

SÜREKLİ AYAKTAN PERİTON DİYALİZ HASTALARINDA MANTAR PERİTONİTİ GELİŞMESİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

RISK FACTORS OF DEVELOPMENT OF FUNGAL PERITONITIS AND ITS OUTCOME IN PATIENTS ON CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS

Hülya Taşkapan, Cengiz Utaş, Süleyman Çınar*, Nedret Koç*,
Ayhan Doğukan, Oktay Oymak

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı,
»Mikrobiyoloji Bilim Dalı, KAYSERİ

ÖZET

Sürekli ayaktan periton diyalizi(SAPD) hastalarında mantar peritonitleri önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Mantar peritonitlerinin en sık nedenleri *Candida albicans* ve diğer *Candida* suşlarıdır. Ocak 1994-Ekim 1998 tarihleri arasında 71 CAP D hastası izlendi. 95 peritonit epizodu görüldü (Her 13.88 ay başına 1 peritonit olgusu). 4 olgu mantar peritoniti idi. Mantar peritonit/i olguların 3'ü erkek, 1'i kadındı ve yas ortalaması 30.6 yıl (25-54 yıl) idi. Tanı, periton diyaliz sıvısı kültürlerinde mikroorganizmanın üretilmesi ile konuldu. Hastalardan 3'ü mantar peritoniti tanısından kısa süre önce bakteriyel peritonit veya çıkış yeri enfeksiyonu nedeniyle çeşitli antibiyotikler almıştı. 2 hastanın kateter kafi dışarıda idi. Serum albumin değerleri 3.5 mg/dl altında idi. Bu olgularda ortalama CAP D süresi 11 ay (1-36 ay) idi. İki olguda *Candida albicans*, 1'inde *Acromonium strictum*, 1'inde de *Candida gillermanni* saptandı. Antibiyogram sonuçlarına göre flucanazole/ ve amfoterisin B verildi. Periton sıvısının bulanıklığının devam etmesi üzerine 4 hastanın kateterleri çekildi. Hastalardan biri antifungal tedavi sürmekteyken septik şok nedeniyle öldü. Diğer 3 hasta düzenli hemodiyaliz programına alındı.

Bakteriyel peritoniti, sistemik hastalığı olan ve antibiyotik alan hastaların mantar peritoniti gelişmesinde risk oluşturdıkları görüldü.

SUMMARY

Fungi are important causes of peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The most common causes of fungal peritonitis are *Candida albicans* or other *Candida* species. From January 1994 to October 1998 we treated 71 patients with CAPD (a total of 1319 months of treatment). There were 95 episodes of peritonitis (1 case of peritonitis for every 13.88 months of treatment). Four cases of peritonitis were due to a fungal etiology (1 case of peritonitis for every 329,75 months of treatment). Of the patients, three was male, 1 female. The mean age was 30.6, (range 22-54). Diagnosis was established by cultures of dialysis effluent. Of four patients, 2 were diabetic. Three of the patients had received multiple antibiotics before the onset of the peritonitis because of either bacterial peritonitis or exit site infection. The cuff of the periton dialysis catheter was not intact in two patients. Serum albumin levels were lower than 3.5mg/dl in all patients before fungal peritonitis. The mean duration of CAPD before fungal peritonitis was 11 months (range 1-36 months). *Candida albicans* was determined in 2 patients, *Acromonium strictum* in 1, *Candida gillermanni* in 1. Our patients were treated with flucanazole/ and amphotericins B according to antibiogram results. In all patients the catheter was removed. One patients died from sepsis during antifungal therapy.

It is suggested that, other systemic diseases and receiving antibiotics are at great risk of suffering from fungal peritonitis.

Anahtar Kelimeler: SAPD, mantar peritoniti

GİRİŞ

Enfeksiyöz peritonit SAPD ile tedavi edilen son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda önemli bir klinik problemdir. Bu enfeksiyonların büyük çoğunluğundan bakteriler sorumludur. Gram pozitif bakteriler, özellikle stafilokokus epidermidis en sık saptanan ajan patojendir (1). Mantar peritonitleri nadir olup tedavileri güçtür. Olguların % 80-90' nında etken Candida suşlarıdır. Mantar peritonitlerinde mortalite ve morbidite oranları yüksektir. Bakteriyel peritonitlerde ölüm oranı % 0.6-3 olarak bildirilirken, bu oran mantar peritonitlerinde % 12-44 dür (2-4).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı kliniğinde Ocak 1994 - Ekim 1998 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen, düzenli SAPD tedavi programındaki 71 hastanın dosyaları geriye doğru incelendi. Bu süre içerisinde 95 peritonit epizodu görüldü (Her 13.88 ay başına 1 peritonit olgusu). Bu çalışmada SAPD tedavisi altında iken mantar peritoniti gelişen 4 olgunun klinik ve laboratuvar özellikleri, izlemi ve tedavisi tartışılarak literatür gözden geçirildi. Her 329.75 ay başına 1 mantar peritonit olgusu saptandı. Hastaların 3'ü erkek, 1'i kadındı. Ortalama yaş 30.6 yıl (22-54 yıl) idi. Mantar peritoniti için tanı kriterleri: SAPD sıvısında beyaz küre sayısının $100/\text{mm}^3$ ve üzerinde olması, SAPD sıvısındaki beyaz küre hücrelerinin % 50'inden fazlasını polimorfonükleer hücrelerin oluşturmaması, mantarın izolasyonu idi.

OLGU 1

İki aydır SAPD tedavisi uygulanmakta olan 37 yaşındaki diyabetik erkek hasta karın ağrısı, periton diyaliz sıvısında bulanıklık yakınması ile başvurdu. Periton diyaliz kateter kafinin dışarıda olduğu görüldü. Periton diyaliz sıvı beyaz küresi $500/\text{mm}^3$ (%80 lökosit, %5 lenfosit, %15 monosit makrofajlar) idi. Gram boyamasında mikroorganizma görülmedi. Kültürlerinde herhangi bir organizma üretilmedi. Ampirik olarak 2 gr vancomisin ve 500mg amikasin intraperitoneal verildi, haftada bir kez 1 gr vancomisin ve 500mg amikasin intraperitoneal olarak tedaviye devam edildi. Bu süre içerisinde hafif karın ağrısı ve suprapubik hassasiyeti, diyaliz sıvı bulanıklığı devam etti. Tedavinin 20'nci gününde peritoneal sıvı örneklerinde, Sabouraud dextrose agar kültür vasatında Candida albicans üretilti. Periton diyaliz sıvı beyaz küresi $1500/\text{mm}^3$ (%80 lökosit, %5 lenfosit, %15 monosit makrofajlar) idi. Antifungal hassasiyet testinde fluconazole, amphotericin B' ye duyarlılık, ketakonazol'e ise dirençlilik saptandı. Hastaya fluconazole 1x150 mg günde başlandı. Karın ağrısı yakınmasının artması, yüksek ateş ve gastroenterit bulguları nedeniyle antifungal tedavinin 10'ncu

gününde tenchoff kateteri çıkarıldı. Antifungal tedaviye 10 gün daha devam edildi. Hasta kronik hemodiyaliz programına alındı.

OLGU 2

Diyabetik nefropatiye bağlı son dönem kronik böbrek yetmezliği nedeniyle 3 yıldır SAPD tedavisinde olan 56 yaşındaki erkek hasta karın ağrısı, bulantı, periton diyaliz sıvısında bulanıklık nedeniyle başvurdu. Hasta bu tarihe kadar 5 kez bakteriyel peritonit atağı geçirmişti. Bu ataklarda stafilokokus aureus saptanmıştı. Sık olarak kateter çıkış yeri enfeksiyonu gözlenen, sürüntü kültürlerinde stafilokokus epidermidis, stafilokokus aureus üretilen hasta intravenöz ve/veya intraperitoneal antibiyotikler ile tedavi edilmişti. 8 ay önce tedaviye dirençli tünel enfeksiyonu nedeniyle kateteri değiştirilmişti. Hastanın son başvurusunda kateter kafinin 15 gündür dışarıda olduğu öğrenildi. Periton diyaliz sıvısında beyaz küre $1400/\text{mm}^3$ (%85 lökosit, % 15 lenfosit, % 5 monosit) idi. Gram boyamasında mikroorganizma görülmedi. Periton diyaliz sıvı kültür örnekleri gönderildi ve ampirik olarak vancomicin 2gr ve amikasin 500mg intraperitoneal olarak verildi. Periton sıvısı Sabouraud dextrose agar kültür vasatında Candida guillermi üreyen hastaya fluconazole 100 mg günde 2 kez intravenöz olarak verildi. Tekrarlayan periton diyaliz sıvı örneklerinde beyaz küre hücrelerinin, hastanın karın ağrısının artması nedeniyle antifungal tedavinin 12'nci gününde kateter çıkarıldı. Antifungal tedaviye 10 gün daha devam edildi. Hasta hemodiyaliz programına alındı. Bir yıl sonra hasta hepatit B virüsüne bağlı fulminan hepatik koma nedeniyle kaybedildi..

OLGU 3

20 gün önce tenchoff kateter yerleştirilip SAPD tedavisi başlanılan, amiloidozise bağlı son dönem böbrek yetmezliği olan 32 yaşındaki bayan hasta karın ağrısı, yüksek ateş ve periton diyaliz sıvısında bulanıklık nedeniyle başvurdu. Diyaliz sıvısında lökosit sayısı $4300/\text{mm}^3$ (%75 lökosit, %5 lenfosit, %18 monosit makrofajlar, %4) idi. Ampirik olarak tek doz batın içi 2 gr vankomisin ve 500mg amikasin verildi. Periton diyaliz sıvı örneklerinde mikroorganizma görülmedi. Hastanın peritoneal sıvı örneklerinde Sabouraud dextrose agar kültür vasatında Candida albicans üretilti. Antibiyograma göre fluconazole 100mg günde 2 kez intravenöz olarak başlandı. Tedavinin 15'inci gününde hastanın klinik olarak gittikçe kötüleşmesi üzerine tenchoff kateteri çıkarılarak antifungal tedaviye 10 gün devam edildi. Hasta hemodiyaliz programına alındı.

OLGU 4

4 aydır SAPD tedavisinde izlenmekte olan 22 yaşındaki erkek hasta gittikçe artan karın ağrısı, bulantı, diyaliz sıvısında bulanıklık nedeniyle başvurdu. Bir ay önce bakteriyel peritonit saptanmıştı. Periton diyaliz sıvı kültürlerinde *Stafilacoccus aureus* üretilmiş ve antibiyograma uygun olarak intraperitoneal vancomycin (1 gr/hafta) ile tedavi edilmişti. Diyaliz sıvısında beyaz küre 1100 / mm³ (%75 PMNH, % 5 lenfosit, % 18 monosit makrofaj, % 2 eozinofil) idi. Periton diyaliz sıvı örneklerinde mikroorganizma görülmedi. Hastanın peritoneal sıvı örneklerinde Sabouraud dextrose agar kültür vasatında *Acremonium strictum* üretilti. Antibiyograma göre oral flucanazole ve intravenöz amfoterisin B başlandı. Diyaliz sıvısının bulanıklığının, karın ağrılarının artması üzerine tedavinin 15 inci gününde tenchoff kateteri çıkarıldı. İntravenöz ve intraperitoneal olarak amfoterisin B tedavisine devam edildi. Antifungal tedavi sürmekte iken barsak perforasyonu gelişen hasta septik şok nedeniyle kaybedildi.

SONUÇLAR

Ocak 1994-Ekim 1998 tarihleri arasında ünitemizde 77 SAPD hastası izlenmiştir. Yedi hastanın kayıtları sağlıklı olmaması nedeniyle çalışmaya alınmamıştır. Mantar peritonit olguların klinik ve laboratuvar bulguları **Tablo 1** de, tanı, tedavi ve sonuç **Tablo 2** de gösterilmiştir. Karın ağrısı ve diyaliz sıvısında bulanıklaşma en sık görülen belirtilerdi. İki hastada diabetes mellitus'a bir hastada amiloidozise ikincil olarak son dönem böbrek yetmezliği gelişmişti. Hastaların tümünde periton diyaliz sıvısının Saboround dekstrozu besisi yerinde mantar üretilti. Hastaların tümünde serum albumin düzeyi 3.5 mg/dl nin altında idi. İki hastanın kateter kafi dışarıda idi. Bir hasta tekrarlayan bakteriyel peritonit ve çıkış yeri

enfeksiyonları nedeniyle çeşitli antibiyotikleri uzun süreli kullanmıştı. 2 hastada bakteriyel peritonit tanısı ile yakın tarihlerde antibiyotik kullanma öyküsü vardı. Bir hastaya mantar peritonit tanısından 20 gün önce SAPD kateteri yerleştirilmişti. Tedavide antibiyogram sonuçlarına göre, doz ayarlaması yapılarak flucanazole ve amfoterisin B kullanıldı. Periton diyaliz sıvısının bulanıklığının devam etmesi üzerine 4 hastanın kateterleri çekildi.

TARTIŞMA

Mantar peritonitleri SAPD hastalarında peritonit epizotlarının % 10 undan azını oluşturmaktadır. Antibiyotiklere dirençli bakteriyel peritonit olgularının ve sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının mantar peritoniti gelişmesi için risk oluşturdukları bilinmektedir. Olguların çoğunu *Candida albicans* ve diğer *Candida* suşları oluşturmaktadır (2-4). Periton savunma sistemindeki değişiklikler SAPD hastalarında peritonit riskini arttırabilmektedir. Peritoneal makrofaj ve polimorfonükleer hücrelerin antimikrobiyal fonksiyonu için opsonin gereklidir. Sık peritonit geçiren hastaların periton sıvısında serum oranla IgG, C3 düzeylerinde ve opsoninde azalma olduğu saptanmıştır. Savunma mekanizmasının bozulmasında diğer önemli faktörler periton diyaliz sıvısının asidik pH'ı, yüksek laktat konsantrasyonu, yüksek osmolaritesidir. Bu faktörler polimorfonükleer hücrelerin fonksiyonunu bozabilmekte ve antibiyotik etkinliğini azaltabilmektedir. Sistemik veya intraperitoneal antibiyotik uygulanması deri yüzeyinde, barsak florasında, mantar kolonizasyonuna ve enfeksiyonlara yol açmaktadır. Bildirilen olgularda olası giriş yeri sıklıkla kateter veya çıkış yeri yoluyla (lümen içi veya lümen çevresi) olmakla birlikte, transvaginal yolla başlayan bazı mantar peritoniti olguları da literatürde görülmektedir (3,5,6). Olgu 1,2,4 de uzun süreli

Tablo 1: Mantar peritonitli hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Hasta	Yaş/ cins	Alt hastalığı	Toplam periton diyaliz süresi (ay)	Daha önceki peritonit atağı sayısı	Antibiyotik kullanma öyküsü	Total protein (g/dl) Albumin (g/dl)	Diğer faktörler
1	37/E	Diabetes mellitus	2	1	+	5.8 3.0	Kateter çıkış yeri dışarıda
2	56/E	Diabetes mellitus	36	5	+	6.5 3.1	Kateter çıkış yeri dışarıda
3	32/K	Amiloidoz	1	-	-	5.5 2	
4	22/E	Bilinmiyor	4	1	+	6.2 2.8	

Tablo 2: Mantar peritonitli hastaların tanı, tedavi ve sonuç

Hasta	Klinik ve laboratuvar bulguları	Etken	Tedavi	Kateter	Sonuç
1	Diyaliz sıvısında bulanıklık (500 WBC/mm ³ , % 80 PMNH)	Candida albicans	Fluconazole 1x150 mg/günaşın IV	Çıkarıldı	Hemodiyaliz tedavisine alındı
2	Diyaliz sıvısında bulanıklık (1400 WBC/mm ³ , % 80 PMNH)	Candida gillermendi	Fluconazole 2x100 mg/gün IV	Çıkarıldı	Hemodiyaliz tedavisine alındı
3	Diyaliz sıvısında bulanıklık (4300 WBC/mm ³ , % 75 PMNH)	Candida albicans	Fluconazole 2x100 mg/gün IV	Çıkarıldı	Hemodiyaliz tedavisine alındı
4	Diyaliz sıvısında bulanıklık (1100 WBC/mm ³ , % 75 PMNH)	Acremonium strictum	Fluconazole Amfoterisin B	Çıkarıldı	Antifungal tedavi sürmekte iken öldü.

antibiyotik kullanılmış olması deride mantar kolonizasyonunu kolaylaştırmış olabilir. Olgu 1 ve T de kateter kafinin düzenek içerisindeki bütünlüğünü koruyamamış olması ajan patojenin periton içine girişini kolaylaştırmış olabilir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda diyaliz tedavisi ile üreminin düzeltilmesini takiben nutrisyonel durumda da bir düzelme gözlenmektedir. Her ne kadar plasma albumini, lenfatik dönüş azalması, sıvı retansiyonu, artmış damar geçirgenliği, katabolizma artışı ve sentez azalması gibi faktörlerden etkilenebilirse de, nutrisyonel durumla da değişeceği bilinmektedir. SAPD hastalarında düşük serum albümin değerlerinin artan mortalite ve morbidite ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Üremi ve malnutrisyonun immunitiyi bozduğu bilinmektedir (7,8). Tüm olgularda peritonit öncesi serum albümin düzeyleri düşük olarak saptandı. Malnutrisyonun ve ayrıca diyaliz yetersizliğinin de bir göstergesi olan hipoalbuminemi, mantar peritoniti gelişmesinde diğer risk faktörlerine katkıda bulunmuş olabilir. Primer hastalığın etyolojisi 2 hastada diabetes mellitus, bir hastada amiloidozis idi. Bu iki hastalık azotemiden ayrı

olarak tek başlarına immün sistemin baskılanmasma neden olabilir.

Hastaların % 6.5 ile 18' inde 2 -7 yıllık periton diyalizinden sonra mantar peritoniti geliştiği rapor edilmektedir (3,4,9). Olgu 3 de ise kateterin yerleştirilmesinden kısa bir süre sonra mantar peritoniti saptanmıştır. Bu olguda perioperatif inokulasyon peritonitten sorumlu olabilir.

Mantar peritonit tedavisinde önceleri daha çok amfoterisin B kullanılmış, fakat toksisite bulgularının sık görülmesi kullanımı sınırlamıştır. İmidazol/triazol ve fluktosine kullanımının daha iyi tolere edildiği ve amfoterisin B kadar etkili olduğu bildirilmektedir. Bu ajanların özellikle kombine kullanımı amfoterisin B

etkisine benzer ölçüde sinerjistik etki göstermektedir. Etkili tedaviye 4-6 hafta devam edilmesi, tedavinin 4-7'nci gününde klinik iyileşme görülmezse kateterin

çıkarılması önerilmektedir. Tedaviye kateter çıkarıldıktan sonrada oral 1000mg fluetosine ve 100mg flukanazole ile 10 gün devam edilmelidir (1). Bu tedavinin bazı hastalarda kateteri çıkarmaksızın mantar peritonitini iyileştirmede etkin olduğu bildirilmesine rağmen, olumlu sonuç kural değildir (10-12). Yazarların bir çoğu, mantar peritonitinde tanı ile birlikte kateterin hemen çekilmesini önermektedir (10,11,13). Bizim olgular da bu fikri desteklemektedir. Bu dört olguda antibiyogram sonuçlarına göre düzenlenen antifungal tedavi başarılı olmamış ve kateter çıkarılmıştır.

Sonuç olarak tedavisi güç, periton diyaliz tedavisini sonlandırmaya neden olabilen, mortalite ve morbiditesi yüksek mantar peritonitlerin ortaya çıkmasına zemin hazırlayan risk faktörlerini azaltmak için bakteriyel peritonitlerden kaçınmak, antibiyograma göre antibiyotik seçmek gereklidir. Antibiyotiklere dirençli, kültür negatif peritonit olgularında mantar peritonitlerinin akılda tutulması, mantar kültürlerinin yapılması ve mantar peritoniti saptandığında da kateterin hemen çekilmesi mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

- 1 The Ad Hoc Advisory Committee on Peritonitis Management. Peritoneal Dialysis-Related Peritonitis Treatment Recommendations 1993 Update peritoneal Dialysis international vol.13.14-28.
- 2 Swartz RD. Chronic peritoneal dialysis, mechanical and infectious complications. Nephron 1985 40.29-37.
- 3 Johnson R.I, 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,

- 4 Eisenberg ES, Leviton I, Soerio R. Fungal peritonitis in patients receiving peritoneal dialysis: experience with 11 patients and review of the literature. *Rev Infect dis* 1986;8:309-321.
- 5 Rodrigoz-Perez JC: Fungal Peritonitis in CAPD-Which treatment is best. *Contrib Nephrol* 1987 57:114-121,
- 6 Tao Li PK, Leung CB, Leung AKL, et al. Posthysteroscopy Fungal Peritonitis in a patient on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Am J Kidney Diseases* vol 21, No 4 (April), 1993: pp 446-448.
Diamond SM, **Henrich** WL. Nutritional and peritoneal dialysis in Mitch WE, Klahr s (ed). *Nutrition and the Kidney*. Boston, Little, Brown and Co. 1988; 198-2234.
- 8 Haag-Weber M, Hörl WH. Uremia and infections: Mechanism of impaired Cellular Host Defence. *Nephron* 1993;63:125-131
- 9 Benevent D, Peyronnet P, Lagarde C, Leuroux-Robert C. Fungal Peritonitis in Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Nephron* 1985;41:203-206.
- 10 Kerr CM, Perfect JR Craven PC, **Jorgenson JH** et al. Fungal peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1983; 334-337.
- 11 Oerupoulos DG.Williams P, Khanna R, Vas S. Treatment of Peritonitis. *Peritoneal Dial Bull* 1981 S17-19.
- 12 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.
- 13 Agarwal S, Goodman NL, Malluche HI I. Peritonitis Due to Exophilia jeanselmei in a Patient Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Am J Kidney Dis* Vol 21, No 6, 1993:pp 673-645.