



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI BİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA PORT KATATER İLİŞKİLİ
ENFEKSİYONLARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Savaş Mert DARAKCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2020



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI BİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA PORT KATATER İLİŞKİLİ
ENFEKSİYONLARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Savaş Mert DARAKCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Kamil YILMAZ

DİYARBAKIR-2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, kendisiyle çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Kamil Yılmaz'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. M. Celal Devocioğlu, Prof. Dr. Kenan Haspolat, Prof. Dr. Murat Söker, Prof. Dr. Ayfer Gözü Pirinçcioğlu, Prof. Dr. Mustafa Taşkesen, Prof. Dr. Selahattin Katar, Doç. Dr. Sabahattin Ertuğrul, Doç. Dr. İlyas Yolbaş, Doç. Dr. Alper Akın, Doç. Dr. Velat Şen, Doç. Dr. Müsemma Karabel, Doç. Dr. Fesih Aktar, Dr. Öğr. Üyesi Veysiye Hülya Üzel, Uzm. Dr. Hasan Balık, Uzm. Dr. Kahraman Öncel, Uzm. Dr. Funda Feryal Taş, Uzm. Dr. Aslı Beştaş, Uzm. Dr. Amine Aktar Karakaya'ya;

Asistanlık süresince beraber çalıştığım, birçok şeyi paylaştığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan asistan doktor arkadaşlarıma, servis hemşirelerine ve tüm çalışanlarına;

Beni bu günlerime getiren, hala beni kendilerinden daha çok düşünen biricik anneme ve babama;

Asistanlık süresince fedakarlıklarıyla hep yanımda olan varlığını her daim hissettiren hayat arkadaşım Sultan'a;

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kardeşlerim Soner'e ve Yağmur'a;

En içten dileklerle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Savaş Mert DARAKCI

DİYARBAKIR - 2020

ÖZET

Santral venöz kateterler, hematolojik hastalığı olan çocuklarda kemoterapilerin, antibiyoterapilerin, kan ürünlerinin, sıvı ve parenteral nutrisyon desteklerinin verilmesin kolaylaştıran araçlardır. Port kateterleri lösemi hastalarında en yaygın kullanılan santral venöz kateterlerdir. Port kateterlerinin kullanımının yaygınlaşmasıyla beraber kateter ilişkili sistemik ve lokal enfeksiyonlar önemli bir morbidite nedeni olarak ortaya çıkmıştır.

Dicle Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi kliniğinde akut lösemi tanısıyla takip edilen ve vasküler erişim cihazı olarak port kateteri kullanılan hastalarda gelişen kateter ilişkili enfeksiyonların retrospektif olarak incelenmesi; toplanan verilerin port kateteri kullanılmamış olan hastalarla ve bu alandaki diğer çalışmalar ile karşılaştırılması, port kateterinin neden olduğu önemli bir komplikasyon olan bakteriyemi sıklığının ve neden olan etkenlerin saptanması, üreyen etkenlere yönelik ampirik antibiyotik tedavilerinin kararlaştırılmasına yardımcı olmak ve port kateterlerine bağlı enfeksiyonların sıklığının azaltılması amaçlandı.

Ocak 2012- Ağustos 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi Bilim Dalında tanı almış ve tedavi verilmiş olan, yaşları 0 ile 18 arasında değişen 165 hasta alındı. Hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri; tıbbi öyküleri ve klinik fizik muayene bulguları, hemogram, C-reaktif protein, kan kültürleri, kateter ve kateter ucu kültürleri, kültür antibiyogramları ve kullanılan antibiyoterapiler hastane kayıtlarından yararlanılarak incelendi. Vasküler erişim cihazı olarak port kateteri kullanılan 85 akut lösemi tanılı hasta çalışma grubu (Grup-1) olarak belirlendi ve hiçbir şekilde santral vasküler erişim cihazı kullanmamış olan 80 akut lösemi tanılı hasta (Grup-2) da kontrol grubu olarak belirlendi.

Portlu geçirilen toplam gün sayısı 61557 gün olarak saptandı. Portlu geçirilen ortalama gün sayısı $580,92 \pm 368,48$ gün ve ilk tanıdan sonra port kateterinin takılma zamanı ise ilk tanıdan ortalama $22,73 \pm 19,73$ gün sonraydı. Port kateteri ile geçirilen 1000 gün başına geçirilen atak sayısı 2,45 atak olarak tespit edildi. Grup-1 ve Grup-2'de en sık üreyen etkenler koagülaz negatif stafilokoklardı.

Grup-1 ve Grup-2 arasında geçirilen enfeksiyon ataklarının sıklığı, ortalama ateş yanıtı süresi, ortalama koloni stimulan faktör (G-CSF) kullanımı gün sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar ışığında çocukluk çağı akut lösemi hastalarında port kullanımının en önemli komplikasyonu olan kan dolaşımı enfeksiyonlarının çoğu zaman kateter yerindeyken, rehberler aracılığıyla uygun antimikrobiyal tedavi verildiğinde, etkili bir şekilde tedavi edilebildiğini düşünmekteyiz. Port kateteri kullanımının süresinin kan dolaşımı enfeksiyon sıklığını arttırmadığı ve hastalar için uygun bakım şartları sağlanması halinde akut lösemi hastalığının tedavisi boyunca port kateterlerinin güvenli bir şekilde kullanılacağı kanaatindeyiz. Ayrıca port kateteri kullanan hastalarda geçirilen enfeksiyon atağı esnasında CRP değerinin geçirilen enfeksiyon atağının süresi ve şiddeti hakkında bilgi vereceğinden çalışılmasının önem arz ettiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Port kateteri, akut lösemi, kateter ilişki kan dolaşımı enfeksiyonu

ABSTRACT

Retrospective Investigation of Port Catheter Associated Infections in Childhood Acute Leukemia Patients

Central venous catheters are devices that facilitate the delivery of chemotherapies, anti-biotherapies, blood products, fluid and parenteral nutrition supplements in children with hematological diseases. Port catheters are the most common central venous catheters used in patients with leukemia. With the widespread use of port catheters, catheter-related systemic and local infections have emerged as an important cause of morbidity.

Retrospective investigation of catheter-related infections developed in patients with acute leukemia at Dicle University Children Hematology and Oncology clinic and who used port catheter as vascular access device; it was aimed to compare the collected data with patients who did not use a port catheter and other studies in this field, to determine the frequency and causes of bacteremia, which is an important complication caused by the port catheter, to help decide empirical antibiotic treatments for reproductive factors and to reduce the frequency of infections related to port catheters.

Between January 2012 and August 2019, 165 patients, aged between 0 and 18 years old, who were diagnosed and treated in the Department of Pediatric Hematology and Oncology at the Department of Child Health and Diseases at Dicle University, were included. Demographic characteristics of patients such as age and gender; medical histories and clinical physical examination findings, hemogram, C-reactive protein, blood cultures, catheter and catheter tip cultures, culture antibiograms and anti-biotherapy used were investigated due to hospital records. Eighty-five patients with acute leukemia using port catheter as vascular access device were identified as the study group (Group-1), and 80 patients with acute leukemia (Group-2) who had never used a central vascular access device were designated as the control group.

The total number of port catheter day was 61557 days. The average number of days spent with the port was 580.92 ± 368.48 days and the time of insertion of the port

catheter after the first diagnosis was 22.73 ± 19.73 days after the first diagnosis. The number of attacks per 1000 days passed through the port catheter was determined as 2.45 attacks. The most frequent factors in Group-1 and Group-2 were coagulase negative staphylococci.

There was a statistically significant difference in the frequency of infection attacks between Group-1 and Group-2, mean duration of fever response, use of the average colony stimulating factor (G-CSF) days.

In the light of the results obtained from our study, we think that blood circulation infections, which are the most important complication of port use in childhood acute leukemia patients, can be treated effectively when appropriate antimicrobial treatment is given through guides. We believe that the duration of the use of port catheters does not increase the frequency of blood circulation infections and that port catheters can be used safely during the treatment of acute leukemia disease, if appropriate care conditions are provided for patients. In addition, we think that it is important to study the CRP value during the infection attack in patients using the port catheter, as it will provide information about the duration and severity of the infection attack.

Key words: Port catheter, acute leukemia, catheter related bloodstream infection

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Çocukluk Çağında Akut Lösemiler.....	3
2.1.1. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi.....	3
2.1.2. Akut Lösemilerin Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	6
2.1.3. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Sınıflandırılması.....	7
2.1.4. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Tanısı.....	14
2.1.5. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Tedavisi.....	15
2.2. Çocukluk Çağı Akut Lösemi Hastalarında Port Kateterlerinin Kullanımı.....	16
2.2.1 Port Kateterlerinin Özellikleri.....	17
2.2.2. Port Kateterinin Yerleştirilmesi.....	19
2.2.3. Port Kateterlerinin Kullanımı ve Bakımı.....	21
2.2.3.1. Port Kateterinin Değerlendirilmesi.....	22
2.2.3.2. Port Kateteri Erişim Alanının Hazırlanması.....	22
2.2.3.3. Port Kateterinin Bakımı.....	24
2.2.4. Port Kateteri İlişkili Enfeksiyonların Tanımı.....	24
2.2.4.1. Port Kateteri İlişkili Enfeksiyonların Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi.....	26
2.2.4.2. Port Kateter İlişkili Enfeksiyonların Patogenezi.....	27
2.2.5. Port Kateter İlişkili Enfeksiyonların Tedavisi.....	28
2.3. Nötrofil/lenfosit Oranı ve Trombosit/Nötrofil Oranı.....	32

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Çalışmanın Türü ve İzin.....	33
3.2. Olgu Seçimi.....	33
3.3. Verilerin Tanımlanması.....	35
3.4. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	38
4.1. Demografik Bulgular ve Özellikleri.....	38
4.2. Grup-1 ve Grup-2'nin Özellikleri ve Risk Gruplarına Göre Değerlendirilmesi.....	40
4.3. Grup-1 ve Grup-2'de Geçirilen Enfeksiyon Ataklarının Özellikleri ve Karşılaştırılması.....	41
4.4. Grup-1 ve Grup-2'nin Kan Kültürü Sonuçları.....	43
4.5. İzole Edilen Etkenlerin Antibiyotik Duyarlılıkları ve Ampirik Tedavi.....	47
4.6. Grup-1 ve Grup-2'deki Hastaların Hemogram, CRP, NLR ve PLR Değerlerinin Karşılaştırılması.....	50
5.TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ.....	64
7. KAYNAKLAR.....	66

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Çocukluk çağı lösemilerinde sınıflama.....	3
Tablo 2: Çocukluk çağı akut lösemilerinde etiyojoloji.....	5
Tablo 3: Çocukluk çağı akut lösemi hastalarının klinik ve laboratuvar bulguları.....	7
Tablo 4: Akut lenfoblastik lösemilerde FAB sınıflaması.....	8
Tablo 5: ALL IC-BFM 2009 kriterlerine göre risk grubu sınıflandırması.....	9
Tablo 6: Akut Miyeloblastik Lösemilerde FAB sınıflaması.....	10
Tablo 7: AML BFM 2013 kriterlerine göre risk grubu sınıflandırması.....	11
Tablo 8: Akut miyeloid lösemi hastalarında 2016 WHO sınıflandırması.....	12
Tablo 9: Akut lenfoblastik lösemi hastalarında 2016 WHO sınıflandırması.....	13
Tablo 10: Port kateteri kullanımını için endikasyonlar ve rölatif kontrendikasyonlar.....	19
Tablo 11: Port kateterleri ile ilişkili erken ve geç komplikasyonlar.....	21
Tablo 12: Kateter ilişkili enfeksiyonların tanımlanması.....	26
Tablo 13: Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında sık görülen etkenler.....	27
Tablo 14: Port kateterine sahip hastaların özellikleri.....	38
Tablo 15: PKİKDE geçiren hastaların portlu geçirilen gün, port takılma zamanı ve port takılma esnasındaki ANC ile ilişkisi.....	39
Tablo 16: Olguların genel özellikleri, yaş ve cinsiyete göre dağılımları.....	39
Tablo 17: Grup-1'deki PKİKDE ve Grup-2'deki NBE ataklarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 18: Port durumu ile kan kültürlüğü pozitifliğinin karşılaştırılması.	43
Tablo 19: Kan kültüründe üreme olan atakların karşılaştırılması.....	44
Tablo 20: Kan kültüründe üreme olan ataklarda G-CSF kullanım süresi ile tedavi süresi ve ateş yanıtı süresi arasındaki korelasyon.....	44

Tablo 21: Kan Kùltùrlerinde izole edilen etkenler.....	46
Tablo 22: Port kateter ucu kùltùrlerinde izole edilen etkenler	46
Tablo 23: Kan kùltürü pozitifliği bulunanların antibiyogram duyarlılıkları	47
Tablo 24: Ampirik tedavi için tedavi başlangıcında kullanılan antibiyoterapiler.....	48
Tablo 25: Grup-1’de ve Grup-2’de sık uygulanan antimikrobiyal tedavi revizyonlarının karşılaştırılması.....	50
Tablo 26: Grup-1’deki hastaların atak tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 27: Grup-2’deki hastaların atak tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	52
Tablo 28: Tedavi öncesindeki ve sonundaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 29: Tedavi öncesi CRP ile diğer parametrelerin korelasyonu.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Port kateteri ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarına yönelik tedavi algoritması.....	31
Şekil 2: Olguların tanı yaşı ve cinsiyete göre dağılımları.....	40
Şekil 3: Hastaların ve enfeksiyon ataklarının risk gruplarına göre dağılımı.....	41
Şekil 4: Grup-1 ve Grup-2’de sık kullanılan antimikrobiyal tedavilerin karşılaştırılması.....	49
Şekil 5: CRP ile antibiyoterapi süresi arasındaki korelasyon.....	54
Şekil 6: CRP ile nötropeni süresi arasındaki korelasyon.....	55
Şekil 7: Grup-2 de tedavi öncesi CRP ile tedavi öncesi NLR arasındaki korelasyon.....	55

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Miyeloblastik Lösemi
ANC	Mutlak Nötrofil Sayısı (Absolute Neutrophil Count)
B-ALL	B hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
CDC	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)
CRP	C reaktif protein
EBV	Epstein-Barr Virüsü
FAB	Fransız-Amerikan-İngiliz (French-American-British)
G-CSF	Granülosit Koloni Stimülan Faktör (Granulocyte Colony Stimulating Factor)
HGB	Hemoglobin
HRG	Yüksek Risk Grubu (High Risk Group)
Kİ	Kemik İliği
KİKDE	Kateter İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu
KML	Kronik Miyeloid Lösemi
KNS	Koagülaz Negatif Stafilokok
LOKDE	Laboratuvar Onaylı Kan Dolaşım Enfeksiyonu
LYM	Lenfosit
MD	Tıp Doktoru (Medical Doctor)
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
MRG	Orta Risk Grubu (Middle Risk Group)
MRSA	Metisilin Dirençli S. aureus
MSSA	Metisilin Duyarlı S. aureus
NBE	Nedeni Bilinmeyen Enfeksiyon
NLR	Nötrofil/Lenfosit oranı
PAC	Port a Cath
PKİKDE	Port Kateter İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu

PLT	Trombosit (Platelet)
PLR	Trombosit/Lenfosit Oranı (Platelet/Lymphocyte Ratio)
RES	Retikülo-endotelyal Sistem
SD	Standart Sapma
SRG	Standart Risk Grubu
SVK	Santral Venöz Kateter
T-ALL	T hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi
TÖ	Tedavi Öncesi
TS	Tedavi Sonrası
WBC	Beyaz Küre- Lökosit (White Blood Cell)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında malign hastalıklar erişkinlere göre daha nadir görülmektedir. Kanserler, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve gelişmiş ülkelerde çocuk ölümlerinin en yaygın ikinci nedenidir. Ülkemizde ise çocuklarda ölüm nedeni olarak ilk dördün içerisinde yer almaktadır. Lösemiler, lenfomalar ve merkezi sinir sistemi tümörleri sırasıyla çocukluk çağında en sık görülen kanserlerdir (1).

Lösemiler, çocukluk çağında en sık görülen kanserlerdir ve bu çağdaki kanserlerinin %25-30'unu oluşturmaktadırlar. Vakaların %75-85'ini akut lösemiler oluşturmaktadır (2). Akut lösemiler; remisyon indüksiyonu, konsolidasyon ve idame fazlarından oluşan bir protokol ile tedavi edilmektedir. Bu uzun süreli tedaviler esnasında uygulanan yoğun kemoterapi hastalar için zorlu ve yıpratıcı olmaktadır (3).

Santral venöz kateterlerin (SVK) keşfi ile hastalar, tekrar eden damar yolu girişimlerinden ve uygulanan kemoterapilerin damar dışına çıkmasına bağlı gelişen dermatit ve flebit gibi komplikasyonlardan korunmuş olup, özellikle küçük yaş grubunda olmak üzere, tüm çocuklarda kemoterapilerin uygulanması için güvenli bir yol sağlanmıştır. Bununla beraber, bu yoğun tedavi süreci de hastalar için daha konforlu hale gelmiştir (4). Santral venöz kateterler hematolojik veya onkolojik hastalığı olan çocuklarda kemoterapilerin, antibiyotiklerin, kan ürünlerinin, sıvıların ve parenteral beslenmelerinin verilmesini ve kan örneklemelerinin yapılmasını son derece kolaylaştıran klinik araçlardır. Port kateterleri en yaygın kullanılan SVK'dır. Sistemik ve lokal enfeksiyonlar port kateteri kullanımının yaygınlaşmasıyla beraber, bütün engelleyici önlemlere rağmen, önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (5). Port kateterlerine bağlı gelişebilecek muhtemel enfeksiyonlar verilen tedavi protokollerinin duraksamasına, tedavi süresinin uzamasına ve tedavinin gecikmesine neden olabilmektedir.

Hastaların geçirdiği enfeksiyon tablolarının benzer olmaması, çevresel faktörler ve antibiyotik dirençleri göz önüne alındığında enfeksiyonlar için evrensel bir tedavi planı uygulanmamaktadır. Bu durum da her merkezin hastalardan alınan kültürlerde üreyen etkenlere ve antibiyotik dirençlerine göre kendi tedavi planlarını düzenlemesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda; akut lösemi tanısıyla takip edilen ve vasküler erişim cihazı olarak port kateteri kullanılan hastalarda gelişen kateter ilişkili enfeksiyonların retrospektif incelenmesi yapıldı. Toplanan verilerin port kateteri kullanmamış olan hastalarla ve bu alandaki diğer çalışmalar ile karşılaştırılması, port kateterinin neden olduğu önemli bir komplikasyon olan bakteriyemi sıklığının ve neden olan etkenlerin saptanması, üreyen etkenlere yönelik uygulanan ampirik antibiyotik tedavilerinin, koruyucu önlemlerin kararlaştırılması ve port kateterlerine bağlı önemli bir komplikasyon olan kateter ilişkili enfeksiyonların sıklığının azaltılması amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağında Akut Lösemiler

Lösemiler, kemik iliğinde (Kİ) bulunan öncü hücrelerin maturasyonunun duraksaması ve neoplastik transformasyonu sonucu, kontrolsüz ve aşırı şekilde çoğalmasıyla ortaya çıkan bir grup hematolojik malign hastalıklardır. Kontrolsüz çoğalan bu immatür hücreler (örn. lenfoblastlar, miyeloblastlar) öncelikle Kİ olmak üzere, diğer retikülo-endotelyal sistem (RES) organlarını da infiltre ederek laboratuvar ve klinik bulgulara neden olurlar (6).

Tablo 1: Çocukluk çağı lösemilerinde sınıflama (7)

Akut Lösemiler	%97
Akut Lenfoblastik Lösemi	%75
Akut Miyeloblastik Lösemi	%20
Akut Undiferansiye Lösemi	<%0,5
Akut Bifenotipik Lösemi	
Kronik Miyeloid Lösemiler (KML)	%3
Philadelphia Kromozomu Pozitif KML	
Jüvenil Miyelomonositik Lösemi	

2.1.1. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık görülen kanseridir. Çocukluk çağı kanserlerinin %25 ila %30 'unu oluşturmaktadır. Akut lenfoblastik lösemnin Türkiye'deki yıllık insidansı 1,5/100.000'dir. 3 ile 5 yaş arasında pik yapmaktadır (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) çocukluk çağı kanser vakalarının %74'ünü oluşturmaktadır (1,8). ABD'de çocukluk çağında ALL ve akut miyeloblastik lösemnin (AML) yıllık insidansı sırasıyla 3,09/100.000 ve 0,56/100.000'dir (7). ABD'de 15 yaş altı çocuklarda her yıl milyonda 30 yeni ALL vakası, milyonda 5-6 AML vakası beklenmektedir (2). Lösemi erkek çocuklarda kızlara oranla 1.5 kat daha fazla görülmekte olup, T hücreli ALL'lerde ise bu oran 4:1 olarak artmaktadır (1).

Çocukluk çağındaki lösemilerin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. İyonize radyasyon, benzen gibi bazı kimyasal petrol ürünleri, genetik yatkınlık (ikiz kardeşinde lösemi olan kişide %20 oranında artmış lösemi riski saptanmıştır, kardeşinde lösemi olan kişide genel popülasyona göre dört kat daha fazla lösemi riski olduğu görülmüştür) ve bazı kromozomal anomaliler (örn. Down Sendromu, Bloom Sendromu, Fanconi Anemisi) akut lösemilerin etyopatogenezinde rol oynamaktadır. Lösemi vakalarının çoğu, kalıtsal bir genetik yatkınlıktan değil, somatik genetik değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, son araştırmalar, çocukluk çağı ALL'leri için ARID5B ve IKZF1 genlerinde kalıtsal polimorfizmle ilişkili olası bir genetik bağ olduğunu göstermektedir (7).

Çocukluk çağı lösemilerinin genetiği, hücre biyolojisi, immünolojisi ve epidemiyolojisi üzerine yapılan bir araştırmada; pre-B hücreli ALL'nin, ilk aşamada bir genetik mutasyon ve ikinci aşamada ise bir enfeksiyona maruz kalma süreci ile seyreden iki aşamalı ve çok faktörlü bir etiyolojiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır. İlk aşama in-utero olarak gelişen füzyon gen formasyonlarına veya hiperdiploidilere bağlı gizli bir öncül lösemik klonun oluşmasıdır. İkinci aşama ise belirgin lösemiye dönüşümü sağlayan sekonder genetik değişikliklerin postnatal edinilmesidir. İkinci aşama geçirilen enfeksiyonlar tarafından tetiklenmektedir. Anormal bağışıklık sistemine sahip çocukların yaşamın ilk haftalarında enfeksiyonlara maruz kalması, yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde lösemik dönüşümün tetiklenmesine neden olabilir. Ancak öncül lösemik klon ile doğan çocukların sadece %1'inde akut lösemiler ortaya çıkmaktadır (9).

Bazı nadir hastalarda lösemi gelişmeden önce Miyelodisplastik Sendrom (MDS) gibi öncül bir hastalık vardır. Bununla birlikte, akut lösemiye dönüşen MDS'li hastaların çoğunda ALL'den ziyade AML gelişmektedir (3). California Kanser Kayıt Programı kapsamında yapılan bir çalışmada bilinen malignite öncülü hastalığı olan hastaların %3'ünde ikincil olarak ALL gelişimine yatkınlık saptanmış olup, ikincil gelişen ALL vakalarının prognozunun da, de novo ALL hastalarına göre daha olumsuz olduğu raporlanmıştır (10).

Çocukluk çağında ve tanısal amaçlı in-utero iyonize radyasyona maruz kalınması da artmış ALL insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Buna ek olarak, vakaların

görüldüğü coğrafi bölgelerin incelendiği çalışmalarda çevresel faktörlerin ALL insidansını artırabileceğinden endişe duyulmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde şimdiye kadar radyasyon dışında bilinen bir çevresel faktör tanımlanmamıştır. Bazı gelişmekte olan ülkelerde, B hücreli ALL (B-ALL) ve Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonları arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir (11). Çocukluk çağı akut lösemilerinin etiolojisinde rol alan nedenler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Çocukluk çağı akut lösemilerinde etioloji (7,11)

1. İyonize radyasyon
2. Kimyasal ajanlar (örn. Benzen)
3. İlaçlar (örn. Alkilleyici ajanların kullanımında AML görülme sıklığı artar)
4. Genetik Faktörler:
 - a. Monozigot ikizlerde; hayatın ilk beş yılı içinde ikizlerden birinde lösemi gelişirse, ikinci ikizde de gelişme riski %20'dir.
 - b. Lösemili bir hastanın kardeşlerinde de lösemi görülme insidansı genel popülasyona göre dört kat daha yüksektir.
 - c. Kromozomal anomaliler:
 - I. Trizomi 21'de 10 yaşından önce lösemi riski 1/95
 - II. Bloom Sendromunda 30 yaşından önce lösemi riski 1/8
 - III. Fanconi Aplastik Anemisi'nde 16 yaşından önce lösemi riski 1/12 olarak saptanmıştır.
 - d. İnsidansın yüksek saptandığı diğer genetik hastalıklar:
 - I. Konjenital agamaglobulinemi
 - II. Poland sendromu
 - III. Shwachman-Diamond sendromu
 - IV. Ataksi telenjiektazi
 - V. Li-Fraumeni sendromu (p53 gen delesyonu)
 - VI. Nörofibromatozis Tip 1
 - VII. Diamond-Blackfan anemisi
 - VIII. Kostmann Hastalığı
 - IX. Şiddetli kombine immün yetmezlik
 - X. Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri

2.1.2. Akut Lösemilerin Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Akut lösemilerin başlangıçtaki klinik bulguları çoğunlukla hastalığa özgü değildir ve nispeten kısa süreli semptomlardır. Çoğunlukla dört haftadan kısa sürede gelişirler. İştahsızlık, halsizlik, huzursuzluk ve aralıklı olarak ortaya çıkan ateş sık görülür. Özellikle alt ekstremitelerde olmak üzere lokalize veya yaygın kemik ağrıları görülebilir. Eklemlerde lokalize ağrı ve şişlik ise nadiren görülür. Kemik ve eklem ağrıları geceleri uykudan uyandırır.

Kemik iliğinin blastlar ile infiltrasyonunun sonucu olarak trombositopeni, anemi, nötropeni, lökopeni veya lökositoz görülebilir. Hastalık ilerledikçe Kİ yetmezliğinin belirti ve semptomları olarak; anemiye bağlı solukluk, halsizlik, egzersiz intoleransı, morarma; trombositopeniye bağlı olarak spontan ekimozlar, oral mukozal kanamalar, burun kanaması ve ayrıca nötropeniye bağlı olarak da çeşitli enfeksiyonlar gibi klinik bulgular daha belirgin hale gelir (11). Bu semptomlar ALL ve AML hastalarında benzer şekilde görülmektedir. Buna ek olarak AML hastalarında ALL hastalarına göre daha sık görülen, subkutan nodüller, 'blueberry muffin' (yaban mersinli kek) lezyonları, yaygın damar içi pıhtılaşma, diş eti invazyonları, kloromalar ve granülosit sarkomlar olarak bilinen kitleler görülebilir. Bu kitleler belirgin Kİ tutulumu olmadan da ortaya çıkabilir (12).

Lenfoblastlar ve miyeloblastlar RES'i infiltre ederek lenf nodlarında, karaciğerde ve dalakta büyümeye neden olurlar (3). Nadiren de olsa blastlar kan-testis bariyerini geçerek testiküler tutulumu ve kan-beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sistemi tutulumlarına neden olabilirler (13). Şiddetli anemiye veya büyümüş olan mediastinal lenf nodlarının lokal basısına bağlı olarak solunum sıkıntısı ortaya çıkabilir (11,13). Akut lösemilere ait klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Çocukluk çağı akut lösemi hastalarının klinik ve laboratuvar bulguları (7)

Klinik Bulgular	Hasta Yüzdesi %
Hepatosplenomegali	68
Splenomegali	63
Ateş	61
Lenfadenopati	50
Yüzeysel Hemoraji (örn peteşi, purpura)	48
Kemik Ağrısı	23

Laboratuvar Bulguları	Hasta Yüzdesi %
Lökosit sayısı (mm ³)	
<10,000	53
10,000–50,000	30
>50,000	17
Hemoglobin (g/dl)	
<7.0	43
7.0–11.0	45
>11.0	12
Trombosit sayısı (mm ³)	
<20,000	28
20,000–100,000	47
>100,000	25

2.1.3. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Sınıflandırılması

Akut lösemilerin sınıflandırılması; ayırıcı tanıların yapılabilmesi ve risk gruplarının belirlenmesini sağlayarak uygun ve etkili tedavi kararlarının verilebilmesi için çok önemlidir (14). Akut lösemiler; morfolojik özelliklerine, histokimyasal özelliklerine, immünolojik, sitogenetik ve moleküler karakteristiklerine göre sınıflandırılabilirler.

Akut lenfoblastik lösemisinin eski ve geleneksel sınıflandırması morfolojik bir sınıflama olan Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflandırmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2016 yılında yeni ve güncel bir sınıflama oluşturulmuştur (3,15). Akut lenfoblastik lösemi için morfolojik, histokimyasal, immünolojik, sitogenetik ve moleküler sınıflama yapılabilmektedir.

Akut miyeloblastik lösemi için ise morfolojik FAB sınıflaması halen sık olarak kullanılmakla beraber (16), WHO tarafından morfoloji, immüfenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikler göz önüne alınarak yeni bir sınıflama getirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu sınıflamalar 2016 yılında revize edilmiştir (3,15,16). Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi bilim dalında akut lösemilerin risk gruplarının tanımlanması ve tedavilerinin düzenlenmesinde ALL hastaları için ALL IC-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) 2009 kriterleri, AML hastaları için ise AML-BFM 2013 kriterleri kullanılmaktadır.

Tablo 4: Akut lenfoblastik lösemilerde FAB sınıflaması (7,17)

L1: Küçük boyutlu, birbirine benzeyen ve nükleuslarda kromatin ağı homojen dar sitoplazmalı lenfoblastlar hakimdir. Nükleoluslar belirgin değildir. Yer yer hücre çekirdeklerinde çentikleşme ve yarıklanma olabilir.

L2: Yer yer büyük ve küçük boyutlarda, nükleuslarda kromatin ağı heterojen ve geniş sitoplazmalı lenfoblastlar görülür. Çekirdekler düzensiz yapıda, Nükleoluslar belirgindir. Yaygın olarak nükleuslarda çentikleşme ve yarıklanma görülür. Sitoplazmalarda vakuoller görülür. Morfolojik olarak AML'nin M2-M7 tipleri ile karışabilir.

L3: Büyük boyutlarda, nükleuslarda kromatin ağı gevşemiş geniş sitoplazmalı ve sitoplazmasında yaygın olarak bazofilik granüller içeren vakuoller bulunan lenfoblastlar hakimdir. Burkitt lenfoma ile benzer morfolojiye sahiptir.

Tablo 5: ALL IC-BFM 2009 kriterlerine göre risk grubu sınıflandırması (17,18)

I-Standard Risk Grubu (SRG) (Kriterlerin tamamı olmalıdır.)	
1-	Tanı yaşı >1 yıl <6 yıl
2-	Tanı anından Lökosit sayısı <20.000/mm ³
3-	8. gün periferik yaymasında blast sayısı <1.000/mm ³
4-	15. günde M1-M2* kemik iliği olması
5-	33. günde M1 kemik iliği olması
6-	t(9;22) ve t(4;11) negatifliği
7-	T hücre immünolojisi göstermemesi
II- Orta Risk Grubu (MRG)	
1-	Tanı yaşı ≤ 1 yıl > 6 yıl
2-	Tanı anındaki Lökosit sayısı ≥ 20.000/mm ³
3-	8. gün periferik yaymasında blast sayısı <1.000/mm ³
4-	15. günde M1-M2 kemik iliği olması
5-	33. günde M1 kemik iliği olması
6-	SRG kriterlerine ek olarak, tanı yaşının ≤1yıl >6 yaş olması, 15.günde M3 kemik iliği ve 33. Günde M1 kemik iliği olması
7-	T hücre immünolojisi göstermesi
III- Yüksek Risk Grubu (HRG) (Kriterlerden birinin pozitifliği yüksek risk grubu için yeterlidir)	
1-	Orta risk grubu olup 15. Günde M3 kemik iliği olması
2-	8. gün periferik yaymasında blast sayısı ≥ 1.000/mm ³
3-	33. günde M2 veya M3 kemik iliği olması
4-	t(9;22) veya t(4;11) varlığı
*Kemik iliği Sınıflaması: M1: Kemik iliğinde blast oranı <%5, M2: Kemik iliğinde blast oranı %5-25, M3: Kemik iliğinde blast oranı>%25	

Tablo 6: Akut miyeloblastik lösemilerde FAB sınıflaması (7,16)

M0: Akut andiferansiye miyeloid lösemi
M1: Blastlarda morfolojik olarak maturasyon yoktur. Sitoplazmalarda azurofilik granüller ve nadiren Auer cisimcikleri görülebilir. Morfolojik olarak L2 'ye benzer
M2: Akut diferansiye miyeloid lösemi
M3: Akut promiyelositik lösemi. Çoğunluk hipergranüler promiyelositlerden oluşur; sitoplazmalarda multipl Auer cisimcikleri görülür.
M3V: Akut promiyelositer lösemnin mikrogranüler varyantıdır; derin çentikli çekirdekleri olan promiyelositler çoğunluktadır. Hipergranüler promiyelositler sayıca daha az görülür
M4: Değişken oranlarda hem lenfositik hem de monositik farklılaşma görülen AML'dir Akut miyelomonositer lösemi olarak da adlandırılır
M4EOS: Eozinofillerin belirgin olarak artmış olan proliferasyonu görülür
M5: Kötü diferansiye ve / veya iyi diferansiye monositoid hücreleri içeren monositik lösemi (M4 ve M5 alt tipleri özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda yaygındır). Akut monositer lösemi olarak da adlandırılır
M6: Eritrolösemi ya da Di Guglielmo sendromu olarak adlandırılır. Eritroblastlar periferde ve kemik iliğinde yaygın şekilde bulunur. Kemik iliğinde miyeloblastlardan fazla olarak eritroblastlar bulunur
M7: Megakaryoblastik lösemi; miyelofibroz ile ilişkili, Trizomi 21 olan çocuklarda sık gözlenen tiptir. M7 aşağıda sıralanan karakteristik bulgulara sahiptir. a. Blast morfolojisi heterojendir, granülleri olan veya olmayan L1 ve L2 hücrelerine benzer, çekirdeklerde bir ila üç adet nükleolus ve kabarcıklar görülebilir. b. İmmünotip CD13 ve CD33 pozitifliğine ek olarak CD41, CD42, CD61 pozitifliği görülür c. Elektron mikroskopunda, sadece nükleer membran ve endoplazmik retikulumda lokalize olan pozitif trombosit peroksidaz reaksiyonunu gösterir.

Tablo 7 : AML BFM 2013 kriterlerine göre risk grubu sınıflandırması (19)

I-Standard Risk Grubu (SRG)
<ul style="list-style-type: none">- <u>İyi riskli sitogenetik ve moleküler anomaliler olması</u><ul style="list-style-type: none">▪ t(8;21) (q22; q22) /RUNX1-RUNX1T1▪ inv(16) (p13q22) /t (16;16) (p13; q22) /CBFB-MYH11▪ FLT3-ITD mutasyonu olmadan NPM1 mutasyonu▪ FLT3-ITD mutasyonu olmadan çift CEPBA mutasyonu
II- Orta Risk Grubu (MRG)
<ul style="list-style-type: none">- <u>Orta riskli sitogenetik ve moleküler anomaliler olması</u><ul style="list-style-type: none">▪ t(9;11) (p21; q23) /MLL-MLLT3▪ t(11;19) (q23; p13.3) /MLL-MLLT1▪ Yüksek risk sınıflamasına alınmayan diğer tüm MLL düzenlemeleri▪ CN-AML▪ Yüksek risk veya standart risk grubuna alınamayan tüm anomaliler
III- Yüksek Risk Grubu (HRG)
<ul style="list-style-type: none">- <u>Yüksek riskli sitogenetik ve moleküler anomaliler olması</u><ul style="list-style-type: none">▪ inv(3) (q21q26) /t(3;3) (q21; q26) /abn(3q26)▪ -5/del(5q)▪ t(6,9) (p23; q34) /DEK-NUP214▪ t(9;22) (q34; q11) /BCR-ABL-1▪ 12p anomalisi▪ t(6,11) (q27; q23) /MLL-MLLT4▪ t(4;11) (q21; q23) /MLL-AFF1▪ t(10;11) (p11~14; q23) /MLL-MLLT10▪ t(5;11) (q35; p15.5) /NUP98-NSD1▪ t(7;12) (q36; p13) /MNX1-ETV6▪ inv(16) (p13.3; q24.3) /CBFA2T3-GLIS2▪ NPM1 ya da CBF olmadan FLT3-ITD

Tablo 8: Akut miyeloid lösemi hastalarında 2016 WHO sınıflandırması (11,15)

Akut miyeloid lösemi ve ilişkili neoplazmlar (WHO, 2016)

I- Tekrarlayan translokasyonlar gösteren AML

1- Füzyon genleriyle beraber görülen AML

- (8;21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1
- inv(16) (p13.1q22) ya da t(16;16) (p13.1; q22); CBFβ-MYH11
- PML-RARA füzyonuyla beraber görülen akut promiyelositer lösemi
- t(9;11) (p21.3; q23.3); MLLT3-KMT2A
- t(6;9) (p23; q34.1); DEK-NUP214
- inv(3) (q21.3q26.2) ya da t(3;3) (q21.3; q26.2); GATA2, MECOM
- t(1;22) (p13.3; q13.3); RBM15-MKL1 ile beraber görülen megakaryositer lösemi BCR-ABL1 füzyonuyla beraber provizyonel antite

2- Mutasyonlar ile beraber görülen AML

- NPM1, Biallelik CEBPA, RUNX1

II- Miyelodisplastik değişikliklerle ilişkili AML

III- Tedavi ilişkili miyeloid neoplazmlar

IV- Başka türlü belirtilmemiş AML

- Minimal diferansiye AML
- Maturasyon göstermeyen AML
- Maturasyon gösteren AML
- Akut miyelomonositik lösemi
- Akut monoblastik/monositer lösemi
- Saf eritroid lösemi
- Akut megakaryoblastik lösemi
- Akut bazofilik lösemi
- Akut panmiyelozisle beraber miyelofibrozis

V-Miyeloid sarkom

VI- Down sendromu ilişkili miyeloid proliferasyon

- Transient anormal miyelopoezis (TAM)
- Down sendromu ilişkili akut miyeloid lösemi

VII- Blastik plazmositoid dentritik hücreli neoplazm

Tablo 9: Akut lenfoblastik lösemi hastalarında 2016 WHO sınıflandırması (11,15)

Akut lenfoblastik lösemiler (WHO, 2016)

I- Kökeni belirsiz akut lösemi

- Akut andiferansiye lösemi
- Miks fenotipli akut lösemilere (MPAL) eşlik eden mutasyonlar
- t(9;22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1
- t(v;11q23.3); KMT2A
- Başka türlü belirtilmemiş MPAL, B/myeloid
- Başka türlü belirtilmemiş MPAL, T/myeloid,

II- B- lenfoblastik lösemi/lenfoma

- Başka türlü belirtilmemiş, B- lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Rekürren genetik anomaliler ile beraber B- lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Füzyon genleriyle beraber görülen B- lenfoblastik lösemi/lenfoma;
 - o t(9;22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1
 - o (v;11q23.3); KMT2A
 - o t(12;21) (p13.2; q22.1); ETV6-RUNX1
 - o t(5;14) (q31.1; q32.3) IL3-IGH
 - o t(1;19) (q23; p13.3); TCF3-PBX1
- Hiperdiploidi ile beraber görülen B- lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Hipodiploidi ile beraber görülen B- lenfoblastik lösemi/lenfoma
- Provizyonel Antite: BCR-ABL1-like
- Provizyonel Antite: iAMP21

III- T-lenfoblastik lösemi/lenfoma

- Provizyonel Antite: Erken T-hücre prekürsör lenfoblastik lenfoma
- Provizyonel Antite: Naturel Killer hücreli lenfoblastik lenfoma

2.1.4. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Tanısı

Akut lösemiler birçok farklı klinik bulgu ile başvurabilir. Başlangıçta klinik bulgular hastalığa özgü veya belirgin olmayabilir. Akut lösemilerin ön tanısı ayrıntılı öyküyle, fizik muayeneye, laboratuvar bulgularıyla, periferik yaymayla ve kesin tanısı ise kemik iliği aspirasyonu bulgularıyla konulmaktadır. Hastaların %10'unda tanı anında periferik kanda blastlar görülmeyebilir. Kemik iliğinde blastlar periferik kana göre daha yoğun olduğundan genetik çalışmalar ve kesin tanı için sıklıkla kemik iliğinin aspirasyon veya biyopsi ile değerlendirilmesi tercih edilmektedir (20). Tanı konulduktan sonra hastalığın özelliklerinin belirlenmesi ve sınıflandırılmasının yapılması verilecek tedavilerin kararlaştırılması için önem arz etmektedir (21).

Akut lenfoblastik lösemi hastaları genellikle pansitopeni ya da hiperlökositoz tablosu ile başvurmaktadır. Yüksek lökosit sayıları çoğunlukla T-hücreli ALL ile ilişkilidir. Kemik iliği incelemesi yapılırken hücrelerin %5'inden fazlasının lenfoblastik morfolojide olması halinde akut lenfoblastik lösemi tanısından şüphelenilir. Akut lenfoblastik lösemi tanısı konabilmesi için kemik iliği incelemesinde lenfoblast sayısının %25'in üzerinde olması gerekir (11,22). Ancak çoğu akut lösemi hastasının ilk tanı anında kemik iliğindeki lenfoblast oranı %80-100 civarındadır (7). Lösemik blastların morfolojik özellikleri her ne kadar tanı hakkında önemli ipuçları ortaya koysa da tanının doğrulanması için kemik iliğinde immünofenotopik inceleme yapılmalıdır. İmmünofenotipleme ile pre-B hücreli ALL, T-hücreli ALL ve matür B hücreli ALL ayrımı yapılabilmektedir. İlk tanı anında merkezi sinir sistemi tutulumunun da değerlendirilmesi gereklidir. Bu ayrımlar yapıldıktan sonra tedavi kararı verilmektedir (22,23).

Akut myeloid lösemi hastalarının klinik bulguları ve başvuru nedenleri ALL hastalarına benzer olup, genellikle başvuru esnasında yüksek lökosit sayısına ve yüksek enfeksiyon insidansına sahiptirler. Akut miyeloblastik lösemili hastaların kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi örneklerinin analizi tipik olarak, monoton bir hücre düzeninden oluşan hiperselüler kemik iliği özelliklerini gösterir. Flow sitometri ve özel boyalar, miyeloperoksidaz içeren hücrelerin tanımlanmasına yardımcı olur, böylece hem lösemilerin tanısı ve miyeloid kökenli olduğu doğrulanır (24). Dünya Sağlık Örgütü'nün tanı kriterlerinde kemik iliğinde miyeloblast oranının %20 den

fazla olması, ya da blast oranına bakılmaksızın klonal sitogenetik anomalileri düşündüren mutasyonların olması tanı konması için yeterlidir (7,15).

2.1.5. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Tedavisi

Akut lösemilerin tedavilerinde kemoterapi, radyoterapi, kemik iliği nakli ve immünoterapi başlıca tedavi şekilleridir. Tedavilerin büyük kısmını kemoterapiler oluşturmaktadır. Özel durumlarda merkezi sinir sistemini koruma amaçlı profilaktik radyoterapi de uygulanmaktadır. Akut lösemi tedavisi multidisipliner ekip çalışması, hasta ve ailesinin uyumunu gerektiren uzun ve yorucu bir süreçtir fakat son yıllarda tedavideki gelişmeler, komplikasyonların erken tanısı ve etkili tedavisi ile akut lösemili hastalarda hastalıksız yaşam süresi %80'lere ulaşmıştır (25).

Genel olarak, yeni ALL tanısı alan çocuklar için tedavi rejimleri üç aşama içerir: remisyon indüksiyonu, konsolidasyon (intensifikasyon) ve devam (idame). Tedavinin remisyon indüksiyon fazı, kanda saptanabilen lösemi hücrelerini hızlı bir şekilde tahrip etmek ve rezidüel lösemi yükünü (yani vücuttaki toplam lösemik hücre sayısını) en aza indirmek için; konsolidasyon veya intensifikasyon fazı, toplam vücut lösemik hücre yükünü daha da azaltmak ve antilösemik ilaç direnci ile ilgili sorunları gidermek için; düşük doz kemoterapiden oluşan idame fazı ise, rezidüel lösemi hücre yükünü ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır (11,22,25). Tüm aşamalar boyunca, santral sinir sistemine yönelik tedaviler (örn. intratekal kemoterapi, radyoterapi) temel bir bileşendir çünkü sistemik olarak uygulanan birçok ajan beyne ve omuriliğe yeterince nüfuz etmemektedir (25).

Akut miyeloblastik lösemili çocuklar için uzun süreli sağ kalım oranları, son 20 yılda %10'lardan %50'lere kadar yükselmiştir. Bu durum, destekleyici bakımın daha iyi verilmesinin yanı sıra tedavilerin de yoğunlaştırılmasından kaynaklanmaktadır (22). Bununla birlikte AML hastaları ALL hastaları ile karşılaştırıldığında; düşük remisyon oranı olması, çoklu kemoterapötik ilaçlara direnç gelişimi nedeniyle artan nüks oranı, enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyonların daha sık görülmesi nedeniyle ortaya çıkan yüksek ölüm riski sonucu kür sağlama oranı AML hastalarında daha düşüktür (23).

Akut lösemilerin tedavilerinde birçok tedavi protokolü kullanılabilir. Dicle Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı'nda ALL hastalarının tedavisinde ALL IC BFM 2009 protokolü, AML hastalarının tedavisinde ise AML BFM 2013 protokolleri uygulanmaktadır. Tedaviler kararlaştırılırken hastaların risk grupları belirlenmekte standart risk grubu (SRG), orta risk grubu (MRG) ve yüksek risk grubu (HRG) olarak ayrılmaktadır.

Akut lenfoblastik lösemi hastalarında ortalama tedavi süresi 2 ila 3 yıl arasında değişmekte, AML hastalarında ise bu süre daha kısa olup daha yoğun kemoterapiler uygulanmaktadır. Akut lösemi hastaları aldıkları kemoterapiler nedeniyle miyelosüpresyona uğradıklarından sürekli bir enfeksiyon tehdidi altında olup aynı zamanda eritrositer ve megakaryositer serilerde baskılanma nedeniyle eritrosit ve trombosit replasman ihtiyacı ve geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi hastalığın süresince söz konusudur (22). Gerekli replasmanların ve tedavilerin düzenli yapılabilmesi ve en az düzeyde komplikasyon ile tamamlanabilmesi, bu uzun ve zorlu süreç içerisinde hastaların tedaviye uyumunun ve konforunun artırılması düşüncesi tedavi aşamasında santral venöz kateterlerin kullanımının gerekliliğini göz önüne sermektedir.

2.2. Çocukluk Çağı Akut Lösemi Hastalarında Port Kateterlerinin Kullanımı

Periferik venlerden kemoterapinin uygulanması sıklıkla lokal ven irritasyonuna ve trombozuna neden olmaktadır. Bu durum, ön kol damarlarının hızla tükenmesine, tedaviye ara verilmesine veya tedavinin kesilmesine ve hastalarda kanülasyon korkusuna neden olabilmektedir (26). Santral venöz kateterler, hematolojik hastalığı olan çocuklarda kemoterapi, antibiyoterapi, kan ürünleri, sıvılar ve parenteral beslenme ve kan örneklerinin alınmasını kolaylaştıran klinik araçlardır (27). Kateter ucu santral ve büyük bir damara yerleştirildiğinde, kan akışının daha hızlı olması ve damar çapının daha büyük olması nedeniyle kemoterapinin vereceği hasar hafifletilmiş olur (28).

Tünelli, kelepçeli ve silastik SVK'lar ilk olarak Broviac ve arkadaşları tarafından tanıtılmıştır ve daha sonra Hickman ve arkadaşları tarafından geliştirilerek

kullanılmıştır. Son olarak tamamen implante edilebilir vasküler erişim cihazları olan port kateterleri geliştirilmiştir. Bu cihazlar daha az bakım gerektirmekte, hastalar için daha fazla özgürlük ve konfor sağlamaktadır (29,30). Alınan tüm engelleyici önlemlere rağmen port kateterlerinin yaygın kullanılmaya başlanması ile sistemik ve lokal enfeksiyonlar tedaviyi zorlaştıran ve engelleyen önemli bir neden olmaya devam etmektedir (31).

Port kateterlerinin kullanımının en yaygın ve ciddi komplikasyonu kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonudur (32). Malignitesi olan çocuklara implante edilen kateterleri %14 ila %51'inin kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ile komplike olabileceği tahmin edilmektedir. Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunun optimal düzeyde önlenmesine yönelik uygulanan yöntemler ve kateter ilişkili kan enfeksiyonlarının nasıl tedavi edileceği konusu halen tartışmalıdır (33).

2.2.1. Port Kateterlerinin Özellikleri

Port kateterleri tamamen implante edilen santral venöz kateterlerdir. İlk implante edilebilen portlar 1982'de Infuse-A-Port™ ile, ardından 1983'te klasik Port-A-Cath™ ile test edilmiştir. Şu anda Port-a-Cath™ veya kısaltması olarak PAC terimleri çoğunlukla genel bir terim olarak kullanılmaktadır (34,35). Port kateterleri, silikon veya poliüretan radyo-opak bir katetere bağlı olan ve kendiliğinden kapanan silikon bir septum içeren, titanyum veya plastik bir hazneden oluşur. Bu septum, *Huber* iğneleri adı verilen özel karotsuz iğnelerle 1000-2000 defa ponksiyon yapılmasına izin vermektedir. Kullanılan ilk portlar başlangıçta kare şeklinde ve ağır olmasıyla beraber, günümüzde erişkin, çocuk ve bebek hastaların yaşlarına ve ağırlığına göre boyutları değişen, daha hafif ve küresel yapılı port kateterleri kullanılmaktadır. Örneklemeden sonra kapsamlı yıkama işleminin yapılması koşuluyla portlardan kan örnekleme yapılması mümkündür. Plastik hazneli portlar manyetik rezonans görüntüleme için daha uygundur, ancak port ile ilgili bir problem olması durumunda haznenin ve yerleştirilen iğnenin yerinin doğrulanmasına izin vermezler (36). Bu nedenle titanyum hazneli portlar plastik haznelilere göre daha sık tercih edilmektedirler. Port kateterlerinin kullanımı için en iyi endikasyonlar, solid veya hematolojik maligniteli hastalıkların kemoterapisi gibi uzun süreli ve sık aralıklı olarak damar yoluna erişim ihtiyacı olan durumlardır. Devamlı ve yoğun bir şekilde

verilecek tedaviler için tercih edilmemelidir. Port kateterleri hastaların duş almasına ve günlük aktivitelerini yapmasına, spor yapmasına ve yüzmesine izin verir. Hastaların günlük hayatlarında bu kateterleri kabullenmesi diğer eksternal kateterlere göre çok daha iyidir. Portlarla ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu riski çok düşüktür, ve yapılan bir çalışmada 1000 kateter günü başına yaklaşık 0,2 olarak saptanmıştır (37).

Tamamen implante edilebilir port kateterinin kullanım endikasyonları; verilen tedavinin periferik venlerden uygulanamaması, periferik venlerin tekrar eden kullanıma bağlı harabiyeti ve kullanılamaması, hastaların ve uygulayıcıların artık daha güvenli ve kolay damar yolu erişim tercih etmesi olarak sıralanabilir. Bu endikasyonlar santral venöz kateterlere benzerdir. Daha az sıklıkla kateter bakımı ihtiyacı olması, kateter ilişkili enfeksiyon ve tromboz oranının daha düşük olması, hastanın fiziksel aktivitesini daha az kısıtlaması ve kozmetik olarak diğer kateterlerden daha iyi görünmesi port kateterlerinin avantajlarıdır. Kullanım için özellikli iğneye (karotsuz iğne) ihtiyaç duyulması, muhtemel yanlış yerleşim nedeniyle verilen tedavinin ekstrasvazasyonu ve kateterin yerleştirilmesi için minör bir cerrahi prosedüre ihtiyaç duyulması port kateterlerinin dezavantajlarıdır (38,39). Port kateter kullanımı için endikasyonlar ve kontrendikasyonlar Tablo 10'da özetlenmiştir.

Uzun süreli yoğun kemoterapi alan hematolojik maligniteli hastalar, sürekli veya aralıklı olarak kemoterapi alan solid maligniteli hastalar ve kemik iliği nakli yapılmış olan hematolojik maligniteli hastalar port kateter implantasyonu için en iyi adaylardır, çünkü ekstrasvazasyon meydana gelirse doku nekrozunu indükleyebilen çok sayıda tahriş edici kemoterapi maddesi vardır ve port kateterlerinin kullanımı ile bu risk düşürülmüş olur. Uzun süreli kemoterapi periferik erişimin zor olması için periferik venlere sıklıkla zarar verir bu nedenle kemoterapi rejimleri için güvenli ve uygun bir venöz erişim yoluna ihtiyaç duyulur. Kan ürünleri, replasman sıvıları ve parenteral beslenme bu tür hastalarda sıklıkla uygulanır ve tedavilerin izleminde sık aralıklarla tetkik alınmasına ihtiyaç vardır ve port kateterlerinin kullanımı bu işlemleri kolaylaştırır (38,40,41).

Tamamen implante edilebilir portların yerleştirilmesi için kesin bir kontrendikasyon yoktur. Antikoagülan ajanların kullanımı veya anormal hemostatik fonksiyon durumlarında (kanama riski); pnömoni, piyelonefrit veya kolanjit gibi

bakteriyemiye yol açabilecek aktif enfeksiyon (erken kateter / port bölgesi enfeksiyonu riski); sadece girişim yapılacak bölgedeki akciğerin sağlıklı olması (pnömotoraks gelişmesi gibi hayatı tehdit etme riski vardır), planlanan yerleştirme yerinde superior vena cava sendromu veya trombüs gibi venöz dönüşteki anormallikler ve implante edilebilir cihazlarda (örn. silikon kauçuk, titanyum) kullanılan malzemelere alerji gibi durumlar rölatif kontrendikasyonlar olarak sayılabilir (36,40).

Tablo 10 : Port kateteri kullanımı için endikasyonlar ve rölatif kontrendikasyonlar (36)

Endikasyonlar
Uzun süreli kanser tedavisi alan hastalar <ul style="list-style-type: none">- Kemoterapi ajanları periferik olarak verilemez- Hasarlanmış periferik venler kalıcı olarak kullanılamaz- Periferik damarlar vezikanları/ iritanları tolere edemez- Tekrarlanan sıvı ve / veya kan ürünü uygulaması- İzlem için tekrarlanan kan testleri
Uzun süreli bakım için intravenöz beslenme
Hematolojik hastalıklar için tekrarlayan kan ürünü uygulaması
Kontrendikasyonlar (Rölatif)
Kanama diyatezi
Bakteriyemi veya bakteriyemi potansiyeli olan enfeksiyon
Sağlıklı tek akciğerin girişim bölgesinde olması
Venöz dönüş anomalileri

2.2.2. Port Kateterinin Yerleştirilmesi

Tamamen implante edilebilir bir venöz erişim cihazı ilk defa 1982 yılında John Niederhuber (MD Anderson Kanser Merkezi, Houston) tarafından sefalik ven ve cerrahi teknikler kullanılarak yerleştirilmiştir (34). O zamandan sonra bu teknik dünyaya yayılmış ve öncelikle cerrahlar tarafından kullanılmıştır. Tamamen implante edilebilir venöz erişim cihazını yerleştirmek için ilk defa sefalik venin kullanılmasından sonra eksternal juguler ven , internal juguler ven, aksiller ven, azigos veni, superior vena cava, sağ atriyum, femoral ven, safen ven, inferior epigastrik ven,

gonadal ven, lomber ven ve inferior vena cava dahil olmak üzere cerrahi teknik kullanan başka birçok farklı venöz bölgenin kullanılabilmesi tanımlanmıştır (42–46). Dicle Üniversitesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı'nda takip edilen hastaların yaş, vücut ağırlığı ve konforları göz önünde bulundurularak sıklıkla eksternal juguler ven veya subklavyen ven kullanılmakta ve port haznesi göğüs ön duvarına implante edilmektedir.

Portların implantasyonu ameliyathanede cerrahlar ve girişimsel radyoloji uzmanları gibi farklı uzmanlar tarafından lokal anestezi veya sedasyon (çocuklar ve bebekler için genel anestezi) altında gerçekleştirilir. Portlar genellikle göğüs ön duvarında subkutan dokuya implante edilirler. Bazen de vena kava superior erişiminin kontrendikasyonları olması durumunda alt inguinal bölgeye veya karın duvarına implante edilebilirler (36). 1992 yılında ise ilk defa anjiyografik ünite kullanılarak radyoloji rehberliğinde perkütan kateter yerleştirilmesi yapılmıştır (47). O zamandan beri perkütan teknik dünyaya yayılmış ve farklı klinik durumlar için farklı uzmanlar bu prosedürü uygulamaya başlamıştır (48,49). Sonuç olarak, cerrahi teknik daha az kullanılır ve perkütan yaklaşım daha çok kullanılır hale gelmiştir. Bununla birlikte, perkütan kateter yerleştirme prosedürlerinin uygulanmasında artışla beraber, kısmen uygulayıcının deneyimsizliği kısmen de perkütan yaklaşımın teknik kısıtlamaları ile ilgili olarak pnömotoraks ve / veya hemopnömotoraks gibi işlem sonrası yaşamı tehdit edici komplikasyonlarda bir artış görülmüştür (50). Port kateteri yerleştirilmesi esnasında veya hemen sonrasında gelişebilecek çok erken komplikasyonlar, erken komplikasyonlar ve daha sonraki zamanda görülebilecek geç komplikasyonlar Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11: Port kateterleri ile ilişkili erken ve geç komplikasyonlar (36)

Çok Erken Komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">- Pnömotoraks- Hemotoraks- Hava embolisi- Yanlışlıkla artere girişim yapılması- Kardiyak aritmi- Perikardiyal tamponad- Brakial pleksus yaralanması
Erken Komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">- Hemoptizi- Cep hematomu- Yara yeri ayrılması- Haznenin ters dönmesi
Geç Komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none">- Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu- Cep enfeksiyonu- Tromboz- Vena kava superior erozyonu ve perforasyonu- Kateterin obstrüksiyonu, rüptürü veya migrasyonu- Kateter veya kopan parçasının embolisi- Cilt nekrozu- Ekstravazasyon

2.2.3. Port Kateterlerinin Kullanımı ve Bakımı

Tamamen implante edilebilen portlar, sürekli parenteral tedavi alınmasını gerektiren çeşitli hastalıklar için uzun süreli ve güvenilir vasküler erişim sağlayabilen yeni bir teknolojidir. Bu cihazların hemşireler tarafından doğru kullanılması ve bakımının doğru yapılması, cihazın güvenli bir şekilde kullanılmasını sağlamakla beraber aynı zamanda ömrünü de uzatmaktadır (36). Port kateterlerinin kullanımı ve bakımı için uygulanan basamaklar aşağıda sırasıyla anlatılmıştır.

2.2.3.1. Port Kateterinin Değerlendirilmesi

Damara giriş tekniği, port ucunun pozisyonu, septumun derinliği, port ve kateterin tipi ve yerleştirme sırasındaki olası komplikasyonlar kateteri kullanacak kişi tarafından işlem öncesinde gözden geçirilmelidir. Port kateterine müdahale öncesinde ve esnasında aşağıda sıralanan unsurlar da ayrıca değerlendirilir(36):

Septumun derinliği; el dezenfeksiyonu sonrasında port haznesinin palpe edilmesi, septumun derinliğinin ve port pozisyonunun (dönüp dönmediği) saptanması (51).

Port kateterinin yerleşim yeri; mevcut damarların yapısına, cilt bütünlüğüne ve hastanın koşullarına bağlı olarak, port kateterinin haznesi toraks ön duvarına (en yaygın kullanılan), kola veya batının kadranlarına yerleştirilebilir. Portu göğüs kafesine yerleştirmek, giysileri (örneğin sutyen, açık gömlek) ve günlük etkinlikleri (emniyet kemeri takma gibi) etkileyebilir. Genç hastalar genellikle kozmetik nedenlere bağlı olarak portun batına yerleştirilmesini tercih eder. Ekstremitelere üzerine yerleştirilen portlar işlevsellik ve bakımda pek bir fayda sağlamadıkları için diğer yolların kullanılmadığı durumlar dışında pek tercih edilmezler. Kola yerleşimli portlara erişim kolay olabilir, ancak iğneyi yardım almadan çıkarmak çok daha zordur (51).

Port kateteri tanımlayıcıları; her port kullanım kiti, port bakımı ve kullanımı hakkında bilgiler içerir. Hasta ve sağlık çalışanlarını marka ve kateter tipi hakkında bilgilendirmenin diğer bir yolu da kimlik kartıdır. Bu kart üzerinde, kimlik numarası ve yerleştirme tarihi gibi hasta ve port kateteri hakkında bilgiler bulunur (51).

2.2.3.2. Port Kateteri Erişim Alanının Hazırlanması

Erişim bölgesini kapsayan epidermis, vücudu bakterilerden koruyan çok önemli bir savunma hattıdır. Bu nedenle hazırlıklar yapılırken titiz olmak gerekir. Ek olarak, epidermis, genellikle cilt florasında bulunan bakteriler için yaşam alanı sağlayan birçok hücre katmanından oluşur. İnsan derisinde yaşayan yaklaşık 1000 bakteri türü vardır. Bu bakterilerin çoğu epidermin ve saç foliküllerinin yüzeysel katmanlarında bulunur. Deri florası genellikle patojen değildir, ancak, özellikle

bağışıklık sistemi baskılanmış insanlarda bu floranın elemanlar kan dolaşımına girerlerse, hayatı tehdit eden hastalıklara neden olabilir.

ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin (CDC) İnvasküler Kateterle İlgili Enfeksiyonların Önlenmesine İlişkin Kılavuzunda, santral venöz kateterlerin erişiminden önce yapılan dezenfeksiyonda, alkol ile birlikte % 0.05 klorheksidin preparasyonunun kullanılmasını önermektedir (31). Antisepsinin aşağıda sıralanan şekilde uygulanması önerilmektedir (52);

- 1- En az 30 saniye ileri geri hareket kullanarak klorheksidin preparatını uygulayın
- 2- Antiseptik ile tedavi alanını tamamen ıslatın
- 3- Yaklaşık 30 saniye kendiliğinden kurummasını bekleyin, kuruması için silmeyin veya bir uygulamada bulunmayın.

Hastanın klorheksidin ve alkole alerjisi varsa veya klorheksidin kullanımı için önerilen minimum yaştan küçükse; povidon iyot, uygulama alanının dezenfeksiyonunda kullanılabilir. Povidon iyot, tamamen kuruması ve yeterli antisepsinin sağlanması amacıyla için cilt üzerinde iki dakika veya daha uzun süre kalmalıdır. Aşağıdaki prosedür kullanılabilir (52):

- 1- El hijyenini sağlanmalı
- 2- Hastanın kimliği doğrulanmalı
- 3- Prosedür hastaya ve varsa yakınına açıklanmalı
- 4- Kullanılacak malzemeler hazırlanmalı
- 5- İmplant edilmiş port üzerindeki cilt değerlendirilip septumun yerini belirlemek için palpe edilmeli
- 6- Maske ve steril eldiven kullanılmalı
- 7- Port erişim yeri yukarıda açıklandığı gibi temizlenmeli
- 8- İmplant edilmiş vasküler erişim portlarına sadece bir Huber iğnesi ile erişilmeli.
- 9- Üreticinin önerileri göz önüne alınarak vasküler erişim sağlanmalıdır

2.2.3.3. Port Kateterinin Bakımı

Port kateterlerinin yıkanması, doğru yapıldığında, cihazın ömrünü uzatabilir ve aynı zamanda port ve kateterinin işlevselliğini korunmasını sağlar. Ek olarak, kateterlerin yıkanması ve kilit uygulanması aynı zamanda port kateterlerinde oluşabilecek kısmi veya komple tıkanmaları ve kateter kırılmalarını engeller. Yetersiz olarak yıkanan kateterlerde intraluminal fibrin birikimi sonucu trombus oluşur ve kateter tıkanıp kullanılamaz hale gelir. Basit bir yıkama işlemi ile bu durum önlenabilir (52).

Yıkama sıklığı, kilitleme sıklığı ve port kateteri kilitlemek için kullanılan içeriğin sıklığı belirlenirken kateter tasarımı göz önünde bulundurulmalıdır. Yıkama ve kilitlemeyi uygulayacak kişi aynı zamanda hastanın tanısı hakkında da bilgi sahibi olmalıdır. Bazı klinik durumlarda heparin kullanımı kontrendike olabilir. Kateterlerin yıkama protokolleri; kateterin tipine, lümen sayısına ve diğer özelliklerine göre değişkenlik gösterir. Yıkama sıklığı, tekniği ve gelişen komplikasyonların çözümü için her merkez kendi standartlarını tanımlamalıdır. Port kateterlerinin sürekli kullanımlarında yıkama veya kilitleme gerekli değildir, aralıklı kullanımlarda veya uzun süre kullanılmayacaksa önerilmektedir (53). Bir port kateteri, ilaçlar arasındaki uyumsuz etkileşimleri önlemek için her kullanıldıktan sonra en az 10 ml %0,9 sodyum klorür ile yıkanmalıdır. Port kateteri kullanımda olmadığı zamanlarda en az ayda bir defa 100 ünite/ml heparin solüsyonu ile yıkanmalı ve kilitlemelidir (52,53).

2.2.4. Port Kateteri İlişkili Enfeksiyonların Tanımı

Kateter ile ilişkili enfeksiyonlar port kateterleri ile ilgili en ciddi komplikasyondur. Port kateterleri ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (PKİKDE) için risk faktörleri hastaya (bağışıklık sistemi, performans durumu, primer tanının solid veya hematolojik tümörler olması), katetere (kateter içindeki mural trombüse bağlı obstrüksiyon, kateter içindeki fibrin kılıf veya pıhtı oluşumu) ve işlemin yapıldığı yere (ameliyathane veya girişimsel radyoloji ünitesi) bağlı olarak değişebilir (54). Enfeksiyonların erken tanınması, hassas ve hızlı tanı yöntemleri ile birlikte verilecek agresif tedavi, tedavi edilmemiş bakteriyeminin hayati tehlike yaratacak potansiyel sonuçlarının engellenmesi için gereklidir. Uzun süreli kalıcı venöz kateterlere sahip

hastaların çoğunda altta yatan hastalıklarıyla primer veya sekonder olarak ilişkili immün yanıtta yetersizlik bulunmaktadır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda bu hastalarda PKİKDE görülme sıklığı % 2,4 ila % 16,0 arasında olduğu bildirilmiştir (55,56).

Kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunun (KİKDE) tanısı epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar kriterlere dayanmaktadır. CDC , laboratuvar onaylı kan dolaşımı enfeksiyonu terimini kullanmıştır (LOKDE) (31). Bir LOKDE aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılamalıdır;

- 1- Hastanın bir veya daha fazla kan kültüründe ilişkili olduğu bilinen bakteriyel veya fungal patojen üremesi ve bu patojen başka bir bölgedeki bir enfeksiyonla ilişkili olmaması.
- 2- Hastadan 2 farklı günde alınan en az iki kan kültüründe kommensal bir organizmanın (örn. Koagülaz negatif stafilokoklar) üremesi ve bu organizmanın vücudun başka bir bölgesindeki enfeksiyon ile ilişkili olmaması ve bu üremeye ateş ($>38,0$ °C), titreme ve hipotansiyon gibi bulgulardan birinin eşlik etmesi.
- 3- Bir yaş ve altındaki hastalarda yukarıdaki klinik bulgular ile beraber ateş ($>38,0$ °C), hipotermi ($<36,0$ °C), bradikardi veya apne görülmesi.

Santral venöz katateri bulunan bir hastada birbirinin takip eden 2 veya daha fazla günlük süre içerisinde LOKDE kriterlerinden en az birinin bulunması primer enfeksiyonun KİKDE olduğunu düşündürür (31,57). Kateter ilişkili enfeksiyonların tanımlanması Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12: Kateter ilişkili enfeksiyonların tanımlanması(4)

Kateter ilişkili enfeksiyon kliniği: Mikrobiyolojik bir dokümantasyon olmadan, kateter yikanması ile ilişkili olarak ortaya çıkan ateş (>38,5 °C) ve titreme atakları.

Kültür kanıt kateter ilişkili enfeksiyon: Periferik kan kültüründe üreme olmadan *S. epidermidis* veya diğer cilt florası elemanları için en az 2 farklı kateter kanı kültürü pozitifliği ve diğer organizmalar için ise en az 1 kateter kanı kültür pozitifliği.

Kateter ilişkili bakteriyemi: Periferik kan kültürü pozitifliği ile beraber kateter kültür pozitifliği

Cep/tünel enfeksiyonu: Kateter haznesinin çevresinde veya tünel hizası boyunca lokal enfeksiyon bulgularının (kızarıklık, ödem, hassasiyet, ısı artışı) bulunması.

2.2.4.1. Port Katateri İlişkili Enfeksiyonların Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları, özellikle kanser hastalarında, dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir, ancak bazı alanlarda yaygın olarak uygulanan önleme çabalarının bir sonucu olarak görülme sıklığı azalmaktadır. Örnek olarak, ABD’de bulunan yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalar arasında santral katater ile ilişkili KİKDE insidansı, 2001 ve 2009 yılları arasında 1000 santral katater günü başına 3.64’ten 1.65 enfeksiyon atağına düşmüştür (58,59). Buna karşılık, 2004 ile 2009 yılları arasında Latin Amerika, Asya, Afrika ve Avrupa’da yer alan 36 ülkede bulunan 422 YBÜ’nün verilerinin toplandığı bir raporda santral katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu oranı , 1000 santral katater günü başına 6.8 enfeksiyon atağı olmak üzere oldukça fazladır (60). Türkiye’de yapılan iki çalışmada ise bu oran 1000 kateter gününde 2.46 ile 2.6 kateter ilişkili enfeksiyon atağı olarak raporlanmıştır (4,5).

Port katateri ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının, genellikle primer olarak hastaların cilt florasında bulunan bakterilerin kateterin çıkışına ve sonrasında kateter lümenine migrasyonu ve kolonizasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (61). Yapılan bazı çalışmalarda, kateter uçlarının kültürlerinden en yaygın olarak izole edilen organizmanın *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus* türleri gibi deri florasında bulunan bakteriler olduğu gösterilmiştir (62).

Bakteriler kateterlerin intravasküler kısmına eriştikten sonra, biyofilm tabakası oluşturarak kolonizasyonu kolaylaştırılabilir. Oluşan bu glikokaliks biyofilm tabakası uzun süreli SVK'sı bulunan ve katater ilişkili enfeksiyonu olduğu düşünülen hastalarda elektron mikroskopu kullanılarak gösterilmiştir (63). Örnek olarak, CDC'nin Ulusal Sağlık Güvenliği Ağında 2011-2014 yılları arasında KİKDE'lere neden olarak Tablo 13'de sıralanan patojenlerin dağılımına dikkat çekilmiştir (64). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki müteakip sürveyans raporlarında ise koagülaz negatif stafilocoklar, *S. Aureus* ve enterokokların kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarının çoğunluğundan sorumlu olduğu ve bu patojenlerde gittikçe artan düzeyde antimikrobiyal tedaviye direnç eğiliminde olduğu bildirilmiştir (64–66). Kateter kullanımının yaygınlaşması, geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavilerin yaygın kullanılması ve tanı doğrulama yöntemlerinin gelişmiş olması, koagülaz negatif stafilocoklarının kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarında en sık görülen patojen olmasını açıklamaktadır (67). Port kateterleri gibi tamamen implante edilebilir cihazlarda da bu durum benzerdir.

Tablo 13: Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında sık görülen etkenler (64)

Kateter İlişkili Enfeksiyon Etkenleri	Görülme Sıklığı
Koagülaz Negatif Stafilocoklar	%16,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	%13,2
Enterokoklar	%15,2
<i>Candida</i> türleri	%13,3
<i>Klebsiella</i> türleri	%8,4
<i>Escherichia coli</i>	%5,4
<i>Enterobakter</i> türleri	%4,4
<i>Pseudomonas</i> türleri	%4

2.2.4.2 Port Kateter İlişkili Enfeksiyonların Patogenezi

Port kateter ilişkili enfeksiyonların tedavisinin uygun şekilde verilebilmesi için cihazın bakteriyel kolonizasyonunun altında yatan mekanizmaları anlamak önemlidir. Kateter yerleştirilirken uygun antiseptik prosedürleri uygulanmaz ise ekstraluminal

dokuda kolonize olan bakterilerin lümene migrasyonu sonucu kateterin kontaminasyonu söz konusu olabilir (68,69). Port kateterin kullanımı esnasında Huber iğnelerinin takılması esnasında deride kolonize olmuş bakteriler kateter lümenine geçerek kateter enfeksiyonuna neden olabilir. Port kateteleri enfeksiyonlarında en sık görülen kontaminasyon yolu intraluminaldir. Teorik olarak mümkün olan ancak pratikte daha az görülen kontaminasyon yolu ise başka dokuda bulunan bir etkenin hematojen yol ile kateteri kontamine etmesidir (70,71). Kateter lümenine mikroorganizmaların migrasyonundan sonra, lümen yüzeyi fibrin kılıf olarak adlandırılan, kanın yabancı etkenlere fizyolojik yanıtı olan, bir madde ile sarılır ve organizmaların lümen içerisindeki yerleri sağlamlaştırır (72,73). Kateterin çıplak yüzeyi kolonizasyon için elverişsiz olsa da, bu fibroblastik kılıf teorik olarak sonraki bakteriyel veya fungal kolonizasyona elverişli ortam yaratabilir (70,74). Bunlara rağmen yine de fibroblastik kılıfın mikroorganizmaların çoğalmasını desteklediğine dair bir kanıt yoktur. Fibroblastik kılıf oluşumun port kateterlerinin tamamına yakınında görülürken, PKİKDE oranı bu oranla karşılaştırılınca oldukça düşüktür (75).

Bununla birlikte, kateterin iç yüzeyinde, lümeninde sürekli olarak bulunan organizmalar kateterin duvarlarına yapışarak koloniler oluşturur. Bakterilerin hayatta kalmaları için ideal bir mikro ortam oluşturan biyofilm denilen yapışkan, polisakkarit matriksi salgırlar (68,76) Biyofilm tabakasından ayrılarak kan dolaşıma geçen bakteriler klinik olarak belirgin kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olurlar. Hangi bakterinin sadece kolonizasyona neden olacağı hangi bakterinin ise kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olacağı muhtemelen kolonize olan bakterilerin sayısına ve virulansına bağlı olduğu düşünülmektedir (77). Buna ek olarak biyofilm tabakası aynı zaman da hastanın savunma mekanizmalarına karşı potansiyel bir bariyer görevi görür ve antimikrobiyal tedavilere karşı duyarlılığı azaltarak bakterilerin patojenitesini arttırabilir (31,78–80).

2.2.5. Port Kateter İlişkili Enfeksiyonların Tedavisi

Bir dizi çalışmada, kateter çıkartılmadan kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonların başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir. Yaygınlık sırasına göre, en yaygın etkenler koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus*, *Candida* türleri ve gram negatif enterik basillerdir (81). Yapılan bir çalışmada yalnızca

antibiyotik ile tedavi edilen 60 hastanın 35'inde (%58) sadece antibiyotik tedavisinin başarılı olduğunu göstermiştir. Dokuz (%15) hastada enfeksiyon tekrar etmiş 16 (%26) hastada ise kateter çıkartılmadan klinik bulgular düzelmemiştir (82).

Port kateteriyle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu olan ve herhangi bir lokal enfeksiyon bulgusu olmayan hastalarda, nütropenin varlığında bile, tek başına antibiyotiklerle başarılı tedavi olasılığının yüksek olması beklenmektedir. Kateter ile ilişkili bakteriyemi tedavisinde en önemli soru: enfekte olan kateter hangi koşullar altında çıkarılmalıdır? Açıkçası, uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen klinik durumunda kötüleşme olan hastaların mevcut port kateterleri, acilen çıkartılmalı ve tedaviye devam edilmelidir. Tekrarlayan enfeksiyonlar ve tedavinin tamamlanmasına rağmen devam eden kan kültür pozitifliği kateterin çıkarılmasının diğer endikasyonlardır.

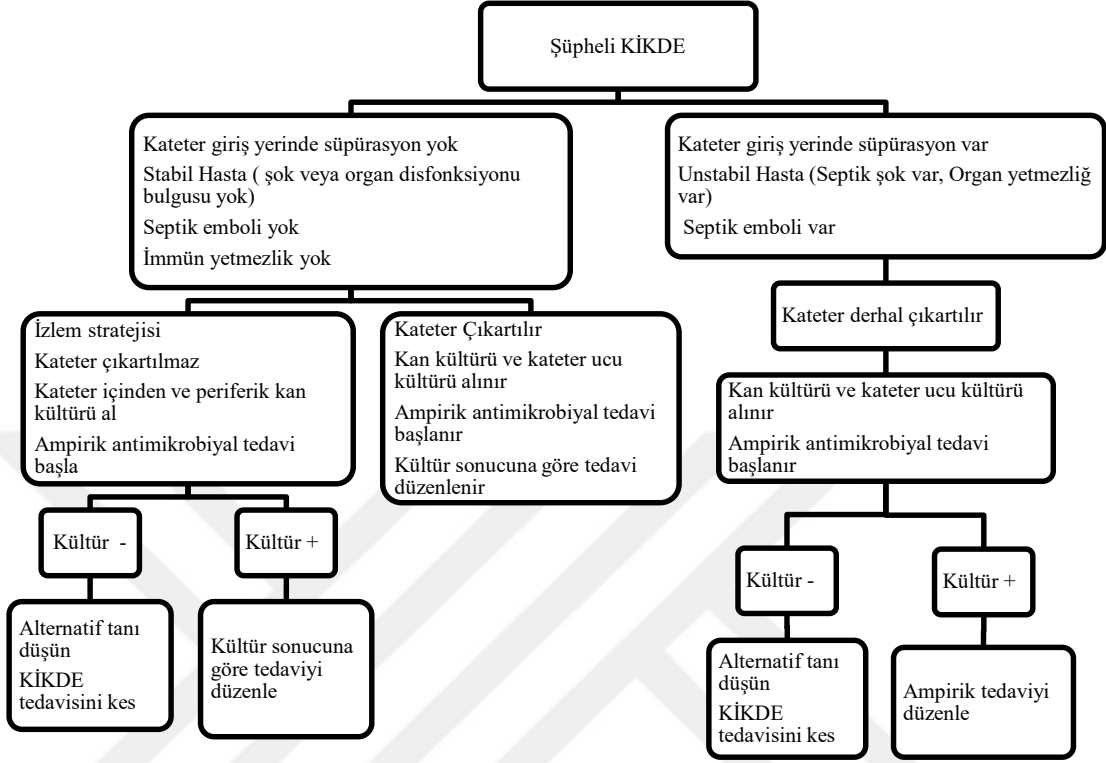
Kateter ile ilişkili bakteriyemi vakalarının çoğu sistemik antibiyotiklerle kateter yerindeyken başarılı bir şekilde tedavi edilebiliyor olsa da tedavisinde zorluk yaşanan kritik hastalarda port kateterinin erkenden çıkartılması düşünülmelidir. Kateter ile ilişkili enfeksiyonu olan tüm hastalarda, kateteri çıkarma kararı hastanın klinik değerlendirmesine ve başlangıçtaki antibiyotik tedavisine verilen cevaba dayanmalıdır (83).

Ampirik antimikrobiyal tedavi başlanırken enfeksiyon için risk faktörleri, klinik tablonun ciddiyeti ve intravasküler cihazla ilişkili muhtemel patojenlerin değerlendirilmesi gereklidir. Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu olup kültürlerinde *S. aureus* üreyen hastalar, özellikle kateter çıkartılamaz ve / veya uygun antimikrobiyal tedavi verilemez ise hematogen metastazlar açısından yüksek risk altındadırlar (84). Koagülaz negatif stafilokokların çoğu metisiline dirençli olduğundan, ampirik tedavi seçeneği bu suşlara karşı aktiviteye sahip antibiyotiklerden oluşturulmalıdır. Vankomisin, son yıllarda KNS ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) bakteriyemisi için en çok reçete edilen antimikrobiyal ajandır.

İspanya Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği (SEIMC) 2018 yılında yayınlamış olduğu kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarının tedavisi rehberinde ampirik antimikrobiyal tedavileri için aşağıdaki öneriler sunulmuştur (85):

- 1- Şüphelenilen bir KİKDE var ve beraberinde sepsis veya septik şok bulguları var ise, antimikrobiyal tedaviye S. aureus ve KNS'ye karşı etkinliği olan bakterisidal bir antibiyotik en kısa sürede başlanmalıdır.
- 2- Vankomisin, şüpheli KİKDE hastalarında ampirik tedavi için önerilmektedir. Koagülaz negatif stafilokoklardaki teikoplanin duyarlılığı azalmaya başladığından ampirik tedavide teikoplanin tercih edilmemelidir. Linezolid sadece diğer ajanlar için kontrendikasyonları olan hastalarda kullanılmalıdır.
- 3- Hemodinamik instabilite varlığında, nütropenisi olan veya hematolojik malignitesi olan hastalarda, kemik iliği nakli veya solid organ nakli yapılmış hastalarda, femoral kateter kullanan hastalarda ve uzun süre YBÜ yatışı bulunan hastalarda ampirik tedaviye gram negatif etkinliği olan bir ajan eklenmelidir.
- 4- Antimikrobiyal tedavi, yerel epidemiyolojiye uyarlanmalı ve bir antipseudomonal ajan (yani, piprasilin-tazobaktam, karbapenemler, dördüncü kuşak sefalosporinler, aztreonam, kinolonlar veya aminoglikozitler) içermelidir. Aztreonam ve sefalosporinler kolonizasyon ihtimali bulunan hastalarda genişlemiş spektrumlu laktamaz enfeksiyonları riski nedeniyle tercih edilmemelidir.
- 5- Total parenteral nutrisyon, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, malignite, femoral kateterizasyon veya yoğun anti anaerobik tedavi öyküsü kandidemiden şüphelendirmelidir.
- 6- Kateter ilişkili kandidemi şüpheli bir hastada ampirik antifungal tedavi ile beraber kateterin çıkarılması da düşünülmelidir.

Şekil 1: Port kateteri ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarına yönelik tedavi algoritması (85)



2.3. Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Trombosit/Nötrofil Oranı

Nötrofil Lenfosit oranı (NLR), tam kan sayımındaki nötrofil sayılarının lenfosit sayılarına bölünmesiyle elde edilen basit, maliyetsiz bir tekniktir.

Vücutta sistemik inflamasyonun göstergeleri; toplam beyaz küre sayısı, nötrofiller ile onların alt tipleri ve NLR arasındaki denge tarafından sağlanır. Vücuttaki inflamatuvar yanıt esnasında dolaşımda bulunan beyaz kürelerin miktarlarında oransal değişimler olur. Beyaz küre artımıyla beraber nötrofiller sayıca artar, lenfositler ise relatif olarak azalır. NLR inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. NLR'nin subklinik inflamasyon göstergesi olduğu kabul edilmektedir (86).

Sepsis ile NLR ilişkisini araştıran bir çalışmada NLR; sepsis skorlamalarından APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation 2) ve SOFA (Sepsis Related Organ Failure Assessment) gibi sepsis skorlamaları ile birlikte

değerlendirilmiş ve NLR'nin mortaliteyi ayırt edicilik gücünün bu skorlamalardan daha yüksek olduğuna dair görüş bildirilmiştir (87).

Farklı cinsiyetlerde ve farklı yaş gruplarında NLR'nin normal değerlerinin hangi aralıkta olduğuna dair tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Türkiye'de NLR ile ilgili 151059 hastanın dahil edildiği bir çalışmada akut faz reaktanlarından eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri negatif olan 71897 hasta incelenmiş, yaş aralığına göre hastalar 11 alt gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada NLR değerinin yeni doğan döneminde en düşük seviyede olduğu ve 20'li yaşlara kadar tedrici olarak arttığı 20'li yaşlardan sonra bir plato dönemine girdiği ve 60'lı yaşlardan sonra tekrar NLR değerinde artış olmaya başladığı bildirilmiş ve 60'lı yaşlardaki artışın andropoz ve menopoz dönemindeki fizyolojik değişikliklerden kaynaklanabileceği söylenmiştir. Bir yaş altı infantlarda NLR değeri erkeklerde 0,59, kızlarda ise 0,54 iken 70 yaş üzerinde bu oran erkeklerde 2,96 ve kadınlarda 2,49 olarak bulunmuştur (88).

NLR'nin bazı kanser türlerinde prognoz tahmin edilmesinde, kemoterapiye yanıtı öngörmeye kullanılabileceği yönünde bulgulara rastlandığını bildiren çalışmalar mevcuttur (89–91).

Trombosit Lenfosit oranı (PLR), periferik kandaki trombosit sayısının periferik kandaki lenfosit sayısına oranlanmasıyla elde edilir. Trombositlerin sadece hemostazda görev almadığı, inflamasyonda salgılamış olduğu sitokinler aracılığıyla inflamatuvar hücrelerin lezyon bölgesine göç etmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Trombositlerin rolleri ile beraber, PLR'nin kronik inflamasyon göstergesi olarak kullanılması, PLR'nin çalışılmasının basit ve düşük maliyetli olması avantajlarındandır.

Aterosklerotik plakların oluşumunda trombositlerin inflamasyon alanına göç ederek katkı sağladığı düşünülmektedir. Çalışmalarda NLR'de olduğu gibi PLR'nin de yüksekliği ile kardiyak hastalıkların mortalitesi arasında bağlantı olduğuna değinilmiştir (92). Yüksek PLR değerinin kardiyovasküler risklerde, kronik inflamatuvar hastalıklarda, malignitelerde, diyabetik ketoasidozda, hipertansiyonda, akut miyokart enfarktüsünde bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceği vurgulanmıştır (93–99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Türü ve İzin

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı Kliniği'nde yapıldı. Çalışmaya Ocak 2012 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında yaşları 0-18 yıl arası olan ve bu merkezde akut lösemi tanısı almış, takip ve tedavileri yapılmış olan 295 hastanın elektronik ortamdaki dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurulu'nun onayı, 02.10.2019 tarihli ve 205 sayılı kararıyla alındı.

3.2. Olgu Seçimi

2012-2019 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda tanı alıp, takip ve tedavisi yapılmış akut lösemi tanılı 295 hastası incelendiğinde; tanı aldıktan sonra tedavisini başka merkezde devam etmiş olan 41 hasta, verilerine ulaşılamayan veya ulaşılan verilerin çalışmamız için yetersiz olduğu görülen 34 hasta ve akut lösemi tedavisi tamamlanmadan exitus olan 18 hasta çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen 105'i erkek (%52), 97'si kız (%48) olmak üzere 202 akut lösemi hastası retrospektif olarak incelendi. Hastaların 106'sı (%52) santral venöz erişim cihazı olarak port kateteri kullanmaktaydı, hastaların 96'sı (%48) ise tedavilerinin hiçbir evresinde port kateteri veya herhangi bir santral venöz erişim cihazı kullanmamıştı. Port kateteri kullanan akut lösemi tanılı hastalar ile çalışma grubu, port kateteri kullanmayan akut lösemi tanılı hastalar ile de kontrol grubu oluşturuldu.

Santral vasküler erişim cihazı kullanan hastaların çalışma grubuna alınma kriterleri;

1- Sepsis ve bakteriyemi klinik bulguları olup enfeksiyon odağı olarak port kateterinin tespit edilen hastalar,

2- Klinik bakteriyemi bulgularıyla beraber enfeksiyon kaynağı belirlenememiş ve ampirik antimikrobiyal tedavi başlanmış olan port kateterine sahip olan hastalar,

3- Klinik bulgu olmadan alınan kan kültüründe ve katater ucu kültüründe aynı mikroorganizma üreyen hastalar,

4- Kateterin herhangi bir segmentinden alınan kan kültüründe üreme olan hastalar,

5- Mikrobiyolojik dökümantasyonun mümkün olmadığı vakalarda ise kateterin çıkartılması ile klinik bulguları düzelmiş olan hastalar.

Çalışma grubuna yukarıdaki kriterlerden en az birine uyan 85 (%42) hasta alındı. Çalışmanın ilerleyen kısmında bu hastalar Grup-1 olarak adlandırılacaktır. Port kateteri kullanan 21 (%10) hasta ise çalışma süreci boyunca port kateterle ilişkili olabileceği düşünülen herhangi bir enfeksiyon atağı geçirmemişti. Bu nedenle Grup-1'e dahil edilmediler.

Belirlenen dönem içerisinde akut lösemi tanısı almış, hiçbir şekilde santral vasküler erişim cihazı kullanmamış olan hastaların kontrol grubuna alınma kriterleri;

1- Çalışma grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu olan hastalar,

2- Sepsis veya bakteriyemi klinik bulguları ile berabere kan kültüründe üreme olan ve antimikrobiyal tedavi başlanmış olan hastalar,

3- Klinik olarak bakteriyemi bulgularına rağmen kan kültüründe üreme olmayan ancak enfeksiyon tablosu nedeniyle ampirik antimikrobiyal tedavi başlanmış olan hastalar.

Kontrol grubuna yukarıdaki kriterlerden en az birine uyan 80 (%40) hasta alındı. Çalışmanın ilerleyen kısmında bu hastalar Grup-2 olarak adlandırılacaktır. Port kateteri kullanmayan hastaların 16'sı (%8) ise çalışma süreci boyunca nedeni bilinmeyen enfeksiyon atağı geçirmemişti. Bu nedenle Grup-2'ye dahil edilmediler.

Grup-1'deki hastalarda tanımlamalara uyan 151 enfeksiyon atağı ve Grup-2'deki hastalarda tanımlamalara uyan 107 enfeksiyon atağı olmak üzere toplam 258 enfeksiyon atağı incelendi. Her iki grupta da bazı hastalar farklı zamanlarda ve birden fazla enfeksiyon atağı geçirmişti. Akut lenfoblastik lösemi tanısı ile izlenen hastalara

ALL IC-BFM 2009 protokolü, AML tanısı ile izlenen hastaların bir kısmında AML-BFM 2004 ve diğer bir kısmında ise AML-BFM 2013 protokolü uygulanmıştı.

Tek lümenli valfsiz port kateterleri ameliyathanede genel anestezi altında perkütan cut-down tekniği ile Çocuk Cerrahları tarafından yerleştirilmişti. Kateterlerin uçları genellikle sağ atriyum ile v. cava süperior bileşkesine yer almaktaydı. Kateter hazneleri ise ön torasik duvarda pektoralis majör hizasında subkutan tespit edilmişti. Kateter yerleştirilme esnasında hastalara antimikrobiyal profilaksi uygulanmamıştı.

Kateterler ile ilgili bütün girişimler kliniğimizdeki deneyimli hemşireler tarafından steril şartlarda yapılmaktaydı. Kateterler kullanılmadığında heparin ile kilitlenmişti. İlaç tedavisi ve kan örnekleme sonrasında kateterler yıkanmaktaydı.

3.3. Verilerin Tanımlanması

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), tıbbi öyküleri ve fizik muayene bulguları, risk grupları, laboratuvar testleri (Hemogram, biyokimya parametreleri, C reaktif protein (CRP), kan kültürleri, katater kanı kültürleri, katater ucu kültürleri, kültür antibiyogramları ve kullanılan antibiyoterapiler hasta dosyalarından tarandı. Kan kültürleri mikrobiyoloji laboratuvarında otomatize sistem (BACTEC) ile çalışılmıştı. Patojen olduğu bilinen bir mikroorganizmanın en az bir kan kültüründe üremiş olması anlamlı üreme olarak kabul edildi. Enfeksiyon klinik bulguları olan ve port kateteri kullanan hastalarda enfeksiyon odağının saptanamaması durumunda periferik kandan ve port kateterinden eş zamanlı kan kültürü alındığı saptandı. İzole edilen etken cilt florasında bulunan kommensal bir etken ise (örn. koagülaz negatif stafilokoklar gibi) ardışık alınmış en az iki kan kültüründe saptanması ve intravenöz kateter bulunmasıyla beraber en az 1 defa ateş veya hipotermi, titreme veya hipotansiyon gibi klinik bakteriyemi bulguları olması nedeniyle antimikrobiyal tedavi başlanmış ise anlamlı olarak değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin

normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. Normal dağılım gösteren; iki grubun karşılaştırmasında Student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen; iki grubun karşılaştırmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası parametreleri değerlendirilirken normal dağılım gösteren iki grubun karşılaştırılmasında bağımlı t testi, normal dağılım göstermeyen iki grubun karşılaştırılmasında ise Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren; iki grup arasında korelasyon analizi yapılırken Pearson testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen; iki grup arasında korelasyon analizi yapılırken Spearman testi kullanıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-kare (χ^2) testi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü alındı, $p \leq 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç olarak kabul edildi.

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR
NONINTERVENTIONAL STUDIES**

205

KARAR

Dr. Öğr. Üyesi Kamil YILMAZ, Arş. Gör. Savaş Mert DARAKCI, Prof. Dr. Murat SÖKER isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Çocukluk çağı akut lösemi hastalarında port katater ilişkili enfeksiyonların retrospektif incelenmesi" başlıklı araştırmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

DECISION

The project titled as "Retrospective investigation of port catheter associated infections in childhood acute leukemia patients" planned by Kamil YILMAZ, Savaş Mert DARAKCI, Murat SÖKER has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting number) :	Tarih (Date): 02.10.2019	Saat (Hour): 10:00-12:00
KURUL BAŞKANI (CHIEF)	Prof. Dr. Meral ERDİNÇ	

KURUL ÜYELERİ / MEMBERS

	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Meral ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
2	Prof. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	Katılmadı
3	Prof. Dr.	Zeynep BAYSAL YILDIRIM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
4	Prof. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
5	Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
6	Doç. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	Katılmadı
7	Doç. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	İznil.
8	Doç. Dr.	Mehmet Güli ÇETİNÇAKMAK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
9	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyostatistik	
10	Dr. Öğretim Üyesi	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	
11	Dr. Öğretim Üyesi	Gülây AYDOĞDU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Patoloji	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat. 21280 Kampüs/DIYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80.01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular ve Özellikleri

Port kateteri kullanan 106 hastanın port takılı olarak geçirdiği toplam gün sayısı 61577 gün olarak saptandı. Portlu geçirilen ortalama gün sayısı $580,92 \pm 368,48$ gün (minimum 22, maksimum 1529) ve port kateterinin takılma zamanı ise ilk tanıdan ortalama $22,73 \pm 19,73$ gün (minimum 2, maksimum 120) sonraydı. Port kateteri ile geçirilen 1000 gün başına geçirilen atak sayısı 2,45 atak olarak hesaplandı (Tablo 14).

Tablo 14: Port kateterine sahip hastaların özellikleri

Özellik	Sayı
Port kateteri kullanan toplam hasta sayısı	106
En Az 1 Defa PKİKDE Geçiren Hasta Sayısı (Grup-1)	85
PKİKDE Geçirmemiş Hasta Sayısı	21
Portlu Geçirilen Toplam Gün Sayısı	61577
Portlu Geçirilen Ortalama Gün Sayısı	$580,92 \pm 368,48$
Port Kateterinin Ortalama Takılma Zamanı	$22,73 \pm 19,73$
Toplam PKİKDE Atak Sayısı	151
1000 Kateter Günü Başına Düşen PKİKDE Sayısı	2,45/1000 gün

PKİKDE: Port kateteri ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu

En az 1 defa PKİKDE atağı geçiren 85 hastanın port kateteri ile geçirdiği ortalama gün sayısı $584,24 \pm 361,16$ gün, port kateteri nedeniyle veya herhangi bir nedeni bilinmeyen kan dolaşımı enfeksiyonu geçirmemiş ve port kateterine sahip 21 hastanın port kateteri ile geçirdiği ortalama gün sayısı $567,48 \pm 405,92$ gün olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Port kateter günü ile enfeksiyon sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamaktaydı ($r = -0,043$ $p > 0,05$). Port kateterinin ortalama takılma zamanı PKİKDE geçirmiş olan hastalarda ilk tanıdan ortalama $21,71 \pm 17,48$ gün sonra olup, PKİKDE geçirmemiş hastalarda ise ilk tanıdan ortalama $26,86 \pm 27,15$ gün sonra olarak saptandı. Kateterin takılma zamanıyla enfeksiyon sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamaktaydı ($r = -0,067$ $p > 0,05$). PKİKDE atağı geçirmiş hastaların cerrahi işlem sırasındaki ortalama mutlak

nötrofil sayısı (ANC) $1,38 \pm 2,04 \text{ mm}^3 \times 10^3$, PKİKDE atağı geçirmemiş hastalarda ise ortalama ANC'si $1,67 \pm 1,49 \text{ mm}^3 \times 10^3$ olduğu görüldü. İşlem esnasındaki ANC ile PKİKDE atağı sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki veya korelasyon saptanmadı (Sırasıyla $p > 0,05$, $r = 0,56$ $p > 0,05$) (Tablo 15). Port kateteri takılma işlemi esnasında ANC'si $1,0 \text{ mm}^3 \times 10^3$ 'in üzerinde olan 53 hastada PKİKDE geçirme sıklığı ortalama $1,47 \pm 1,36$ atak/hasta, ANC'si $1,0 \text{ mm}^3 \times 10^3$ altında olan 64 hastada ise $1,39 \pm 0,878$ atak/hasta olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0,05$).

Tablo 15: PKİKDE geçiren hastaların portlu geçirilen gün, port takılma zamanı ve port takılma esnasındaki ANC ile ilişkisi

	PKİKDE (+) N=85	PKİKDE (-) N=21	P değeri
Ortalama Portlu Gün Sayısı	584,24±361,16	567,48±405,92	0,721
Ortalama Port Takılma Zamanı	21,71±17,48	26,86±27,15	0,547
İşlem Esnasında ANC ($\text{mm}^3 \times 10^3$)	1,38±2,04	1,67±1,49	0,083

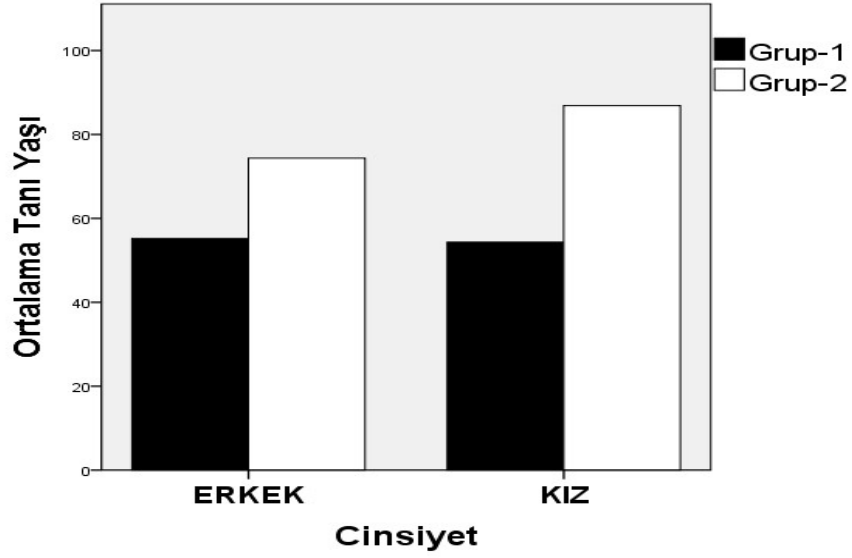
PKİKDE (+): PKİKDE atağı geçirmiş hasta PKİKDE (-): PKİKDE atağı geçirmemiş hasta
ANC: Mutlak nötrofil sayısı

Grup-1'deki hastalarının 82'sinin (%96) birincil tanısı ALL olup, 3 (%4) hastanın ise birincil tanısı AML idi. Grup-2'deki hastaların ise 73'ünün (%91) birincil tanısı ALL olup 7'sinin (%2) tanısı ise AML idi. İncelenen hastaların yaş ortalaması $67,32 \pm 57,00$ ay (minimum 12, maksimum 212) olarak hesaplandı. Grup-1'deki hastaların yaş ortalaması $54,80 \pm 33,51$ ay (minimum 15, maksimum 179), Grup-2'deki hastaların ise yaş ortalaması $80,61 \pm 45,42$ ay (minimum 12, maksimum 212) olarak saptandı ($p < 0,001$). Grup-1'deki hastaların 38'i (%44,7) kız, 47'si (%55,3) erkek olarak; Grup-2'deki hastaların ise 40'ı (%50) kız, 40'ı (%50) erkek olarak dağılmaktaydı ($p > 0,05$) (Şekil 2). Olguların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16: Olguların genel özellikleri, yaş ve cinsiyete göre dağılımları

	Grup-1 N= 85	Grup-2 N=80	Toplam	P
Cinsiyet (Kız/Erkek)	38/47	40/40	78/87	0,496
Yaş (Ay)	54,80 ±33,51	80,61 ±45,42	67,32±57,00	<0,001
ALL/AML	82/3	73/7	165	0,160

Şekil 2: Olguların tanı yaşı ve cinsiyete göre dağılımları



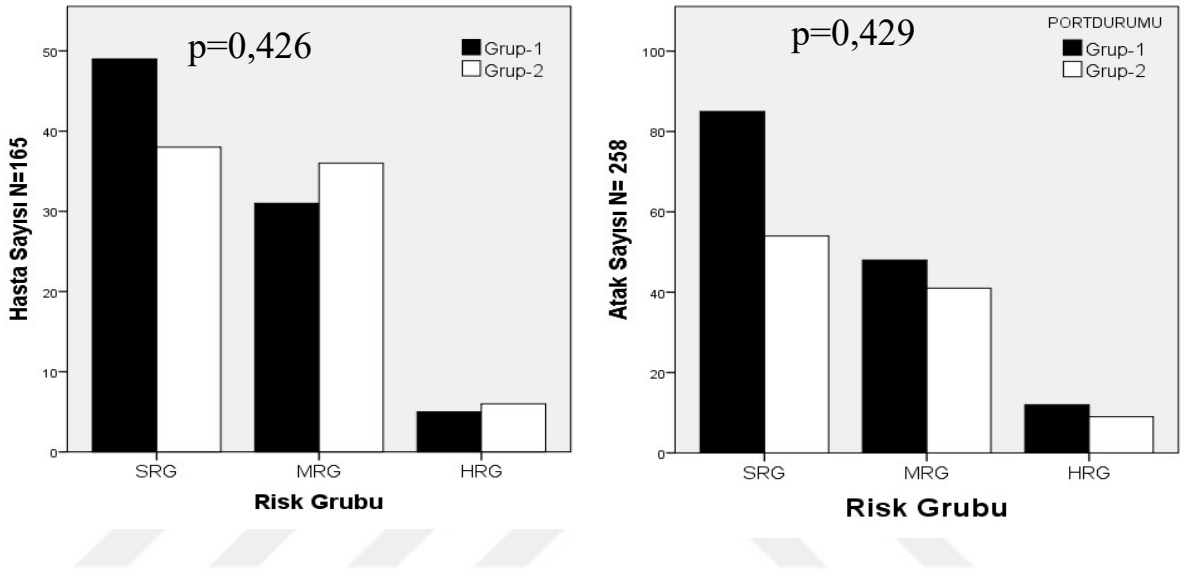
4.2. Grup-1 ve Grup-2'nin Özellikleri ve Risk Gruplarına Göre Değerlendirilmesi

Olgular risk gruplarına göre ayrılırken ALL hastaları için ALL-IC BFM 2009, AML hastaları için ise AML BFM 2013 protokollerinde yer alan sınıflamalar kullanıldı. Standart risk grubunda olan (ALL-SRG) 77 hastanın 46'sında (%27,8), orta risk grubunda olan (ALL-MRG) 67 hastanın 31'inde (%18,7), yüksek risk grubunda olan (ALL-HRG) 11 hastanın 5'inde (%3) santral venöz erişim cihazı olarak port kateteri mevcuttu. Akut miyeloblastik lösemi tanılı 10 hastasının tamamı SRG grubunda olduğundan tabloda ayrıca belirtilmemiş olup bu hastalardan 3'ünde (%1,8) port kateteri mevcuttu (Şekil 3). Grup-1 ve Grup-2 arasında risk gruplarının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Birincil tanıdan bağımsız olarak bakıldığında; SRG olan 87 hastanın geçirdiği toplam kan dolaşımı enfeksiyonu atak sayısı 144 (%55,8) olup, toplam atak sayısının yarısından fazlasını oluşturmaktaydı, bu atakların 89'unu (%34,4) Grup-1'de olan hastalar, 55'ini (%21,3) ise Grup-2 olan hastalar oluşturmaktaydı; MRG olan 67 hastanın toplam geçirdiği kan dolaşımı enfeksiyonu atak sayısı 92 (% 36) olup bu atakların 49'unu (%18,9) Grup-1'de olan hastalar, 43'ünü (%16,6) ise Grup-2'de olan hastalar oluşturmaktaydı; HRG olan 11 hastanın ise geçirdiği toplam kan

dolaşımı enfeksiyonu atak sayısı 22 (%8,5) olup, bu atakların 13'ünü (%5) Grup-1'de olan hastalar, 9'unu (%3,4) ise Grup-2'de olan hastalar geçirmişti (Şekil 3). Grup-1'de PKİKDE atakları ile Grup-2'de nedeni bilinmeyen enfeksiyon ataklarının risk gruplarına göre dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Şekil 3: Hastaların ve enfeksiyon ataklarının risk gruplarına göre dağılımı



4.3. Grup-1 ve Grup-2'de Geçirilen Enfeksiyon Ataklarının Özellikleri ve Karşılaştırılması

Grup 1'deki 85 hastada gelişen 151 (%58) kateter ilişkili enfeksiyon atağı ve Grup-2'deki 80 hastada gelişen 107 (%42) adet nedeni bilinmeyen enfeksiyon (NBE) atağı olmak üzere toplam 258 kan dolaşımı enfeksiyon atağı retrospektif olarak incelendi. İncelenen ataklar ABD Hastalık Kontrol Merkezi'nin (CDC) laboratuvar onaylı kan dolaşım enfeksiyonu tanımlamalarına ve Tablo 12'de belirtilmiş olan kateter enfeksiyonu tanımlamalarına uygun olarak seçildi.

Grup-1 ve Grup-2'deki hastaların geçirdikleri kan dolaşımı enfeksiyonu atakları değerlendirildiğinde; nedeni bilinen veya bilinmeyen (örn. febril nötropeni, alt solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu) hastalık dönemi boyunca geçirilen toplam ortalama ateşli atak sayısı Grup-1'de hasta başına $3,76 \pm 2,02$ atak/hasta, Grup-2'de ise hasta başına $3,31 \pm 1,80$ atak/hasta olarak hesaplandı. Her iki grup arasında

ortalama enfeksiyon atak sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Grup-1'deki PKİKDE atakları ile Grup-2'deki NBE atakları kıyaslandığında (enfeksiyon nedeni port kateteri olmayan veya enfeksiyon kaynağı ispat edilmiş olan enfeksiyon atakları dışlanarak) ise Grup-1'de hasta başına $1,78 \pm 0,98$ atak/hasta, Grup-2'de hasta başına $1,34 \pm 0,61$ atak/hasta olup, Grup-1'de ortalama enfeksiyon atak sayısının daha fazla olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,01$). Enfeksiyon ataklarının ortalama antimikrobiyal tedavi süresi Grup-1'de ortalama $10,57 \pm 5,09$ gün/atak olup Grup-2'de ise $9,84 \pm 3,38$ gün/atak idi ($p > 0,05$).

Başlanan ampirik tedaviden sonra vücut ısısının en az 24 saat boyunca $38,5$ °C'nin altında seyretmesi ve sonrasında antimikrobiyal tedavi revizyonu ihtiyacı olmaması tedaviye verilen ateş yanıtı olarak değerlendirildi. Bu tedaviye ateş yanıtı süresi Grup-1'de ortalama $2,5 \pm 1,43$ gün/atak, Grup-2'de ise ortalama $1,79 \pm 0,89$ gün/atak idi. Grup-2'de olan hastaların ampirik tedaviye daha hızlı ve kısa sürede ateşin düşüyor olması istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p < 0,001$). Enfeksiyon atağının tedavisi esnasında hastaların zaman zaman Granülosit Koloni Stimülan Faktör (G-CSF) kullanım ihtiyacı olduğu gözlemlendi. Atak başına ortalama G-CSF kullanım ihtiyacına bakıldığında Grup-1'de G-CSF ihtiyacının ortalama $2,77 \pm 4,07$ gün/atak, Grup-2'de ise $0,86 \pm 1,96$ gün/atak olduğu tespit edildi ve port kateteri kullanmayan hastaların enfeksiyon atağı esnasında daha az süreyle G-CSF ihtiyacı olduğu sonucu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Grup-1 ve Grup-2 enfeksiyon ataklarındaki nütropeni süreleri karşılaştırıldığında Grup-1'deki ataklarda ortalama nütropeni süresi $6,37 \pm 4,16$ gün, Grup-2'deki ataklarda ise ortalama nütropeni süresi $6,29 \pm 3,90$ gün olup her iki grubun arasında ortalama nütropeni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p > 0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17: Grup-1'deki PKİKDE ve Grup-2'deki NBE ataklarının karşılaştırılması

Parametre	Grup-1 N=151	Grup-2 N= 107	P değeri
Ateşli enfeksiyon atak sayısı	3,76±2,02	3,31±1,80	0,097
PKİKDE-NBE atak sayıları	1,78±0,98	1,34±0,61	0,001
Ortalama atak tedavi süresi (gün)	10,57±5,09	9,84±3,38	0,714
Ortalama ateş yanıtı süresi (gün)	2,5±1,43	1,79±0,89	<0,001
Ortalama G-CSF ihtiyacı (gün)	2,77±4,07	0,86±1,96	<0,001
Ortalama Nötropeni Süresi (gün)	6,37±4,16	6,29±3,90	0,903

PKİKDE: Port kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu NBE: Nedeni bilinmeyen enfeksiyon; G-CSF: Granülosit Kolon Stimülan Faktör N: atak geçiren hasta sayısı

4.4. Grup-1 ve Grup-2'nin Kan Kültürü Sonuçları

Grup-1'de olan 151 enfeksiyon atağı ile Grup-2'de olan 107 enfeksiyon atağı kan kültürü üremesine göre kıyaslandığında Grup-1'deki hastaların geçirmiş olduğu 151 atağın 84'ünde (%55) kan kültüründe üreme olurken, Grup-2'deki hastaların geçirdiği 107 atağın 23'ünde (%21) kan kültüründe üreme vardı. Aradaki bu fark istatistiksek olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 18).

Tablo 18: Port durumu ile kan kültürlüğü pozitifliğinin karşılaştırılması

Parametre	Grup-1 N= 151	Grup-2 N= 107	P Değeri
Kan Kültüründe Üreme Var	84	23	$p<0,001$
Kan Kültüründe Üreme Yok	67	84	

Kan kültüründe üreme olan Grup-1'deki ve Grup-2'deki ataklar karşılaştırıldığında; ortalama ateş yanıtı süresi Grup-1'de $2,55±1,45$ gün, Grup-2'de $2,09±1,20$ gün; ortalama antimikrobiyal tedavi süresi Grup-1'de $11,34±5,34$ gün, Grup-2'de ise $10,00±3,89$ gün; ortalama G-CSF kullanım süresi Grup-1'de $2,73±4,51$ gün, Grup-2'de $0,48±1,31$ gün olarak saptandı. Her iki grup arasında ortalama ateş yanıtı süresi süre ve ortalama antibiyoterapi tedavi süresi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamaktaydı ($p> 0,05$). Her iki grup arasında ortalama G-CSF kullanım süresi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,01$). Grup-2'de kan kültüründe üreme olan 23 atakta çalışma grubuna göre G-CSF daha az süreyle

kullanılmıştı. Kan kültüründe üreme olan Grup-1'deki hastalarda ortalama nötrojeni süresi $6,67\pm4,76$ gün, Grup-2'de kan kültüründe üreme olan hastalardaki ortalama nötrojeni süresi $6,82\pm4,04$ gün olup her iki grup arasında nötrojeni süresi açısından anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p > 0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19: Kan kültüründe üreme olan atakların karşılaştırılması

Parametre (Gün)	Grup-1 N=84	Grup-2 N=23	P Değeri
Ortalama ateş yanıtı süresi	$2,55\pm1,45$	$2,09\pm1,20$	0,156
Ortalama antibiyoterapi süresi	$11,34\pm5,34$	$10,00\pm3,89$	0,342
Ortalama G-CSF kullanım süresi	$2,73\pm4,51$	$0,48\pm1,31$	0,009
Ortalama nötrojeni Süresi	$6,67\pm4,76$	$6,82\pm4,04$	0,683

Grup-1'de G-CSF kullanımı ile atakların tedavi süresi arasında ($r = 0,298$ $p < 0,001$) ve G-CSF kullanımı ile ateş yanıt süresi arasında ($r = 0,332$ $p < 0,001$) anlamlı pozitif yönlü korelasyon mevcuttu. Grup-2'de ise G-CSF kullanımı ile ateş yanıt süresi arasında ($r = 0,004$ $p > 0,05$) ve G-CSF kullanımı ile atakların tedavi süresi arasında anlamlı korelasyon bulunmamaktaydı ($r = 0,077$ $p > 0,05$). (Tablo 20)

Tablo 20: Kan kültüründe üreme olan ataklarda G-CSF kullanım süresi ile tedavi süresi ve ateş yanıtı süresi arasındaki korelasyon

Parametre	Grup-1 N=84		Grup-2 N=23	
	r	p	r	p
Ortalama Ateş Yanıt Süresi	0,332	<0,001	0,004	0,591
Ortalama Tedavi Süresi	0,298	<0,001	0,077	0,747

Grup-1'de bulunan 85 hastanın geçirdiği 151 enfeksiyon atağında alınan kan kültürleri değerlendirildiğinde; 67 atakta (%44,4) kan kültüründe herhangi bir etken izole edilememiş olup klinik olarak bakteriyemi bulguları mevcuttu, 23 atakta (% 15,2) *S. epidermidis*, 19 atakta (% 12,6) *S. hominis*, 6 atakta (% 4) *S. haemolyticus*, 4 atakta (%2,6) Metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA), 4 atakta (% 2,6) *E. faecium*, 3 atakta (%2) *S. capitis*, 3 atakta (%2) *S. oralis*, 3 atakta (% 2) Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA),

1 atakta *S. cohnii* (% 0,7) , 1 atakta *S. pneumoniae* (% 0,7) 1 atakta (% 0,7) *S. warneri*, 4 atakta (% 2,6) *E. coli*, 3 atakta (%2) *K. pneumoniae*, 2 atakta (% 1,3) *P. aeruginosa*, 1 atakta (% 0,7) *Salmonella* türleri, 4 atakta (% 2,6) *C. albicans*, 2 atakta (% 1,3) ise *C. parapsilosis* izole edildiği saptandı.

Grup-2’de bulunan 80 hastanın geçirdiği 107 enfeksiyon atağında alınan kan kültürleri değerlendirildiğinde; 84 atakta (%78,5) kan kültüründe herhangi bir etken izole edilememiş olup klinik olarak bakteriyemi bulguları mevcuttu, 9 atakta (%8,5) *S. epidermidis*, 5 atakta (%4,7) *S. hominis*, 3 atakta (%2,8) Metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA), 2 atakta (%1,9) *S. capitis*, 2 atakta (%1,9) *E. coli*, 1 atakta (%0,9) *P. aeruginosa*, 1 atakta (%0,9) *A. baumannii* izole edildiği saptandı. Grup-1’de Grup-2’ye göre daha fazla sayıda üreme olmuş ve *S. epidermidis* üremesi Grup-2’ye göre daha sık görülmüş olup aradaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 21).

Grup-1’de bulunan 15 PKİKDE atağında antimikrobiyal tedaviye yanıt alamadığından port kateteri çıkartılarak antimikrobiyal tedaviye devam edilmiştir. Çıkartılan port kateterinin ucu kültüre gönderilmiştir Port kateter ucu kültürlerinin 3’ünde üreme olmamış, 3 atakta (%20) *S. epidermidis*, 3 atakta (%20) *C. albicans*, 3 atakta (%20) MRSA, 1 atakta (%6,6) *S. haemolyticus*, 1 atakta (%6,6) *E. faecium*, 1 atakta (%6,6) ise *C. parapsilosis* izole edilmiştir (Tablo 22). Eş zamanlı alınan kan kültürlerinde aynı etkenler üremiştir. Grup-1’de bulunan diğer 136 PKİKDE atağında ise enfeksiyon nedeniyle port kateterinin revizyonuna ihtiyaç duyulmamış ve kateter yerindeyken tedavi edilmiştir.

Tablo 21: Kan Kültürlerinde izole edilen etkenler

Etken	Grup-1 N=151	Grup-2 N=107	P Değeri
Üreme yok	67 (%44,4)	84 (%78,5)	<0,001
Gram Pozitif			
<i>S. epidermidis</i>	23 (%15,2)	9 (%8,5)	<0,001
<i>S. hominis</i>	19 (%12,6)	5 (%4,7)	<0,001
<i>S. haemolyticus</i>	6 (%4)		
<i>S. aureus</i>	4 (%2,6)	3 (%2,8)	
<i>E. faecium</i>	4 (%2,6)		
<i>S. capitis</i>	3 (%2)	2 (%1,9)	
<i>S. oralis</i>	3 (%2)		
<i>MRSA</i>	3 (%2)		
<i>S. cohnii</i>	1 (%0,7)		
<i>S. pneumoniae</i>	1 (%0,7)		
<i>S. warneri</i>	1 (%0,7)		
Gram Negatif			
<i>E. coli</i>	4 (%2,6)	2 (%1,9)	
<i>K. pneumoniae</i>	3 (%2)		
<i>P. aeruginosa</i>	2 (%1,3)	1 (%0,9)	
<i>Salmonella türleri</i>	1 (%0,7)		
<i>A. baumannii</i>		1 (%0,9)	
Mantarlar			
<i>C.parapsilosis</i>	2 (%1,3)		
<i>C.albicans</i>	4 (%2,6)		

Tablo 22: Port kateter ucu kültürlerinde izole edilen etkenler

Üreyen Etken	Kateter Ucu Kültür Sayısı (N=15)	Üreme Yüzdesi (%)
Üreme Olmadı	3	20
<i>S. epidermidis</i>	3	20
<i>C.albicans</i>	3	20
<i>MRSA</i>	3	20
<i>S. haemolyticus</i>	1	6,6
<i>E. faecium</i>	1	6,6
<i>C.parapsilosis</i>	1	6,6

4.5. İzole Edilen Etkenlerin Antibiyotik Duyarlılıkları ve Antimikrobiyal Tedavi

Grup-1 ve Grup-2'ye ait kan kültüründe üreme olan toplam 106 atakta izole edilen etkenlerin antimikrobiyal ajanlara duyarlılıkları incelendiğinde; vankomisin duyarlı etken sayısı 75 (%70,8), teikoplanin duyarlı etken sayısı 69 (%65,1), klindamisin duyarlı etken sayısı 46 (%43,4), meropenem duyarlı etken sayısı 43 (%40,6) rifampisin duyarlı etken sayısı 30 (%28,3) ve amikasin duyarlı etken sayısı 15 (%14,2) olarak saptanmıştır. Bir etkenin birden fazla antibiyotiğe duyarlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 23). Kliniğimizde sık kullanılan antimikrobiyal tedavilerden biri olan sefoperazon/sulbaktam tedavisi için geriye dönük dosya taramalarında kültür antibiyogram sonucu elde edilememiştir. Dolayısı ile etkenlerin sefoperazon/sulbaktam duyarlılığı hakkında bilgi toplanamamıştır. Ancak tedaviye alınan yanıtlar ile beraber değerlendirildiğinde etkenlerin çoğunun sefoperazon/sulbaktam tedavisine duyarlı olduğu gözlenmiştir.

Tablo 23: Kan kültürü pozitifliği bulunanların antibiyogram duyarlılıkları

Antibiyotik	Duyarlı etken sayısı	Duyarlı etken yüzdesi (%)
Vankomisin	75	70,8
Teikoplanin	69	65,1
Klindamisin	46	43,4
Meropenem	43	40,6
Rifampisin	30	28,3
Amikasin	15	14,2

Klinik enfeksiyon bulguları olan hastalara bulguların ilk başladığı andan itibaren antimikrobiyal tedavi başlanmıştır. Grup-1 ve Grup-2'deki toplam 258 atağın 132'sinde (%51,2) ilk olarak tek başına meropenem, 61'inde (%23,6) ikili meropenem ve amikasin kombinasyonu, 42'sinde (%16,3) tek başına sefoperazon/sulbaktam, 14'ünde (%5,4) tek başına amikasin, 3'ünde (%1,2) tek başına vankomisin, 2'sinde (%0,8) sefiksim, 2'sinde (%0,8) tek başına teikoplanin, 1'inde (%0,4) ampisilin, amikasin ve teikoplanin kombinasyonu, 1'inde (%0,4) ise tek başına imepenem

başlanmıştır (Tablo 24). Ampirik tedavi sonrasında klinik bulguları düzelmeyen hastalara veya kan kültüründe üreme tespit edilen hastaların antimikrobiyal tedavileri uygun değil ise tedavi revizyonu yapılmıştır.

Tablo 24: Ampirik tedavi için tedavi başlangıcında kullanılan antibiyoterapiler

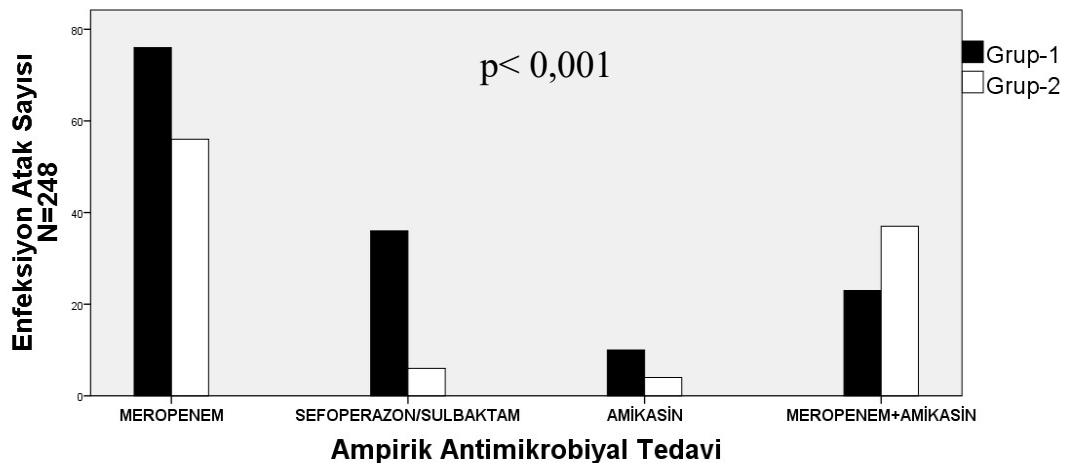
Ampirik Tedavi	Kullanılan Atak Sayısı (N=258)	Kullanılan Atakların Yüzdesi (%)
Meropenem	132	51,2
Meropenem + Amikasin	61	23,6
Sefoperazon/Sulbaktam	42	16,3
Amikasin	14	5,4
Vankomisin	3	1,2
Sefiksım	2	0,8
Teikoplanin	2	0,8
Ampisilin+ Amikasin+ Teikoplanin	1	0,4
İmepenem	1	0,4

Çalışmamızda yer alan hastaların kayıtları geriye dönük incelendiğinde; başlangıçta ampirik monoterapi veya kombine tedavi verildiği saptandı. Monoterapi olarak sıklıkla antipseudomonal beta-laktam (karbapenem) uygulandığı görüldü. Kombine tedavide verildiğinde antipseudomonal beta laktam (sıklıkla meropenem) ile birlikte aminoglikozit (sıklıkla amikasin) kullanılırken semptom veya bulgulara göre, klinik veya laboratuvar endikasyonuna göre üçüncü antibiyotik (antifungal, glikopeptid, metronidazol, asiklovir veya klaritromisin) eklendiği görüldü. Hastaların port kateterlerine sahip olmasından bağımsız olarak her iki gruba da başlanan ampirik antibiyoterapilerin benzer olduğu görüldü. Ateşin devam etmesi durumunda 3 ile 5 gün arasında tedaviye antifungal eklendiği belirlendi. Kan kültüründe üreme tespit edilmiş olan hastalarda antimikrobiyal tedavinin etkene göre tekrar düzenlendiği gözlemlendi. Glikopeptid (sıklıkla vankomisin) tedavisinin kan kültüründe izole eden etkene göre veya hastanın port kateterine sahip olmasına göre ampirik tedaviye daha erken eklendiği gözlemlendi.

Grup-1 ve Grup-2'deki hastalara başlanan antimikrobiyal tedaviler kıyaslandığında; Grup-1 de 76 (%30,5) atakta meropenem, 36 (%14,4) atakta sefoperazon/sulbaktam, 23 (%9) atakta meropenem+amikasin kombinasyonu ve 10 (%4) atakta ise amikasin kullanılmıştır. Grup-2'de ise 56 (%22,4) atakta meropenem, 38 (%15,2) meropenem+amikasin kombinasyonu, 6 atakta sefoperazon/sulbaktam, 4 (%1,6) atakta ise amikasin başlanmıştır. Grup-1 ve Grup-2 arasında başlanan ampirik antimikrobiyal tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,001$). Grup-1'de Grup-2'ye göre daha sık olarak sefoperazon/sulbaktam monoterapi olarak başlanmıştır (Şekil 4).

Kan kültüründe etken izole edilen ataklardan sonra antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre uygun antimikrobiyal tedavi revizyonları yapıldı. Sık uygulanan antimikrobiyal tedavi revizyonları karşılaştırıldığında; Grup-1'de ki 53 (%37,3) atakta amikasin, 29 (%20,4) atakta vankomisin, 26 (%18,3) atakta teikoplanin, 6 (%4,2) atakta flukonazol revizyonu yapıldığı görüldü. Grup-2'deki 39 (%39,8) atakta amikasin, 14 (%14,3) atakta vankomisin, 7 (%21,2) atakta teikoplanin revizyonları yapıldığı görüldü. Grup-1'de pozitif etkinliği daha fazla olan glikopeptidler ile antimikrobiyal tedavi revizyonu Grup-2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha sık yapıldığı görüldü ($p=0,001$). Uygulanan antimikrobiyal tedavi revizyonları ve izole edilen etkenlerin kültür antibiyogram sonuçlarıyla uyumlu olduğu görüldü. Grup-1'de 28 (%19,2) atakta, Grup-2'de ise 38 (%38,8) atakta antimikrobiyal tedavi revizyonuna ihtiyaç duyulmamıştır (Tablo 25).

Şekil 4: Grup-1 ve Grup-2'de sık kullanılan antimikrobiyal tedavilerin karşılaştırılması



Tablo 25: Grup-1’de ve Grup-2’de sık uygulanan antimikrobiyal tedavi revizyonlarının karşılaştırılması

Antibiyotik	Grup-1 Atak Sayısı N=142	Grup-2 Atak Sayısı N=98	P değeri
Revizyon Yapılmadı	28 (%19,2)	38 (%38,8)	0,001
Vankomisin	29 (%20,4)	14 (%14,3)	
Teikoplanin	26 (%18,3)	7 (%21,2)	
Amikasin	38 (%38,8)	39 (%39,8)	
Flukonazol	6 (%4,2)		

4.6. Grup-1 ve Grup-2’deki Hastaların Hemogram, CRP, NLR ve PLR Değerlerinin Karşılaştırılması

Grup-1’de bulunan hastaların enfeksiyon atağı tedavisinin öncesinde ve tedavi sonrasında bakılmış olan beyaz küre (WBC) sayısı, hemoglobin (HGB), trombosit (PLT) sayısı , mutlak nötrofil sayısı (ANC), lenfosit (LYM) sayısı, C-reaktif protein (CRP) değerleri, Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) ve Trombosit/Lenfosit oranı (PLR) karşılaştırıldığında; tedavi öncesinde WBC sayısı $2,30 \pm 2,86 /\text{mm}^3 \times 10^3$, tedavi sonrasında WBC sayısı $3,52 \pm 2,68 /\text{mm}^3 \times 10^3$; tedavi öncesi HGB değeri $9,60 \pm 1,89$ gr/dl, tedavi sonrasındaki HGB değeri $10,21 \pm 1,89$ gr/dl; tedavi öncesindeki PLT sayısı $144,42 \pm 130,92 /\text{mm}^3 \times 10^3$, tedavi sonrasındaki PLT sayısı $190,78 \pm 130,04 /\text{mm}^3 \times 10^3$; tedavi öncesi ANC $1,12 \pm 2,20 /\text{mm}^3 \times 10^3$, tedavi sonrası ANC $1,56 \pm 1,85 /\text{mm}^3 \times 10^3$; tedavi öncesi LYM sayısı $0,79 \pm 0,86 /\text{mm}^3 \times 10^3$ tedavi sonrası LYM sayısı $2,36 \pm 13,51 /\text{mm}^3 \times 10^3$; tedavi öncesi CRP $5,45 \pm 9,69$ mg/dl, tedavi sonrası CRP $0,73 \pm 1,07$ mg/dl; tedavi öncesi NLR $2,20 \pm 4,96$ tedavi sonrasındaki NLR $2,10 \pm 6,49$; tedavi öncesi PLR $423,86 \pm 1428,90$, tedavi sonrası PLR $229,75 \pm 344,88$ olarak ölçülmüştür. İstatistiksel olarak incelendiğinde WBC sayısında ki yükselme ($p < 0,001$), HGB değerindeki yükselme ($p < 0,01$), PLT sayısındaki yükselme ($p < 0,001$) ve ANC’deki yükselme ($p < 0,001$), LYM sayısındaki yükselme ($p < 0,001$), CRP değerindeki düşme ($p < 0,01$), NLR’deki düşme ($p < 0,05$) ve PLR’deki düşme ($p < 0,01$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 26).

Tablo 26: Grup-1'deki hastaların atak tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	N	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P Değeri
WBC ($\text{mm}^3 \times 10^3$)	151	2,30±2,86	3,52±2,68	<0,001
HGB (gr/dl)	151	9,60±1,89	10,21±1,89	0,003
PLT ($\text{mm}^3 \times 10^3$)	151	144,42±130,92	190,78±130,04	<0,001
ANC ($\text{mm}^3 \times 10^3$)	151	1,12±2,20	1,56±1,85	<0,001
LYM ($\text{mm}^3 \times 10^3$)	151	0,79±0,86	2,36±13,51	<0,001
CRP (mg/dl)	138	5,45±9,69	0,73±1,07	<0,001
NLR (ANC/LYM)	151	2,20±4,96	2,10±6,49	0,025
PLR (PLT/LYM)	151	423,86±1428,90	229,75±344,88	0,008

WBC: Beyaz küre, HGB: Hemoglobin, PLT: Trombosit, ANC: Mutlak nötrofil LYM: lenfosit CRP: C- reaktif protein n: atak sayısı NLR: Nötrofil lenfosit oranı

Grup-2'de bulunan hastaların enfeksiyon atağı tedavisinin öncesinde ve tedavi sonrasında alınmış olan WBC sayısı, HGB, PLT sayısı, mutlak ANC, LYM sayısı, CRP, NLR ve PLR değerleri karşılaştırıldığında; tedavi öncesinde WBC sayısı $2,13 \pm 2,86 / \text{mm}^3 \times 10^3$, tedavi sonrasında WBC sayısı $3,42 \pm 3,91 / \text{mm}^3 \times 10^3$; tedavi öncesi HGB değeri $10,00 \pm 2,25$ gr/dl, tedavi sonrasındaki HGB değeri $10,51 \pm 1,97$ gr/dl; tedavi öncesindeki PLT sayısı $123,46 \pm 103,37 / \text{mm}^3 \times 10^3$, tedavi sonrasındaki PLT sayısı $199,24 \pm 147,36$; tedavi öncesi ANC $1,03 \pm 2,09 / \text{mm}^3 \times 10^3$, tedavi sonrası ANC $1,63 \pm 3,19 / \text{mm}^3 \times 10^3$; tedavi öncesi LYM sayısı $0,79 \pm 0,81 / \text{mm}^3 \times 10^3$ tedavi sonrası LYM sayısı $4,13 \pm 30,58 / \text{mm}^3 \times 10^3$; tedavi öncesi CRP $6,56 \pm 7,13$ mg/dl, tedavi sonrası CRP $1,84 \pm 8,74$ mg/dl; tedavi öncesi NLR $1,69 \pm 3,86$, tedavi sonrası NLR $2,00 \pm 4,47$; tedavi öncesi PLR $280,38 \pm 379,56$, tedavi sonrası PLR $268,91 \pm 330,06$ olarak ölçülmüştür. İstatistiksel olarak incelendiğinde WBC sayısındaki yükselme ($p < 0,001$), PLT sayısındaki yükselme ($p < 0,001$) ANC'deki yükselme ($p < 0,01$), LYM sayısındaki yükselme ($p < 0,001$) ve CRP değerindeki düşme ($p < 0,001$) anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Hemoglobin değerindeki yükselme, NLR'deki yükselme ve PLR'deki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 27).

Tablo 27: Grup-2'deki hastaların atak tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	N	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P Değeri
WBC ($\text{mm}^3 \times 10^3$)	107	2,13±2,86	3,42±3,91	<0,001
HGB (gr/dl)	107	10,00±2,25	10,51±1,97	0,071
PLT ($\text{mm}^3 \times 10^3$)	107	123,46±103,37	199,24±147,36	<0,001
ANC ($\text{mm}^3 \times 10^3$)	107	1,03±2,09	1,63±3,19	0,006
LYM ($\text{mm}^3 \times 10^3$)	107	0,79±0,81	4,13±30,58	<0,001
CRP (mg/dl)	97	6,56±7,13	1,84±8,74	<0,001
NLR (ANC/LYM)	107	1,69±3,86	2,00±4,47	0,192
PLR (PLT/LYM)	107	280,38±379,56	268,91±330,06	0,422

WBC: Beyaz küre, HGB: Hemoglobin, PLT: Trombosit, ANC: Mutlak nötrofil LYM: lenfosit CRP: C- reaktif protein n: atak sayısı NLR: Nötrofil lenfosit oranı

Grup-1'deki ve Grup-2'deki atakların tedavi öncesindeki laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; tedavi öncesi WBC sayısı Grup-1'de $2,30 \pm 2,86 / \text{mm}^3 \times 10^3$, Grup-2'de $2,13 \pm 2,86 / \text{mm}^3 \times 10^3$; tedavi öncesi HGB Grup-1'de $9,60 \pm 1,89$ gr/dl, Grup-2'de $10,00 \pm 2,25$ gr/dl; tedavi öncesi PLT sayısı Grup-1'de $144,42 \pm 130,92 / \text{mm}^3 \times 10^3$, Grup-2'de $123,46 \pm 103,37 / \text{mm}^3 \times 10^3$; tedavi öncesi ANC Grup-1'de $1,12 \pm 2,20 / \text{mm}^3 \times 10^3$, Grup-2'de $1,03 \pm 2,09 / \text{mm}^3 \times 10^3$; tedavi öncesi LYM sayısı Grup-1'de $0,79 \pm 0,86 / \text{mm}^3 \times 10^3$, Grup-2'de $0,79 \pm 0,81 / \text{mm}^3 \times 10^3$ ($p > 0,05$); tedavi öncesi CRP Grup-1'de $5,45 \pm 9,69$ mg/dl, Grup-2'de $6,56 \pm 7,13$ mg/dl tedavi öncesi NLR Grup-1'de $2,20 \pm 4,96$, Grup-2'de $1,69 \pm 3,86$; tedavi öncesi PLR Grup-1'de $423,86 \pm 1428,90$, Grup-2'de $280,38 \pm 379,56$ olarak ölçüldü. Her iki grup arasında tedavi öncesi CRP bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup, Grup-2'de tedavi öncesi CRP düzeyi daha yüksek seyretmekteydi ($p < 0,01$). Her iki grup arasında tedavi öncesindeki WBC sayısı, HGB, PLT sayısı, ANC, LYM sayısı, PLR ve NLR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Grup-1'deki ve Grup-2'deki atakların tedavi sonrası laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; tedavi sonrası WBC sayısı Grup-1'de $3,52 \pm 2,68 / \text{mm}^3 \times 10^3$, Grup-2'de $3,42 \pm 3,91 / \text{mm}^3 \times 10^3$; tedavi sonrası HGB Grup-1'de $10,21 \pm 1,89$ gr/dl, Grup-2'de $10,51 \pm 1,97$ gr/dl tedavi sonrası PLT sayısı Grup-1'de $190,78 \pm 130,04 / \text{mm}^3 \times 10^3$,

Grup-2'de $199,24 \pm 147,36 / \text{mm}^3 \times 10^3$; tedavi sonrası ANC Grup-1'de $1,56 \pm 1,85 / \text{mm}^3 \times 10^3$, Grup-2'de $1,63 \pm 3,19 / \text{mm}^3 \times 10^3$; tedavi sonrası LYM sayısı Grup-1'de $2,36 \pm 13,51 / \text{mm}^3 \times 10^3$, Grup-2'de $4,13 \pm 30,58 / \text{mm}^3 \times 10^3$; tedavi sonrası CRP Grup-1'de $0,73 \pm 1,07 \text{ mg/dl}$, Grup-2'de $1,84 \pm 8,74 \text{ mg/dl}$; tedavi sonrası NLR Grup-1'de $2,10 \pm 6,49$, Grup-2'de $2,00 \pm 4,47$; tedavi sonrası PLR Grup-1'de $229,75 \pm 344,88$, Grup-2'de $268,91 \pm 330,06$ olarak ölçüldü. . Her iki grup arasında tedavi sonrasındaki WBC sayısı, HGB, PLT sayısı, ANC, LYM sayısı, CRP ve NLR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 28).

Tablo 28: Tedavi öncesindeki ve sonundaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre		Grup-1	Grup-2	P Değeri
WBC ($\text{mm}^3 \times 10^3$)	TÖ	$2,30 \pm 2,86$	$2,13 \pm 2,86$	0,581
	TS	$3,52 \pm 2,68$	$3,42 \pm 3,91$	0,253
HGB (gr/dl)	TÖ	$9,60 \pm 1,89$	$10,00 \pm 2,25$	0,099
	TS	$10,21 \pm 1,89$	$10,51 \pm 1,97$	0,238
PLT ($\text{mm}^3 \times 10^3$)	TÖ	$144,42 \pm 130,92$	$123,46 \pm 103,37$	0,493
	TS	$190,78 \pm 130,04$	$199,24 \pm 147,36$	0,834
ANC ($\text{mm}^3 \times 10^3$)	TÖ	$1,12 \pm 2,20$	$1,03 \pm 2,09$	0,900
	TS	$1,56 \pm 1,85$	$1,63 \pm 3,19$	0,210
LYM ($\text{mm}^3 \times 10^3$)	TÖ	$0,79 \pm 0,86$	$0,79 \pm 0,81$	0,935
	TS	$2,36 \pm 13,51$	$4,13 \pm 30,58$	0,488
CRP (mg/dl)	TÖ	$5,45 \pm 9,69$	$6,56 \pm 7,13$	0,006
	TS	$0,73 \pm 1,07$	$1,84 \pm 8,74$	0,265
NLR (ANC/LYM)	TÖ	$2,20 \pm 4,96$	$1,69 \pm 3,86$	0,881
	TS	$2,10 \pm 6,49$	$2,00 \pm 4,47$	0,327
PLR (PLT/LYM)	TÖ	$423,86 \pm 1428,90$	$280,38 \pm 379,56$	0,299
	TS	$229,75 \pm 344,88$	$268,91 \pm 330,06$	0,834

WBC: Beyaz küre, HGB: Hemogloblin, PLT: Trombosit, ANC: Mutlak nötrofil LYM: lenfosit CRP: C- reaktif protein NLR: Nötrofil lenfosit oranı TÖ: Tedavi Öncesi TS: Tedavi sonu

Enfeksiyon ataklarının tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde CRP değerlerinin Grup-1 ve Grup-2'de anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir. Subklinik enfeksiyon hakkında yol gösterebilecek NLR ve PLR gibi diğer parametrelerin CRP ile ilişkisi incelendiğinde; Grup-1'de tedavi öncesi CRP değerleriyle, tedavi öncesi

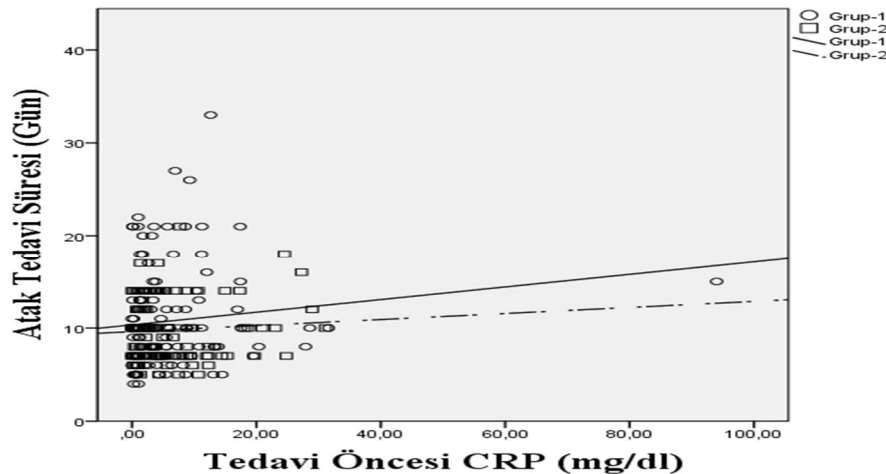
NLR ($r=-0,103$ $p> 0,05$) ve tedavi öncesi PLR ($r=-0,007$ $p> 0,05$) arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Tedavi öncesi CRP değerleri yüksek olanlarda enfeksiyon atak tedavisinin süresi ($r= 0,187$ $p<0,05$), nötropeni süresi ($r= 0,317$ $p<0,001$), tedavi yanıtı süresi ($r= 0,239$ $p<0,01$), anlamlı olarak daha uzun sürmekteydi. Grup-2’de tedavi öncesi CRP değerleriyle NLR değerleri arasında ters yönlü korelasyon ($r=-0,354$ $p<0,001$) ve nötropeni süresi arasında pozitif yönlü korelasyon bulunmaktaydı ($r=0,238$ $p<0,05$) (Tablo 29).

Tablo 29: Tedavi öncesi CRP ile diğer parametrelerin korelasyonu

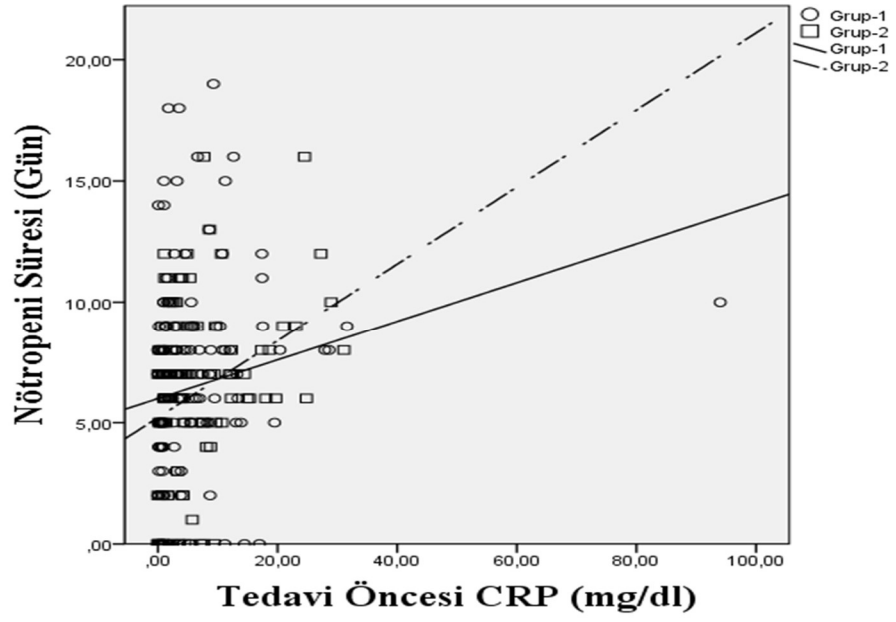
Parametre	Grup-1		Grup-2	
	r	p	r	p
Antibiyoterapi Süresi	0,187	0,026	-0,040	0,692
Nötropeni Süresi	0,317	<0,001	0,238	0,017
Ateş Yanıtı Süresi	0,239	0,004	0,097	0,336
Tedavi Öncesi WBC	-0,245	0,003	-0,320	0,001
Tedavi Öncesi PLT	-0,204	0,015	-0,114	0,260
Tedavi Öncesi ANC	-0,169	0,045	-0,413	<0,001
Tedavi Öncesi LYM	-0,201	0,017	-0,188	0,062
Tedavi Öncesi NLR	-0,103	0,224	-0,354	<0,001
Tedavi Öncesi PLR	-0,007	0,930	0,103	0,304

WBC: Beyaz küre, HGB: Hemogloblin, PLT: Trombosit, ANC: Mutlak nötrofil
LYM: lenfosit CRP: C- reaktif protein n: atak sayısı NLR: Nötrofil lenfosit oranı
PLR: Trombosit Lenfosit Oranı

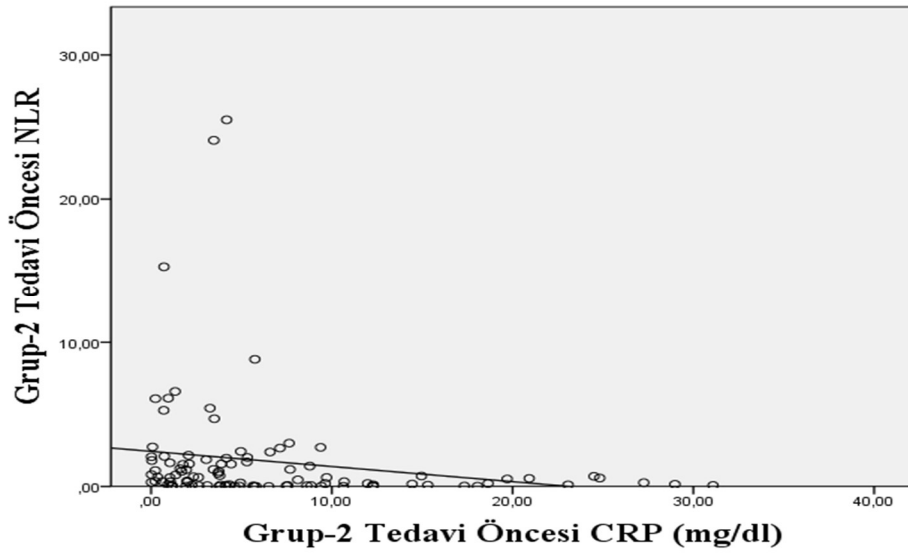
Şekil 5: CRP ile antibiyoterapi süresi arasındaki korelasyon



Şekil 6: CRP ile nötropeni süresi arasındaki korelasyon



Şekil 7: Grup-2 de tedavi öncesi CRP ile tedavi öncesi NLR arasındaki korelasyon



5. TARTIŞMA

Port kateteri ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları malignitesi olan hastalarda kemoterapi uygulamasının gecikmesine, hastaneye yatış sürelerinin uzamasına, tekrarlayan hastane yatışlarına ve muhtemel kateter revizyonu nedeniyle tekrar eden cerrahi girişimlere neden olabilmektedir (33,100). Bu çalışmada amacımız akut lösemi tanılı hastalarda port kateter ilişkili enfeksiyonları incelemek, kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyon sıklığını belirlemek ve elde edilen verileri port kateteri kullanmamış olan hastaların verileri ile karşılaştırmaktır.

Bu çalışmada 2012-2019 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı'nda tanı alıp, takip ve tedavisi yapılan port kateteri kullanan 85 hasta, port kateteri kullanmayan 80 hasta ve bu hastalarda gelişen sırasıyla 151 ve 107 enfeksiyon atağı olmak üzere toplam 258 enfeksiyon atağı retrospektif olarak incelendi.

Lösemi hastalarının uzun süren tedavi süreci nedeniyle periferik venlerin sık kullanılması ve tekrarlayan damar yolu girişimlerine bağlı harabiyeti söz konusudur. Periferik venlere erişim yaşça küçük olan hastalarda daha zor olması nedeniyle port kateterleri küçük yaş gruplarında daha sık kullanılmaktadır (5,101). Bizim çalışmamızda port kateteri kullanan hastaların yaş ortalaması $54,04 \pm 31,52$ ay ve kullanmayan hastaların yaş ortalaması ise $83,95 \pm 45,33$ ay olup literatürdeki bu bilgiyi desteklemektedir. Bu sonuç enfeksiyon atakları karşılaştırılırken önyargıya neden olabilir. Yaşça daha büyük olan çocuklarda periferik venöz erişimin kullanımının ve sürdürülmesinin daha kolay olması nedeniyle aradaki anlamlı farklılığın ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda hastalar geriye dönük seçilmiştir. Çalışma konumuzla ilgili prospektif bir çalışma tasarlamak etik olmayan durumların ortaya çıkmasına sebebiyet verebilir ve yaşça eşleşen hastaları bizim çalışmamız gibi tek merkezli çalışmalarda bulmak kolay değildir.

Hastaların primer tanıları ALL ve AML'den oluşmaktadır. Risk gruplarına göre değerlendirildiğinde; Grup-1'de ALL-SRG ve AML-SRG olan hastalara ait 89 enfeksiyon atağı, ALL-MRG hastalara ait 49 enfeksiyon atağı ve ALL-HRG hastalara ait 13 enfeksiyon atağı bulunmaktaydı. Grup-2'de ise ALL-SRG ve AML-SRG olan

hastalara ait 55 enfeksiyon atağı, ALL-MRG olan hastalara ait 43 enfeksiyon atağı ve ALL-HRG olan hastalara ait 9 enfeksiyon atağı bulunmaktaydı. Grup-1’de ve Grup-2’de bulunan hastaların enfeksiyon atak sayılarını risk gruplarına göre dağılımı incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Verilen kemoterapilerin HRG olan hastalarda daha yoğun ve kemik iliğini daha çok baskılayacak olması nedeniyle HRG olan hastalarda daha fazla enfeksiyon atağı gelişmesi beklenen bir durumdur. Ancak bizim çalışmamızda HRG olan hastaların sayısı diğer gruplara göre daha düşük olduğundan gerçekçi bir değerlendirme yapılamamıştır. Bu konuda HRG hasta sayısının daha fazla olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Yaptığımız literatür taramasında ALL IC BFM 2009 ve AML BFM 2013 kriterlerine göre belirlenmiş olan risk gruplarının geçirilen enfeksiyon atak sayılarıyla karşılaştırdığı bir çalışma bulunamamıştır.

Port kateterleri, diğer santral venöz kateterler ile karşılaştırıldığında daha az kateter ilişkili enfeksiyon oranına sahiptir (27,102). Port kateteri ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları sıklığı 1000 kateter günü başına düşen enfeksiyon atak sayısı olarak ifade edilmektedir. Bizim çalışmamızda 1000 kateter günü başına düşen enfeksiyon atak sayısı 2,45 atak /1000 kateter günü olarak saptanmıştır. Sarper ve ark. 2006 yılında yapmış olduğu port kateteri kullanan hemato-onkolojik malignansileri olan 31 hastanın incelendiği bir çalışmada enfeksiyon oranı 2,46 atak /1000 kateter günü olarak (4), Pektaş ve ark. 2015 yılında santral venöz kateterlerin komplikasyonlarını araştırdığı bir çalışmada ise 2,6 atak /1000 kateter günü olarak bildirilmiştir (5). Miliaraki ve ark. 2017 yılında yapmış olduğu bir çalışmada ise 40 KİKDE atağı incelenmiş ve 1000 kateter gününe düşen enfeksiyon oranı 2,62 olarak (103), ve yine 2017 yılında Taveira ve ark. port kateteri kullanan 188 hastayı incelediği tek merkezli kohort çalışmasında ise 1,21 atak/1000 kateter günü olarak bildirilmiştir (104). Bizim çalışmamızda enfeksiyon atak oranı literatürdeki bilgiler ile benzerdir.

Port kateteri kullanan hastaların geçirdiği enfektif ataklarda mikrobiyolojik dokümantasyonu her zaman mümkün değildir. Bu atakların port kateteriyle ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi belirlenen tanımlamalara göre yapılır (59,85). Port kateteri kullanan ve kullanmayan hastaların primer hastalıklarının tedavisi süresince geçirilen toplam enfeksiyon atakları (odağı bilinen ve bilinmeyen tüm ateşli ataklar)

kıyaslandığında Grup-1'deki hastaların geçirmiş olduğu ortalama ateşli enfeksiyon atak sayısının hasta başına $3,76 \pm 2,02$ atak ve Grup-2'deki hastaların geçirmiş olduğu ortalama ateşli enfeksiyon atak sayısının hasta başına $3,31 \pm 1,80$ atak olduğu görülmüştür. Aynı merkezde ve aynı uzmanlar tarafından tedavi edilen Grup-1'deki ve Grup-2'deki hastalar arasında ateşli enfeksiyon atak sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup bu durum muhtemel bireysel immünolojik faktörlerin de önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Sarper ve ark. çalışmasında port kateteri kullanan hastalarda toplam 54 enfektif epizot geliştiği port kateteri kullanmayan hastalarda ise 41 enfektif epizot geliştiği bildirilmiştir (4). Bu sonuca paralel olarak bizim çalışmamızda da port kateterinin hastaların tedavi süresince yaşayacağı enfektif epizotların sayısında anlamlı bir artışa neden olmadığı saptanmıştır. Odakları bilinen enfeksiyon atakları dışlanarak Grup-1'deki hastaların geçirdiği PKİKDE atakları ve Grup-2'deki hastaların geçirdiği NBE atakları karşılaştırıldığında Grup-1'de hasta başına $1,78 \pm 0,98$ PKİKDE atağı olduğu, Grup-2'de ise $1,34 \pm 0,61$ NBE atağı görülmüştür. Bizim çalışmamızda port kateteri kullanmayan hastalar, port kateteri kullanan hastaların geçirdiği PKİKDE ataklarına karşın anlamlı şekilde daha az NBE atağı geçirmiştir. Bu sonuç tamamen implante edilebilir port kateterleri kullanan hastalarda bakteriyemi sıklığının arttığını düşündürmektedir.

Geçirilen atakların antimikrobiyal tedavi süresi incelendiğinde Grup-1'deki hastaların atak başına ortalama $10,57 \pm 5,09$ gün tedavi aldığı, Grup-2'deki hastaların ise atak başına ortalama $9,84 \pm 3,38$ gün tedavi aldığı saptanmış olup port kateteri kullanan hastalar ile port kateteri kullanmayan hastaların geçirdiği enfeksiyon ataklarının tedavi süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Başlanan ampirik tedaviden sonra vücut ısısının en az 24 saat boyunca $38,5$ °C'nin altında seyretmesi ve sonrasında antimikrobiyal tedavi revizyonu ihtiyacı olmaması tedaviye verilen ateş yanıtı olarak değerlendirilmektedir (59). Tedavilerdeki ateş yanıtı süreleri Grup-1'deki ataklarda $2,5 \pm 1,43$ gün olup, Grup-2'deki ataklarda ise $1,79 \pm 0,89$ gün olduğu saptanmıştır. Sarper ve ark. çalışmasında (4) port kateteri kullanan hastalarda tedavi yanıt süresinin ve ateş süresinin anlamlı olarak değişmediği bildirilmiştir, ancak bunun aksine bizim çalışmamız port kateteri olmayan hastalarda daha kısa sürede

antimikrobiyal tedaviye ateş yanıtı alındığını ve port kateteri kullanmayan hastalarda daha az oranda antimikrobiyal tedavi revizyonu yapıldığını göstermektedir.

Her iki gruptaki hastaların çoğunun ataklar esnasında nütropenik seyrettikleri tespit edilmiştir. Grup-1'deki hastaların enfeksiyon atağı boyunca geçirdikleri ortalama nütropeni süresi atak başına $6,37\pm 4,16$ gün, Grup-2'deki hastaların ise $6,29\pm 3,90$ gün olduğu saptanmıştır. Sarper ve ark. çalışmasında bildirdiğinin aksine (4) bizim çalışmamız port kateteri kullanımının ataklar esnasındaki nütropeni süresini anlamlı olarak uzatmadığı göstermektedir. Akut lösemi tanılı hastalarda hastanın kliniğine ve nütropenin derecesine göre destekleyici tedavi olarak G-CSF kullanımı gerekebilmektedir. G-CSF kullanımı süresi geçirilen atak esnasındaki nütropenin derinliği ve atağın şiddeti hakkında indirekt bilgi sağlayabilir. Çalışmamızda Grup-1'deki hastalarda ortalama G-CSF kullanım süresi atak başına $2,77\pm 4,07$ gün, Grup-2'deki hastalarda ise atak başına $0,86\pm 1,96$ gün olarak saptanmış olup port kateteri kullanmayan hastaların daha az süre ile G-CSF kullanımına ihtiyacı olduğu anlamlı bulunmuştur. Grup-1'de daha uzun süre G-CSF kullanılmış olmasının nütropeni sürelerinin benzer olmasına neden olduğunu düşünmekteyiz.

Lösemili hastalarda enfeksiyon sıklığı ile kateter takılma zamanlaması arasındaki ilişki tartışmalıdır. Abbas ve ark. ALL tanısı olan hastalar ile yaptıkları bir çalışmada port kateter takılma işleminin ertelenmesinin port kateter ilişkili kan dolaşımı ataklarının sıklığını değiştirmedeğini bildirmiştir (105). Munro ve ark. ise port kateterlerini indüksiyon tedavisinden sonra, işlem esnasında PLT sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'den yüksek ve ANC'nin $1000/\text{mm}^3$ 'den yüksek olduğu zamanda yerleştirilmesinin port kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyon atak sıklığını anlamlı derecede azalttığını bildirmiştir (49). Bizim çalışmamızda Grup-1'deki hastaların ortalama kateter takılma zamanı $21,71\pm 17,48$ gün (en erken 2. günde en geç 82. günde), hiç port kateter ilişkili enfeksiyon geçirmemiş 21 hastada ise kateter takılma zamanı $26,86\pm 27,15$ gün (en erken 4. günde en geç 120. günde) olup kateter enfeksiyonu geçirmek sıklığı arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Port kateteri takılması işlemi uygulanacak hastaların tamamında işlem öncesinde PLT sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'in üzerinde olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamız, Abbas ve ark.

çalışmasına benzer şekilde kateter takılma zamanlamasının ve kateter takılması esnasındaki ANC'nin PKİKDE atak sıklığıyla ilişkili olmadığını göstermektedir.

Miliaraki ve ark.'nın çalışmasında hematolojik malignensileri olan hastalarda uzun süreli kateterizasyon ile PKİKDE sıklığı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (103). Grup-1'deki 85 hasta en az 1 defa PKİKDE atağı geçirmiş olup ortalama portlu gün sayısı $584,24 \pm 361,16$ gün, enfeksiyon atağı geçirmemiş 21 portlu hastada ise ortalama $567,48 \pm 405,92$ gün olup aradaki fark anlamsızdı. Pektaş ve ark. çocukluk çağı kanserlerinin incelediği bir çalışmada akut lösemi hastalarında ortalama portlu gün sayısı $375,1 \pm 340,1$ gün (5), Sarper ve ark. çalışmasında ise ortalama portlu gün sayısı 185 gün olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastalar port kateterlerini daha uzun süre kullanmış olup 1000 gün başına düşen enfeksiyon atak sayıları bahsedilen her iki çalışma ile benzerdir. Bu nedenle bizim çalışmamız port kateteri kullanım süresinin kateter ilişkili enfeksiyon sıklığını arttırmadığını ve port kateterlerinin kullanımının enfeksiyon komplikasyonları açısından güvenli olduğu görüşünü desteklemektedir.

Grup-1'deki atakların 84'ünde Grup-2'deki atakların ise 23'ünde kan kültüründe etken izole edildi. Port kateteri kullanan hastalarda kan kültürlerinde üreme oranı anlamlı olarak daha fazlaydı. İzole edilen etkenlerin çoğunluğunu her iki grupta da stafilokoklar oluşturmaktaydı. Stafilokoklar cildin ana mikrobiyal florasını temsil eder ve tüm kateterler için ortak kontaminantlardır (106). Geçmişte yapılan birçok çalışmada KİKDE'lerden sorumlu patojenlerin koagülaz negatif stafilokoklar (KNS, örn. *S. epidermidis*, *S. hominis*) ve enterobakterler olduğunu göstermiştir (107–110). Walz ve ark. diğer çalışmalara ek olarak özellikle maligniteleri olan hastalarda *candida* türlerinin de KİKDE'lere neden olan sık etkenler olduğunu göstermişlerdir (111). Simon ve ark. çocukluk çağı kanser hastalarında 2016 yılında yapmış olduğu sürveyans çalışmasında ise KİKDE'lere en sık neden olan Gram negatif etkenlerin *E.coli* ve *P.aeruginosa* olduğunu bildirmiştir (112). Kliniğimizde, rehberlerde önerildiği gibi, kan dolaşımı enfeksiyonu kliniği olan her hastadan alınan kan kültürleri eğer hastanın port kateteri var ise kateter lümeninden ve eş zamanlı olarak periferik üst ekstremitte venlerinden, port kateteri yok ise periferik üst ekstremitte venlerinden alınmaktaydı. Bizim çalışmamızda da literatürdeki bilgiye benzer şekilde *S.*

epidermidis ve *S. hominis* enfeksiyon ataklarında en sık izole edilen etkenlerdi (Her iki grupta geçirilen toplam atakların %41'inde). Her iki grup karşılaştırıldığında port kateteri kullanan hastalarda *S. epidermidis* ve *S. hominis* anlamlı olarak daha fazla sayıda izole edilmişti. Grup-1'de 67 hastada Grup-2'de ise 84 hastada üreme olmamıştı. Bu hastalar klinik olarak kan dolaşımı enfeksiyonu bulguları göstermekte olup herhangi bir enfeksiyon odağı bulunamamıştı.

Grup-1'de bulunan ve kan kültürlerinde *C. albicans* üremesi olan 3 hastanın, *C. parapsilosis* üremesi olan 1 hastanın, MRSA üremesi olan 3 hastanın, *E. faecium* üremesi olan 1 hastanın ve farklı enfeksiyon ataklarında tekrar eden *S. epidermidis* üremesi olan 3 farklı hastanın ve *S. haemolyticus* üremesi olan 1 hastanın olmak üzere toplam 12 hastanın port kateterleri çıkartılıp uygun antimikrobiyal tedavi almıştı. Bu hastaların kateter çıkartıldıktan sonra gönderilen kateter ucu kültürlerinde ise aynı etkenlerin ürediği saptandı. 3 hastanın ise port kateter ucu kültüründe etken üretilmemişti ancak kateter çıkartılmasıyla klinik iyileşme elde edilmişti. Toplamda 15 (%17,5) hastanın kateteri enfeksiyon nedeniyle çıkartılmıştı. Diğer hastalar ise port kateteri çıkartılmadan tedavi almıştı. Pektaş ve ark. yaptığı çalışmada hastaların klinik bulgularının düzelmesi için, bizim çalışmamıza benzer oranda, enfeksiyon nedeniyle 48 port kateterli hastanın 9'unda (%18,7) port kateterinin çıkartılması gerektiği bildirilmiştir.

Başlangıçta seçilecek antimikrobiyal tedavi için, risk faktörlerinin, klinik tablonun şiddetinin ve spesifik intravasküler cihazla ilişkili olası patojenlerin değerlendirilmesi yapılmalıdır. İspanya Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği (SEIMC) ve CDC tarafından KİKDE şüphesi bulunan hastalarda antimikrobiyal tedaviye özellikle *S. aureus* ve KNS etkinliği olan bir antimikrobiyal tedavi (sıklıkla vankomisin veya teikoplanin) ile başlanması önerilmektedir (59,85). Uzun süreli hastane yatışı olan hastalara, nötrojenik hastalara ve hematojen malignitesi olan hastalara ise ampirik tedavi başlanacak ise SEIMC tarafından mutlaka Gram negatif etkinliği de olan bir antimikrobiyal tedavi ile başlanması önerilmektedir (85). Bizim çalışmamızda hastalara başlangıç tedavisinde monoterapi olarak sıklıkla gram negatif ve gram pozitif etkinliği olan karbapenem (meropenem) veya sefalosporin/sulbaktam (sefoperazon/sulbaktam) başlanmıştır

(Sırasıyla 132 atak ve 42 atak). Klinik enfeksiyon bulguları şiddetli seyreden 61 hastaya ise başlangıç tedavisi olarak karbapenem ve aminoglikozit kombinasyonu olan ikili kombine tedavi verilmiştir. Grup-1 ve Grup-2 verilen tedavi yönünden karşılaştırıldığında port kateteri mevcut olan hastalarda anlamlı olarak daha sıklıkla monoterapi olarak sefoperazon/sulbaktam seçildiği görülmüştür. Miliaraki ve ark. ampirik antimikrobiyal tedavi olarak PKİKDE kendi merkezlerinin protokolünü uygulamış ve piperasilin/tazobaktam başlamış gereklilik halinde amikasin ile kombine etmiştir (103). Bizim çalışmamızda kan kültüründe üreme olan hastalara antibiyogram sonucuna uygun şekilde antimikrobiyal tedavi revizyonu yapılmıştır. Kan kültüründe üreme olmayan hastalarda ise; klinik yanıt alınan hastalarda antimikrobiyal tedavi değiştirilmeden tamamlanmış olup, klinik yanıt alınmayanlarda ise etki spektrumu genişletilerek revizyon yapılmıştır. Her iki çalışma karşılaştırıldığında sık görülen etkenler göz önüne alınarak her kliniğin kendi antimikrobiyal tedavi yaklaşımını geliştirmesi gerekliliği görülmektedir.

Vücutta sistemik inflamasyonun göstergeleri; WBC, nötrofiller ile onların alt tipleri tarafından sağlanır (86). Vücuttaki inflamatuvar yanıt esnasında dolaşımda bulunan beyaz kürelerin miktarlarında oransal değişimler olur. Beyaz küre artımıyla beraber nötrofiller sayıca artar, lenfositler ise relatif olarak azalır. NLR, tam kan sayımındaki nötrofil sayıları ile lenfosit sayılarının oranlanmasıyla hesaplanan basit, maliyetsiz bir tekniktir. İnflamasyondaki bu değişiklikler NLR'nin inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesi için kullanımını gündeme getirmiştir. NLR inflamasyonda ve enfeksiyonda genellikle artan bir parametredir (113,114). Subklinik inflamasyon göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Port kateteri kullanan hastaların primer tanılarının Kİ ile ilişkili olması ve alınan kemoterapilerin Kİ baskılanmasına yol açması nedeniyle akut lösemi hastalarında sıklıkla nütropenik inflamasyonlar görülmektedir (115). Tedaviye yanıt değerlendirilirken hastaların klinik bulgularıyla beraber akut faz reaktanı olarak CRP değeri kullanılmaktadır. Grup-1 ve Grup-2'deki enfeksiyon ataklarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP değerleri beklendiği gibi anlamlı olarak düşük saptandı ve tedaviye yanıt ile ilişkili bir parametre olarak değerlendirildi. Grup-1'de tedavi sonrası NLR, tedavi öncesi NLR'ye göre anlamlı olarak düşük saptandı. Grup-1'de tedavi sonrası PLR, tedavi öncesi PLR'ye göre anlamlı olarak düşük saptandı. Grup-2'de ise tedavi öncesi NLR ile tedavi sonrası

NLR ve tedavi öncesi PLR ile tedavi sonrası PLR arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Grup-1'deki hastaların CRP değerleriyle NLR arasındaki ilişki incelendiğinde tedavi öncesi CRP değeri ile tedavi öncesi NLR arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Grup-2'de ise tedavi öncesi CRP ile tedavi öncesi NLR ve tedavi sonrası CRP ile tedavi sonrası NLR arasında negatif yönlü anlamlı bir korelasyon olduğu görüldü. Akut lösemi tanılı hastaların geçirdiği enfeksiyon ataklarının çoğunluğunun nötropenik olması nedeniyle beklenen bir durumdur. Yaptığımız literatür taramasında port kateter ilişkili enfeksiyonlar ve akut lösemi tanılı NBE atağı geçiren hastalar ile NLR arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir çalışmaya rastlamadık. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız bu ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Enfeksiyon atağının tedavisi öncesindeki NLR ve CRP ilişkisi hastalarda subklinik enfeksiyonu tanımlamada yol gösterici olabileceği düşünülse de tedavi sonrasındaki ilişkinin daha iyi açıklanabilmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Grup-1'deki hastalarda tedavi öncesi CRP ile diğer parametrelerin ilişkisi irdelendiğinde tedavi öncesindeki CRP yüksekliğiyle, enfeksiyon ataklarının ortalama antimikrobiyal tedavi süreleri, ortalama ateş yanıtı süresi ve atak esnasındaki nötropeni süreleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır. Grup-2'deki hastalarda ise CRP ile atak esnasındaki nötropeni süresi arasında pozitif yönlü anlamlı bir korelasyon bulunmakta, CRP ile hastaların tedavi yanıt süresi ortalama tedavi süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız port kateteri kullanan hastalarda CRP değerinin yüksekliğinin atağın şiddetiyle ilgili değerli bilgiler sağlayabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇ

1- Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında tanı yaşı açısından anlamlı fark bulunmaktaydı. Daha küçük yaş grubundaki hastalar daha sık port kateteri kullanmaktaydı. Cinsiyetler arasında her iki grupta anlamlı bir farklılık saptanmadı.

2- Enfeksiyon ataklarının risk gruplarına göre dağılımına bakıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı, ancak ALL-HRG olan hastaların sayısı diğer risk gruplarıyla kıyaslanınca daha azdı.

3- Port kateteri kullanan hastalarda 1000 gün başına düşen enfeksiyon atak sayısı 2,45 atak olup, bu değer Türkiye’de yapılan çalışmalar ile benzer oranda, yurt dışı çalışmalarına göre daha yüksek orandaydı.

4- Port kateteri kullanan hastalarda geçirilen ateşli epizotların sayısında anlamlı bir artış olmamakla beraber, port kateteri kullanan hastalarda bakteriyemi sıklığı anlamlı olarak artmaktadır. Port kateteri kullanan hastaların kan kültürlerinde mikroorganizmalar port kateteri kullanmayanlara göre daha sık izole edilmektedir. Her iki grupta da en sık izole edilen etkenler koagülaz negatif stafilokoklardır (*S. epidermidis* ve *S. hominis*).

5- Port kateteri kullanan ve kullanmayan hastaların geçirdiği enfeksiyon atakları karşılaştırıldığından atakların tedavi süreleri benzerdir. Literatürde bildirilenin aksine bizim çalışmamızda port kateteri kullanan hastalar başlanan amipirik tedaviye daha geç sürede yanıt vermişlerdir ve port kateteri bulunan hastalarda daha sık antimikrobiyal tedavi revizyonu gerekmektedir.

6- Ataklar esnasındaki nütropeni süreleri her iki grupta kıyaslandığında, daha önce yapılan çalışmalarda belirtilenin aksine bizim çalışmamızda, port kateteri kullanan ve kullanmayan hastaların nütropeni süreleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı. Bu durumun Grup-1’deki hastalarda daha uzun süreli G-CSF kullanımıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

7- İzole edilen etkenler ve verilen ampirik antimikrobiyal tedavilerin spektrumu düşünüldüğünde kliniğimizde, *S. aureus* ve KNS’lere olan etkinliği göz

önüne alındığından port kateteri kullanan hastalarda daha sıklıkla sefoperazon/sulbaktam tedavisi başlanmıştır. Port kateteri kullanmayan hastalarda ise karbapenemler daha sıklıkla kullanılmıştır. Her iki grupta da kan kültürü antibiyogram sonuçlarına göre uygun antimikrobiyal tedavi revizyonu yapılmıştır.

8- Port kateteri kullanan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası NLR ve PLR değerleri anlamlı olarak düşmekte olup alternatif bir inflamasyon göstergesi olarak saptansa da port kateteri kullanmayan hastalarda ise tedavi öncesi ve sonrası NLR ve PLR arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Akut lösemi tablosunun ve uygulanan kemoterapilerin KI'ni baskılaması nedeniyle NLR ve PLR parametrelerinin akut lösemili hastalarda kullanılabileceği tartışmalıdır ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar ışığında çocukluk çağı akut lösemi hastalarında port kullanımının en önemli komplikasyonu olan kan dolaşımı enfeksiyonlarının çoğu zaman kateter yerindeyken, rehberler aracılığıyla uygun antimikrobiyal tedavi verildiğinde, etkili bir şekilde tedavi edilebildiğini düşünmekteyiz. Port kateteri kullanımının süresinin kan dolaşımı enfeksiyon sıklığını arttırmadığı ve hastalar için uygun bakım şartları sağlanması halinde akut lösemi hastalığının tedavisi boyunca port kateterlerinin güvenli bir şekilde kullanılabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca port kateteri kullanan hastalarda geçirilen enfeksiyon atağı esnasında CRP değerinin geçirilen enfeksiyon atağının süresi ve şiddeti hakkında bilgi sağlayacağından çalışılmasının önem arz ettiğini düşünmekteyiz. NLR ve PLR gibi parametrelerin port kateter ilişkili enfeksiyonu olan hastalarda ne tür klinik bilgileri sağlayabileceğini araştırarak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz

7. KAYNAKLAR

1. Kutluk T. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi ve Türkiye'deki Durum. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2009;5(4):1–8.
2. Spector L, Ross J. Epidemiology and etiology: in Pui CH ed. *Childhood Leukemias* 2nd ed. Cambridge. Cambridge University Press. 2006;48–66.
3. Seiter K. Acute Lymphoblastic Leukemia. 2019 Jun 20; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/207631>
4. Sarper N, Zengin E, Çorapçıoğlu F, Tugay M. Totally implantable central venous access devices in children with hemato-oncologic malignancies: Evaluation of Complications and Comparison of Incidence of Febrile Episodes with Similar Patients Without Central Venous Access Devices. *Pediatric Hematology and Oncology.* 2006 Jan;23(6):459–70.
5. Pektaş A, Kara A. Cohort Study: Central Venous Catheter-Related Complications in Children with Hematologic Diseases at a Single Center. *Tjh.* 2015 Jun 5;32(2):144–51.
6. Yümlü K. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2015 May 8;16(1):83–90.
7. Carrol WL, Bhatla T, Lanzkowsky P. Leukemias. In: Lanzkowsky P. (Eds.). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* 6 th ed. New York: Churchill Livingstone. 6th ed. Lanzkowsky P, Lipton JM, Jonathan DF, editors. London: Elsevier; 2016. 367–390 p.
8. Surveillance, Epidemiology and End Results program. National Institutes of Health [Internet]. 2019 Jun; Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>.
9. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(8):471–84.
10. Rosenberg AS, Brunson A, Paulus JK, Tuscano J, Wun T, Keegan THM, et al. Secondary acute lymphoblastic leukemia is a distinct clinical entity with prognostic significance. *Blood Cancer J.* 2017 08;7(9):e605.
11. Tubergen DG, Bleyer A. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 21st ed. Kliegman R, Geme JSt, editors. Vol. 2. Elsevier; 2019. 2649–2656 p.
12. Yilmaz AF, Saydam G, Sahin F, Baran Y. Granulocytic sarcoma: a systematic review. *Am J Blood Res.* 2013 Dec 18;3(4):265–70.
13. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2015 Oct 15;373(16):1541–52.

14. Celkan T, Kutluk T. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. Klinik Gelişim. 2007;5–26.
15. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391–405.
16. Seiter K. Acute Myeloid Leukemia. 2019 Jun 25; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/197802>
17. Yıldız İ. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2009;5(4):9–16.
18. Campbell DM. ALL IC-BFM 2009 – TRIAL STEERING COMMITTEE. 2009;178.
19. Guideline For Acute Myeloid Leukaemia In Children And Young Adults. Children's. 2016 Feb;33.
20. Silverman B. Acute lymphoblastic leukemia. In: Orkin S, Fisher D, Look T, Lux S, Gingsburg D, editors. Oncology of infancy and childhood. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 297–317.
21. Soycan Y. Akut lenfoblastik lösemi: tanı, klinik. In: Aydoğan G, İrken G, Öztürk G, Yeşilipek M, Çetin M, Anak S, editors. Pediatrik Hematoloji. 1st ed. İstanbul; 2011. p. 595–640.
22. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. Indian J Pediatr. 2015 Sep;82(9):817–24.
23. Pui C-H, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):1030–43.
24. Friehling E, Tubergen DG. Acute Myelogenous Leukemia. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 21st ed. Elsevier; 2019. p. 2649–56.
25. Gutierrez A, Silverman LB. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Orkin SH, Fisher DE, Look T, editors. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015.
26. Cheung E, Baerlocher MO, Asch M, Myers A. Venous access: a practical review for 2009. Can Fam Physician. 2009 May;55(5):494–6.
27. Crnich CJ, Maki DG. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. II. Long-term devices. Clin Infect Dis. 2002 May 15;34(10):1362–8.
28. Wu O, Boyd K, Paul J, McCartney E, Ritchie M, Mellon D, et al. Hickman catheter and implantable port devices for the delivery of chemotherapy: a phase II

- randomised controlled trial and economic evaluation. *Br J Cancer*. 2016 Apr;114(9):979–85.
29. Bollard C, Teague L, Berry E, Ockelford P. The use of central venous catheters (portacaths) in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2000;(6):66–70.
 30. Wildhaber B, Kistler W, Caflisch U. Experience with the Port-A-Cath system in children. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000;(130):732–8.
 31. O’Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2011 May;52(9):e162-193.
 32. Bergmann K, Hasle H, Asdahl P, Handrup MM, Wehner PS, Rosthøj S, et al. Central Venous Catheters and Bloodstream Infection During Induction Therapy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2016 Apr;38(3):e82–7.
 33. Cecinati V, Brescia L, Tagliaferri L, Giordano P, Esposito S. Catheter-related infections in pediatric patients with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Nov;31(11):2869–77.
 34. Niederhuber JE, Ensminger W, Gyves JW, Liepman M, Doan K, Cozzi E. Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment. *Surgery*. 1982 Oct;92(4):706–12.
 35. Bothe A, Piccione W, Ambrosino JJ, Benotti PN, Lokich JJ. Implantable central venous access system. *Am J Surg*. 1984 Apr;147(4):565–9.
 36. Di Carlo I, Biffi R, editors. *Totally implantable venous access devices: management in mid- and long-term clinical setting*. Milan: Springer; 2012. 286 p.
 37. 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 Sep;81(9):1159–71.
 38. Vescia S, Baumgärtner AK, Jacobs VR, Kiechle-Bahat M, Rody A, Loibl S, et al. Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. *Ann Oncol*. 2008 Jan;19(1):9–15.
 39. Kurul S, Saip P, Aydin T. Totally implantable venous-access ports: local problems and extravasation injury. *Lancet Oncol*. 2002 Nov;3(11):684–92.
 40. Sonobe M, Chen F, Fujinaga T, Sato K, Shoji T, Sakai H, et al. Use of totally implantable central venous access port via the basilic vein in patients with thoracic malignancies. *Int J Clin Oncol*. 2009 Jun;14(3):208–12.
 41. Kreis H, Loehberg CR, Lux MP, Ackermann S, Lang W, Beckmann MW, et al. Patients’ attitudes to totally implantable venous access port systems for gynecological or breast malignancies. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Feb;33(1):39–43.

42. Williard W, Coit D, Lucas A, Groeger JS. Long-term vascular access via the inferior vena cava. *J Surg Oncol*. 1991 Mar;46(3):162–6.
43. Boddie AW. Translumbar catheterization of the inferior vena cava for long term angioaccess. *Surg Gynecol Obstet*. 1989 Jan;168(1):54–6.
44. JONCZYK M, GEBAUER B, ROTZINGER R, SCHNAPAUFF D, HAMM B, COLLETTINI F. Totally Implantable Central Venous Port Catheters: Radiation Exposure as a Function of Puncture Site and Operator Experience. *In Vivo*. 2018 Jan 15;32(1):179–84.
45. Maher JW. A technique for the positioning of permanent central venous catheters in patients with thrombosis of the superior vena cava. *Surg Gynecol Obstet*. 1983 May;156(5):659–60.
46. Malt RA, Kempster M. Direct azygos vein and superior vena cava cannulation for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1983 Dec;7(6):580–1.
47. Morris SL, Jaques PF, Mauro MA. Radiology-assisted placement of implantable subcutaneous infusion ports for long-term venous access. *Radiology*. 1992 Jul;184(1):149–51.
48. Lorch H, Zwaan M, Kagel C, Weiss HD. Central venous access ports placed by interventional radiologists: experience with 125 consecutive patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2001 Jun;24(3):180–4.
49. Munro FD, Gillett PM, Wratten JC, Shaw MP, Thomas A, MacKinlay GA, et al. Totally implantable central venous access devices for paediatric oncology patients. *Med Pediatr Oncol*. 1999 Oct;33(4):377–81.
50. Di Carlo I, Pulvirenti E, Mannino M, Toro A. Increased use of percutaneous technique for totally implantable venous access devices. Is it real progress? A 27-year comprehensive review on early complications. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1649–56.
51. Blackburn PL, J. H. van Boxtel T. Nursing of Vascular Access: Highlights of Hot Issues. In: *Totally Implantable Venous Access Devices Management in Mid- and Long-term Clinical Setting*. Springer Milan: Springer;
52. Gorski L, Hadaway L, editors. Section Three: Infection Prevention and Control. *Journal of Infusion Nursing*. 2016;(39):38–43.
53. Gorski L, Hadaway L, editors. Site Care and Maintenance. *Journal of Infusion Nursing*. 2016;(39):38–43.
54. Di Carlo I, Toro A, Pulvirenti E, Palermo F, Scibilia G, Cordio S. Could antibiotic prophylaxis be not necessary to implant totally implantable venous access devices? Randomized prospective study. *Surg Oncol*. 2011 Mar;20(1):20–5.

55. Biffi R, de Braud F, Orsi F, Pozzi S, Mauri S, Goldhirsch A, et al. Totally implantable central venous access ports for long-term chemotherapy. A prospective study analyzing complications and costs of 333 devices with a minimum follow-up of 180 days. *Ann Oncol*. 1998 Jul;9(7):767–73.
56. Silver DF, Hempling RE, Recio FO, Piver MS, Eltabbakh GH. Complications related to indwelling caval catheters on a gynecologic oncology service. *Gynecol Oncol*. 1998 Sep;70(3):329–33.
57. Marschall J, Mermel LA, Fakih M, Hadaway L, Kallen A, O’Grady NP, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Jul;35(7):753–71.
58. Fagan RP, Edwards JR, Park BJ, Fridkin SK, Magill SS. Incidence trends in pathogen-specific central line-associated bloodstream infections in US intensive care units, 1990-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Sep;34(9):893–9.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: central line-associated blood stream infections--United States, 2001, 2008, and 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 Mar 4;60(8):243–8.
60. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control*. 2012 Jun;40(5):396–407.
61. Laurenzi L, Natoli S, Benedetti C, Marcelli ME, Tirelli W, DiEmidio L, et al. Cutaneous bacterial colonization, modalities of chemotherapeutic infusion, and catheter-related bloodstream infection in totally implanted venous access devices. *Support Care Cancer*. 2004 Nov;12(11):805–9.
62. Domingo P, Fontanet A. Management of complications associated with totally implantable ports in patients with AIDS. *AIDS Patient Care STDS*. 2001 Jan;15(1):7–13.
63. Tenney JH, Moody MR, Newman KA, Schimpff SC, Wade JC, Costerton JW, et al. Adherent microorganisms on luminal surfaces of long-term intravenous catheters. Importance of *Staphylococcus epidermidis* in patients with cancer. *Arch Intern Med*. 1986 Oct;146(10):1949–54.
64. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(11):1288–301.
65. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare

Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Nov;29(11):996–1011.

66. Ong DSY, Bonten MJM, Safdari K, Spitoni C, Frencken JF, Witteveen E, et al. Epidemiology, Management, and Risk-Adjusted Mortality of ICU-Acquired Enterococcal Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2015 Nov 1;61(9):1413–20.
67. Gaynes R, Jacob JT. Intravascular catheter-related infection: Epidemiology, pathogenesis, and microbiology. :19.
68. Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, Golsorkhi M, Tingle A, Bak A, et al. epic3: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect.* 2014 Jan;86 Suppl 1:S1-70.
69. Miller DL, O’Grady NP. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections: Recommendations Relevant to Interventional Radiology for Venous Catheter Placement and Maintenance. *J Vasc Interv Radiol.* 2012 Aug;23(8):997–1007.
70. Trautner BW, Darouiche RO. Catheter-associated infections: pathogenesis affects prevention. *Arch Intern Med.* 2004 Apr 26;164(8):842–50.
71. Raad I, Costerton W, Sabharwal U, Sacilowski M, Anaissie E, Bodey GP. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis.* 1993 Aug;168(2):400–7.
72. Mayo DJ, Pearson DC. Chemotherapy extravasation: a consequence of fibrin sheath formation around venous access devices. *Oncol Nurs Forum.* 1995 May;22(4):675–80.
73. Suojanen JN, Brophy DP, Nasser I. Thrombus on indwelling central venous catheters: the histopathology of “Fibrin sheaths.” *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2000 Jun;23(3):194–7.
74. Habash M, Reid G. Microbial biofilms: their development and significance for medical device-related infections. *J Clin Pharmacol.* 1999 Sep;39(9):887–98.
75. Pinelli F, Cecero E, Degl’Innocenti D, Selmi V, Giua R, Villa G, et al. Infection of totally implantable venous access devices: A review of the literature. *J Vasc Access.* 2018 May;19(3):230–42.
76. Watnick P, Kolter R. Biofilm, City of Microbes. *Journal of Bacteriology.* 2000 May 15;182(10):2675–9.
77. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med.* 1977 Jun 9;296(23):1305–9.

78. Johnson GM, Lee DA, Regelman WE, Gray ED, Peters G, Quie PG. Interference with granulocyte function by *Staphylococcus epidermidis* slime. *Infect Immun.* 1986 Oct;54(1):13–20.
79. Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH. Adherence of slime-producing strains of *Staphylococcus epidermidis* to smooth surfaces. *Infect Immun.* 1982 Jul;37(1):318–26.
80. Farber BF, Kaplan MH, Clogston AG. *Staphylococcus epidermidis* extracted slime inhibits the antimicrobial action of glycopeptide antibiotics. *J Infect Dis.* 1990 Jan;161(1):37–40.
81. Lorente L, Villegas J, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Catheter-related infection in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2004 Aug;30(8):1681–4.
82. Cherifi S, Jacobs F, Strale H, Struelens M, Byl B. Outcome of totally implantable venous access device-related bacteraemia without device removal. *Clin Microbiol Infect.* 2007 Jun;13(6):592–8.
83. Toro A, Biffi R, Di Carlo I. Catheter-related Bloodstream Infection. In: *Totally Implantable Venous Access Devices Management in Mid- and Long-term Clinical Setting.* Milan: Springer; 2012. p. 167–70.
84. Naber CK. *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Epidemiology, Pathophysiology, and Management Strategies. *Clin Infect Dis.* 2009 May 15;48(Supplement_4):S231–7.
85. Chaves F, Garnacho-Montero J, del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Medicina Intensiva.* 2018 Jan;42(1):5–36.
86. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5–14.
87. Şenyurt O, Kaygusuz K, Avcı O, İsbir AC, Özdemir Kol İ, Gürsoy S. The relation of hemogram parameters with mortality in intensive care patients. *GKDA Derg.* 2018;24(4):165–71.
88. Aydın I, Agilli M, Aydın F, Kurt Y, Cayci T, Trker T, et al. The reference ranges of neutrophil-lymphocyte ratio in different age groups. *Gulhane Med J.* 2015;57(4):414.
89. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2005 Sep 1;91(3):181–4.

90. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Oct;88(1):218–30.
91. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Jun;106(6):dju124.
92. Artoni A, Abbattista M, Bucciarelli P, Gianniello F, Scalabrino E, Pappalardo E, et al. Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Risk Factors for Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Jul;24(5):808–14.
93. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med*. 2019 Jul;39(4):345–57.
94. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int*. 2013 Jul;17(3):391–6.
95. Raunkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2012 Oct;23(4):265–73.
96. Ma J, Ke L, Liu Q. The pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio predicts clinical outcomes in patients with cervical cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct 26;97(43).
97. Lian L, Xia Y-Y, Zhou C, Shen X-M, Li X-L, Han S-G, et al. Application of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in early diagnosis and prognostic prediction in patients with resectable gastric cancer. *Cancer Biomark*. 2015;15(6):899–907.
98. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2012 Oct;34(3):326–34.
99. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36(4):217–21.
100. Coco I, Casale F, Indolfi P. Infections from CVC in the pediatric neoplastic patient. Single institution experience. *Minerva Pediatr*. 2012 Aug;64(4):385–94.
101. Ares G, Hunter CJ. Central venous access in children: indications, devices, and risks. *Current Opinion in Pediatrics*. 2017 Jun;29(3):340–6.

102. Henderson D. Infections due to percutaneous intravascular devices. In: Mandell G, Bennet J, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. Philadelphia; 2000.
103. Miliaraki M, Katzilakis N, Chranioti I, Stratigaki M, Koutsaki M, Psarrou M, et al. Central line-associated bloodstream infection in childhood malignancy: Single-center experience. *Pediatrics International*. 2017 Jul;59(7):769–75.
104. Viana Taveira MR, Lima LS, de Araújo CC, de Mello MJG. Risk factors for central line-associated bloodstream infection in pediatric oncology patients with a totally implantable venous access port: A cohort study: Viana Taveira et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Feb;64(2):336–42.
105. Abbas AAH, Fryer CJH, Paltiel C, Chedid F, Felimban SK, Yousef AA, et al. Factors influencing central line infections in children with acute lymphoblastic leukemia: Results of a single institutional study. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Apr;42(4):325–31.
106. Katsibardi K, Papadakis V, Charisiadou A, Pangalis A, Polychronopoulou S. Blood stream infections through the entire course of acute lymphoblastic leukemia treatment. *Neoplasma*. 2011;58(4):326–30.
107. Tsai H-C, Huang L-M, Chang L-Y, Lee P-I, Chen J-M, Shao P-L, et al. Central venous catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients and effectiveness of antimicrobial lock therapy. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015 Dec;48(6):639–46.
108. Adler A, Yaniv I, Solter E, Freud E, Samra Z, Stein J, et al. Catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients: factors associated with catheter removal and recurrence. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Jan;28(1):23–8.
109. Walz JM, Memtsoudis SG, Heard SO. Prevention of central venous catheter bloodstream infections. *J Intensive Care Med*. 2010 Jun;25(3):131–8.
110. Celebi S, Sezgin ME, Cakır D, Baytan B, Demirkaya M, Sevinir B, et al. Catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Apr;30(3):187–94.
111. Oda K, Matsuo Y, Nagai K, Tsumura N, Sakata Y, Kato H. Sepsis in children. *Pediatr Int*. 2000 Oct;42(5):528–33.
112. Simon A, Furtwängler R, Graf N, Laws HJ, Voigt S, Piening B, et al. Surveillance of bloodstream infections in pediatric cancer centers – what have we learned and how do we move on? *GMS Hyg Infect Control*. 2016 May 12;11.
113. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012 Jan 26;5:2.

114. Gao Y, Wang W-J, Zhi Q, Shen M, Jiang M, Bian X, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is a more sensitive systemic inflammatory response biomarker than platelet/lymphocyte ratio in the prognosis evaluation of unresectable pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2017 Sep 27;8(51):88835–44.
115. Vioral AN, Wentley D. Managing oncology neutropenia and sepsis in the intensive care unit. *Crit Care Nurs Q*. 2015 Jun;38(2):165–74.

