series of 21 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 539-542
- 14 Greaves I, Kane K, Richards NT, Elliott TS.I, Adu D, Michael J. Pigeons and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 967-969
- 15 Goldie SJ, Kiernan-Troidle L, Torres C, et al. Fungal peritonitis in a large chronic peritoneal dialysis population: A report of 55 episodes. *Am J Kidney Dis* 1996;28:86-91.
- 16 Benevent D, Peyronnet P, Lagarde C, Leroux-Robert C. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1985; 41: 203-206
- 17 Bayer AS, Blumenkrantz M.I, Montgomerie JZ, Galpin JC, Coburn JW, Guze LB. *Candida* peritonitis. *Am J Med* 1976;61:832-840
- 18 Taskapan H, Özener Ç, Ateş K, et al. (TULIP) The rate, risk factors and outcome of fungal peritonitis in CAPD patients: Experience in Turkey. *Perit Dialysis Int (Baskıda)*.
- 19 Taşkan H, Utaş C, Çınar S, Koç N, Doğukan A, Oymak O. Sürekli ayakta periton diyaliz hastalarında mantar peritoniti gelişmesinde risk faktörleri. *Türk Nefroloji Diyaliz Transplantasyon* 1998; 7: 202-207
- 20 Cecchin E, Marchi SD, Panarello G, Tesio F. Chemotherapy and / or removal of the peritoneal catheter in the management of fungal peritonitis complicating CAPD. *Nephron* 1985; 40: 251-252
- 21 Nagappan R, Collins JF, FRACP, Lee WT. Fungal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal Dialysis-The Auckland experience. *Am J Kidney Dis* 1992; 20 (5):492-496
- 22 Marrie TJ, Noble MA, Costerton JW. Examination of the morphology of bacteria adhering to peritoneal dialysis catheters by scanning electron microscopy. *J Clin Microbiol* 1983;65:1388-1398.
- 23 Rubin J, Kirchner K, Walsh D, Green M, Bower J. Fungal peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis: A report of 17 cases. *Am J Kidney Dis* 1987; 5: 361-368.
- 24 Como AJ, Dismukes EW. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N Engl J Med* 1994; 330 (4):263-272
- 25 Keane WF, Alexander SR, Bailie GR, Boeschoten E, Gokal R, Golper TA et al Peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: *Perit Dial Int* 1996; 16:557-573
- 26 Kameoka H, Kumakawa K, Matuoka T, Nakano M, Shiraiwa Y, Yamaguchi O. Intraperitoneal Fluconazole for fungal peritonitis in CAPD: report of two cases. *Perit Dial Int* 1999; 19 (5), 481-483.
- 27 Keogh JAB, Carr ME, Murray F, McEvoy M, Grant G, Keane CT. Treatment of fungal peritonitis in CAPD patients using peritoneal lavage. *Perit Dial Bull* 1985; 5: 67-69

- 28 Kraus ES, Spector DA. Characteristics and sequel of peritonitis in diabetics and non diabetics receiving chronic intermittent peritoneal dialysis. *Medicine* 1983; 62: 52-57
- 29 Swartz RD. Chronic peritoneal dialysis: Mechanical and infectious complications. *Nephron* 1985; 40:29-37
- 30 Thodis E, Vas SI, Bargman JM, Singhal M, Chu M, Oreopoulos DG. Nystatin prophylaxis: its inability to prevent fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1998; 18 (6): 583-589