

Çocukluk çağında tamamen implante edilebilir venöz giriş portuna bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları

Kübra Cebeci¹, Osman Oğuz Demir¹, Sevilay Karahan², Kübra Aykaç³, Ali Bülent Cengiz⁴, Yasemin Özsürekçi⁴

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pediyatri Uzmanı, ²Biyoistatistik Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi, ³Pediyatri Doçenti, ⁴Pediyatri Profesörü

*İletişim: yas.oguz99@yahoo.com

SUMMARY: Cebeci K, Demir OO, Karahan S, Aykaç K, Cengiz AB, Özsürekçi Y. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye). Totally implantable venous access devices-associated bloodstream infections in childhood. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2023; 66: 37-47.

The incidence and outcome of totally implantable venous access devices (ports)-associated bloodstream infections (PABSI) in childhood is not well defined. We designed a retrospective study to review the 5-year incidence and outcome parameters of PABSI in pediatric patients at a tertiary care Children's Hospital in Türkiye. The overall PABSI incidence was 14.8 infections per 10,000 catheter days. The younger age and underlying hematologic malignancies were risk factors for having port infection. The most frequently isolated bacteria were *Staphylococcus spp.* and the port removal rates were 53% and 6.2 % (n=7) because of bloodstream infection (BSI) and of port pocket infection, respectively. The clinical and microbiological response rates at the end of therapy in patients with PABSI were lower (p=0.01 and p=0.002, respectively) and infection-related mortality was relatively higher (12.4% vs 4.1%) than in patients with BSI. PABSI as well as hematologic malignancies were shown as significant risk factors for the clinical and microbiological responses of the cases. Determination of the risk factors as well as local needs seem to be the most important step to prevent PABSI and port loss of patients with BSI and to improve patient outcome.

Key words: Bloodstream infection (BSI), port-associated BSI (PABSI), pediatrics.

ÖZET: Çocukluk çağında tamamen implante edilebilir venöz giriş portları ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının (Pİ-KDE) insidansı ve sonuçları iyi tanımlanmamıştır. Türkiye'de üçüncü basamak bir çocuk hastanesinde çocuk hastalarda Pİ-KDE'nin 5 yıllık insidans ve sonuç parametrelerini gözden geçirmek için retrospektif bir çalışma tasarladık. Genel Pİ-KDE insidansı 10.000 kateter günü başına 14.8 enfeksiyondur. Genç yaş ve altta yatan hematolojik maligniteler Pİ-KDE için risk faktörleriydi. En sık izole edilen bakteri *Staphylococcus spp.* idi ve kan dolaşımı enfeksiyonuna (KDE) (%53) ve port cebi enfeksiyonuna (n=7, %6.2) bağlı olarak portlar çıkartıldı. Pİ-KDE olan hastalarda tedavi sonunda klinik ve mikrobiyolojik cevap oranları KDE olan hastalara göre daha düşüktü (sırasıyla, p=0.01 ve p=0.002) ve enfeksiyonla ilişkili mortalite ise nispeten daha yüksekti (%12.4'e karşı %4.1). Pİ-KDE'nin yanı sıra hematolojik maligniteler de olguların klinik ve mikrobiyolojik yanıtları için önemli risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Risk faktörlerinin ve hastane bazlı ihtiyaçların belirlenmesi, KDE'li hastalarda Pİ-KDE ve port kaybını önlemek ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için en önemli adım gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE), port ilişkili KDE (Pİ-KDE), pediyatri.

İntravasküler kateterler, kritik ve kronik bakım ihtiyacında olan hastaların yönetiminin önemli bir parçasıdır ve hasta bakımında sıvı, kan ürünleri, ilaç, parenteral solüsyonlarla hastaların desteklenmesi ve hemodinamik yakın takip dahil olmak üzere birçok alanda kullanılmaktadır.^{1,2} Bu kateterler arasında, tamamen implante edilebilir venöz giriş portu (TİEVGP; portlar) kullanım kolaylığı ve günlük aktivitelerdeki fiziksel kısıtlamaların daha az olması nedeniyle eksternal kateterlere alternatif olarak klinik uygulamada yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.³ Ancak tromboz ve obstrüksiyon gibi porta bağlı komplikasyonların yanı sıra enfeksiyonlar, port kullanılan hastalarda kateter kaybının ve morbiditenin başlıca nedeni olmaktadır.⁴

Santral kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları (SKİ-KDE), intravenöz kateter kaynaklı bakteriyemi varlığı olarak tanımlanmaktadır ve santral venöz kateterizasyonun sık, maliyetli ve hayatı tehdit eden komplikasyonlarıdır.² Hematolojik/onkolojik maligniteleri olan hastalarda port enfeksiyonu oranı 1000 port günü başına 0.015-1.05 arasında değişmektedir.^{5,6} Türkiye'den yapılan bir çalışmada hematolojik/onkolojik maligniteli çocuklarda port ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (Pİ-KDE) oranı 1000 port günü başına 14.5 olarak bulunmuştur.⁴ Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada ise onkolojik maligniteli çocuklarda port kateterlerin toplam enfeksiyöz komplikasyon oranı 1.96/1000 kateter günü olarak bulunmuştur.⁷

Pediyatrik popülasyonda Pİ-KDE ile ilgili çeşitli oranlar ve veri eksikliğinden hareketle, bu enfeksiyonun sürveyansını tutmayı, insidansını belirlemeyi ve sonuçlarını ve sağkalımı değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışmayla 5 yıllık bir süre boyunca herhangi bir nedenle yerleştirilen tüm portları geriye dönük olarak araştırdık.

Materyal ve Metot

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra (Onay numarası: 16969557-2014_GO 18/958-16), Haziran 2014 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında, 272 yataklı üçüncü basamak bir Merkez olan Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Portu (TİEVGP) bulunan pediatrik hastalar

çalışmaya dahil edildi. Analiz için yetersiz verisi olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Hastalar tanılarına göre iki gruba ayrıldı; bakteriyemi (KDE grubu) veya porta bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları (Pİ-KDE grubu). Kontrol grubu olarak portu olan 430 pediatrik hasta çalışmaya dahil edildi. Çocuklara ait veriler, enfeksiyon kontrol izleme kayıtları, mikrobiyoloji laboratuvar veri tabanı ve hastanenin dijital kayıt sisteminden elde edildi.

Yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar, portun çıkarılması, portun enfeksiyon durumu, port komplikasyonları, port iğnesinin çıkarılmasına/çalışmanın bitiş tarihine kadar geçen süre ve portun yerleştirilmesinden enfeksiyon gelişimine kadar geçen süre, ilaç kullanımı geçmişi, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış, laboratuvar bulguları, hastaların klinik sonuçları, izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık profilleri, kemoterapi, kan transfüzyonu, mekanik ventilasyon ve önceki antibiyotik tedavisi gibi risk faktörlerinin varlığı birer parametre olarak kullanıldı.

Tanımlamalar

Enfeksiyon tanısı için klinik ve laboratuvar bulguları, hastaların kanından ve/veya port haznesi etrafındaki inflamasyon (port cep enfeksiyonu) bölgesinden mikroorganizmaların izole edilmesi kullanıldı. Laboratuvar tarafından doğrulanmış bir kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE), hastanın başka bir enfeksiyon kaynağıyla ilişkili olmayan en az bir pozitif kan kültürüne sahip olması olarak tanımlandı.⁸

Önceden yayınlanmış kılavuzlar ve önceki çalışmalarımızda belirtilen kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (SKİ-KDE) tanımları, port ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarını (Pİ-KDE) tanımlamak için uyarlanmıştır. Pİ-KDE'nin kesin tanısı, aynı organizmanın hem periferik kan kültüründen hem de port haznesinden iğne aracılığıyla alınan kan kültüründen izole edilmesi ve SKİ-KDE kriterlerini karşılaması ile konulmuştur.⁹⁻¹¹

Pİ-KDE insidansı, 10.000 kateter günü başına düşen vaka sayısı olarak hesaplandı. Kateter-günleri, implante edilen portun yerleştirildiği tarih ile portun çıkarıldığı tarih, hastanın ölüm tarihi, son takip tarihi veya çalışmanın bitiş tarihi arasındaki gün sayısı olarak tanımlandı.^{3,12}

Enfeksiyona bağlı sonuç tedavi sonunda

değerlendirildi. Sonuç parametreleri şu şekilde sınıflandırıldı:

(a) Klinik yanıt: Ateşin düzelmesi, laboratuvar parametrelerinde iyileşme ve enfeksiyonun belirti ve bulgularının ortadan kalkması;

(b) Mikrobiyolojik yanıt: Enfeksiyona neden olan organizmanın, tekrarlanan negatif kültürlerle eradike edilmesi.

Enfeksiyonla ilişkili mortalite, enfeksiyona bağlı ölümler olarak belirlendi.¹³

Antibiyotik kapama tedavisi Pİ-KDE ve tünelli diyaliz kateterlerindeki SKİ-KDE'lerde kateteri kurtarmak için sistemik antibiyotik tedavisi ile beraber kullanılması önerilen bir tedavidir. Belirli antibiyotikler izotonik sıvı veya heparin kullanılarak kapama solüsyonu hazırlanır ve bunun kateter lümeninde 48 saati aşmayacak şekilde kalması esasına dayanır.¹⁰

Mikroorganizmaların Tanımlanması

Tüm mikroorganizmalar, matriks destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyonu-zaman uçuş kütle spektrometresi (Matriks assisted laser desorption ionization time of flight massspectrometry [MALDI-TOF MS]) kullanılarak tanımlandı ve antimikrobiyal duyarlılık testleri VITEK 2 sistemi (BioMerieux, Marcy-I'Etoile, Fransa) ile gerçekleştirildi. Antimikrobiyal duyarlılık testleri için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2014) performans standartları kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 sürüm (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Devamlı değişkenler için ortalama, standart sapma (SD), ortanca ve çeyrekler arası açıklığı; kategorik değişkenler için sıklık dağılımları hesaplanarak hastaların temel özellikleri raporlandı. Verilerin grafikleştirilmesi R programı (R version 4.4.3) ile gerçekleştirildi.

P değerleri, kategorik değişkenler için Ki-kare testi veya Fisher'in tam olasılık testi, sürekli değişkenler için Student t testi veya Mann-Whitney U testi ile normallik varsayımına göre hesaplandı. Lojistik regresyon analizi, KDE/Pİ-KDE, farklı tedavi/destekleyici yaklaşımlar ve altta yatan hastalıkların klinik ve mikrobiyolojik yanıtlar üzerindeki etkisini değerlendirmek için kullanıldı. İki değişkenli analizde p değeri

<0.20 olan değişkenler, etkilerinin büyüklüğüne göre çok değişkenli lojistik modele dahil edildi. Tüm testler için $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Beş yıllık çalışma sürecinde, portu bulunan 666 pediatrik hasta değerlendirildi ve 616 hasta çalışmaya dahil edildi. Porta ek olarak santral venöz kateteri bulunan 50 çocuk çalışmadan çıkarıldı. Kalan hastaların 430'u kontrol grubunda, 186'sı enfeksiyon grubunda yer aldı ve bu portlu hastalarda toplam 154290 kateter günü süresince takip edildi. Enfeksiyon grubunda, 225 KDE ve Pİ-KDE'den oluşan enfeksiyon epizodu gözlemlendi (Tablo I).

İlk portu enfeksiyon nedeniyle çıkarılan yedi hastaya ikinci bir port, bir hastaya ise üçüncü bir port yerleştirildi. Yirmi dört hasta en az iki enfeksiyon epizodu geçirdi (16 hasta 2 epizod, 7 hasta 3 epizod, 1 hasta 4 epizod) geçirdi ve 7 hastaya port cep enfeksiyonu tanısı kondu. Çalışma süresi boyunca 121 Pİ-KDE epizodu saptandı (81656 kateter günü, Tablo II).

Porta sahip hastalarda enfeksiyon insidansı 10000 kateter günü başına 14.6; genel Pİ-KDE insidansı ise 10000 kateter-gün başına 14.8 olarak hesaplandı. Pİ-KDE insidansı yıllar içinde değişiklik göstererek çalışmanın son yılında en yüksek seviyeye, 10000 kateter günü başına 26.2 enfeksiyona ulaştığı gözlemlendi (Şekil 1).

Port implantasyonundan Pİ-KDE gelişimine kadar geçen ortalama süre 116 gün (min-maks: 0-1201) olarak hesaplandı (Tablo II).

Çalışmaya dahil edilen enfeksiyon gelişen hastaların %59.1'i erkekti ($n=133$) ve cinsiyet açısından kontrol grubu ($n=240$, %55.8) ile enfeksiyon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.41$). Enfeksiyon gelişen hastalar ortalama 40 aylık (min-maks: 0-212), kontrol grubundaki hastalar ise 57 aylık (min-maks: 0-212) olmakla beraber, aradaki ay farkı istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.01$) bulundu (Tablo I). Portlar, en sık hematolojik ve onkolojik malignitesi bulunan pediatrik hastalara yerleştirilmişti; bunu nefrolojik, nörolojik, gastroenterolojik ve hematolojik hastalıkları olan hastalar ile genetik hastalıklar, travma gibi nadir nedenlerle port takılan hastalar izledi.

Hematolojik malignitesi olan hastaların,

Tablo I. Enfeksiyon ve kontrol grubunun genel özellikleri

Değişkenler	Kontrol grubu (n=430)	Enfeksiyon grubu n=225	P değeri
Cinsiyet (erkek) (n, %)	240 (55.8)	133 (59.1)	0.41
Yaş (ay; ortanca (min-maks))	57 (0-212)	40 (0-212)	0.01
Altta yatan hastalık (n, %)			
Hematolojik malignite	76 (17.6)	122 (54.2)	<0.001
Onkolojik malignite	308 (71.6)	80 (35.5)	
Diğerleri*	46 (10.8)	23 (10.2)	
Port çıkarılması (n, %)	192 (44.6)	115 (51.1)	
Enfeksiyon ilişkili	NA	61 (53)	
Gereksinim kalmaması	151 (78.6)	37 (32.1)	-
Komplikasyonlar**	19 (9.9)	10 (8.7)	
Diğerleri&	22 (11.5)	7 (6.2)	
Port haznesinin çıkarılmasına kadar geçen toplam süre / çalışma bitiş tarihi (gün, ortanca, IQR)	943 (583-1357)	648 (255-1080)	<0.001

*Nefrolojik, nörolojik, gastrointestinal, hematolojik hastalıklar vs.

**Komplikasyonlar (tıkanma, çatlama, tromboz vs.)

&Kontrol grubundaki 22 vakada portun çıkarılma nedeni kayıtlardaki veri eksikliği nedeniyle anlaşılamadı. Enfeksiyöz gruptaki 7 vakada port cep enfeksiyonu nedeniyle portlar çıkarıldı.

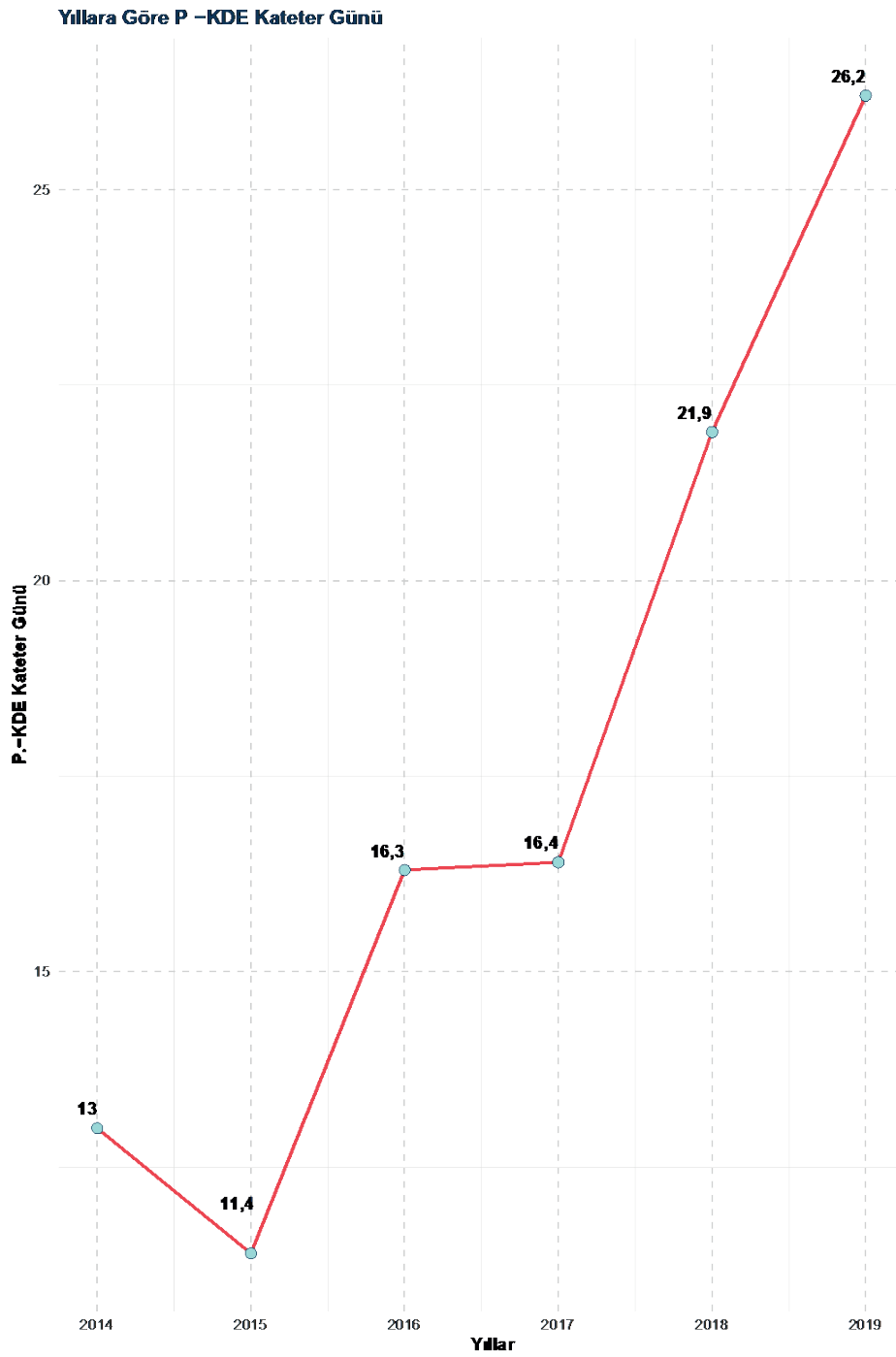
kontrol grubuna kıyasla port enfeksiyonu açısından anlamlı derecede ($p<0,001$) daha yüksek risk taşıdığı belirlendi (Tablo I). Enfeksiyon grubundaki hastalarda portların %51.1'i ($n=115$) çıkarıldı. Portların çıkarılma nedenleri şu şekildeydi: %53'ü ($n=61$) KDE nedeniyle, %32.1'i ($n=37$) primer hastalığın iyileşmesinin ardından port gereksiniminin kalmaması nedeniyle, %8.7'si ($n=10$) tıkanıklık ve portun çatlaması gibi komplikasyonlar nedeniyle, %6.2'si ($n=7$) port cep enfeksiyonu gelişmesi nedeniyle (Tablo I).

Port implantasyonundan çıkarılmasına veya çalışmanın bitiş tarihine kadar geçen toplam süre, enfeksiyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.001$) daha kısa bulundu (Tablo I). Bu durum, enfeksiyon grubundaki hastalarda port çıkarılma oranının yüksek olmasıyla ilişkiliydi.

Çalışma süresince, port cebindeki enfeksiyonlar hariç toplam 225 enfeksiyon epizodu değerlendirildi ve bunların 97'si KDE, 121'i Pİ-KDE olarak tanımlandı. Pİ-KDE grubundaki hastaların çoğu erkekti (%59.5) ve ortanca yaş 39 ay (min-maks: 1-205) olarak hesaplandı. KDE grubundaki hastaların ortanca yaşı ise 42.5

ay (min-maks: 0-212) idi. Cinsiyet ($p=0.94$) ve yaş ($p=0.42$) açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo II). Ayrıca, altta yatan hastalık türleri ve port çıkarılma oranları açısından KDE ve Pİ-KDE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla, $p=0.46$ ve $p=0.12$). Her iki grupta da en sık izole edilen gram-pozitif bakteriler *Staphylococcus spp.* ve *Streptococcus spp.*, gram-negatif bakteriler ise *Enterobacteriaceae spp.* idi (Şekil 2). KDE grubunda 3 *C. albicans*, 3 *C. parapsilosis* ve 3 farklı *Candida* türü, 4 *Pseudomonas spp.*, 2 *Stenotrophomonas maltophilia* ve 1'er adet *Micrococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Rhizobium spp.*, *Corynebacterium jeikeium* ve *Aeromonas sobria* izole edildi. Pİ-KDE grubunda ise 6 *C. albicans*, 3 *C. parapsilosis* ve 1 farklı *Candida* türü, 4 *Pseudomonas spp.*, 2 *Acinetobacter spp.*, 2 *Serratia spp.*, 1 *Stenotrophomonas maltophilia* ve 1 *Kocuria rosea* izole edildi.

Pİ-KDE grubunda, port implantasyonundan çıkarılmasına veya çalışmanın bitiş tarihine kadar geçen toplam ortanca süre 558 gün (IQR: 254-1065), enfeksiyon sırasında hastanede kalış süresi (LOS) ortanca 24 gün (min-maks: 2-241) ve tedavi süresi ortanca 14 gün (min-maks: 2-163) olarak hesaplandı. Bu parametreler,



Şekil 1. Zaman içinde 10.000 kateter-gün başına düşen Pİ-KDE oranlarındaki değişim.

KDE grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi (sırasıyla, $p=0.33$, $p=0.16$ ve $p=0.13$).

Tek değişkenli analizde, tedavi sonunda klinik yanıt oranı Pİ-KDE grubunda (%70.2), KDE grubuna (%81.4) kıyasla anlamlı derecede

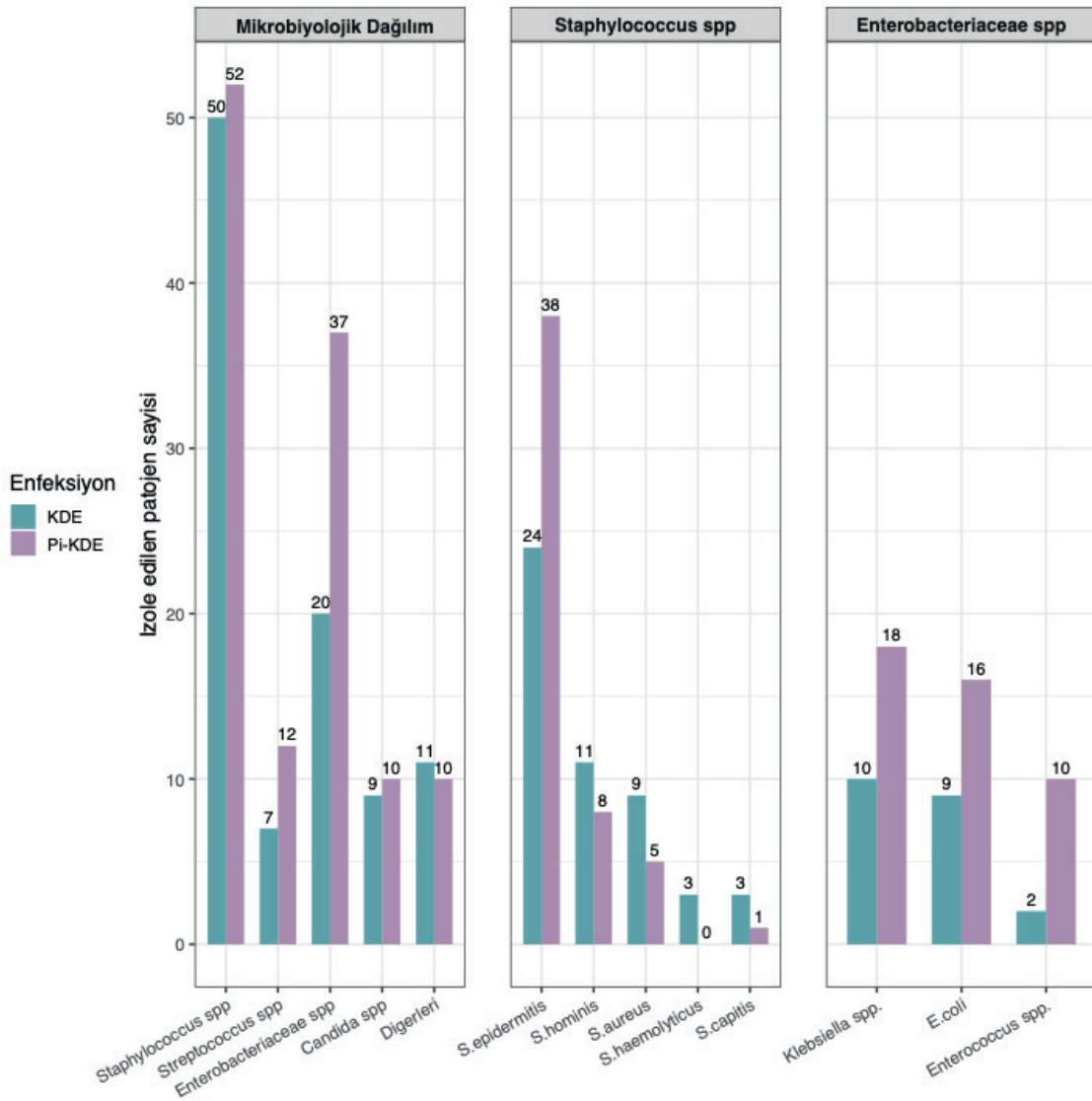
daha düşük bulundu ($p=0.01$). Benzer şekilde, mikrobiyolojik yanıt oranı Pİ-KDE grubunda (%57), KDE grubuna (%74) göre anlamlı olarak daha düşük hesaplandı ($p=0.002$). Enfeksiyonla ilişkili ölüm açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, Pİ-

Tablo II. KDE ve Pİ-KDE geçiren çocukların genel özellikleri

Değişkenler	KDE (n=97)	Pİ-KDE (n=121)	P değeri
Cinsiyet (erkek) (n, %)	57 (58.7)	72(59.5)	0.94
Yaş (ay; ortanca (min-maks))	42.5 (0-212)	39 (1-205)	0.42
Altta yatan hastalık (n, %)			
Hematolojik malignite	31 (32)	48 (39.7)	0.46
Onkolojik malignite	55 (56.7)	61 (50.4)	
Diğerleri	11 (11.3)	12 (9.9)	
Port çıkarılması (n, %)	41 (42.2)	65 (53.7)	0.12
Enfeksiyon ilişkili	17 (41.5)	37 (57.0)	
Gereksinim kalmaması	17 (41.5)	20 (30.8)	
Komplikasyonlar*	2 (4.8)	6 (9.2)	
Diğerleri&	5 (12.2)	2 (3.0)	
Port haznesinin çıkarılmasına kadar geçen toplam süre / çalışma bitiş tarihi (gün) (ortanca, IQR)	761(364-1179)	558(254-1065)	0.33
Hastanede yatış süresi (gün) (ortanca (min-maks))	19 (3-200)	24 (2-241)	0.16
Tedavi süresi (gün) (ortanca (min-maks))	14(0-115)	14(1-163)	0.13
Port implantasyonundan enfeksiyona kadar geçen toplam süre (gün) (ortanca (min-maks))	77 (0-1274)	116(0-1201)	0.21
Son bir ayda tedavi / tıbbi uygulamalar geçmişi			
Kemoterapi	70 (72.1)	85 (70.2)	0.57
Parantral nütrisyon	5 (5.1)	11 (9.0)	0.42
Kan ürünleri transfüzyonu	69 (71.1)	88 (72.7)	0.98
Mekanik ventilasyon	5 (5.1)	8 (6.6)	0.88
Antibiyotik alımı	71 (73.1)	93 (76.8)	0.94
Yoğun bakım yatışı	7 (7.2)	7 (5.8)	0.81
İzole edilen patojen			
<i>Staphylococcus spp.</i>	50 (51.5)	52 (43.0)	-
<i>Streptococcus spp.</i>	7 (7.2)	12 (9.9)	
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	20 (20.6)	37 (30.5)	
<i>Candida spp.</i>	9 (9.2)	10 (8.2)	
Diğerleri	11 (11.3)	10 (8.2)	
Laboratuvar sonuçları (ortanca, min-maks)			
Hemoglobin (gr/dL)	9.05 (6.5-12.3)	9.4 (3.9-13.5)	0.04
Lökosit (/mm ³)	1300 (0-22500)	1950 (0-33000)	0.82
Nötrofil sayısı (/mm ³)	400 (0-21700)	700 (0-31000)	0.73
Platelet sayısı (/mm ³)	104x10 ³ (3x10 ³ -584x10 ³)	75 x10 ³ (3x10 ³ -634x10 ³)	0.38
ESH (mm/sa)	7 (2-74)	12 (2-82)	0.15
Albümin (gr/dL)	3.7 (2.1-4.8)	3.6 (1.65-4.9)	0.46
CRP (mg/dL)	3.05 (0.2-52.1)	3.13 (0.15-54.6)	0.54
Sonuçlar (n, %)			
Klinik cevap	79 (81.4)	85 (70.2)	0.01
Mikrobiyolojik cevap	72 (74.2)	69 (57.0)	0.002
Enfeksiyon ilişkili ölüm	4 (4.1)	15 (12.4)	0.16
Toplam ölüm	17 (17.5)	32 (26.4)	0.18

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein

*Komplikasyonlar (tıkanma, çatlama, tromboz vs.)



Şekil 2. KDE ve Pİ-KDE gelişen pediatrik olgulardan izole edilen mikroorganizmaların genel dağılımları, Staphylococcus ve Enterobacteriaceae ailesindeki izole edilen etkenler.

KDE grubundaki mortalite oranı (%12.4), KDE grubuna (%4.1) kıyasla ($p=0.16$) yaklaşık üç kat daha yüksek olarak tespit edildi (Tablo II). Sonuçların çok değişkenli lojistik regresyon analizinin sonuçları Tablo III'te gösterilmiştir. Klinik yanıtın en önemli belirleyicileri enfeksiyon tipi (KDE/Pİ-KDE) ve altta yatan hastalıklar (hematolojik maligniteler) olarak tespit edildi (sırasıyla, odds oranı (OR): 4.943; %95 güven aralığı (GA): 1.624-15.048; $p=0.005$ ve OR: 3.144; %95 GA: 1.028-9.618; $p=0.04$). Benzer şekilde, mikrobiyolojik yanıtın en güçlü belirleyicileri de enfeksiyon tipi ((KDE/Pİ-

KDE) ve altta yatan hastalıklar (hematolojik maligniteler) oldu (sırasıyla, OR: 3.292; %95 GA: 1.411-7.680; $p=0.006$ ve OR: 5.633; %95 GA: 2.159-14.693; $p<0.001$).

Çalışma süresi boyunca, toplam 21 pediatrik hastaya AKT uygulandı ve bu hastalar tüm enfeksiyon epizodlarının %9.3'ünü oluşturdu. AKT uygulanan tüm hastaların onkolojik malignitesi vardı ve bu tedavi yalnızca onkoloji servislerinde uygulandı. AKT uygulanan 14 hastada hem klinik hem de mikrobiyolojik yanıt gözlemlendi. AKT alan tüm hastalara sistemik antimikrobiyal veya antifungal tedavi de ek

Tablo III. Sonuçların çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Sonuç ve değişkenler	OR (95% GA)	p değeri
Klinik cevap		
Enfeksiyon (KDE/Pİ-KDE)	4.943 (1.624-15.048)	0.005
Parantral beslenme	1.634 (0.326-8.190)	0.55
Kemoterapi	0.111 (0.037-0.335)	<0.001
Mekanik ventilasyon	3.034 (0.658-13.982)	0.15
Altta yatan hastalık (Hematolojik malignite)	3.144 (1.028-9618)	0.04
Mikrobiyolojik cevap		
Enfeksiyon (KDE/Pİ-KDE)	3.292 (1.411-7.680)	0.006
Parantral nütrisyon	1.595 (0.376-6.763)	0.52
Kemoterapi	0.225 (0.079-0.645)	0.005
Mekanik ventilasyon	1.231 (0.252-6.017)	0.79
Altta yatan hastalık (Hematolojik malignite)	5.633 (2.159-14.693)	<0.001
Port çıkarılması	0.258 (0.109-0.615)	0.002
Yaş	0.991 (0.983-0.999)	0.02
Port implantasyonundan enfeksiyona kadar geçen toplam süre	1.002 (1.000-1.004)	0.01

olarak uygulandı (Tablo IV).

Tartışma

Çocukluk çağında Pİ-KDE insidansı ve Pİ-KDE gelişen hastaların klinik sonuçlarını inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır, özellikle Türkiye’de bu konuda yapılan araştırmalar oldukça azdır. Çalışmamızda genel Pİ-KDE insidansı 10.000 kateter günü başına 14.8 enfeksiyon olarak hesaplandı. Bu oran, Kuizon ve arkadaşları³ tarafından yapılan çalışmadaki oranla karşılaştırıldığında oldukça yüksektir. Kuizon ve arkadaşları³ 300 tek lümenli göğüs portunu retrospektif olarak incelemiş ve 10.000 kateter günü başına 2.1 kateter ilişkili enfeksiyon oranı bildirmiştir. Benzer şekilde, Honda ve arkadaşları¹² tarafından karaciğer maligniteli hastalarda Pİ-KDE insidansı 10.000 kateter-gün başına 1.9 olarak raporlanmıştır ve bu oran da bizim bulduğumuz orandan düşüktür.

KDE oranları, hastanın genel sağlık durumu, hastalık şiddeti ve hastalık tipi gibi hasta ile ilişkili faktörler; kateterin tipi ve yönetimi gibi kateterle ilişkili faktörler ve hastaneye özgü değişkenler gibi birçok faktörden etkilenmektedir.¹ Çalışmamızda saptanan yüksek KDE insidans oranı, muhtemelen hasta popülasyonumuzun özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Örneğin, daha genç yaş grubundaki pediatrik hastalar ve hematolojik malignitesi olan hastalarda, Pİ-KDE açısından risklidir. Nitekim, bu çalışmada bu hasta

gruplarında daha kötü klinik ve mikrobiyolojik yanıtlar gözlenmiştir. Ayrıca, altta yatan hastalığın tedavi süreci, KDE/ Pİ-KDE gelişen hastaların klinik sonuçlarını belirleyen kritik bir faktördür. Çalışmada kullanılan tarihlerde, son yıllara doğru hastanemizde genel enfeksiyon oranlarında düşüş gözlemlenirken, Pİ-KDE insidansının neden daha yüksek seyrettiği tam olarak anlaşılamamıştır (yayınlanmamış araştırma). Bu durum, çalışma süresi boyunca hasta profili, kateter yönetimi ve enfeksiyon kontrol önlemlerindeki değişiklikler gibi faktörlerle ilişkili olabilir.

Pİ-KDE gelişen hastaların klinik ve mikrobiyolojik cevap oranları, KDE hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulundu. Enfeksiyonla ilişkili ölüm oranı istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemekle birlikte, Pİ-KDE grubundaki ölüm oranı KDE grubuna kıyasla üç kat daha yüksek idi. Bu faktörler göz önüne alındığında, portların mümkün olan en kısa sürede çıkarılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızın bulgularına göre, enfekte olan hastaların yaklaşık %51.1’inde port çıkarılmıştır ve bu vakaların %53’ünde port çıkarılma nedeni Pİ-KDE olmuştur.

Bununla birlikte, enfeksiyon nedeniyle yedi hastaya ikinci kez, bir hastaya ise üçüncü kez yeni port implante edilmiştir. Mevcut çalışmadaki port çıkarılma oranı, daha önce yayınladığımız bir çalışmada bildirilen %14’lük oranla karşılaştırıldığında oldukça yüksektir. Bu farkın, çalışma popülasyonumuzun büyük bir

Tablo IV. Antibiyotik kapama tedavisi yapılan çocukların klinik özellikleri

Numara	Yaş(ay)/ Cinsiyet	Periferik kan kültürü	Porttan alınan kan kültürü	Sistemik antibiyotik tedavisi	Port kapama tedavisinde kullanılan antibiyotik	Mikrobiyolojik cevap	Klinik Cevap	Enfeksiyon ilişkili ölüm
1	48/kız	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Teikoplanin	Vankomisin	Hayır	Evet	Hayır
2	108/ erkek	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Vankomisin, Teikoplanin	Vankomisin, Teikoplanin	Evet	Evet	Hayır
3	28/erkek	<i>E. cloaca</i>	<i>E. cloaca</i>	Amikasin, Ertapenem, Siprofloksasin	Amikacin, Siprofloksasin	Evet	Bilinmiyor	Hayır
4	14/kız	Üreme yok	<i>C. parapsilosis</i>	Kaspofungin, Amfoterisin	Kaspofungin	Hayır	Evet	Hayır
5	5/kız	Üreme yok	<i>S. aureus</i>	Vankomisin, Teikoplanin	Vankomisin	Evet	Evet	Hayır
6	18/erkek	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Vankomisin	Vankomisin	Hayır	Hayır	Hayır
7	25/kız	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	Kaspofungin, Flukonazol	Flukonazol	Hayır	Hayır	Evet
8	0/erkek	Üreme yok	<i>C. parapsilosis</i>	Amfoterisin	Amfoterisin, Amikasin	Hayır	Evet	Hayır
9	39/kız	<i>C. albicans</i>	<i>Enterococcus</i> <i>spp.</i> , <i>C. albicans</i>	Meropenem, Vankomisin, Amfoterisin	Bilinmiyor	Evet	Evet	Hayır
10	42/erkek	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i>	Vankomisin, Meropenem	Vankomisin	Evet	Evet	Hayır
11	42/erkek	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	Amikasin	Amikasin	Evet	Evet	Hayır
12	37/kız	Üreme yok	<i>E. coli</i>	Meropenem, Amikasin	Amikasin	Evet	Evet	Hayır
13	39/erkek	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	Amikasin	Amikasin	Evet	Evet	Hayır
14	22/erkek	Üreme yok	<i>C. glabrata</i>	Kaspofungin	Kaspofungin	Hayır	Hayır	Evet
15	22/erkek	Üreme yok	<i>C. albicans</i>	Flukonazol, Amfoterisin	Kaspofungin	Hayır	Hayır	Evet
16	43/erkek	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Vankomisin	Vankomisin	Evet	Evet	Hayır
17	43/erkek	Üreme yok	<i>S. epidermidis</i>	Vankomisin	Vankomisin	Evet	Evet	Hayır
18	14/erkek	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Vankomisin	Vankomisin	Evet	Evet	Hayır
19	5/erkek	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	Meropenem, Amikasin	Amikasin	Evet	Evet	Hayır
20	52/erkek	Üreme yok	<i>S. epidermidis</i>	Vankomisin	Vankomisin	Evet	Evet	Hayır
21	31/erkek	Üreme yok	<i>P. aeruginosa</i>	Meropenem, Vankomisin Siprofloksasin	Meropenem	Evet	Evet	Hayır
22	46/erkek	<i>S. hominis</i>	<i>S. epidermidis</i>	Teikoplanin	Teikoplanin	Evet	Evet	Hayır
23	38/erkek	<i>S. hominis</i>	<i>S. hominis</i> , <i>S.</i> <i>epidermidis</i>	Vankomisin	Vankomisin	Evet	Evet	Hayır

kısının hematolojik maligniteli hastalardan oluşmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.⁷ Daha önce de belirtildiği gibi, hematolojik maligniteli hastalar enfeksiyona karşı daha yatkın olup, Pİ-KDE riski daha yüksektir. Bu tür kalıcı kateterlerin çıkarılması, hem

hastalar hem de hekimler için istenmeyen bir durumdur.^{15,16} Bunun başlıca nedenleri arasında alternatif damar yolu olanaklarının sınırlı olması, altta yatan hastalığın ciddiyeti ve enfeksiyona neden olan patojen türleri yer almaktadır. Özellikle pediatrik hastalarda

port çıkarılması zorluklar içermektedir, bu nedenle çalışmamızda hastaların %13.4'ünde (n=25) birden fazla enfeksiyon epizodu geliştiği gözlenmiştir.

KDE ve herhangi bir lokal inflamasyon geliştiğinde implante edilebilir kateterlerin çıkarılması önerilmekle birlikte, portların çıkarılması invaziv bir cerrahi işlem gerektirdiğinden hastalığın tedavisi gecikebilir.^{2,4,10} Bu nedenle, kateterin korunmasını sağlamak amacıyla sistemik antimikrobiyal tedavi ile birlikte AKT uygulanmaktadır. AKT'nin başarısı, enfeksiyonun yerleşim yerine ve etken mikroorganizmaya bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.² Hastanemizde Çocuk Onkoloji Bölümü AKT'yi klinik pratiklerinde kullanmaktadır ve çalışma süresi boyunca yalnızca onkolojik malignite tanılı 23 pediatrik hastaya uygulanmıştır. AKT uygulanan 23 hastanın 15'inde hem klinik hem de mikrobiyolojik yanıt gözlenmiş olup, bu hastaların hiçbirinde enfeksiyona bağlı mortalite bildirilmemiştir. Ancak, AKT'nin hasta sonuçları üzerindeki etkisini daha net değerlendirebilmek için iyi tasarlanmış ve mümkünse çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun temel nedeni, sistemik antimikrobiyal tedavinin gerçek etkisini ayırtıştırmanın oldukça zor olmasıdır.

KDE/Pİ-KDE'ye en sık neden olan mikroorganizmalar *Staphylococcus spp.* olup, çalışmamızda *S. epidermidis* en yaygın etken olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde, hastanemizde daha önce yapılan bir çalışmada da hem kan hem de çıkarılan kateter uç kültürlerinde en sık izole edilen patojenin *S. epidermidis* olduğu gösterilmiştir.⁷ Bu bulgu, SKİ-KDE'ye neden olan mikroorganizmaların genellikle deri florasının doğal bir elemanı olduğunu ve kateterin yerleştirildiği bölgede kolayca kolonize olabildiğini desteklemektedir.²

Bunun yanı sıra, *Staphylococcus spp.* ve *Candida spp.* gibi bazı mikroorganizmalar, *quorum sensing* (QS) gibi sinyal mekanizmalarını kullanarak mikrobiyal biyofilm oluşturabilir ve kan dolaşımındaki yabancı cisimlerin yüzeyinde uzun süre hayatta kalabilir.¹⁷ Ayrıca, bakteri ve mantar etkileşimlerinin polimikrobiyal biyofilm oluşumunda önemli bir rol oynadığı da gösterilmiştir. Çalışmamızın doğası gereği bu mekanizmaları doğrudan değerlendirememiş olsak da, bu faktörlerin belirli bakteri türlerinin

seçilmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, uzun süreli (≥ 10 gün) santral venöz kateterlerde (SVK) enfeksiyonun ana mekanizmasının, kateter bağlantı noktasından endoluminal yayılım olduğu bildirilmiştir.^{2,18} Ancak, çalışmamızda gözlemlenen port enfeksiyonlarının uzun kullanım süresine rağmen (ortanca 116 gün), büyük ölçüde kateterin ekstra-lüminal kontaminasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, port yerleştirme ve kullanım sırasında uygulanan klinik bakımın iyileştirilmesi gibi önlemlerle ekstra-lüminal kontaminasyonun azaltılması, Pİ-KDE insidansını düşürmek için en etkili stratejilerden biri olabilir.^{18,19} Hastanemizde, ilk adım olarak bu önleyici stratejilere odaklanmayı planlamaktayız.

Bu çalışmanın birkaç önemli kısıtlılığı bulunmaktadır. Bunlardan ilki, Pİ-KDE için standart bir tanımlama konusunda henüz tam bir fikir birliğine varılamamış olması nedeniyle risk analizi tahminlerimizin belirli belirsizlikler içermesidir.¹² Ayrıca, çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle net bir santral kateter günü hesaplamak zor olmuştur. Bu nedenle, Pİ-KDE riskini 1.000 kateter günü yerine 10.000 kateter günü kullanmayı tercih ettik; yine de bu yaklaşım verilerimizin diğer çalışmalarla karşılaştırılabilirliğini sınırlandırabilir. Bununla birlikte, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), port iğnesinin çıkarılmasının, port vücutta kaldığı sürece hastayı santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (SVK-KDE) ihtimalinden kurtarmayacağını bildirmiştir.²⁰ Ayrıca, port kullanımı değişkenlik gösterebileceğinden, kesin kateter günü günü hesaplaması zordur. Bu durum, hastalar arasında farklı enfeksiyon risklerine yol açabilir.¹² Bu nedenle, önceki çalışmalarda venöz Pİ-KDE değerlendirilirken farklı "kateter günü" tanımları kullanılmıştır.^{3,21} Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı, tek merkezli olması ve altta yatan hastalık spektrumunun heterojenliği nedeniyle nispeten küçük bir vaka sayısına dayanmasıdır. Ancak, farklı bir bakış açısıyla değerlendirildiğinde, bu heterojen hasta popülasyonu, çalışmamızın gerçek klinik durumu yansıtmaya gücünü artırmış olabilir. Çoğu yayımlanmış çalışma genellikle hematolojik-onkolojik maligniteli veya yoğun bakım ünitesinde yatan özel hasta gruplarına odaklanırken, bu çalışmada daha geniş bir hasta grubu ele alınmıştır.

Sonuç olarak, Pİ-KDE insidansı yüksek olup, yönetimi oldukça zordur. Bu nedenle, sağlık çalışanlarının kateter bakımı konusunda eğitilmesi, santral venöz kateter yerleştirilirken mümkün olduğunca steril bariyer önlemlerinin uygulanması ve gereksiz SVK yerleştirmelerinin önlenmesi gibi temel öneriler hala büyük önem taşımaktadır. Hastanedeki ihtiyaçların belirlenerek KDE/Pİ-KDE için doğru ve sürdürülebilir enfeksiyon önleme stratejilerinin geliştirilmesi, hastane bazlı enfeksiyon kontrol programlarının en önemli adımlarından biri olmalıdır. Çalışmamızda elde edilen bulgular, bu tür önleyici stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Etik Kurul Onayı: Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından GO 18/958-16 kayıt numarası ile 09.10.2018 tarihinde onaylanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma tasarımı: KC, OOD, KA, YO; veri toplama: KC, OOD; veri analizi/ yorumlama: KC, OOD, KA, SK, YO; yazı taslağı: YO; kaynak taraması KC, OOD, KA; içeriğin eleştirel incelemesi: KA, ABC.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Clin Infect Dis 2011; 52: e162-e193.
- Gahlot R, Nigam C, Kumar V, Yadav G, Anupurba S. Catheter-related bloodstream infections. Int J Crit Illn Inj Sci 2014; 4: 162-167.
- Kuizon D, Gordon SM, Dolmatch BL. Single-lumen subcutaneous ports inserted by interventional radiologists in patients undergoing chemotherapy: incidence of infection and outcome of attempted catheter salvage. Arch Intern Med 2001;161: 406-410.
- Devrim İ, Oruc Y, Demirag B, et al. Central line bundle for prevention of central line-associated bloodstream infection for totally implantable venous access devices (ports) in pediatric cancer patients. J Vasc Access 2018; 19: 358-365.
- Wolosker N, Yazbek G, Nishinari K, et al. Totally implantable venous catheters for chemotherapy: experience in 500 patients. Sao Paulo Med J 2004; 122: 147-151.
- Chang L, Tsai JS, Huang SJ, Shih CC. Evaluation of infectious complications of the implantable venous access system in a general oncologic population. Am J Infect Control 2003; 31: 34-39.
- Yazıcı N, Akyuz C, Yalcın B, et al. Infectious complications and conservative treatment of totally implantable venous access devices in children with cancer. Turk J Pediatr 2013; 55: 164-171.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008; 36: 309-332.
- Ozsürekci Y, Arikan KO, Bayhan C, et al. Can procalcitonin be a diagnostic marker for catheter-related bloodstream infection in children? J Pediatr (Rio J) 2016; 92: 414-420.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 49: 1-45.
- Theodorou VP, Papaioannou VE, Tripsianis GA, et al. Procalcitonin and procalcitonin kinetics for diagnosis and prognosis of intravascular catheter-related bloodstream infections in selected critically ill patients: a prospective observational study. BMC Infect Dis 2012; 12: 247.
- Honda H, Sakurai Y, Kang JH, Nakamura T, Matsuura H, Warren DK. Implantable arterial port-related bloodstream infection in patients with primary or metastatic hepatic malignancies. Am J Infect Control 2013; 41: 930-932.
- Ozsürekci Y, Aykac K, Cengiz AB, et al. Bloodstream infections in children caused by carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible gram-negative microorganisms: risk factors and outcome. Diagn Microbiol Infect Dis 2017; 87: 359-364.
- Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI Document M100-S24. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, PA, USA: CLSI; 2014.
- Gallieni M, Pittiruti M, Biffi R. Vascular Access in oncology patients. CA Cancer J Clin 2008; 58: 323-346.
- Chen IC, Hsu C, Chen YC, et al. Predictors of bloodstream infection associated with permanently implantable venous port in solid cancer patients. Ann Oncol 2013; 24: 463-468.
- Khatoun Z, McTiernan CD, Suuronen EJ, Mah TF, Alarcon EI. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. Heliyon 2018; 4: e01067.
- Cicalini S, Palmieri F, Petrosillo N. Clinical review: new technologies for prevention of intravascular catheter-related infections. Crit Care 2004; 8: 157-162.
- Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. N Engl J Med 2006; 355: 2725-2732.
- Center for Disease Control and Prevention. National Healthcare Safety Network. Device associated module. Central Line-Associated Bloodstream Infection (CLABSI). http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABSCurrent.pdf (Accessed 01/29/2020).
- Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. Mayo Clin Proc. 2006; 81: 1159-1171.