

ГЉИВИЧНИ И ТУБЕРКУЛОЗНИ ПЕРИТОНИТИС КОД БОЛЕСНИКА НА ПЕРИТОНЕУМСКОЈ ДИЈАЛИЗИ: ОСОБИНЕ, ЛЕЧЕЊЕ И ИСХОД

Дијана Б. ЈОВАНОВИЋ

Институт за урологију у нефрологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Перитонитиси су тешка клиничка компликација код болесника у терминалној фази хроничне инсуфицијенције бубрега (ХИБ) који се лече перитонеумском дијализом. Инциденција перитонитиса је различита у сваком центру, а током последње декаде јавља се, у просеку, код једног болесника током 24 до 60 терапијских месеци, што је постигнуто добром едукацијом болесника, али и употребом нових система за дијализу. Гљивице и бацил туберкулозе су ретки изазивачи ове инфекције, а стопа инциденције перитонитиса који су изазвани овим узрочницима је 1-15%, односно 0,7-3%. Најчешћи изазивачи гљивичног перитонитиса су квашчеве гљивице из рода *Candida* (70-100%), од чега најчешће *Candida parapsilosis*, а ретко филаментозне гљивице (*Aspergillus*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *zygomycetes* итд). Дијагноза се поставља налажењем гљивица бојењем по Граму или изоловањем у култури дијализата. Приступу у лечењу су различити: неопходни су уклањање перитонеумског катетера и примена антимикотика, као што су амфотерицин В (*amphotericin B*), који се у последње време ретко користи, флуцитозин (*flucytosine*) *per os*, флуконазол (*fluconazole*; имидазол) *per os* или интраперитонеално, односно итраконазол (*itraconazole*) код резистенције. Чак и када се клинички симптоми отклоне, код многих болесника се не може наставити са лечењем перитонеумском дијализом због настанка перитонеумских прираслица, апсцеса, фиброзе или прогресивног склерозирајућег перитонитиса. Стопа смртности је 12-44%. Инциденција туберкулозе је већа код болесника са ХИБ у односу на општу популацију, а туберкулозни перитонитис се јавља код болесника код којих је претходно дијагностикована инфекција туберкулозним микроорганизмом и која није адекватно лечена. Дијагноза се поставља налажењем микобактерија или ацидофилних бацила у дијализату (култивисање траје шест недеља), односно гранулама у биопсији перитонеума. Лечење подразумева уклањање катетера за дијализу и дуготрајну антитуберкулозну терапију, тј. примену изониазида (*isoniazid*), рифампицина (*rifampicin*), пиразинамида (*pyrazinamide*), пиридоксина (*pyridoxin*) од шест до 12 месеци. Стрептомицин (*streptomycin*) и етамбутол (*ethambutol*) се избегавају због нежељених дејстава. Упркос примењеном лечењу, може доћи до губитка ултрафилтрације, опструкције танког црева због адхезија, настанка абдоменског апсцеса и фистуле, обустављања лечења перитонеумском дијализом, али и смрти.

Кључне речи: перитонеумска дијализа; гљивични перитонитис; туберкулозни перитонитис

УВОД

Перитонитиси су тешке клиничке компликације код болесника у терминалној фази хроничне инсуфицијенције бубрега (ХИБ) који се лече перитонеумском дијализом и представљају Ахилову пету перитонеумске дијализе [1, 2]. Стопа инциденције перитонитиса се разликује у сваком центру, али од 1980. године се прогресивно смањује. Током последње декаде јавља се, у просеку, код једног болесника током 24 терапијска месеца, док се у неким центрима јавља код једног болесника на 60 терапијских месеци, што је постигнуто добром едукацијом болесника, али и применом нових перитонеумских катетера и конектора [3, 4]. Различити микроорганизми могу бити узрочници перитонитиса, а најчешћи су приказани у табели 1 [5]. Гљивице и *Mycobacterium tuberculosis* су ретки изазивачи ове инфекције, али, нажалост, врло често доводе до обустављања лечења перитонеумском дијализом, а код тешких облика болести и до смрти болесника.

ГЉИВИЧНИ ПЕРИТОНИТИСИ КОД БОЛЕСНИКА НА КОНТИНУИРАНОЈ АМБУЛАНТНОЈ ПЕРИТОНЕУМСКОЈ ДИЈАЛИЗИ

Гљивични перитонитис је тешка компликација код болесника са ХИБ који се лече перитонеумском дијализом и готово увек доводи до лошег исхода, би-

ло престанка лечења дијализом или смртног исхода. Стопа инциденције је 1-15% [6, 7]. Најчешћи изазивачи гљивичног перитонитиса код болесника на континуираној амбулантној перитонеумској дијализи (CAPD) су квашчеве гљивице [5] из рода *Candida* (70-100%), од чега најчешће *Candida parapsilosis* (50%), ређе остале квашчеве гљивице, а врло ретко филаментозне гљивице [7-9]. Неке од њих приказане су у табели 2.

Предиспозицију за гљивични перитонитис имају дијабетичари [7, 8, 10], болесници који су претходна три месеца боловали од бактеријског перитонитиса

ТАБЕЛА 1. Најчешћи микроорганизми изоловани у току перитонитиса код болесника на континуираној амбулантној перитонеумској дијализи.

TABLE 1. The most frequent microorganisms isolated during peritonitis in patients on CAPD.

<i>Staphylococcus sp.</i>	30-40%
<i>Staphylococcus aureus</i>	20%
<i>Streptococcus sp.</i>	10-15%
<i>Neisseria sp.</i>	1-2%
<i>Diphtheroid sp.</i>	1-2%
<i>Escherichia coli</i>	5-10%
<i>Pseudomonas sp.</i>	5-10%
<i>Enterococcus sp.</i>	3-6%
<i>Klebsiella sp.</i>	1-3%
<i>Proteus sp.</i>	3-6%
<i>Acinetobacter sp.</i>	2-5%
<i>Anaerobni organizmi</i>	2-5%
Гљивице	2-10%
<i>Mycobacteria</i>	2-5%
Негативан налаз културе	0-30%

ТАБЕЛА 2. Квашчеве гљивице и филаментозне гљивице изоловане у току перитонитиса код болесника на континуираној амбулантној перитонеумској дијализи.

TABLE 2. Yeasts and filamentous fungi isolated during peritonitis in patients on CAPD.

Квашчеве гљивице	Филаментозне гљивице
<i>Candida albicans</i>	<i>Alternaria alternans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Aspergillus flavus</i>
<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Curvularia lunata</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Drechslera spicifera</i>
<i>Candida torulopsis</i>	<i>Dermatophyton</i>
<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Exophiala jenselmei</i>
<i>Coccidiomyces immitis</i>	<i>Fusarium moniliforme</i>
<i>Pityrosporum ovale</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>
<i>Pityrosporum pachydermatis</i>	<i>Fusarium verticilloides</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Lecytophora mutabilis</i>
<i>Rhodotorula rubra</i>	<i>Mucor</i>
<i>Torulopsis glabrata</i>	<i>Penicillium sp</i>
	<i>Trichisporon cutaneum</i>
	<i>Trichoderma viride</i>
	<i>Trichoderma koningii</i>

или су лечени применом антибиотских лекова [7, 8, 10, 11], болесници код којих је узрочник перитонитиса била нека Грам-негативна бактерија [12], болесници код којих су примењивани раствори са већом концентрацијом глукозе [7], болесници који су у последње време болнички лечени, болесници који су у последње време лечени применом имуносупресивне терапије [11], односно дефероксамина (*deferoxamin*) [13]. Болесници код којих је дијагностикован гљивични перитонитис лечени су перитонеумском дијализом од једног месеца до 50 месеци, просечно 19-26 месеци [7, 8]. Није утврђена повезаност гљивичног перитонитиса са старошћу болесника, али се болест чешће јављала код мушкараца [7, 8].

Гљивице се могу пренети додиром, преко ваздуха, директно преко инфекције излазног места (интралуминално или перилуминално), преко тубе утерине (вагинално) [5, 8, 14]. Симптоми гљивичног перитонитиса не разликују се од бактеријског перитонитиса, а то су бол у абдомену, осетљивост, замућен дијализат, грозница, повишена температура [8, 11]. Дијагноза гљивичног перитонитиса се поставља на основу следећих показатеља: замућен дијализат, 100 леукоцита у μl перитонеумског дијализата (више од 25 леукоцита у седименту), више од 50% полиморфонуклеара у диференцијалној формули дијализата, гљивице у бојењу по Граму или у култури перитонеумског дијализата [8].

ТАБЕЛА 3. Препоруке за лечење гљивичног перитонитиса.
TABLE 3. Recommendation for fungal peritonitis therapy.

24-48 сати 24-48 hours	4-7 дана 4-7 days	4-7 дана 4-7 days
<i>Flucytosine</i> 2 g <i>per os</i> на почетку; 1 g <i>per os</i> доза одржавања	Клиничко побољшање	Наставити с лечењем још четири до шест недеља
<i>Fluconazole</i> 200 mg <i>per os</i> или <i>ip</i>	Без клиничког побољшања	Уклонити перитонеумски катетер и наставити с лечењем још 7-14 дана
<i>Itraconazole</i> 100 mg на 12 сати ако постоји резистенција		

Неки аутори сматрају да је стопа инциденције гљивичног перитонитиса код болесника на CAPD мања уколико се код ових болесника, уз било коју терапију антибиотским лековима, све време примењује и профилакса гљивичне инфекције орално у дози од $3 \times 500 \text{ IU}$ нистатина [7, 15], док други аутори нису утврдили да примена већих доза нистатина ($4 \times 500000 \text{ IU}$ на дан *per os*) код болесника у студији која је трајала 30 месеци смањује учесталост гљивичног перитонитиса, нити број епизода гљивичног перитонитиса који је удружен с терапијом антибиотским лековима [16].

Лечење гљивичног перитонитиса

Лечење гљивичног перитонитиса је изазов јер су приступи у лечењу различити. Многи аутори сматрају да перитонеумски катетер треба уклонити одмах по изоловању гљивица методом бојења по Граму или из културе, али искуство с новијим антимицотицима дозвољава да се са тим причека неколико дана [4]. Амфотерицин В (*amphotericin B*) је најефикаснији од свих антигљивичних средстава и раније се много чешће примењивао, међутим, он је веома токсичан и тешко постиже терапијску концентрацију у перитонеумској течности, а његово интраперитонеално (*ip*) примена је болна, иритира, може изазвати хемијски перитонитис и повећава ризик за настанак фиброзе перитонеума и адхезије [5, 6, 8].

У последње време примењују се имидазоли – триазоли, и то у комбинацији: флуцитозин (*flucytosine*) 2000 mg/дан *per os*, а потом 1000 mg/дан, односно флуконазол (*fluconazole*; имидазол) 200 mg *per os* или *ip*. Ефекат овог лечења сличан је као код примене амфотерицина В, нарочито код нефиламентозних гљивица. Међутим, резистенција на имидазол може настати брзо, па се може применити и итраконазол (*itraconazole*) у дози од 100 mg на 12 сати [4]. Уколико се терапија покаже успешном, треба је продужити још три до шест недеља [4, 17]. Ако се за четири до седам дана на клиничко-лабораторијским налазима не запази побољшање стања болесника, катетер се вади, а терапија наставља још 7-14 дана применом флуцитозина од 1000 mg на дан *per os* и флуконазола од 100 mg на дан *per os* (Табела 3) [4, 7, 11]. По уклањању катетера симптоми брзо нестају. Ово може објаснити и резистенцију гљивичних перитонитиса, која је најчешће последица колонизације површине перитонеумског катетера овим организмима и формирања биофилма резистентног на антибиотске лекове [18].

Флуконазол је релативно нетоксичан имидазол с јаким дејством на квашчеве гљивице, који се добро

ресорбује, било да се примењује орално или интравенски [19]. Неки аутори су објавили да се оралном применом овог лека може смањити стварање прираслица [20], тако да се он сада користи као прва линија одбране против гљивичног перитонитиса. Међутим, има аутора који наводе да велики број болесника, и поред примене овог лека, није могао да настави с лечењем континуираном амбулантном перитонеумском дијализом због стварања прираслица [6].

Дал (*Dahl*) и сарадници [21] су проучавали фармакокинетичке особине флуконазола примењеног интраперитонеално код болесника на континуираној цикличној перитонеумској дијализи (CCPD). Флуконазол се у почетку примењује интравенски (200 mg, па 100 mg дневно), а потом интраперитонеално (25 mg/l дијализата). По престанку симптома уклања се перитонеумски катетер и одмах замењује привременим катетером. Почиње се с хемодијализом, а кроз перитонеумски катетер се врши лаважа два пута дневно са хепаринизираним физиолошким раствором (1000 mg/l) и флуконазолом (50 mg), који се примењује растворен у једном литру и одмах дренира. Овај начин лечења се наставља док резултат културе перитонеумске дијализе не буде негативан, када се привремени катетер вади. Наставља се с оралном применом флуконазола у дози од 100 mg на дан још три недеље, после чега се ставља нови перитонеумски катетер (када је CRP нормализован) и наставља с дијализом, без промене перитонеумског клиренса и ултрафилтрације.

Исход гљивичног перитонитиса

Код великог броја болесника, чак и када се симптоми повуку, не може се наставити с лечењем перитонеумском дијализом због формирања перитонеумских прираслица, апсцеса, фиброзе или прогресивног склерозирајућег перитонитиса [6-8, 22]. У неким студијама, где је и до 94% перитонеумских катетера уклоњено, код највише 37% болесника се наставило с лечењем перитонеумском дијализом [7], али има и студија у којима се ни код једног болесника (100%) није наставило с лечењем перитонеумском дијализом [8, 10]. Стопа смртности била је 12-44% [3, 8, 9, 23], за разлику од бактеријских перитонитиса, где је била 0,6-3% [3].

Ризик од морталитета био је већи код болесника код којих је изазивач њихове болести била *Candida parapsilosis*, код болесника који су лечени дијализом дуже од 26 месеци, код болесника са болом у абдомену или опструкцијом црева, односно код болесника код којих није уклоњен перитонеумски катетер. Ризик за настанак оштећења перитонеумске мембране био је већи код болесника са болом у абдомену, код болесника који су примењивали антибиотске лекове три месеца пре настанка перитонитиса и растворе са већом концентрацијом глукозе (декстрозе), односно код болесника код којих се јавила опструкција црева. Старост, пол, дијабетес, бактеријски перитонитис или примена антибиотских лекова и флуконазола нису били фактори ризика за морталитет или настанак оштећења перитонеума [7, 9].

ФИЛАМЕНТОЗНЕ ГЉИВИЦЕ

Филаментозне гљивице су редак узрочник перитонитиса у току перитонеумске дијализе, а, како је велики број гљивица резистентан на антигљивичне антибиотике, потребно је што пре уклонити перитонеумски катетер [5].

Многи типови филаментозних гљивица описани су као узрочници перитонитиса који је у вези са CAPD: *Aspergillus*, *Paecilomyces* [3], *Penicillium*, *Acremonium*, *Fusarium*, *Zygomycetes*, *Lecythophora*, *Aureobasidium*, *Hormonema*, *Verticillium*, *Exophiala*, *Wangiella*, *Alternaria*, *Bipolaris* [24] и *Curvularia species* [13].

Aspergillus spp.

Код већине перитонитиса повезаних са CAPD најчешћи изазивач је *Aspergillus*. Од 1968. до 2002. године анализирана су 22 случаја перитонитиса чији је узрочник био *Aspergillus spp.*, и то: *A. niger* (8), *A. fumigatis* (7), *A. terreus* (2), *A. flavus* (1), *A. termomatuus* (1) и *A. недефинисане* (3). Више су оболевале жене, а средња старост била је 51 година [13].

За лечење перитонитиса изазваног с *Aspergillus* примењивана је различита антигљивична терапија, која се углавном заснивала на примени амфотерицина В, који није био ефикасан. Било је и болесника који су добијали и друге антимицотике у комбинацији с интравенски или *ip* примењеним амфотерицином В: длуконазол (*dluconazole*), итраконазол (*itraconazole*), кетоконазол (*ketoconazole*). У лечењу перитонитиса изазваног с *A. terreus* итраконазол показује активност *in vitro*. Од нових антимицотика, триазол (*triazole*), посаконазол (*posaconazole*), равуконазол (*ravuconazole*) и вориконазол (*voriconazole*) показују добре минималне инхибиторне концентрације (MIC_{50}) вредности у дози од 0,25 g/ml против осам изолованих *A. terreus* [25]. Каспофунгин (*caspofungin*), први лек нове класе антигљивичних лекова ехинокандинс (*echinocandins*), врло је ефикасан против *A. terreus in vitro* [26]. Резултати новијих студија показују нека синергистичка и адитивна дејства између каспофунгина и амфотерицина В против неколико врста *Aspergillus*, укључујући и *A. terreus* [27].

Од анализираних болесника са перитонитисом изазваним с *Aspergillus*, 27% болесника је умрло због инфекције, 9% због процеса који нису у вези са перитонитисом, 41% болесника је упућено на хемодијализу, а само 23% је наставило с лечењем перитонеумском дијализом [13].

Zygomycosis

Од седам болесника код којих је изолована гљивица *Zygomycosis* као узрочник перитонитиса, код три болесника је изолован *Rhizopus spp.*, код три *Mucor spp.*, а код једног болесника узрочник није могао да се утврди. *Zygomycosis* је чешћи изазивач болести код мушкараца. Нема утврђених препорука за лечење перитонитиса изазваног зигомицетама. Примена великих доза амфотерицина В и хируршка интервен-

ција, уколико ју је могуће извести, стандардни су методи лечења. Оптимална дужина лечења није позната, али се обично антигљивична терапија наставља од шест недеља до три месеца. Највећи број болесника је лечен применом амфотерицина В – деоксихолата (*deoxycholat*) (71%), један болесник је лечен применом флуцитозина а један липозомал-амфотерицина В. Лечење је трајало од десет дана до три месеца. Перитонеумски катетер је извађен код свих, сем код једног болесника. Стопа морталитета код ове групе болесника била је 57% и ни код једног болесника није се наставило с лечењем перитонеумском дијализом.

Против седам изолата *Mucor spp.*, посаконазол и итраконазол показују благу активност са MIC_{50s} од 0,5 и 1 g/ml *in vitro*, док су вориконазол и флуконазол неактивни са MIC_{50s} већим од 64 g/ml [28]. У студији Фалера (*Pfaller*) и сарадника [25] два изолата *Mucor spp.* нису инхибирана итраконазолом, посаконазолом, равуконазолом или вориконазолом (MIC_{50s} веће од 8 g/ml), мада резултати неких експерименталних студија показују продужено преживљавање мишева инфицираних са *Mucor spp.* који су лечени посаконазолом [29]. Уклањање перитонеумског катетера одмах по постављању дијагнозе и системска антигљивична терапија су неопходни за лечење перитонитиса изазваног зигомицетама. Ове инфекције су повезане са великом стопом смртности и потпуним прекидом лечења перитонеумском дијализом. Амфотерицин В је и даље лек избора код гљивичних инфекција изазваних зигомицетама [13].

Paecilomyces

До сада је објављено 15 приказа болесника код којих је дијагностикован гљивични перитонитис изазван *Paecilomyces spp.* *Pelicomyses* је сапрофитна гљива која се налази у земљи, води и вегетацији која се распада. Слична је као *Penicillium* и *Aspergillus*, а узрокује тешке инфекције, нарочито код имунокомпромитованих болесника. У анализираној групи болесника један болесник (6,7%) је умро, код 93% болесника је извађен перитонеумски катетер, а 80% их је упућено на хемодијализу. Метод лечења је компромитован због настанка перитонеумских адхезија, апсцеса и прогресивног склерозирајућег перитонитиса. Запаљење у абдомену и адхезије могу пореметити мотилитет црева, изазвати парцијалну опструкцију црева и повећати миграцију цревних бактерија кроз зид абдомена у перитонеум. *Paecilomices varioti* је осетљива на амфотерицин В, флуцитозин, кетоконазол, итраконазол [3].

ТУБЕРКУЛОЗНИ ПЕРИТОНИТИСИ КОД БОЛЕСНИКА НА КОНТИНУИРАНОЈ АМБУЛАНТНОЈ ПЕРИТОНЕУМСКОЈ ДИЈАЛИЗИ

Mycobacterium tuberculosis

Код болесника са хроничном инсуфицијенцијом бубрега стопа инциденције туберкулозе је већа не-

го код болесника са нормалном функцијом бубрега, како због малнутриције, тако и због смањења ћелијског имунитета и дефицијенције имунских функција (смањена фагоцитоза макрофага, редукована продукција цитокина, значајно смањење броја перитонеумских лимфоцита – последице високе концентрације лактозе и јона H^+ у дијализату, али и великог волумена дијализата). Припадници посебних етничких група, тзв. трећег света, склонији су овим инфекцијама [30]. За разлику од Европљана, где се туберкулоза јавља код 4,3 болесника на 100.000 становника, код Азијаца се туберкулоза јавља чешће, а учесталост је: 114,7/100.000 у Индији, 120,1/100.000 у Пакистану [30] и 62,7/100.000 у Тајвану, где је туберкулоза ендемска појава [23].

Инциденција пулмоналне и екстрапулмоналне туберкулозе код болесника на дијализи је 6,9% и 2,9%, што је више него код опште популације. Велика стопа инциденције екстрапулмоналне туберкулозе и симптоми слични уремијским успоравају постављање дијагнозе код ових болесника, што доводи до велике стопе морталитета. Од свих екстрапулмоналних облика туберкулозе, туберкулозни перитонитис је и даље најчешћа компликација код болесника из ендемских крајева код којих постоји висок ризик, због касног постављања дијагнозе [23].

Туберкулозни перитонитис је ретка компликација код болесника на перитонеумској дијализи [31] а јавља се код 0,1-0,7% болесника оболелих од туберкулозе, мада је у неким студијама преваленција и до 3%. Када је у питању општа популација, туберкулозни перитонитис се јавља код особа тридесетих и четрдесетих година, а код болесника са терминалном ХИБ у шездесетим годинама [23]. Инфекција перитонеума се најчешће преноси путем крви. Настаје се код болесника који су раније имали инфекцију овим организмом која није адекватно лечена [5]. Неки аутори наводе да се туберкулозни перитонитис јавља пре или одмах по започињању лечења дијализом (12 месеци), док неки аутори сматрају да се он јавља касније (три године од почетка лечења) [23, 30]. Болесници са туберкулозним перитонитисом не одговарају на примењену терапију антибиотским лековима, било да је у питању негативни (стерилни) перитонитис или бактеријски перитонитис [4].

Уобичајени клинички знаци код болесника са туберкулозним перитонитисом су губитак апетита, мучка, повраћање, слабост, бол у абдомену, замућен дијализат, непродуктиван кашаљ, грозница (38°C), дијареја, депресија, болови у грудима, губитак у тежини, анорексија, плеуралне ефузије [30, 32], мада код неких болесника болест може да буде и без симптома [33], и често су слични уремијским појавама, те се због тога дијагноза понекад тешко поставља.

Нема патогномичних симптома и знакова за туберкулозни перитонитис [23]. У дијагностиковању ове болести туберкулински тест се не може сматрати поузданим, јер је реакција коже на туберкулин неуздана код болесника са терминалном ХИБ. Према резултатима лабораторијских анализа, код болесника са туберкулозним перитонитисом број леукоцита је повећан, као и неутрофила, док је број лимфоцита смањен; повећане су вредности седиментације, *CRP*

и калцијума (повећани унос и повећана производња од стране туберкулозних гранулома) у серуму, а смањене вредности креатинина (оштећење мишића и малнутриција), албумина (малнутриција и инфекција) и интактног паратиреоидног хормона – *iPTH* (негативни фидбек механизам). У дијализату на почетку инфекције већи је број неутрофила, а касније лимфоцита [34], што се код неких аутора не помиње [23]. Ацидофилни бацили се у дијализату углавном не могу потврдити, тако да се дијагноза заснива на резултатима културе, за коју је потребно шест недеља, када је већ касно за већину болесника. Да би се дијагноза раније поставила, прибегава се и инвазивним поступцима, као што су експлорациона лапаротомија или лапароскопија са биопсијом перитонеума или оментума [23, 32]. Тачна дијагноза се може поставити уколико је налаз културе дијализата на микобактерије позитиван, односно ако је позитиван налаз ацидофилних бацила у дијализату, ако су грануломи у перитонеуму добијени биопсијом, или ако постоји добар одговор на терапију антигуберкулотицима код болесника код којих се, према клиничким резултатима, сумња на туберкулозни перитонитис.

Лечење болесника с туберкулозним перитонитисом подразумева уклањање катетера и дуготрајну антигуберкулозну хемиотерапију [5]. Постоје мало података о оптималном начину и трајању лечења када је у питању туберкулозни перитонитис. Екстрапулмонална туберкулоза се лечи применом следећих лекова: изониазид 200-300 *mg* на дан *per os*, рифампицин 450-600 *mg* на дан *per os*, пиразинамид 1-2 *g* на дан *per os*, пиридоксин 100-200 *mg* на дан *per os* од шест до 12 месеци. Будући да стрептомицин чак и у малим дозама може изазвати оштећење слуха, а етамбутол у дози од 1000 *mg* на дан ретробулбарни неуритис, ове лекове не би требало примењивати код болесника у терминалној фази ХИБ [30, 32]. Код ризичних и болесника са позитивним резултатом туберкулинског теста предлаже се профилакса са два антигуберкулотица током шест месеци.

Последице туберкулозног перитонитиса код болесника на перитонеумској дијализи су: губитак ултрафилтрације, опструкција танког црева због адхезија, апсцеси у абдомену, фистуле, обустављање лечења перитонеумском дијализом, али може доћи и до смрти болесника [30, 35].

Друге микобактерије

Поред *Mycobacterium tuberculosis*, и друге микобактерије могу бити изазивачи перитонитиса код болесника на перитонеумској дијализи: *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. scrofulaceum*, *M. chelonae* (чешћа код болесника на интермитентној перитонеумској дијализи) [5], *M. kansasii*, *M. gordonae* [4, 35]. *Mycobacterium fortuitum* је најчешћа нетуберкулозна микобактерија која изазива перитонитис [36].

Инфекција микобактеријама се може пренети преко катетера, било да је реч о излазном месту или лумену. На ову инфекцију треба посумњати уколико се за седам дана од засејавања културе не добије позитиван налаз перитонеумске течности код перито-

нитиса који је према резултатима клиничко-лабораторијских анализа евидентан. Култивисање је тада потребно продужити на 40 дана [35].

Лечење микобактеријског перитонитиса треба почети уклањањем перитонеумског катетера. Потом се примењује комбинација два лека и лечење спроводи према антибиограму и до 12 месеци (*eritromycin*, *kanamycin*, *doxycilin*, *tobramycin*, *rifampin*, тетрациклини, хинолони, цiproфлосацин, *isoniazid*, *ethambutol*, *imipenem*, *amycacin*). Амикацин се избегава, а кларитромицин (*klarithromycin*) испољава негативно дејство на срце и изазива вентрикулну тахикардију, која је опасна по живот. Често настају и компликације током болести, као што су апсцеси абдомена, адхезије, фистуле, па и смрт [35, 36].

ЗАКЉУЧАК

Иако су гљивични и туберкулозни перитонитиси ретки код болесника на континуираној амбулантној перитонеумској дијализи, треба их имати у виду због правовременог постављања дијагнозе и започињања лечења, јер су њихове компликације веома тешке: компромитовање методе лечења а некада и смртни исход.

ЛИТЕРАТУРА

- Jovanović D, Nešić V, Dimitrijević Z, Naumović R, Đukanović Lj. Peritonitisi kod bolesnika na kontinuisanoj ambulatornoj peritoneumskoj dijalizi. *Srp Arh Celok Lek* 1996; 124(Suppl 1):147-8.
- Jovanović DB, Nešić V, Dimitrijević Z. Uticaj broja peritonitisa na funkciju membrane peritoneuma. *Srp Arh Celok Lek* 1999; 127(1-2):28-31.
- Wright K, Popli S, Gandhi VC, Lentno JR, Reyes CV, Leehey DJ. Paecilomyces peritonitis: case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2003; 59(4):305-10.
- Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E, et al. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Perit Dial Int* 2000; 20(4):396-411.
- Keane WF, Vas SI. Peritonitis. In: Gokal R, Nolph KD, editors. *The Textbook of Peritoneal Dialysis*. 1st ed. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1994. p.473-501.
- Kameoka H, Kumakawa K, Matuoka T, Nakano M, Shiraiwa Z, Yamaguchi O. Intraperitoneal fluconazole for fungal peritonitis in CAPD: Report of two cases. *Perit Dial Int* 1999; 19(5):481-3.
- Lo SHK, Chan C, Shum H, Chow VCC, Mo K, Wong K. Risk factors for poor outcome of fungal peritonitis in chinese patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2003; 23(Suppl 2):S123-6.
- The Turkish Multicenter Peritoneal Dialysis Study Group (TULIP). The rate, risk factors, and outcome of fungal peritonitis in CAPD patients: Experience in Turkey. *Perit Dial Int* 2000; 20(3):338-41.
- Wang AY, Yu AW, Li PK, et al. Factors predicting outcome of fungal peritonitis in peritoneal dialysis: analysis of a 9-year experience of fungal peritonitis in a single center. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(6):1183-92.
- Kleinpeter MA, Butt AA. Non Candida albicans fungal peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2001; 17:176-9.
- Crowther KS, Webb AT, McWhinney PH. Trichosporon inkin peritonitis in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis returning from the Caribbean. *Clin Nephrol* 2003; 59(1):69-70.
- Kaitwatcharachai C. Candida parapsilosis peritonitis in patients on CAPD. *Mycopathologia* 2002; 154(4):181-4.
- Nannini EC, Paphitou NI, Luis Ostrosky-Zeichner L. Peritonitis due to Aspergillus and zygomycetes in patients undergoing peritoneal dialysis: report of 2 cases and review of the literature. *Diagn*

- Microbiol Infect Dis 2003; 46(1):49-54.
14. Li TPK, Leung CB, Leung AKL, Luk WK, Lai KN. Posthysteroscopy fungal peritonitis in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:446-8.
 15. Lo WK, Chan CY, Cheng SW, Poon JFM, Chan DTM, Cheng IKP. A prospective randomized control study of oral nystatin prophylaxis for *Candida* peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 12:189-91.
 16. Williams PF, Moncrieff N, Marriott J. No Benefit in using nystatin prophylaxis against fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2000; 20(3):352-3.
 17. Millikin SP, Matzake GR, Keane WF. Antimicrobial treatment of peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1991; 11:252-60.
 18. McNeely D, Vas SI, Dombros N, Oreopolus DG. *Fusarium* peritonitis: an uncommon complication. *Perit Dial Bull* 1981; 1:94-6.
 19. Warnock DW. Itraconazole and fluconazole: new drugs for deep fungal infection. *J Antimicrob Chemother* 1989; 86:825-7.
 20. Levine J, Bernard DB, Idelson BA, Farnham H, Saunders C, Sugar AM. Fungal peritonitis complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis: successful treatment with fluconazole, a new orally active antifungal agent. *Am J Med* 1989; 86:825-7.
 21. Dahl NV, Foote EF, Searson KM, et al. Pharmacokinetics of intraperitoneal fluconazole during continuous cycling peritoneal dialysis. *Ann Pharmacother* 1998; 14:113-20.
 22. Johnson RJ, Ramsey PG, Gallagher N, Ahmad S. Fungal peritonitis in patients on peritoneal dialysis: incidence, clinical features and prognosis. *Am J Nephrol* 1985; 5:169-75.
 23. Hung KH, Lee CT, Chen JB, Hsu KT. Tuberculous peritonitis in uremic patients. *Clin Nephrol* 2003; 60(2):113-8.
 24. Bava AJ, Fayad A, Cespedes C, Sandoval M. Fungal peritonitis caused by *Bipolaris spicifera*. *Med Mycol* 2003; 41(6):529-31.
 25. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1032-7.
 26. Arikan S, Lozano-Chiu M., Paetznick V, Rex JH. In vitro susceptibility testing methods for caspofungin against *Aspergillus* and *Fusarium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:327-30.
 27. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH. In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:245-7.
 28. Sun QN, Fothergill AW, McCarthy DI, Rinaldi MG, Graybill JR. In vitro activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of zygomycetes. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1581-2.
 29. Sun QN, Najvar LK, Bocanegra R, Loebenberg D, Graybill JR. In vivo activity of posaconazole against *Mucor* spp. in an immunosuppressed-mouse model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2310-2.
 30. Quantrill SJ, Woodhead MA, Bell CE, Hutchison AJ, Gokal R. Peritoneal tuberculosis in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(5):1024-7.
 31. Vas SI. Renaissance of tuberculosis in the 1990s: lesson for the nephrologist. *Perit Dial Int* 1994; 14(3):209-14.
 32. Ogutmen B, Tuglular S, Al Ahdab H, Akoglu, Ozener C. Tuberculosis peritonitis with clear fluid accompanying systemic disseminated tuberculosis in CAPD patient. *Perit Dial Int* 2003; 23(1):95-6.
 33. Gupta N, Prakash KC. Asymptomatic tuberculous peritonitis in a CAPD patient. *Perit Dial Int* 2001; 21(4):416-7.
 34. Prakash KC. Tuberculosis peritonitis. *Perit Dial Int* 1999; 19(Suppl 2):S83-5.
 35. Dunimire BR, Brayer AJ. Non tuberculous microbacterial peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis: Case report and review of diagnostic and therapeutic strategies. *Am J Kidney Dis* 1991; 1:126-30.
 36. Tang S, Tang AW, Lam WO, Cheng YY, Ho YW. Successful treatment of *Mycobacterium fortuitum* peritonitis without Tenckhoff catheter removal in CAPD. *Perit Dial Int* 2003; 23(3):304-5.

FUNGAL AND TUBERCULOUS PERITONITIS IN PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS: CHARACTERISTICS, THERAPY AND OUTCOME

Dijana B. JOVANOVIĆ

Institute of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Peritonitis is a serious clinical complication in patients with terminal chronic renal failure (CRF) on peritoneal dialysis (PD). The incidence of peritonitis varies from center to center, and during the last decade it occurs approximately in one patient during 24-60 therapeutic months, which is the result of good education of patients, but also of employing the new systems for PD. Fungi as well as *Mycobacterium tuberculosis* are rare causes of peritonitis in patients on PD therapy. The incidence of peritonitis with these two causes varies: 1-15% and 0.7-3%, respectively. The most frequent causes of fungal peritonitis are yeasts (*Candida* species 70-100%, with most frequent *C. parapsilosis*), but rarely filamentous fungi such as: *Aspergillus*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Zygomycetes*, etc. Gram stains are helpful for diagnosis, as well as the culture of peritoneal effluent. There are various kinds of treatment protocols: withdrawal of peritoneal catheters and application of antimicrobial drugs such as amphotericin B (which has recently been abandoned), oral flucytosine, oral or intraperitoneal fluconazole (imidazol) or itraconazole in the case of resistance. Although clinical signs disappear, most of these patients cannot continue with peritoneal dialysis therapy because of peritoneal adhesions, abscesses, fibrosis or progressive sclerosing peritonitis. Percentage of death is 12-44%. The incidence of tuberculosis is higher in patients with CRF in

comparison with the entire population, and tuberculous peritonitis can develop in patients who had infection with *Mycobacterium tuberculosis* which was not treated adequately. Diagnosis can be made by detecting mycobacterium in peritoneal effluent (cultivation for 6 weeks) and/or acidophilic bacillus or typical granuloma in peritoneal biopsy. Therapy consists of removing the peritoneal catheter and long lasting antituberculous therapy: izoniazid, rifampicin, pyrazinamide, pyridoxin (6-12 months). Streptomycin and ethambutol are to be avoided because of side effects in these patients. In spite of therapy, possible consequences are: ultrafiltration loss, obstruction of intestines because of adhesions, abdominal abscesses, fistulae, ending PD therapy, and even death.

Key words: peritoneal dialysis; fungal peritonitis; tuberculous peritonitis

Dijana JOVANOVIĆ
Klinika za nefrologiju
Institut za urologiju i nefrologiju
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel. 011 2686 740
E-mail: dijanaj@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 5. 5. 2004. године.