

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OTOLOG KÖK HÜCRE NAKİL ALICILARINDA  
MERKEZİ VENÖZ KATATER İLİŞKİLİ TROMBOTİK  
KOMPLİKASYON GELİŞME SIKLIĞI VE RİSK  
FAKTÖRLERİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Bahar UNCU ULU**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Şahika Zeynep AKI**

**ANKARA  
EKİM 2014**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ TUTANAĞI**

Adı Soyadı	Bahar Uncu Ulu
Baba Adı	Ahmet Neşet
Doğum yeri/ Tarihi	Ankara /23.01.1985
Diploma tarihi/Diploma No	30.06.2009 /2009-09-0213
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Ana Bilim Dalı/ Bilim Dalı	İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
İhtisas Süresi	4 YIL, 3 AY
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

**UZMANLIK TEZİNİN ADI:** Otolog Kök Hücre Nakli Alıcılarında Merkezi Venöz Katater İlişkili Tromboz Gelişme Sıklığı ve Risk Faktörleri

**TEZ SAVUNMA TARİHİ:** 26.09.2014

**JÜRİ KARARI:** İç Hastalıkları Ana Bilim Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**JÜRİ ÜYELERİ**

**TEZ DANIŞMANI**

Doç. Dr. Şahika Zeynep AKI  
Gazi Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

**ÜYE**

Prof. Dr. Meltem AYLI  
Ufuk Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

**ÜYE**

Prof. Dr. Gülsan TÜRKÖZ SUCAK  
Gazi Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Musa BALI olmak üzere tüm öğretim üyesi hocalarıma,

Tez çalışmalarım süresince kıymetli rehberlik, emek ve anlayışından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Şahika Zeynep Akı'ya, desteklerinden dolayı Hematoloji Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayhan Gülsan Sucak'a, yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Doç. Dr. Zeynep Arzu Yeğin'e, çalışma sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesinde yardımlarından dolayı Doç. Dr. Elif SUYANI'ye,

Tezimin verilerinin toplanmasında büyük yardımları olan kök hücre nakil birimi doktorları, hemşireleri, personeli, Aferez Bölümü çalışanları, Erişkin Hematoloji Laboratuvarı çalışanları ve bölüm sekreterimiz Uğur Güneş'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan her zaman arkamda olan, beni bu günlere getiren sevgili aileme, bana her konuda desteğini gösteren sevgili eşim Levent ULU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bahar UNCU ULU

Ankara, Ekim 2014

# İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar .....	vi
Tablolar .....	viii
Şekiller .....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	II
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1 Venöz Tromboemboli .....	4
2.2 Venöz Tromboemboli Patofizyolojisi .....	6
2.2.1 Venöz Staz .....	6
2.2.2 Endotel doku hasarı .....	7
2.2.3 Hiperkoagülasyona Eğilim .....	7
2.3 Venöz Tromboembolizm ve Kanser .....	8
2.3.1 Kanser ilişkili VTE Patofizyolojisi .....	9
2.4 Merkezi Venöz Kataterler .....	11
2.4.1 Merkezi Venöz Katater İlişkili Komplikasyonlar .....	12
2.5 Merkezi Venöz Katater İlişkili Tromboz .....	14
2.5.1 Merkezi Venöz Katater İlişkili Tromboz Epidemiyolojisi .....	16
2.5.2 Merkezi Venöz Katater İlişkili Tromboz Risk Faktörleri .....	17
2.5.3 Merkezi Venöz Katater İlişkili Trombozun Klinik Seyri ve Tanısı .....	22
2.5.4 Merkezi Venöz Katater İlişkili Trombozun Komplikasyonları .....	25
2.6 Merkezi Venöz Katater İlişkili Enfeksiyon .....	25
2.6.1 Katater İlişkili Enfeksiyon Tanımları .....	25
2.6.2 Katater ilişkili Enfeksiyon Epidemiyolojisi .....	27

2.6.3 Katater İlişkili Enfeksiyon Patogenezi ve Mikrobiyolojisi.....	28
2.7 Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Katater İlişkili Tromboz .....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1 Hasta Özellikleri .....	34
3.2 Merkezi Venöz Katater Özellikleri ve Yerleştirilmesi .....	35
3.3 Hastaların Takibi ve Çalışmanın Yöntemi.....	35
3.4 İstatistiksel Değerlendirme .....	38
4. BULGULAR.....	39
4.1 Hasta Özellikleri .....	39
4.2 Merkezi Katater İlişkili Tromboz Özellikleri .....	41
4.3 Katater İlişkili Tromboz Risk Faktörleri.....	42
5.TARTIŞMA .....	46
6. SONUÇLAR.....	52
7. KAYNAKLAR .....	53
8. ÖZET .....	66
9. İNGİLİZCE ÖZET .....	68
10.ÖZGEÇMİŞ .....	70

## **KISALTMALAR**

OKHN	Otolog Kök Hücre Nakli
MVK	Merkezi Venöz Katater
VTE	Venöz Tromboemboli
KNS	Koagülaz negatif Stafilokok
DVT	Derin ven trombozu
PE	Pulmoner emboli
DF	Doku faktörü
vWF	Von Willebrand faktör
MM	Multipl myelom
NHL	Non Hodgkin lenfoma
HL	Hodgkin lenfoma
TNF	Tümör nekrozis faktör
IL-1	Interlökin 1
IL-6	Interlökin 6
VEBF	Anjiogenezis sağlayan vasküler endotelyal büyüme faktörü
Tpa	Doku plazminojen aktivatörü
Usg	Ultrasonografi
AKHN	Allojenik Kök Hücre Nakli
kob	Koloni oluşturan birim

KİKDE	Katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu
HKHN	Hematopoetik kök hücre nakli
KHN	Kök Hücre Nakli
GVHH	Graft versus host hastalığı
Ark	Arkadaşları
A.B.D	Ana Bilim Dalı
Fr	French
G-CSF	Granülosit koloni uyarıcı faktör
Cy	Siklofosamid
VKI	Vücut kitle indeksi

## **TABLolar**

Tablo 1	Venöz Tromboemboli risk faktörleri
Tablo 2	Merkezi Venöz Katater İlişkili Komplikasyonlar
Tablo 3	Hastaların genel özellikleri
Tablo 4	Katater ilişkili tromboz özellikleri
Tablo 5	Katater ilişkili tromboz risk faktörleri
Tablo 6	Katater ilişkili tromboz risk faktörlerinin çok değişkenli analizi

## ŞEKİLLER

- Şekil 1 Virchow Üçlüsü
- Şekil 2 Tümör hücresi ve trombin oluşma mekanizmaları
- Şekil 3 Katater ilişkili tromboz çeşitleri
- Şekil 4 Katater tıkanıklığı ve trombozu

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi içeren hazırlama rejimi ardından otolog kök hücre nakli (OKHN) uygulanması lenfoma ve multipl myeloma gibi hematolojik malign hastalıkların tedavisinde standart tedavinin bir parçası olarak yer almaktadır (1, 2).

Hematopoetik kök hücrelerin çevre kanından toplanması, nakil öncesi yüksek doz kemoterapiyi içeren hazırlama rejiminin uygulanması, nakil sürecinde kan ürünleri ve beslenme sıvılarının uygulanması, kök hücre infüzyonu ve tetkikler için kan örneklerinin alınması aşamalarında merkezi venöz kataterler (MVK) güvenli damar yolu ulaşımını sağlamaları nedeniyle tercih edilmektedir. Merkezi venöz kataterler geçici tünelsiz kataterler, yarı kalıcı tünelli kataterler, port kataterleri ve çevre damarlara yerleştirilen merkezi venöz kataterler olmak üzere dört grupta sınıflandırılabilir (3-5).

Merkezi venöz kataterler sağladıkları kolaylıklara rağmen bir takım komplikasyonları beraberinde getirmektedir. Kataterin takılması sırasında pnömotoraks, hava embolisi, hematoraks gibi komplikasyonlar izlenebilirken; uzun dönem takipte enfeksiyon ve/veya tromboz ilişkili sorunlar görülebilmektedir (3). Merkezi venöz katater ilişkili trombotik komplikasyonlar artmış enfeksiyon riskinden pulmoner emboliye kadar geniş spektrumda morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında MVK ilişkili tromboz gelişme sıklığı % 3.7–13 oranında bildirilmektedir (2, 6-11)

Merkezi venöz katater ilişkili tromboz gelişiminde pek çok etken rol oynamaktadır. Kataterin takılması sırasında gelişen damar hasarı, venöz akımda duraksama, kataterin yapıldığı malzeme, kataterin çapı, katater ucunun yerleşimi, kataterin takıldığı damar, katater ilişkili enfeksiyon varlığı, daha önce katater takılmış olması, kanser ve kemoterapi ilişkili koagülasyon sisteminin uyarılması, geçirilmiş venöz tromboemboli (VTE) öyküsünün olması ve kalıtsal trombofilik anormalliklerin varlığı katater ilişkili tromboz gelişiminde rol oynamaktadır (3).

Merkezi venöz katater ilişkili tromboz gelişiminin en yaygın sonuçlarından birisi artmış enfeksiyon riskidir (5). Merkezi venöz katater ilişkili enfeksiyonlar çoğunlukla cilt veya bağırsak florasından kaynaklanan koagülaz negatif stafilokok (KNS) ile meydana gelmektedir (7). Katater etrafındaki trombus mikrobiyal kolonizasyon ve bakteriyemi riskini arttırmaktadır. Katater yüzeyinin fibrin ve fibronektinden zengin olması, Stafilokok aureus ve Stafilokok epidermidis gibi bakterilerin; Candida albicans gibi mantarların katater yüzeyine tutunmasını kolaylaştırmaktadır (3, 12). Bu mikroorganizmalar koagülaz enzimi üreterek trombojenik süreci ilerletmektedir (3, 12).

Hematopoetik kök hücre nakil alıcılarında MVK ilişkili tromboz gelişiminde edinsel ve kalıtsal risk faktörleri rol oynamaktadır (12, 13). Hematopoetik kök hücre nakil alıcılarında MVK ilişkili tromboz gelişimi sıklığının saptanması, risk faktörlerinin belirlenmesi tromboz gelişimini önleyici tedavi yaklaşımlarından fayda görecektir hasta gruplarının tanımlanmasında yol gösterici olacaktır.

Bu tez çalışmasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde yüksek doz kemoterapi ardından OKHN uygulanmış hastaların tıbbi dosya kayıtları geriye dönük olarak incelenerek çevre kanından kök hücre toplanması aşamasında ve nakil sürecinde kullanılan MVK ilişkili trombotik komplikasyonların gelişme sıklığı ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Venöz Tromboemboli**

Tromboz ; dolaşım sisteminde kan akışının azalmasına ya da duraklamasına neden olan kan pıhtısı formunu tanımlamaktadır (14). Venöz tromboemboli (VTE) derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) gibi venöz sistemde meydana gelen tromboembolik olaylardan oluşmaktadır. Venöz tromboemboli sıklıkla alt ekstremite venlerinde, daha nadir olarak üst ekstremite, pelvis ve diğer venlerde görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde VTE yıllık sıklığı, genel toplumda her 1000 kişide 1-2 olarak bildirilmektedir (15-20). Venöz tromboembolizm görülme sıklığı yaşla beraber artmakta olup, 85 yaş üzerinde görülme sıklığı %1'e ulaşmaktadır. Kadın/erkek cinsiyet arasında görülme risk oranı 1.2 olarak saptanırken, genç yaşlarda kadınların, ileri yaşlarda ise erkeklerin daha yüksek risk altında olduğu görülmektedir (15, 17, 19, 20)

Venöz tromboemboli gelişiminde kalıtsal ve edinsel bir çok risk faktörü rol oynamaktadır (Tablo 1).

**Tablo 2. Venöz tromboemboli risk faktörleri**

<b>KALITSAL RİSK FAKTÖRLERİ</b>
Faktör V Leiden mutasyonu
Protrombin gen mutasyonu
Protein C eksikliği
Protein S eksikliği
Antitrombin eksikliği
<b>EDİNSEL RİSK FAKTÖRLERİ</b>
Immobilizasyon, paralizi
Son 3 ay içinde geçirilmiş cerrahi (özellikle abdominal , pelvik ya da ortopedik cerrahi )
Merkezi venöz katater varlığı
Malignite
Obezite
Sigara
Hipertansiyon
Gebelik
Geçirilmiş VTE öyküsü
Oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavileri
Antifosfolipid antikor sendromu
Myeloproliferatif hastalıklar (polisitemia vera , esansiyel trombositoz )
Nefrotik sendrom
Inflamatuvar barsak hastalıkları
Konjestif kalp yetmezliği (KKY)

## 2.2 Venöz Tromboemboli Patofizyolojisi

Venöz tromboemboli'yi klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularıyla, hızlı değişen dinamik bir süreç olarak ele almak gerekmektedir (21).

1855 yılında Rudolf Virchow venöz tromboz gelişimine neden olan üç mekanizma tanımlamıştır. Günümüzde halen geçerliliği olan ve Virchow üçlüsü (triadı) olarak adlandırılan bu üç mekanizma;

- 1- Kan akışında duraksama (venöz staz)
- 2- Endotel doku hasarı
- 3- Hiperkoagulasyona eğilim olarak tanımlanmıştır (21, 22)

Şekil 1' de Virchow üçlüsü gösterilmektedir.

### 2.2.1 Venöz Staz

Bacak derin venlerinde kanın yer çekimi etkisiyle geriye dönüşünü engellemek amacıyla venöz kapakçıklar bulunmaktadır. Kan akışının yavaşladığı ve düşük oksijen basıncının olduğu bu kapakçıklarda ve venöz damar ayrım noktalarında venöz trombozların daha çok oluştuğu gösterilmiştir.

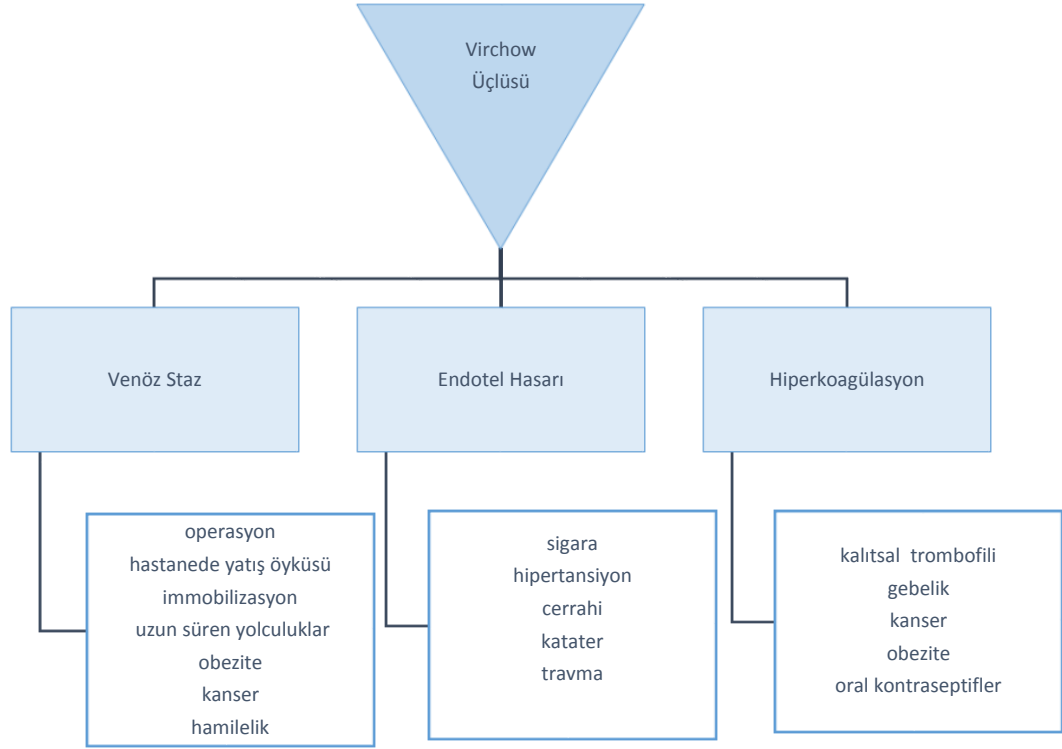
Kan akışının azalması koagülasyon sisteminin aktivasyonuna ve trombin gibi prokoagülan maddelerin birikimine neden olmaktadır. Uzun süren cerrahi işlemler, hastanede yatış öyküsü, paralizisi, uzun süren yolculuklar, obezite, kanser, hamilelik gibi durumlar venöz stazda artışa neden olarak VTE oluşumuna neden olmaktadır (14, 21).

### 2.2.2 Endotel doku hasarı

Sağlam endotel yüzeyi doku faktör inhibitörü, trombomodulin, endoteliyal protein C reseptörü ve heparin benzeri proteoglikanlar gibi çeşitli antikoagülan maddeleri üreterek damar yüzeyinde pıhtı oluşumunu engellemektedir (14). Damar yüzeyinde hasar meydana geldiğinde önemli bir prokoagülan olan doku faktörü (DF) üretimi artmakta, endotel hücre aktivasyonu olmakta ve antikoagülan maddelerin (trombomodulin vb) üretimi azalmaktadır (14). Endotel yüzeyine tutunma molekülleri olan P-selektin, E-selektin ve Von Willebrand faktör (vWF), trombositler ve lökositlerin endotel yüzeyine tutunmasını sağlamakta ve lokal koagülasyon yollarını çalıştırarak trombus oluşumu sağlanmaktadır (14, 21).

### 2.2.3 Hiperkoagülasyona Eğilim

Hiperkoagülasyona olan eğilim trombofili olarak tanımlanmaktadır. Trombofilide homeostatik denge koagülasyon lehine bozularak, prokoagülan proteinler artmakta ve antikoagülan proteinler azalmaktadır. Faktör V Leiden mutasyonu, Protein C/S eksikliği gibi kalıtsal trombofili nedenlerinin yanısıra edinsel risk faktörleri de trombofili gelişiminde rol oynamaktadır.



Şekil 5. Virchow Üçlüsü

### 2.3 Venöz Tromboembolizm ve Kanser

Armand Trousseau ilk defa 1865 yılında gastrik kanser ve yüzeysel venöz tromboz arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Kanser hastalarında VTE riskinin sağlıklı popülasyona göre 4-7 kat yüksek olması ve idiopatik VTE'si olan hastalarda ilk bir yıl içinde kanser tanısı alma oranının 2-4 kat yüksek olması kanser ve VTE arasında iki yönlü bir bağlantı olduğunu göstermektedir (23-26). Malign hastalıklarda tanı, yerleşim yeri, hastalık evresi, tedavi rejimi gibi faktörler VTE gelişme riskini etkilemektedir (23, 27, 28). Venöz tromboemboli

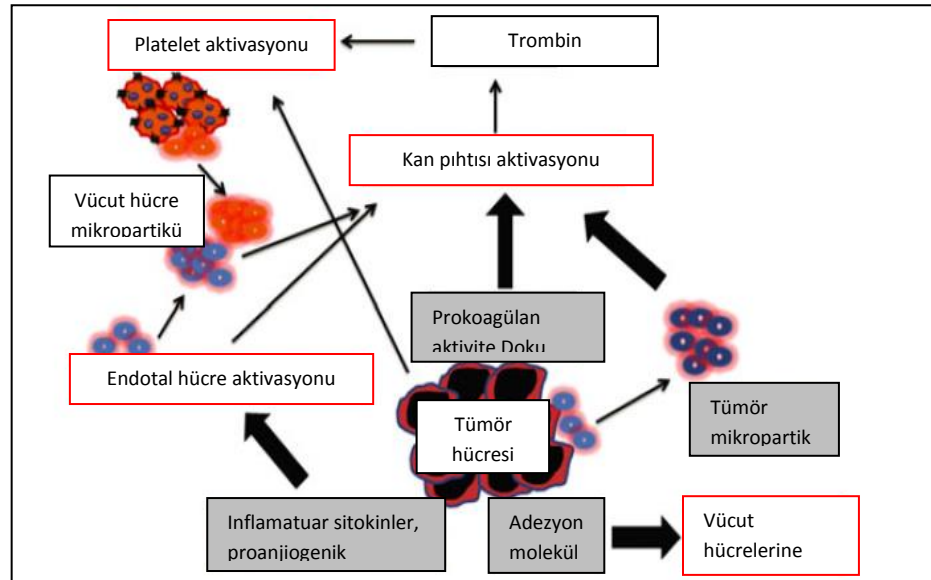
riskinin yüksek olduğu malign hastalıklar arasında pankreas, mide, over, uterus, akciğer ve böbrek gibi solid organların adenokarsinomları, malign beyin tümörleri ve hematolojik maligniteler yer almaktadır (24, 27-29). Hematolojik malign hastalıklar arasında multipl myelom (MM), Non Hodgkin Lenfoma (NHL) ve Hodgkin lenfomada (HL) VTE sıklığı yüksektir (24, 29). Metastatik kanserlerde tromboz riski lokalize tümörlere göre artış göstermektedir (27). Kanser hastalarında uygulanan kemoterapi rejimleri, hormonal tedaviler, antianjiogenik ajanlar ve cerrahi işlemler doğrudan endotel hasarı yaratarak trombojenik etkiye neden olmaktadır (24).

### 2.3.1 Kanser ilişkili VTE Patofizyolojisi

Tümör hücreleri protrombotik fenotipik özellikleri ile kan pıhtısı oluşumu ve koagülasyon sistemi aktivasyonunun temel mekanizmasını oluşturmaktadır. Tümör hücreleri prokoagulan doku faktörü ve mikropartikül salınımı yaparak doğrudan koagülasyon kaskadını aktive edebildikleri gibi endotel hücre ve trombosit aktivasyonu yaparak da pıhtı oluşumuna neden olabilmektedir (24) (Şekil 2). Tümör hücreleri tarafından üretilen doku faktörü (DF) transmembran bir glikoprotein olup mikropartiküller aracılığıyla ortama salınmakta ve fosfoditil serin gibi anyonik fosfolipidler ile birlikte trombojenik etki göstermektedir (23, 24, 28). Koagülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu oluşan trombin tümör hücresi çoğalmasını uyarmakta ve anjiogenezis için sitokin salınımı yaparak kanserin ilerlemesine katkı sağlamaktadır (23, 24). Monosit ve makrofaj hücreleriyle temas eden tümör hücreleri proinflamatuvar tümör nekrozis faktör

(TNF), interlökin 1 (IL-1), interlökin (IL-6) ve anjiogenezis sağlayan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF) salınımıyla endotel yüzeyinde trombojenik ortam oluşturmaktadır (23, 24, 30). Deneysel ortamlarda koagülasyon protezlerinin aktivasyonunun tümör hücresinin hareketi, invazyonu, anjiogenezisi, büyümesi ve metastazına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (24).

Kanser hastalarında koagülasyon sistemi aktive olurken aynı zamanda koagülasyon inhibitör düzeyleri azalmakta, fibrinolizis bozulmakta, antifosfolipid antikor düzeyi ve aktive protein C direnci de azalmaktadır (31-33). Malign hastalarda trombosit yüzeyinde artmış sialik asit ve sialiltransferaz aktivitesi, artmış faktör VIII antijen düzeyi ve artmış adenozin 5 difosfat düzeyi trombosit agregasyonunu tetikleyerek trombus oluşum riskini arttırmaktadır (31, 34).



Şekil 6. Tümör hücresi ve trombin oluşma mekanizmaları

## 2.4 Merkezi Venöz Kataterler

Merkezi venöz kataterler hematolojik veya onkolojik malignitesi olan hastalarda kemoterapi ilaçlarının uygulanması, kan transfüzyonu ve parenteral beslenme ürünleri gibi tedavilerin uygulanması ve tetkikler için kan örneklerinin alınması amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (5).

Malın hastalıklar nedeniyle tedavi gören hastalarda yaygın olarak kullanılan merkezi venöz kataterler dört grupta kategorize edilebilir:

1. *Geçici –tünelsiz kataterler* : Juguler, subklavian femoral venler gibi merkezi venlere perkütan yolla Seldinger tekniği kullanılarak takılan kataterlerdir. Kısa süreli (1–14 gün) kullanım için uygundur.

2. *Yarı kalıcı tünelli kataterler* : İnternal juguler, subklavian, femoral venlere cerrahi olarak yerleştirilen uzun süreli (> 30 gün) kullanım için uygun olan bu kataterlerin; Hickman, Broviac, Quinton, Groshong gibi değişik marka örnekleri vardır. Tünelli kataterlerin cilde temas ettiği noktadan takıldığı vene ulaşıncaya kadar cilt altında seyreden tünel kısmı mevcuttur. Bazı tünelli kataterlerde tünelin cilt altı başlangıcında kaf parçası bulunur. Bu kısım bakteri migrasyonunu engellemektedir. Tünelsiz kataterlere göre tünelli kataterlerde daha az enfeksiyon komplikasyonu riski bulunmaktadır.

3. *Port kataterleri* : Göğüs duvarında yada üst kolda tümüyle cilt altına yerleştirilen kataterlerdir. Uzun süreli kullanım için oldukça uygun olan bu kataterler, Port-a-Cath veya MediPort gibi marka adlarıyla anılmaktadır.

Çoğunlukla internal juguler veya subklavian vene yerleştirilen kataterlerin “port” adı verilen ve deri altına yerleştirilen küçük hazneleri vardır. Katater haznesine dek cilt altında seyrederek. Katater haznesinin üzerinde, yerleştirildiği deri parçasını delen ve silikondan imal edilen bir zar bulunmaktadır. Bu silikon zara yerleştirilen bir iğne yardımıyla deri altındaki katater haznesine gerekli tedaviler verilir. Kataterin takılması ve çıkarılması için cerrahi müdahale gerekmektedir.

4. *Çevre damarlardan yerleştirilen merkezi venöz kataterler* : Üst kol venleri olan sefalik ya da bazalik ven yoluyla merkezi bir damara takılan kataterlerdir. Yedi günden uzun süreli kullanımlar için uygundur. Ancak hematolojik malignitesi olan hastalarda yüksek tromboz riski nedeniyle tercih edilmemektedir (5, 10, 35, 36).

#### 2.4.1 Merkezi Venöz Katater İlişkili Komplikasyonlar

Özellikle kanser hastalarında yaygın kullanılan, bir çok kolaylığı sağlayan MVK’ler takılması sırasında invaziv girişim gerektirmesi ve uzun dönem kullanılabilmesi nedeniyle bir takım komplikasyonları beraberinde getirmektedir (Tablo 2). Merkezi venöz kateter takılması sonrasında % 5-26 hastada erken ya da geç dönemde komplikasyon gelişebilmektedir (10, 37, 38). Bu komplikasyonlar arasında en sık katater ilişkili kan dolaşım enfeksiyonu ve katater ilişkili tromboz görülmektedir (5, 12, 37, 38).

Merkezi venöz katater takılması sırasında erken dönemde pnömotoraks, hemotoraks, hava embolisi, aritmi, kataterde kırılma gibi mekanik sorunlar ya da

komşu anatomik yapılarda hasar gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu komplikasyonların görülme sıklığı % 0,3 - % 12 arasında bildirilmektedir (3, 39). Merkezi venöz kataterlerin uzun dönem takiplerinde ise kataterde tıkanma, lokal ya da sistemik enfeksiyon, katater ilişkili tromboz ve tromboz ilişkili komplikasyonlar görülebilmektedir (3, 40).

Merkezi venöz kataterlerde % 14-36 oranında bildirilen tıkanıklık ilişkili komplikasyonlar kataterin yanlış yerleşimi, damar içinde kıvrılması- bükülmesi gibi mekanik sorunlardan veya ilaç infüzyonu ve parenteral beslenme ürünlerinin uygunsuz şartlarda verilmesinden gelişebilmektedir. Trombotik komplikasyonlar da kataterde tıkanmaya neden olabilmektedir (41, 42).

**Tablo 3. Merkezi Venöz Katater İlişkili Komplikasyonlar**

<b>ERKEN KOMPLİKASYONLAR</b>	<b>GEÇ KOMPLİKASYONLAR</b>
Kanama	Enfeksiyon
Arteriyel ponksiyon	Venöz tromboz
Aritmi	Pulmoner emboli
Hava embolisi	Sinir hasarı
Duktus thoracicus hasarı	Miyokardiyal perforasyon
Katater yanlış yerleşimi	
Pnömotoraks, hemotoraks	

## 2.5 Merkezi Venöz Katater İlişkili Tromboz

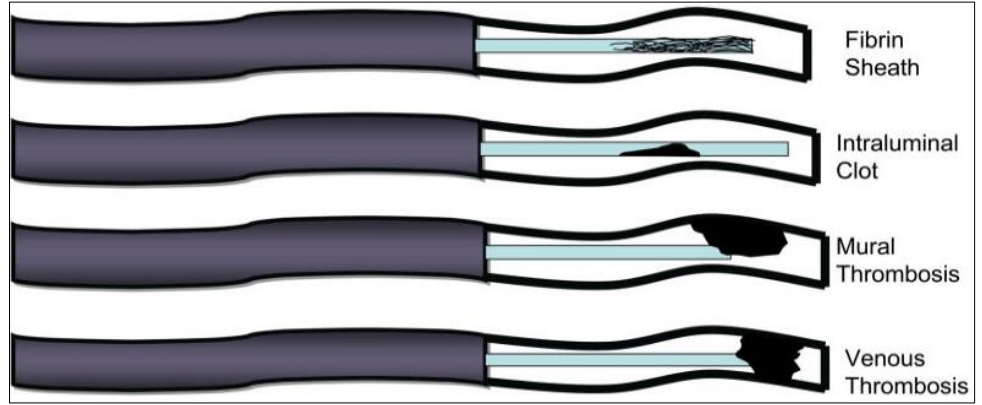
Standart bir tanım olmamasına karşın, genel olarak merkezi venöz katater ilişkili tromboz, katater takılan ven ya da venlerde damar duvarının tam veya tamamına yakın tıkanmasına neden olan; doppler ultrasonografi ile varlığı kanıtlanmış tromboz olarak tanımlanabilmektedir (4).

Merkezi venöz katater ilişkili tromboz gelişimi katater takılması sırasında oluşan doku hasarı, kataterin uzun süreli kalmasına bağlı venöz staz ve eşlik eden malign hastalığa bağlı hiperkoagülasyona eğilim gibi pek çok faktörden etkilenmektedir.

Merkezi venöz katater ilişkili tromboz oluşma tipleri (Şekil 3, 4):

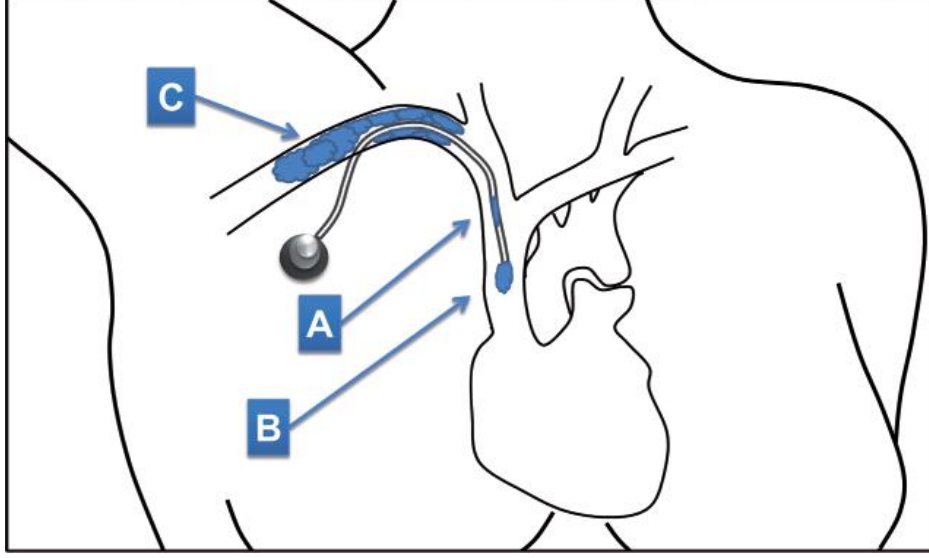
- *Fibrin kılıf oluşumu:* Kataterin vene teması sonrasında meydana gelen endotel hücre hasarı *fibroepitelyal doku* oluşumuna ve buna bağlı olarak katater etrafında *fibrin bir kılıf* oluşumuna neden olmaktadır. Fibrin kılıf olması kataterin olduğu damarda DVT gelişeceğini öngörmemekle birlikte trombus gelişiminde rol oynayabilmektedir (42, 43).

- *Katater ucunda pıhtı:* Kataterin uç kısmında meydana gelen pıhtılar özellikle heparinin katater uç kısma ulaşmaması nedeniyle oluşmaktadır. Pıhtı tamamen tıkaçıcı olabileceği gibi açılıp kapanabilmektedir (44).



Şekil 7. Katater ilişkili tromboz çeşitleri (41)

- *Katater lümeni içinde pıhtı*: Katater lümeninin tamamen trombus ile tıkanmasıyla oluşmaktadır. Sıklıkla katater lümeninin serum fizyolojik ile iyi yıkanmaması sonucu lümen içinde kan kalması sonucunda oluşmaktadır. Genellikle kataterden kan gelmemesi veya infüzyon sıvısının gitmemesi nedeniyle farkedilir. Lümen içi pıhtı streptokinaz, ürokinaz, doku plazminojen aktivatörü (Tpa) gibi fibrinolitik tedavilerle % 80-95 olguda eritilebilmektedir (43).
- *Damar duvarı trombozu ( mural tromboz)* :Katater ucunun ven duvarına ya da atriuma temas ettiği noktada damar duvarına yapışarak oluşan trombozdur. Bu trombozların çoğu asemptomatik seyreder (42).
- *Katater ilişkili damar trombozu (DVT)* : Kataterin temas ettiği damarda/atriumda meydana gelen trombus büyüyerek bulunduğu damarın lümeninin bir kısmını ya da tamamı tıkayabilir (43).



Şekil 8. Katater tıkanıklığı ve trombozu A- Lümen içinde pıhtı , B- Katater ucunda pıhtı ,C-Subklavian venin katater ilişkili trombozu

### 2.5.1 Merkezi Venöz Katater İlişkili Tromboz Epidemiyolojisi

Merkezi venöz katater ilişkili tromboz sıklığının saptanması konusunda yapılan çalışmalarda metod farklılıklarının olması, değişik hasta gruplarının incelenmesi, kataterin takılma tekniğinde standardizasyon eksiklikleri ve trombotik olaylarda tanım farklılıkları değişken sonuçlar alınmasına neden olabilmektedir.

Katater ilişkili tromboz tüm üst ekstremitte trombozlarının %70-80'ni oluşturmaktadır (4). Bu oran tüm VTE olgularının yaklaşık %10'unu kapsamaktadır (45). Erişkin kanser hastalarında MVK ilişkili tromboz sıklığı % 0.3 -% 28.3 arasında bildirilmektedir (3, 10, 31). Katater özelliklerinin ve katater takma tekniklerinin gelişmesi, hasta bakım hizmetlerinin artması, katater yoluyla

verilen infüzyon özelliklerinin değişmesi MVK ilişkili tromboz gelişme sıklığında azalmaya neden olmuştur (3-5). Kanser hastalarında 1980 ve 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda MVK ilişkili tromboz sıklığı % 66'ya ulaşırken, son yıllarda yapılan çalışmalarda venografi ya da ultrason ile kanıtlanmış MVK ilişkili tromboz sıklığı % 14-18 arasında bildirilmektedir ve bu trombozların yaklaşık % 5'i belirti vermektedir (3-5) Olguların çoğunda tromboz oluşumu katater takılması sonrasındaki ilk 100 gün içinde gerçekleşmektedir. Ancak MVK ilişkili trombotik komplikasyon gelişme riskinin en yüksek olduğu dönem katater takılması sonrasındaki ilk 40 gün olarak bildirilmektedir (3, 4, 46). Merkezi venöz katater ilişkili semptomatik tromboz gelişen hastalarda pulmoner emboli gelişme sıklığı % 15-25, üst ekstremitte DVT'si olanlarda postflebitik sendrom gelişme sıklığı %14,8 olarak bildirilmiştir (3, 12).

Hematolojik malignitesi olan hastalara bakıldığında asemptomatik MVK ilişkili tromboz gelişme sıklığı % 1.5- 34.1 , semptomatik tromboz sıklığı ise % 1.2-13 olarak bildirilmektedir (2, 10, 12, 13, 47). Merkezi venöz katater ilişkili asemptomatik trombozlar enfeksiyon gelişme riskinde artış ile ilişkili olabilmeleri nedeniyle önem taşımaktadır (48).

### 2.5.2 Merkezi Venöz Katater İlişkili Tromboz Risk Faktörleri

Merkezi venöz katater ilişkili tromboz gelişiminde bir çok risk faktörü etkili olmaktadır. Bu risk faktörleri;

- Katater ilişkili risk faktörleri
- Hasta ilişkili risk faktörleri
- Tedavi ilişkili risk faktörleri
- Katater takılan damar ilişkili risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir (31).

*Katater ilişkili risk faktörleri;* takılan kataterin biyouyumluluğu (kataterin kimyasal yapısı, sertliği, çapı, yüzey yapısı vb.), lümen sayısı, kataterin takıldığı damar ve tarafı, katater takılma tekniği, katater ilişkili mekanik fonksiyon bozuklukları gibi nedenleri kapsamaktadır. Kataterin takıldığı damarda hasar riski kataterin büyüklüğü, lümen sayısı ve sertliğine bağlıdır. Kataterin lümen çapı ve lümen sayısı attıkça koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu artmakta ve tromboz riskinde artışa neden olabilmektedir (4).

Kataterin kimyasal birleşimi tromboza yatkınlığını etkilemektedir (3, 5, 12, 31). Polietilen kataterler polimer kataterlere göre daha trombojeniktir. Kataterin hidrofilik materyal ile kaplanması kataterin tromboza yatkınlığını azaltmaktadır (5). Silikon kataterlerin daha yumuşak olması ve daha az travmatik olması nedeniyle tromboz riski düşüktür (5, 31).

Kataterin takıldığı taraf ve damar MVK ilişkili tromboz gelişme riskini etkilemektedir. Sol tarafa takılan MVK'ler sağa takılanlara göre artmış tromboz riskine sahiptir (12, 31, 49, 50). Subklavian vene takılmış MVK'lerde katater ilişkili tromboz gelişme sıklığı juguler vene takılanlara göre yaklaşık 2 kat yüksek bildirilmektedir (51). Bu farklılığın venöz sistem anatomisine bağlı olabileceği

düşünülmektedir (12, 51). Yakın zamanda yapılmış bir Cochrane gözden geçirme çalışmasında subklavian ve juguler vene takılan MVK'ler arasında benzer oranlarda katater ilişkili tromboz gelişme riski bildirilirken, femoral vene takılan kataterlerde riskin arttığı gösterilmiştir (3, 4, 31).

Katater ucunun yerleşimi tromboz gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörüdür (3, 31). Merkezi venöz kataterin optimum pozisyonu kataterin alt ucunun v. cava superior ve sağ atrium birleşiminde olmasıdır (52). Katater ucunun bu optimal yerleşimi kemoterapötik ilaçların dolaşımında daha çok seyrelmesini ve endotelle doğrudan temas olasılığının azalmasını sağlamaktadır (4).

Katater takma tekniği ve radyolojik yaklaşım trombotik komplikasyonlar açısından önem taşımaktadır. Tek seferde ultrason eşliğinde takılan kataterlerde tromboz gelişme sıklığının azaldığı gösterilmiştir (53). Daha önce merkezi bir katater takılma öyküsü olması, katater ilişkili tromboz gelişimi için risk faktörüdür. Daha önce kalıcı katater takılma öyküsü olan hastaların USG ile değerlendirilmesi sonucunda yaklaşık % 40 hastada bir ya da daha fazla vende tromboz varlığı gösterilmiştir (3).

Hematolojik maligniteleri olan 1100 hastalık geriye dönük bir çalışmada çevresel yolla takılan MVK'de DVT oranı % 7,8 bulunurken bu oran, merkezi yolla takılan kataterlerde, % 0,4 olarak bildirilmiştir (54).

Merkezi venöz katater trombozu ile yakın ilişkili olan katater enfeksiyonu, trombozu olan hastaların semptomatik olma oranını % 2,5'ten % 44'e çıkarmaktadır (55).

*Hasta ilişkili risk faktörleri;* VTE için risk faktörleri olan ileri yaş, erkek cinsiyet, geçirilmiş DVT öyküsü, immobilizasyon, kalıtsal trombofili, eşlik eden kanser ve komorbid hastalıklar gibi durumları içermektedir (31).

Kalıtsal trombofili varlığında MVK ilişkili tromboz gelişmesiyle ilgili karşıt sonuçlar bildirilmiştir (3, 5, 12, 13, 47, 56). On altı yaş üzerinde 252 hastanın alındığı ileriye yönelik olarak yapılan bir çalışmada, juguler ya da subklavian venlere bir- dört lümenli, kalıcı port katateri-swan ganz katateri gibi çeşitli tiplerde MVK'lar yerleştirilmiştir. Kataterlerin yerleştirilmesini takiben 48 saat sonrasında ve katater çıkarılana kadar haftalık doppler ultrasonografi (USG) yapılmıştır; Faktör V Leiden veya Protrombin G20210A mutasyonlarından birinin varlığında MVK ilişkili tromboz gelişme riskinin 2,7 kat kadar arttığı gösterilmiştir (56). Bir başka çalışmada, allojenik kök hücre nakli (AKHN) yapılan hastalarda Faktör V Leiden mutasyonu olanlarda katater ilişkili tromboz gelişme riskinin 7,7 kat yüksek olduğu gösterilmiştir (47). Bir başka çalışmada ise Faktör V Leiden mutasyonu varlığında hematopoetik kök hücre nakli sonrasında subklavian vende katater ilişkili tromboz gelişme riskinin 4,8 kat arttığı gösterilmiştir (2). Faktör V Leiden veya Protrombin G20210A mutasyonu olanlarda MVK ilişkili tromboz gelişme sıklığında genel popülasyona göre bir fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (5, 12, 42, 49).

Kanser hastalarında trombosit sayısı trombotik komplikasyonların gelişimi açısından önemli olabilmektedir (3, 28, 31). Katater takılması sırasında yüksek trombosit düzeyi olan kanser hastalarında tromboz gelişme riskinde artış olduğu gösterilmiştir (57). Hematolojik malignitesi bulunan 126 hastada yapılan geriye dönük bir incelemede trombositopenik olan ve olmayan hastalar arasında MVK ilişkisi tromboz gelişme sıklığı benzer oranlarda bulunmuştur (58)

*Tedavi ilişkili risk faktörlerine* baktığımızda özellikle kanser hastalarında uygulanan kemoterapi, radyoterapi, cerrahi işlemler, hormonal ajanlar ve destek tedaviler gibi tedavilerin tromboz gelişme riskini etkileyebileceği bildirilmektedir (31, 59). Özellikle bu tedavilerin kombinasyonu ile tromboz riski artmaktadır (59).

Kemoterapi VTE gelişiminde bağımsız risk faktörüdür ve aktif kemoterapi alınan dönem VTE açısından en riskli dönemdir (60). Kemoterapotik ajanlardan sisplatin, L-asparaginase, 5-fluoro-urasil, bleomisin doğrudan damar endoteli hasarı ve koagülasyon yollarında aktivasyon yaparak katater ilişkili tromboemboli riskini arttırmaktadır (31). Aynı şekilde hormonal tedavi ajanları (ör; tamoksifen), aromataz inhibitörleri, immün modulator ajanlar (ör; lenalidomide, talidomide), destek tedavilerinden eritropoetin uyarıcı ajanlar, diğer hematopoetik büyüme faktör uyarıcıları ve yüksek doz steroid kullanımı tromboz gelişme riskini arttırmaktadır (27, 28, 31, 61). Radyoterapi, damarlarda intimal hücre çoğalmasını ve fibrozisi uyatarak bölgesel hiperkoagulan duruma neden olmaktadır (7, 24, 31, 40).

*Katater takılan damar ile ilişkili risk faktörlerine* baktığımızda; katater takılan damarın büyüklüğü, damara dıştan bası yapan kitleler, venöz stazı arttıran durumlar tromboz gelişimi açısından önemlidir (31).

### 2.5.3 Merkezi Venöz Katater İlişkili Trombozun Klinik Seyri ve Tanısı

Merkezi venöz katater ilişkili tromboz klinik olarak semptomatik veya asemptomatik (subklinik) olabilmektedir. Ağrı hassasiyet, şişlik vb semptomları olan ve ultrasonografi / venografi gibi görüntüleme yöntemleriyle gösterilebilen trombozlar semptomatik tromboz; semptom ve bulgusu olmadan görüntüleme yöntemleriyle gösterilmiş olan tromboz asemptomatik (subklinik) tromboz olarak tanımlanmaktadır (13). Merkezi venöz katater ilişkili tromboz çoğunlukla asemptomatik seyredip, pulmoner emboli gibi komplikasyonları sonucunda bulgu vermektedir (13). Katater ilişkili tromboembolik komplikasyon geliştiren hastaların % 70'inde saptanan katater fonksiyon bozukluğu trombozun ilk klinik bulgusu olabilmektedir (62).

Merkezi venöz katater ilişkili tromboz gelişimini düşündüren belirtiler arasında: kataterin takıldığı yere bağlı olarak baş/ boyun/ kol ağrısı, kolda parestezi, kol/boyun/yüzde ödem, ağrı, kızarıklık, şişlik, solukluk, siyanoz olabilmektedir. Kataterle aynı taraf göğüs duvarında genişlemiş damarlar görülebilmektedir. En sık görülen semptom (% 98) ödem olup, bunu sırasıyla

genişlemiş venöz kollateraller (% 71) ve ağrı (% 63) takip etmektedir (5, 31). Vena kava superior sendromu gelişen hastada nefes darlığı, bulantı, yüzde kızarma ve ödem, boyunda şişlik, ses kısıklığı ve disfaji görülebilmektedir (4). Dispne, visseral yada plöretik göğüs ağrısı, hemoptizi, ateş MVK ilişkili trombozun embolik komplikasyonlarını ve pulmoner emboliyi düşündürmektedir (42). Üst ekstremitelerde derin ven trombozu sonrasında pulmoner emboli sıklığı % 3-14 oranında bildirilmektedir (42, 63). Merkezi venöz katater ilişkili semptomatik trombozu olan kanser hastalarında pulmoner emboli sıklığı ise % 15- 25 oranında bildirilmektedir (3, 5, 12).

Merkezi venöz katater ilişkili tromboz tanısında altın standart venografi olmakla birlikte ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, kontrast ve radyasyon içermemesi ve girişimsel olmaması nedeniyle Doppler ultrasonografi (USG) tanıda tercih edilmektedir. Ultrasonografi MVK ilişkili tromboz tanısında uygulanan tekniğe göre değişen oranlarda duyarlılık (% 56- 100) ve özgüllüğe (% 94- 100) sahiptir (31, 64). Doppler USG'nin juguler, aksillar, distal subklavian ve kol venlerini görüntülemeye duyarlılığı % 97, özgüllüğü % 96 olarak saptanmıştır (65). Superior vena kava, proksimal subklavian yada brakiosefalik venlerde Doppler USG ile tromboz tanısı koymak anatomik sınırlamalar (kemik yapısı) nedeniyle zordur ve duyarlılığı %56 olarak bildirilmiştir (31, 64). Kontrastlı tomografiler ve manyetik rezonans venografiler merkezi derin venlerde ve pulmoner yatakta tromboemboli varlığını göstermede kullanılabilir (5, 42).

Plazma D-dimer seviyelerinin yüksek saptanması trombus oluşumunun ve fibrinolitik aktivitenin bir göstergesi olup, klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. İleriye yönelik yapılan bir çalışmada AKHN yapılan 235 hastanın 30'unda MVK takılması sonrasında tromboz gelişmiştir. Tromboz gelişen bu 30 hasta tromboz gelişmeyen grupla eşleştirilerek kateter takılmasından nakil hazırlama rejimine kadar D-dimer seviyeleri takip edilmiştir. Yüksek D-dimer düzeyi olan hastalarda ( $> 1300$  ug/L , lateks aglutinasyon ile ;  $>350$  ug/L ELIZA ile ölçülen) katater ilişkili tromboz riski sırasıyla 7 ve 6 kat artmış olup D-dimer seviyelerinin ölçümünün tromboz gelişimi öngörebilen bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (9).

Yüksek D-dimer düzeyleri, hastaların eşlik eden hastalıklarından dolayı da saptanabilmektedir. Merkezi venöz katateri olan hastaların çoğunda inflamatuvar veya malign bir hastalık bulunmakta ve bu duruma bağlı olarak yüksek D- dimer düzeyleri görülebilmektedir (42).

## 2.5.4 Merkezi Venöz Katater İlişkili Trombozun Komplikasyonları

- Katater fonksiyon kaybı
- Pulmoner emboli
- Tromboz sonrası sendrom; DVT sonrası kronik süreçte venöz hipertansiyon, ekstremitede ağrı, şişlik, kramp, varis ve ülserasyonlarla karakterizedir.
- Enfeksiyon

## 2.6 Merkezi Venöz Katater İlişkili Enfeksiyon

### 2.6.1 Katater İlişkili Enfeksiyon Tanımları

*Katater kolonizasyonu:* Klinik bulgu ya da bakteriyemi yokluğunda katater yüzeyinden alınan kültürlerde mikroorganizmalar ile anlamlı üreme (yarı nicel kültürde >15 koloni oluşturan birim (kob) ya da nicel kültürde >100 kob) olması (66)

*Lokal katater ilişkili enfeksiyon :* 3 grupta incelenebilir (66).

- Katater çıkış yeri enfeksiyonu: Kan dolaşımı enfeksiyonu olmaksızın, katater girişindeki < 2 cm çaplı alanda kızarıklık, ödem, ağrı, pürülan akıntı gibi inflamasyon belirtilerinin olması

- Tünel enfeksiyonu: Tünelli bir kataterde kan dolaşımı enfeksiyonu olmaksızın, katater çıkış yerinden en az 2 cm uzağa kadar cilt altında ilerleyen ve hat boyunca ağrı, eritem veya hassasiyet vb. belirtilerin bulunması

- Cep enfeksiyonu: Kan dolaşım enfeksiyonunun eşlik etmediği durumlarda, tümüyle cilt altına yerleştirilen port kataterlerinde, kataterin üzerindeki deride hassasiyet, eritem, endurasyon vb. belirtilerin ya da nekrozun varlığı ya da katateri içeren deri altı cepte pürülan akıntı varlığı olmasıdır.

*İnfüzyon sıvısıyla ilişkili enfeksiyon:* Kan dolaşım enfeksiyonunun eşlik etmediği durumlarda, infüzyon sıvısı ve kan kültürlerinde aynı mikroorganizmaların üremesidir.

*Katater ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (KİKDE):* Damar içi katateri olan bir hastada en az bir periferik kan kültürü pozitifliği ile tanı konan bakteriyemi/fungemi ve eşlik eden klinik enfeksiyon bulgularının (ateş, titreme ve/veya hipotansiyon) saptanması, ayrıca katater dışında başka bir enfeksiyon kaynağının bulunmamasıdır. KİKDE tanısı koyabilmek için aşağıdakilerden en az birinin bulunması gereklidir:

- Periferik kan ve kataterden alınan yarı nicel (>15 kob/katater segmenti) veya nicel kültürde (>100 kob/katater segmenti) aynı mikroorganizmanın üretilmesi (aynı tür ve aynı antibiyotik duyarlılık paternine sahip olması)

- Eş zamanlı alınan MVK nicel kan kültürü /çevresel kan kültüründeki üreme oranının en az 5/1 olması,
- MVK'dan alınan kan kültüründe, eş zamanlı olarak alınan periferik kan kültürüne oranla >2 saat erken üreme saptanması (67).

### 2.6.2. Katater ilişkili Enfeksiyon Epidemiyolojisi

Merkezi venöz katater trombozu olan hastalarda bakteriyemi görülme sıklığının daha yüksek olduğu ilk defa 1984'te Press ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (43).

Kateter ilişkili enfeksiyonların epidemiyolojik verilerin değerlendirilmesinde çeşitli zorluklar vardır. Kateter ilişkili enfeksiyonların görülme sıklığı; hasta gruplarının çeşitliliği, kateter tipi ve materyali, kateterizasyon süresi, tedavi merkezlerinin özellikleri, enfeksiyon kontrol program ve önlemlerinin uygulanması , kateter yerleştirilmesi ve bakımından sorumlu özel bir ekibin varlığı, tanısal sınıflamada kullanılan tanım kriterleri, değerlendirilen kateter sayısı veya kateter gün sayısının baz alınıp alınmamasına bağlı olarak değişiklikler gösterebilmektedir (35).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yoğun bakım ünitelerinde her yıl 80 000 kateter ilişkili dolaşım enfeksiyonu gelişmektedir (68). Hastanelerin diğer bölümleri de değerlendirmeye alındığında bu rakam 250 000'i bulmaktadır (68).

Subklavian kataterlerin internal juguler kataterlere göre MVK ilişkili enfeksiyon gelişimi açısından hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hastalarında daha az enfeksiyon riski taşıdığı gösterilmiştir (38). Juguler ven yolunun subklavian vene göre oral kaviteye yakınlığı ve oral sekresyonlarla daha yakın teması, pansumanla daha zor kapatılması daha yüksek enfeksiyon oranlarını açıklamaktadır (38).

Van Rooden ve arkadaşlarının hematolojik malignitesi olan hastalarla yaptığı ileriye yönelik çalışmada MVK ilişkili enfeksiyon varlığında katater ilişkili semptomatik tromboz görülme riskinin 10 kat arttığı gösterilmiştir (55).

Koagülaz negatif stafilokok bakteriyemisi, yapılan bir kohort çalışmasında katateri olan HKHN alıcılarının % 42,4'ünde saptanmış ve bunların % 25,1' inde sürekli olarak kalmıştır (7). Bu hastaların % 9,6' sında radyolojik olarak doğrulanmış tromboz tespit edilmiştir. Tromboz tespit edilmiş olan her vakada sürekli KNS bakteriyemisinin varlığı gösterilmiştir (7).

### 2.6.3. Katater İlişkili Enfeksiyon Patogenezi ve Mikrobiyolojisi

Merkezi venöz kateter ilişkili enfeksiyon çoğunlukla cilt ve bağırsak florasından kaynaklanan koagülaz negatif stafilokok (KNS) ile meydana gelmektedir (7). Katater yüzeyinin fibrin ve fibronektinden zengin olması, *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* gibi bakterilerin; *Candida albicans* gibi mantarların katater yüzeyine tutunmasını kolaylaştırmaktadır (3, 31).

Bu mikroorganizmaların koagülaz enzimi üretmek trombojenik süreci ilerlettiği gösterilmiştir (3, 12). Koagülaz negatif stafilokok (KNS) ciltten katater hattı boyunca ilerleyerek ekzojen yolla ya da ağız içi ve/veya gastrointestinal sistem boyunca bozulmuş mukozal bariyerden kan yoluyla taşınarak endojen yolla enfeksiyon gelişimine neden olmaktadır (7). Enfeksiyon gelişimi koagülasyon sistemini aktive ederek trombus oluşumuna neden olmakta ve katater etrafındaki trombus pıhtısı da mikrobiyal kolonizasyon ve bakteriyemi riskini arttırmaktadır (7).

Mikroorganizmalar merkezi venöz katatere dört yolla ulaşabilmektedir;

- Kataterin cilt altı ve damar içi bölümlerinin uygulama sırasında deriden kontamine olması,
- Katater girişinin ya da lümen yüzeyinin kontaminasyonu,
- Mikroorganizmaların gastrointestinal sistem gibi uzak bir odaktan kan dolaşımı yoluyla katateri kontamine etmesi,
- İnfüze edilen sıvıların (parenteral sıvı, kan ve kan ürünleri, ilaçlar) kontamine olması (67)

Kataterin kısa ( $\leq 14$  gün) veya uzun ( $> 14$  gün) süreli kullanılmasına göre katater ilişkili enfeksiyona yol açan odaklar değişmektedir. Kısa süreli kullanılan kataterlerde ( $\leq 14$  gün) enfeksiyonların çoğunluğu kataterin dış yüzeyindeki ve ciltteki bakterilerden kaynaklanmaktadır. Uzun süreli ( $> 14$  gün) kullanılan kataterlerde kolonizasyon kaynakları sıklıkla katater ucu ve lümenidir (66).

Katater yüzeyleri konak kaynaklı immünglobulinlerle birlikte fibronektin, fibrin ve kollajen gibi çeşitli proteinlerden oluşan bir biyomateryal ile kaplanmaktadır (12, 69). Mikroorganizmalar tarafından oluşturulan biyofilm materyel ile katater iç yüzeyinin kaplanması yaklaşık 24 saat almaktadır (66, 69). Özellikle deri florasından bulaşan bakteriler veya kan yoluyla vücudun başka yerinden gelen bakteriler bu biyomateryale yapışmasıyla biyofilm oluşması için gerekli zemin hazırlanmış olmakta ve enfeksiyon başlamaktadır (12, 69, 70) Stafilokok türleri vücut içerisinde kullanılan biyomalzeme yüzeylerine tutunma ve mikrobiyal biyofilm oluşturma yeteneğine sahiptir. Bu durum, *S. aureus* suşlarının biyomalzeme kaynaklı ve hastane kaynaklı enfeksiyonlarda *S. epidermidis* ile birlikte sıkça görülmesine neden olmaktadır (70).

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre katater ilişkili enfeksiyonlarda gram pozitif bakterilerden KNS (%31), *S. aureus* (%20) , *Enterokok türleri* (%9) ve *Candida türleri* (%9) gram negatif bakterilere göre daha sık izole edilmektedir. Gram negatif bakterilerden *Escherichia coli* (%6) , *Klebsiella* türleri (%5) , *Pseudomonas* türleri (%4), *Enterobacter* türleri (%4), *Serratia* türleri (%2), *Acinetobacter* türleri (%1) görülmektedir (71) .

Hematoloji hastalarında katater ilişkili enfeksiyon etkenleri olarak KNS (% 62.5), *S.aureus* (% 4.2 ) , gram negatif basillerden *Enterobakter*, *E.coli*, *Pseudomonas* türleri (% 29) ve *Candida* türleri ( % 4.2 ) görülmektedir (12).

## **2.7 Hematopoetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Katater İlişkili Tromboz**

Hematopoetik kök hücre nakil hastalarında merkezi venöz kataterler kemoterapi, kök hücre toplanması ve nakli, kan ürünleri replasmanı, intravenöz tedaviler, parenteral beslenme ürünleri ve tetkik amacıyla kan örneklerinin alınması gibi bir çok amaç için yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastanın yaşam kalitesi üzerinde olumlu katkılarına rağmen MVK kullanımı tromboz ve enfeksiyon ilişkili komplikasyonlara neden olabilmektedir.

Hematopoetik kök hücre nakil alıcılarında MVK ilişkili tromboz gelişimi risk faktörleri ve tromboz gelişiminin önlenmesine yönelik yaklaşımlar konusunda kapsamlı veri bulunmamakla birlikte, bu hastalar venöz tromboemboli gelişiminde rol oynayabilecek pek çok risk faktörüne sahiptirler. Bu risk faktörleri arasında nakile endikasyon oluşturan malignitenin tipi, nakil öncesi hazırlama rejimi olarak uygulanan yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi, uzamış hastane yatışı ve buna bağlı gelişen uzun süreli immobilizasyon, eşlik eden enfeksiyonlar, graft versus host hastalığı (GVHH) ve merkezi venöz kataterlerin varlığı yer almaktadır (6).

Hematopoetik KHN alıcılarında semptomatik VTE görülme sıklığı % 3.7-12 arasında bildirilmektedir (2, 6, 7, 47). Hematopoetik KHN yapılmış 1514 hastanın nakil sonrası ilk 6 ay içerisinde VTE sıklığının ve risk faktörlerinin geriye dönük araştırıldığı bir çalışmada semptomatik VTE % 4,6 oranında bildirilmiştir. Trombotik olaylar içerisinde katater ilişkili üst ekstremitte DVT'si %3.6, katater dışı nedenlere bağlı alt ekstremitte DVT'si % 0,7 ve pulmoner

emboli % 0,6 oranında saptanmıştır. (72). Çok değişkenli analizde öyküde VTE olması ve GVHH bulunması VTE gelişimi üzerinde etkili risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Nakil sonrası VTE gelişme zamanı ortanca 35 gün (16- 64 gün) olarak saptanırken, katater ilişkili üst ekstremitte DVT gelişme zamanı katater takılmasını takiben ortanca 40 gün (27- 75 gün) olarak bildirilmiştir (51).

Hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında katater ilişkili tromboz görülme sıklığı % 2,4- 8 oranında bildirilmektedir (2, 6, 40, 72). Bu oran diğer hematolojik malignitelerin tedavi dönemleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksektir (40). Nakil tipine göre allojenik ve otolog HKHN alıcıları katater ilişkili tromboz görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (2, 72). Allojenik HKHN alıcılarında eşlik eden GVHH'nın bulunması VTE riskinde artışa eşlik etmektedir (2, 8, 72) .

Katater ilişkili tromboz gelişiminde kalıtsal trombofilik mutasyonların rolünün araştırıldığı 171 hematopoetik KHN alıcısında Faktor V Leiden mutasyonu ve tromboz gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (2).

Hematopoetik KHN alıcılarında katater ilişkili tromboz gelişiminin önlenmesinde antikoagülan profilaksi uygulamasının rolü konusunda kanıta dayalı yeterli miktarda veri bulunmamaktadır. Geriye dönük bir çalışmada Lagro ve arkadaş (ark)'ları hematopoetik KHN alıcılarında nadroparin kullanımının katater ilişkili tromboz gelişimini önlemede etkili olmadığını göstermişlerdir (73). Buna karşılık düşük doz warfarin kullanımının hematopoetik KHN alıcılarında katater ilişkili tromboz gelişimini önlemede etkili olabileceği gösterilmiştir (74, 75).

Myeloablative hazırlama rejimine bağlı olarak gelişen uzamış trombositopeni bu hastalarda antikoagulan tromboflaksi uygulamalarını artmış kanama riski nedeniyle zorlaştırmaktadır.

Merkezi venöz katater ilişkili tromboz gelişiminde eşlik eden enfeksiyon risk faktörünün değerlendirildiği, 439 hematopoetik KHN alıcısını içeren bir çalışmada koagülaz negatif stafilokok bakteriyemisi ve katater ucu kolonizasyon varlığının semptomatik tromboz gelişimi için anlamlı risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (7).

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Nakil Ünitesinde yüksek doz kemoterapi ardından otolog kök hücre nakli uygulanmış hastaların tıbbi dosya kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmanın birincil amacı çevre kanından kök hücre toplama ve nakil aşamasında kullanılan MVK ilişkili trombotik komplikasyon gelişme sıklığının ve risk faktörlerinin tanımlanmasıdır. Eşlik eden katater enfeksiyonu, bakteriyemi ve kalıtsal trombofilik mutasyonların (Faktör V Leiden, Protrombin 20210A ve MTHFR mutasyonu) merkezi venöz katater trombozu gelişimi üzerindeki etkileri incelenecektir. Çalışmanın ikincil amacı MVK ilişkili tromboz gelişiminde rol oynayan risk faktörleri doğrultusunda antikoagulan profllaksi uygulanması önerilebilecek hasta grubunun tanımlanmasıdır.

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. Hasta Özellikleri

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (09.06.2014 tarihli toplantısında karar no: 309) tarafından onaylanmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde Eylül 2003- Nisan 2014 tarihleri arasında lenfoma veya multipl myeloma tanıları ile yüksek doz kemoterapi ardından otolog HKHN yapılmış > 18 yaş 306 hasta çalışmaya katılmıştır. Hastaların tıbbi dosya kayıtlarından yaş, cinsiyet, tanı, tanı tarihi gibi tanımlayıcı verilere ek olarak trombofilik mutasyon sonuçları, kök hücre mobilizasyon rejimi ve tarihi, nakil hazırlama rejimi ve tarihi, venöz tromboemboli öyküsü, katater enfeksiyonu ve bakteriyemi sonuçlarını içeren nakil ilişkili veriler elde edilmiştir. Hastalar MVK ilişkili tromboz gelişimi açısından kök hücre mobilizasyonu ve kök hücre nakli aşamalarında 2 ayrı olay olarak değerlendirilmiştir. Hasta özellikleri tablo 3'de yer almaktadır.

Hastalık durumu; tespit edilebilir hastalık olmaması durumunda tam yanıt, hastalık bulgularında tedavi sonrası > % 50 azalma olması durumunda kısmi yanıt, tedaviye yanıtız olması veya tedavi altında ilerleme göstermesi durumunda sırasıyla dirençli hastalık veya ilerleme olarak değerlendirilmiştir.

### **3.2 Merkezi Venöz Katater Özellikleri ve Yerleştirilmesi**

Lenfoma veya multipl myeloma tanıları ile otolog HKHN yapılacak tüm hastalara hem kök hücre mobilizasyonu öncesinde hem de otolog HKHN öncesinde Girişimsel Radyoloji Ana Bilim Dalı (A.B.D) tarafından skopi eşliğinde çift lümenli, 12 French (Fr), 15-20 cm tünelsiz, poliüretan hemaferaz katateri Seldinger tekniği kullanılarak steril şartlarda yerleştirilmiştir. Merkezi venöz kataterler kullanılmamaları durumunda 10 ml normal salin solusyonu ile yıkandıktan sonra 1000 ünite/ml fraksiyone olmayan heparin içeren solusyon ile kapatılmıştır. Tüm hastalarda kök hücre mobilizasyon işlemi öncesinde takılan merkezi venöz katater, işlem tamamlandığında çıkarılmış ve nakil öncesinde yeni bir katater takılmıştır. Nakil öncesinde yerleştirilen merkezi venöz kataterler de ihtiyaç kalmaması durumunda ya da taburculuk öncesinde çıkarılmıştır.

Kök hücre nakil aşamasında tüm hastalara platelet sayısı  $> 30000/\mu\text{L}$  olduğu sürece 100 ünite/kg/gün fraksiyone olmayan heparin ile antikoagülan profilaksi uygulanmıştır. Semptomatik olmayan hastalarda VTE taraması yapılmamıştır.

### **3.3 Hastaların Takibi ve Çalışmanın Yöntemi**

Hematopoetik kök hücre mobilizasyonu; granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) içeren mobilizasyon rejimleri ile çevre kanından kök hücre toplama işlemi yapılmıştır. Siklofosamid (Cy) veya hastalığa özel çok ajanlı kemoterapi

rejimlerine G-CSF eklenerek kök hücre mobilizasyonu yapılabilmektedir. G-CSF dozu 10- 16 mcg/kg/gün intravenöz veya subkutan olarak uygulanmaktadır. Başarısız kök hücre mobilizasyonu durumunda plerixafor- G-CSF kombinasyonu ile veya genel anestezi eşliğinde ameliyathane şartlarında kemik iliğinden harvest yöntemi ile kök hücre toplanmaktadır.

*Hazırlama rejimi;* Tüm hastalarda myeloablatif hazırlama rejimi kullanılmıştır. Lenfoma hastalarında BEAM rejimi (Karmustin + Etoposide + ARA-C + Melfalan), santral sistemi lenfoma hastalarında Thiotepa+Siklofosfomid+ Busulfan rejimi, multipl myelom hastalarında Melfalan veya Bortezomib + Melfalan rejimi kullanılmıştır.

Destek tedavi; hazırlama rejimi ile birlikte tüm hastalara asiklovir 1600 mg/gün, trimethoprim (800 mg)- sulfametoksazol (160 mg) 2 tablet/gün ve flukonazol 200 mg/gün profilaksi başlanmaktadır. Trimetoprim- sulfametoksazol profilaksisi nakil -2. günde kesilip, nötrofil engrafmanı olduktan sonra tekrar başlanmaktadır. Mutlak nötrofil sayısı < 500/ $\mu$ L olan hastalarda hasta nütropeniden çıkana kadar veya nütropenik ateş nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotik başlanana kadar levofloksasin 500 mg/gün ile antibakteriyel profilaksi uygulanmaktadır. Antifungal profilaksi nakil +30. günden itibaren kesilirken, antiviral profilaksi 1 yıl süre ile devam etmektedir.

Engrafman; kök hücre infüzyonu sonrasında mutlak nötrofil sayısı > 500/ $\mu$ L olarak tespit edilen ardışık üç günün ilk günü nötrofil engrafmanı olarak

kabul edilmektedir. Transfüzyondan bağımsız olarak platelet sayısının  $> 20000/\mu\text{L}$  olduğu gün platelet engrafmanı olarak kabul edilmektedir.

Hasta takibi; hematopoetik kök hücre mobilizasyonu ve nakil işlemi Kök Hücre Nakil Ünitesinde yatırılarak yapılmaktadır. Yüksek doz kemoterapi içeren hazırlama rejimi ardından kök hücre infüzyonunun yapıldığı gün “nakil 0. Gün” olarak kabul edilmektedir. Hastalar ek sorunları olmamaları durumunda kök hücre toplama işlemi ardından ve nakil sürecinde nötrofil engrafmanını takiben MVK’leri çekilerek taburcu edilmektedir.

Hastalar taburculuktan sonra ayaktan tedavi ünitesinde ilk 30 gün tamamlanana kadar haftalık, sonrasında hastanın durumuna göre 6 ay süre ile aylık ve sonrasında da 3 ay ara ile 1 yıl süresince takip edilmektedir.

*Venöz tromboemboli*; radyolojik ve klinik bulgulara dayanarak VTE tanısı konulmuştur. Merkezi venöz katater takılmasını takiben kola veya boyuna yayılan ağrı, baş ağrısı, kataterin olduğu tarafta kızarıklık, şişlik, venöz yapılarda belirginleşme, katater giriş yerinde şişlik ve kızarıklık yakınmaları olan hastalar, Radyoloji A.B.D tarafından Doppler ultrasonografi (USG) ile trombotik komplikasyonlar açısından değerlendirilmiştir. Tromboz ilişkili yakınması olmayan hastalarda Radyolojik görüntüleme yapılmamıştır. Katater ilişkili tromboz gelişen hastalarda trombosit sayısı  $> 30000/\mu\text{L}$  olacak şekilde replase edilerek antikoagülan tedaviye başlanmıştır. Katatere ihtiyaç kalmaması durumunda katater çıkarılmıştır ve antikoagülan tedaviye devam edilmiştir.

Kök Hücre Nakil Ünitesinde hemşireler tarafından yapılan katater bakımı 2003- 2011 yılları arasında % 10 povidone iyodine ile günlük cilt temizliği ardından steril gazlı bez ile kapama şeklinde yapılırken, Mart 2011 tarihinden itibaren 5-7 gün ara ile % 2 klorheksidin ile cilt temizliğinin ardından klorheksidinli transparan steril kapama bantlarıyla yapılmıştır. Katater giriş yeri günlük vizitlerde sorumlu hekim ve hemşire tarafından enfeksiyon varlığı ve tromboz bulguları açısından değerlendirilmiştir.

### **3.4 İstatistiksel Değerlendirme**

Bu çalışmadan elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 istatistik programında değerlendirilmiştir. Hasta gruplarının özellikleri için tanımlayıcı istatistik yapılmıştır. Kategorik değerler *ki* kare, kategorik olmayan değerler ise Mann Whitney *U* testi ile karşılaştırılmıştır. Katater trombozu oluşumunda etkisi olabilecek değişkenlerin araştırılması için “generalized estimating equation” analizi yapılmıştır. Tromboz olan ve olmayan gruplar arasında değişkenlerin karşılaştırılması sonucu  $p < 0,2$  olan değişkenler tek değişkenli analizi alınmıştır. Analizlerde önemlilik seviyesi olarak  $p < 0.05$  , anlamlılık değeri olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Hasta Özellikleri

Çalışmaya OKHN yapılmış toplam 306 hasta katıldı. Hastaların ortalama yaşı 52 (aralık, 18-70) olup, 188 (% 61,4) erkek ve 118 (% 38,6) kadın hastadan oluşuyordu. Tanı 66 hastada (% 21,6) Hodgkin lenfoma, 67 hastada (% 21,9) Hodgkin dışı lenfoma ve 173 hastada (% 56,5) multipl myeloma olarak saptandı. Nakil öncesi hastalık durumu 111 hastada (% 36,3) tam yanıt , 122 hastada (% 39,9 ) kısmi yanıt , 28 hastada (% 9,1) stabil hastalık ve 45 hastada (% 14,7) ilerleyici hastalık olarak değerlendirildi.

Kök hücre mobilizasyonu 12 (% 3,9) hastada G-CSF ile, 103 hastada (% 33,7) G-CSF+ siklofosfomid+ etoposide ile , 95 hastada (% 31) G-CSF+ siklofosfomid ile, ve 88 hastada (% 28,8) G-CSF + çok ajanlı kemoterapi ile yapılmış olup 8 (% 2,6) hastada yetersiz mobilizasyon nedeniyle kemik iliğinden harvest işlemi ile kök hücre toplama işlemi yapılmıştır.

Otolog kök hücre nakli öncesi hazırlama rejimi 123 lenfoma hastasında (% 40,2) BEAM rejimi, 10 santral sinir sistemi lenfoma hastasında (% 3,3) thiotepa-siklofosfomid- busulfan rejimi, 129 multipl myelom hastasında (% 42,2) Melfalan ve 44 multiple myelom hastasında (% 14,4) bortezomib- melfalan rejimi olarak uygulanmıştır.

Tanı ile nakil arasında ortalama süre 13,8 aydır (aralık; 4-213,5 ay). Kök hücre kaynağı olarak 298 hastada (% 97,4) çevre kanı, 8 hastada (% 2,6) kemik

iliği kullanılmıştır. Nakilde verilen CD34<sup>+</sup> hücre sayı ortanca 4,47 x 10<sup>6</sup>/kg'dır (aralık; 0,99-19). Nötrofil engraftman günü ortanca 13 gün (aralık; 6- 38 gün) ve trombosit engraftman günü ortanca 12 gündür (aralık; 7- 56 gün). (Tablo 3)

**Tablo 3. Hastaların genel özellikleri**

Özellik	N (%)
<b>Toplam hasta</b>	306
<b>Yaş, ortanca (aralık)</b>	52 (18- 70)
<b>Cinsiyet</b>	
<b>Erkek</b>	188 (61,4)
<b>Kadın</b>	118 (38,6)
<b>Tanı</b>	
<b>Hodgkin Hastalığı</b>	66 (21,6)
<b>Non-Hodgkin Lenfoma</b>	67 (21,9)
<b>Multipl Myeloma</b>	173 (56,5)
<b>Nakil öncesi hastalık durumu</b>	
<b>Tam yanıt</b>	111 (36,3)
<b>Kısmi yanıt</b>	122 (39,9)
<b>Stabil hastalık</b>	28 (9,1)
<b>İlerleyici hastalık</b>	45 (14,7)
<b>Mobilizasyon rejimi</b>	
<b>G-CSF</b>	12 (3,9)
<b>G-CSF + Siklofosfamid + Etoposide</b>	103 (33,7)
<b>G-CSF + Siklofosfamid</b>	95 (31)
<b>G-CSF + Kemoterapi</b>	88 (28,8)
<b>Kemik iliği harvest</b>	8 (2,6)
<b>Hazırlama rejimi</b>	
<b>BEAM</b>	123 (40,2)
<b>Thiotepa-Siklofosfamid-Busulfan</b>	10 (3,3)
<b>Melfalan</b>	129 (42,2)
<b>Bortezomib-Melfalan</b>	44 (14,4)
<b>Tanı- Nakil arası süre, ortanca ay (aralık)</b>	13,8 (4- 213,5)
<b>Kök hücre kaynağı</b>	
<b>Çevre kanı</b>	298 (97,4)
<b>Kemik iliği</b>	8 (2,6)
<b>CD34<sup>+</sup> Hücre Sayısı</b>	4,47 (0,99- 19)
<b>Nötrofil Engrafman Günü</b>	13 (6- 38)
<b>Trombosit Engrafman Günü</b>	12 (7- 56)

## 4.2 Merkezi Katater İlişkili Tromboz Özellikleri

Merkezi venöz katater kök hücre mobilizasyonu sürecinde ortalama 12 gün (aralık; 1-62 gün), ve kök hücre nakil döneminde ortalama 22 gün (aralık; 6- 76 gün) kalmıştır ( $p < 0,001$ ).

Kök hücre mobilizasyonu sırasında MVK ilişkili tromboz; Mobilizasyon sırasında MVK ilişkili tromboz 12 (% 3,9) hastada saptanmıştır. Tromboz gelişen damar 10 hastada (% 3,2) juguler ven, 1 hastada (% 0,3) subklavian ven, 1 hastada (% 0,3) brakiosefalik ven olarak saptanmıştır. Katater trombozunun 6 hastada (% 1,9) sağ tarafta, 5 hastada (%1,6) sol tarafta ve 1 hastada (% 0,3) iki taraflı yaygın geliştiği görülmüştür. Mobilizasyon sırasında katater takıldıktan sonra tromboz gelişme süresi ortalama 14 gündür (aralık; 4-48)

Otolog HKHN sırasında MVK ilişkili tromboz; Nakil sırasında MVK ilişkili tromboz 24 hastada (% 7,8) saptanmıştır. Tromboz gelişen damar 21 hastada (% 6,9) juguler ven, 1 hastada (% 0,3) subklavian ven, 2 hastada (% 0,6) yaygın üst ekstremitte ve boyun venleri olarak saptanmıştır. Nakil sırasında katater trombozu 14 hastada (% 4,6) sağ tarafta, 6 hastada (% 2) sol tarafta ve 4 hastada (% 1,3) iki taraflı yaygın gelişmiştir. Nakil sırasında katater takıldıktan sonra tromboz gelişme süresi ortalama 18 gündür (aralık; 3-33).

Katater ilişkili tromboz özellikleri Tablo 4' te gösterilmiştir.

Mobilizasyon ve nakil dönemi olmak üzere toplamda 612 katater incelenmiş olup, toplamda 36 (%5,8) katater ilişkili tromboz saptanmıştır.

Geçirilmiş tromboembolik olaylara baktığımızda 1 (% 0,3) hastada pulmoner emboli, 2 (% 0,6) hastada alt ekstremitte DVT öyküsü saptanmıştır.

**Tablo 4. Katater ilişkili tromboz özellikleri**

Özellik	Mobilizasyon N=306	Kök Hücre Toplama N= 306
Katater kalış süresi, ortanca gün (aralık)	12 (1- 62)	22 (6- 76)
Tromboz gelişme süresi, ortanca gün (aralık)	14 (4- 48)	18 (3- 33)
Tromboz sıklığı (%)	12 (3,9)	24 (7,8)
Trombozun geliştiği taraf		
Sağ	6 (1,9)	14 (4,6)
Sol	5 (1,6)	6 (2)
İki taraflı	1 (0,3)	4 (1,3)
Tromboz gelişen damar		
Juguler	10 (3,2)	21 (6,9)
Subklavian	1 (0,3)	1 (0,3)
Brakiosefalik	1 (0,3)	2 (0,6)

### 4.3 Katater ilişkili Tromboz Risk Faktörleri

Kök hücre mobilizasyonu ve kök hücre nakli sürecinde katater trombozu gelişen 36 (%5,8) hasta ile katater trombozu olmayan 576 (%94,2) hasta katater ilişkili tromboz gelişimi risk faktörleri açısından karşılaştırıldı. Yaş, cinsiyet, tanı, nakil öncesi hastalık durumu, önceden geçirilmiş tromboemboli öyküsü, katater kalış süresi, vücut kitle indeksi, Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonu varlığı, nakil öncesi ortanca D-dimer düzeyinin katater trombozu gelişimi üzerindeki etkileri açısından değerlendirildi. Bu faktörlerin katater trombozu

gelişmesi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı ( $p>0,05$ ). Katater ilişkili tromboz gelişme sıklığı nakil aşamasında mobilizasyona göre istatistiksel olarak anlamlılığa yakın yüksek bulunmuştur (% 7,8 vs % 3,9,  $p= 0,057$ ). Kataterin sol tarafa takılması ve katater enfeksiyonu varlığı katater ilişkili tromboz gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Katater ilişkili tromboz risk faktörleri Tablo 5' te özetlenmiştir.

**Tablo 5. Katater ilişkili tromboz risk faktörleri**

	<b>Katater Trombozu Olmayan</b>	<b>Katater Trombozu Olan N=36</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş</b>	52 (18-70)	51 (23-68)	0.9
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Kadın</b>	217	19	0.079
<b>Erkek</b>	359	17	
<b>Katater takılma nedeni</b>			
<b>Nakil</b>	282	24	0.057
<b>Mobilizasyon</b>	294	12	
<b>Tanı</b>			
<b>Hodgkin Lenfoma</b>	126	6	0.605
<b>NHL</b>	127	7	
<b>MM</b>	323	23	
<b>Hastalık durumu</b>			
<b>Kısmi yanıt ve tam yanıt</b>	430	23	0.172
<b>Stabil ve ilerleyici hastalık</b>	146	13	
<b>Tromboemboli öyküsü</b>			
<b>Var</b>	45	5	0.2
<b>Yok</b>	531	31	
<b>Katater tarafı</b>			
<b>Sağ</b>	345	21	<0.001
<b>Sol</b>	52	13	
<b>Katater enfeksiyonu</b>			
<b>Var</b>	183	23	<0.001
<b>Yok</b>	391	13	
<b>Katater kalma süresi (ortanca)</b>	18 (1-166)	20 (8-27)	0.48
<b>VKİ</b>			
<b>&lt;25</b>	151	7	0.436
<b>≥25</b>	419	29	
<b>Faktör V Leiden</b>			
<b>Homozigot normal</b>	372	26	1.0
<b>Heterozigot</b>	51	3	
<b>Protrombin gen mutasyonu</b>			
<b>Homozigot normal</b>	398	28	0.392
<b>Heterozigot</b>	26	0	
<b>D –dimer (ortanca)</b>	226 (12-8540)	265 (54-1720)	0.135

Katater ilişkili tromboz gelişimi risk faktörleri olarak cinsiyet, kataterin mobilizasyon vs nakil için takılmış olması, hastalık durumu, VTE öyküsünün olması, kataterin takıldığı taraf, katater enfeksiyonu varlığı tek değişkenli analizde değerlendirildiğinde kataterin nakil için takılmış olması, sol tarafa takılmış olması ve enfeksiyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Çok değişkenli analizde kataterin sol tarafta olması ve eşlik eden enfeksiyon olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6. Katater ilişkili tromboz risk faktörleri çok değişkenli analizi**

Değişken	HR	% 95 CI	p
<b>Nakil vs mobilizasyon</b>	0,978	0,936- 1,022	0,32
<b>Kataterin sol tarafa takılması</b>	0,888	0,809- 0,975	0,013
<b>Katater enfeksiyonu olması</b>	1,066	1,009- 1,125	0,022

Kliniğimizde katater bakımı uygulamalarının değiştiği Mart 2011 tarihi öncesi ve sonrasında katater trombozu gelişme sıklığı mobilizasyonda sırasıyla 10 hasta (% 4,8) vs 2 hasta (%2,1) ve nakilde sırasıyla 23 hasta (% 11) vs 1 hasta (% 0,01) olarak saptanmıştır ( $p < 0,001$ ).

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada otolog HKHN yapılmış olan 306 hastanın, kök hücre mobilizasyonu ve nakil sürecinde takılmış olan merkezi venöz kataterleri ile ilişkili tromboz gelişme sıklığı ve risk faktörleri incelenmiştir. Kök hücre mobilizasyonu aşamasında 12 hastada (% 3,9) ve nakil aşamasında 24 hastada (% 7,8) klinik bulgu veren katater ilişkili tromboz saptanmıştır.

Hematopoetik KHN hastalarında katater ilişkili tromboz gelişimi olumsuz etkileri nedeniyle ciddi bir sorundur. Hematopoetik KHN alıcılarında hem kök hücre mobilizasyonu, hem de nakil aşamasında gelişebilecek merkezi venöz katater ilişkili tromboz komplikasyonu hastaların aplastik oldukları, damar yolu aracılığıyla uygulanması gereken tedavilerin yoğun olduğu ve düşük trombosit sayıları nedeniyle antikoagülan tedavi uygulamalarının mümkün olamayabileceği bir dönemde ciddi sorunlara neden olmaktadır.

Hematopoetik KHN alıcılarında katater ilişkili tromboz gelişme sıklığı, önleyici tedavi yaklaşımları ve risk faktörleri konusunda sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda katater ilişkili tromboz sıklığı kök hücre mobilizasyonu aşamasında % 0,5- 10,6 , allojenik ve otolog HKHN alıcılarında % 3,6- 8 oranında bildirilmektedir (6, 72, 73, 76-78). Bizim çalışmamızda da benzer sıklıkta katater ilişkili tromboz saptanmıştır. Hematopoetik KHN sonrası asemptomatik hastaların rutin venografi ile

değerlendirildiği çalışmalarda katater ilişkili tromboz sıklığı % 42 oranına yükselebilmektedir (57, 79).

Hematopoetik KHN alıcıları klinik bulgu veren VTE gelişimi açısından yüksek risklidir. Bu risk faktörleri arasında malign hastalık nedeniyle nakil yapılması, yüksek doz kemoterapi +/- radyoterapi içeren myeloablatif hazırlama rejimleri kullanılması ve immobiliteye neden olabilecek uzun süreli hastane yatışları yer almaktadır. Günümüzde nakil öncesi hazırlama rejimi olarak azaltılmış yoğunlukta rejimlerin kullanılması, destek tedavi yaklaşımlarındaki gelişmeler, ayaktan tedavi ünitelerinde kök hücre nakli uygulamalarının yapılabilir olması ve nakil sürecinde hastalara düzenli fiziksel rehabilitasyon desteğinin verilebilmesi hastanede yatış sürelerinin kısalmasına ve immobilizasyon risk faktörü üzerinde olumlu etkiye neden olabilmektedir.

Çalışmamızda nakil sonrası erken dönemde katater ilişkili VTE gelişme sıklığı kök hücre mobilizasyonu sonrası döneme göre anlamlılığa yakın artış göstermiştir. Kök hücre mobilizasyon süreci ile karşılaştırıldığında nakil sürecinde kataterin anlamlı oranda daha uzun süre takılı kalmasının bu risk artışına neden olabileceği düşünülmektedir. Nakil öncesi uygulanan yüksek doz hazırlama rejimlerinin yarattığı endotel hasarı, trombin oluşumunda artış, fibrinoliziste azalma ve antitrombin düzeyinde azalma nakil sonrası VTE gelişiminde risk artışına neden olabilmektedir (80-84). Nakil sonrası uzamış sitopenilerin olması ve trombositopeni nedeniyle kanama riskinin yüksek olması

bu hastalarda antikoagülan profilaksi yaklaşımlarının uygulanmasını zorlaştırmaktadır.

Otolog HKHN yapılan 228 hastada nakil sonrası erken dönemde platelet sayısı  $> 50000/\mu\text{L}$  olduğu sürece warfarin 1 mg/gün ile yapılan antikoagülan profilaksinin geriye dönük incelenmesinde kanama sıklığında artışa neden olmaksızın tromboz sıklığında azalma olduğu saptanmıştır (74).

Hematopoetik KHN sonrası katater ilişkili tromboz gelişiminin önlenmesinde nadroparin profilaksisinin yerinin araştırıldığı 382 hastayı içeren bir başka çalışmada klinik olarak bulgu veren katater ilişkili tromboz % 7 oranında bildirilmiştir. Bu çalışmada nadroparin profilaksisi uygulanan hastalarda profilaksi uygulanmayan hastalara göre katater ilişkili tromboz gelişme sıklığı açısından fark saptanmamıştır. Hematopoetik KHN alıcılarında farklı antikoagülan tedavilerin farklı doz ve sürelerde uygulandığı kontrollü çalışma bulunmaması nedeniyle katater ilişkili tromboz gelişiminin önlenmesinde profilaksi yaklaşımının etkinliği konusunda çıkarımda bulunmak mümkün olmamaktadır (73). Hematopoetik KHN alıcılarını içermemekle birlikte merkezi venöz katateri bulunan kanser hastalarında warfarin veya düşük molekül ağırlıklı heparin ile yapılan tromboprofilaksi yaklaşımının etkin olmadığını gösteren randomize çalışmaların meta analiz sonuçları bulunmaktadır (85, 86).

Hematopoetik KHN sonrası katater ilişkili tromboz gelişme sıklığının incelendiği bir başka çalışmada 382 otolog ve 207 allojeneik nakil alıcısında sırasıyla % 2,6 ve % 2,4 oranında katater ilişkili tromboz tespit edilmiştir. Bu

çalışmada katater ilişkili tromboz gelişme sıklığı açısından otolog ve allojenik KHN alıcıları arasında fark saptanmamıştır (6).

Çalışmamızda nakil öncesi hastalık durumunun trombotik olay gelişimi üzerinde etkisi gösterilememiştir. Gonsalves ve arkadaşlarının HKHN hastalarında semptomatik venöz tromboemboli gelişimini incelediği geriye dönük çalışmada otolog kök hücre nakli sonrasında VTE geçiren hastaların hepsinin ilerleyici hastalığa sahip olduğu gösterilmiştir (6).

Merkezi venöz katater ilişkili trombotik komplikasyonların gelişmesinde kataterin takıldığı taraf önemli olabilmektedir. De Cicco ve ark'ları sol kola takılan kataterlerde tromboz gelişme riskinin sağa göre anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (50). Bizim çalışmamızda da kataterin sol tarafa takılmış olması trombotik komplikasyon gelişimi açısından risk faktörü olarak bulunmuştur. Sol kola takılan kataterlerde trombotik komplikasyon gelişme riskinin yüksek olmasının venöz sistemde her iki taraf arasındaki anatomik farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Üst ekstremitte sağ venöz sistemi sol tarafla karşılaştırıldığında, sol brakiosefalik venin daha uzun olmasının, daha horizontal seyretmesinin ve v. cava superior'a daha keskin bir açıyla birleşmesinin tromboz riskini arttırdığı düşünülmektedir (12).

Katater enfeksiyonu tromboembolik komplikasyon patogenezine eşlik edebilmektedir. Katater enfeksiyonu ve katater trombozu gelişimi iki yönlü yakın ilişki içindedir (5, 13, 55). Van Rooden ve arkadaşlarının hematolojik malignitesi olan hastalarla yaptığı ileriye yönelik çalışmada MVK ilişkili enfeksiyon

varlığında katater ilişkili semptomatik tromboz görülme riskinin 10 kat arttığı gösterilmiştir (5, 55). Katater ilişkili enfeksiyon gelişimi trombojenik proteinler üzerinden katater trombozu gelişimine ortam sağlamaktadır (3, 13). Aynı şekilde katater trombus gelişimi sırasında oluşan trombin pıhtısı bakteriyemi ve bakteri kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır (7). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, katater enfeksiyonu olmasının katater trombozu gelişmesinde etkili olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

Önceden geçirilmiş tromboemboli öyküsü trombotik komplikasyon gelişimi açısından risk faktörü olarak bildirilmiştir (4, 5, 13). Rooden ve arkadaşlarının yaptığı 252 hastalık ileriye yönelik çalışmada, önceden venöz tromboz öyküsü bulunan hastalarda katater ilişkili tromboz gelişme riskinin 2 kat arttığı, alta yatan malignitenin genetik yatkınlığın veya antikoagülan tedavinin bu riski etkilemediği saptanmıştır (56). Bizim çalışmamızda ise nakil öncesi dönemde venöz tromboemboli öyküsü bulunmasının katater ilişkili tromboz gelişimi üzerinde etkisi gösterilememiştir ( $p=0,2$ ).

Katater ilişkili trombotik komplikasyon gelişiminde kalıtsal trombofilik mutasyonların etkisi tartışmalıdır (3, 5, 12, 13, 47, 56). Hematopoetik KHN yapılan hastalarda Faktör V Leiden mutasyonu varlığında katater ilişkili tromboz gelişme riskinin 4,8- 7,7 kat arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (2, 47). Ancak bu çalışmalarda Faktör V Leiden mutasyonu olan ve trombozu olan hasta sayısının düşük olması bu çalışmaların istatistiksel gücünü zayıflatmaktadır. Hematopoetik KHN alıcılarında Faktör V Leiden veya protrombin gen

mutasyonu olanlarda MVK ilişkili tromboz gelişme sıklığında genel populasyona göre anlamlı bir fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (5, 12, 42, 49). Bizim çalışmamızda otolog KHN yapılan hastalarda Faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin gen mutasyonu varlığının katater trombozu gelişimi üzerinde etkisi gösterilememiştir ( $p<0,05$ ).

Çalışmamızın geriye dönük bir analiz olmasının kısıtlayıcı yönleri bulunmaktadır. Tromboz gelişimi üzerinde etkili olabilecek mobilizasyon durumu kataterin takılması sırasında yaşanan zorluklar konusunda dosya kayıtlarında veri bulunmamaktadır. Tromboz ilişkili klinik bulgusu olmayan hastalarda Radyolojik görüntüleme yapılmadığı için asemptomatik trombotik komplikasyonlar hakkında veri elde edilememiştir.

Sonuç olarak; hematopoetik KHN alıcıları merkezi venöz katater ilişkili trombotik komplikasyon gelişimi açısından risk altındadır. Bu hastalarda rutin tromboproflaksi uygulanmasının etkinliği ve güvenilirliği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Trombotik komplikasyon gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri, tromboproflaksi yaklaşımı ve kanama bulgularının dökümanite edildiği ileriye dönük çalışmalar hematopoetik KHN alıcılarında katater ilişkili tromboz sıklığının azaltılmasında yol gösterici olacaktır.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

1. Kök hücre mobilizasyonu sırasında 12 hastada (% 3,9) MVK ilişkili tromboz gelişmiştir.
2. Kök hücre nakli sırasında 24 hastada (% 7,8) MVK ilişkili tromboz gelişmiştir.
3. Mobilizasyon ve nakil dönemi olmak üzere toplamda 612 kateter incelenmiş olup, 36 hastada (% 5,8) kateter ilişkili tromboz saptanmıştır.
4. Yaş, cinsiyet, tanı, nakil öncesi hastalık durumu, önceden geçirilmiş tromboemboli öyküsü, vücut kitle indeksi ve nakil öncesi D-dimer düzeyinin katater ilişkili trombotik komplikasyonların gelişimi üzerinde etkisi saptanmamıştır. ( $p>0,05$ ).
5. Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonunun merkezi venöz katater ilişkili tromboz gelişimine bir etkisi saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
6. Kataterin sol tarafa takılmasının katater ilişkili tromboz gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi vardır ( $p<0,001$ ).
7. Katater enfeksiyonu varlığının katater ilişkili tromboz gelişimi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi vardır ( $p<0,001$ ).
8. 2011 Mart ayından itibaren klorheksidinli transparan steril kapama bantlarıyla yapılmaya başlanan katater bakımının etkisiyle katater enfeksiyonu sıklığı %18,8'den %11,2'ye ( $p> 0,05$ ); katater ilişkili tromboz sıklığı %5,3 'ten %0,5'e gerilemiştir ( $p< 0,001$ ).

## **7. KAYNAKLAR**

1. Arend WP AJ, Clemmons DR, Drazen JM, Griggs RC, Larusso N. Hematopoetic Stem Cell Transplantation. Cecil Medicine. New York 2012. p. p. 1158-62.
2. Abdelkefi A, Ben Romdhane N, Kriaa A, Chelli M, Torjman L, Ladeb S, et al. Prevalence of inherited prothrombotic abnormalities and central venous catheter-related thrombosis in haematopoietic stem cell transplants recipients. Bone marrow transplantation. 2005;36(10):885-9.
3. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(19):3665-75.
4. Kamphuisen PW, Lee AY. Catheter-related thrombosis: lifeline or a pain in the neck? ASH Education Program Book. 2012;2012(1):638-44.
5. Murray J, Precious E, Alikhan R. Catheter-related thrombosis in cancer patients. British journal of haematology. 2013;162(6):748-57.
6. Gonsalves A, Carrier M, Wells P, McDiarmid S, Huebsch L, Allan D. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hematopoietic stem cell transplantation. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2008;6(9):1468-73.
7. Richters A, van Vliet M, Peer P, Verweij P, Laros-van Gorkom B, Blijlevens N, et al. Incidence of and risk factors for persistent gram-positive bacteraemia and catheter-related thrombosis in haematopoietic stem cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2013.

8. Pihusch M, Lohse P, Reitberger J, Hiller E, Andreesen R, Kolb H-J, et al. Impact of Thrombophilic Gene Mutations and Graft-versus-Host Disease on Thromboembolic Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Transplantation*. 2004;78(6):911-8.
9. Jansen FH, van der Straaten HM, Roest M, Haas F, de Groot PG, Fijnheer R. Elevated levels of D-dimer and fragment 1+ 2 upon central venous catheter insertion and factor V Leiden predict subclavian vein thrombosis. *haematologica*. 2005;90(4):499-504.
10. Cortelezzi A, Moia M, Falanga A, Pogliani EM, Agnelli G, Bonizzoni E, et al. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: a prospective multicentre study. *British journal of haematology*. 2005;129(6):811-7.
11. Volkow P, Tellez O, Vazquez C, Aguilar C, Valencia M, Barrera L, et al. A single, double lumen high-flow catheter for patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation. Experience at the National Cancer Institute in Mexico. *Bone marrow transplantation*. 1997;20(9).
12. Boersma RS, Jie KS, Verbon A, van Pampus EC, Schouten HC. Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(3):433-42.
13. Rooden C, Tesselaar ME, Osanto S, Rosendaal FR, Huisman MV. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters—a review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(11):2409-19.

14. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(7):2331-6.
15. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009;29(3):298-310.
16. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. *Best practice & research Clinical haematology*. 2012;25(3):235-42.
17. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(4):692-9.
18. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *The American journal of medicine*. 2004;117(1):19-25.
19. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon W, Melton L, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Archives of Internal Medicine*. 1998;158(6):585-93.
20. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet*. 2005;365(9465):1163-74.
21. Kroegel C, Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respiration*. 2003;70(1):7-30.

22. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *British journal of haematology*. 2008;143(2):180-90.
23. Barsam SJ, Patel R, Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2013;161(6):764-77.
24. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost*. 2013;11(2):223-33.
25. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2000;343(25):1846-50
26. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindijer MJ, Osanto S, Van Der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(3):529-35.
27. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2009;22(1):9-23.
28. Donnellan E, Kevane B, Bird BH, Ainle FN. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Current Oncology*. 2014;21(3):134.
29. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110(10):2339-46.

30. Marchetti M, Diani E, Ten Cate H, Falanga A. Characterization of the thrombin generation potential of leukemic and solid tumor cells by calibrated automated thrombography. *haematologica*. 2012;97(8):1173-80.
31. Gaddh M, Antun A, Yamada K, Gupta P, Tran H, El Rassi F, et al. Venous access catheter-related thrombosis in patients with cancer. *Leukemia & Lymphoma*. 2014;55(3):501-8.
32. Gale AJ, Gordon SG. Update on Tumor Cell Procoagulant Factors. *Acta Haematologica*. 2001;106(1-2):25-32.
33. Gouin-Thibault I, Achkar A, Samama MM. The Thrombophilic State in Cancer Patients. *Acta Haematologica*. 2001;106(1-2):33-42.
34. Scialla SJ, Speckart SF, Haut MJ, Kimball DB. Alterations in platelet surface sialyltransferase activity and platelet aggregation in a group of cancer patients with a high incidence of thrombosis. *Cancer research*. 1979;39(6 Pt 1):2031-5.
35. Polderman K, Girbes A. Central venous catheter use. *Intensive Care Med*. 2002;28(1):1-17.
36. Bishop L, Dougherty L, Bodenham A, Mansi J, Crowe P, Kibbler C, et al. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2007;29(4):261-78.
37. McGee DC, Gould MK. Preventing Complications of Central Venous Catheterization. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(12):1123-33.
38. Dix CH, Yeung DT, Rule ML, Ma DD. Essential, but at what risk? A prospective study on central venous access in patients with haematological malignancies. *Internal medicine journal*. 2012;42(8):901-6.

39. Mansfield PF, Hohn DC, Fornage BD, Gregurich MA, Ota DM. Complications and failures of subclavian-vein catheterization. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(26):1735-8.
40. Tsakiris DA, Tichelli A. Thrombotic complications after haematopoietic stem cell transplantation: early and late effects. *Best practice & research Clinical haematology*. 2009;22(1):137-45.
41. Baskin JL, Pui C-H, Reiss U, Wilimas JA, Metzger ML, Ribeiro RC, et al. Management of occlusion and thrombosis associated with long-term indwelling central venous catheters. *The Lancet*. 374(9684):159-69.
42. Linnemann B, Lindhoff-Last E. Risk factors, management and primary prevention of thrombotic complications related to the use of central venous catheters. *Vasa*. 2012;41(5):319-32.
43. Kuter DJ. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *The oncologist*. 2004;9(2):207-16.
44. Beathard GA. Catheter thrombosis. *Seminars in dialysis*. 2001;14(6):441-5.
45. Kucher N. Deep-Vein Thrombosis of the Upper Extremities. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(9):861-9.
46. Luciani A, Clement O, Halimi P, Goudot D, Portier F, Bassot V, et al. Catheter-related Upper Extremity Deep Venous Thrombosis in Cancer Patients: A Prospective Study Based on Doppler US. *Radiology*. 2001;220(3):655-60.

47. Fijnheer R, Verdonck LF, Nieuwenhuis HK, Roest M, Dekker AW. Factor V Leiden in central venous catheter-associated thrombosis. *British journal of haematology*. 2002;118(1):267-70.
48. Boersma RS, Hamulyak K, Cate HT, Schouten HC. Congenital thrombophilia and central venous catheter-related thrombosis in patients with cancer. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2010;16(6):643-9.
49. Tesselaar M, Ouwerkerk J, Nooy M, Rosendaal F, Osanto S. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. *European Journal of cancer*. 2004;40(15):2253-9.
50. De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, Panarello G, Fantin D, Morassut S, et al. Central venous thrombosis: an early and frequent complication in cancer patients bearing long-term silastic catheter. A prospective study. *Thrombosis research*. 1997;86(2):101-13.
51. Male C, Chait P, Andrew M, Hanna K, Julian J, Mitchell L. Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood*. 2003;101(11):4273-8.
52. Petersen J, Delaney JH, Brakstad MT, Rowbotham RK, Bagley CM, Jr. Silicone venous access devices positioned with their tips high in the superior vena cava are more likely to malfunction. *American journal of surgery*. 1999;178(1):38-41.
53. Cavanna L, Civardi G, Vallisa D, Di Nunzio C, Cappucciati L, Berte R, et al. Ultrasound-guided central venous catheterization in cancer patients improves the success rate of cannulation and reduces mechanical complications: a

prospective observational study of 1,978 consecutive catheterizations. *World journal of surgical oncology*. 2010;8:91.

54. Tran H, Arellano M, Chamsuddin A, Flowers C, Heffner LT, Langston A, et al. Deep venous thromboses in patients with hematological malignancies after peripherally inserted central venous catheters. *Leukemia & lymphoma*. 2010;51(8):1473-7.
55. van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RM, Rosendaal FR, Guiot HF, van der Meer FJ, et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematology patients: a prospective study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(12):2655-60.
56. Van Rooden C, Rosendaal F, Meinders A, Van Oostayen J, Van Der Meer F, Huisman M. The contribution of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation to the risk of central venous catheter-related thrombosis 2004 2004-01-01 00:00:00. 201-6 p.
57. Haire WD, Lieberman RP, Edney J, Vaughan WP, Kessinger A, Armitage JO, et al. Hickman catheter-induced thoracic vein thrombosis. Frequency and long-term sequelae in patients receiving high-dose chemotherapy and marrow transplantation. *Cancer*. 1990;66(5):900-8.
58. Cortelezzia A, Fracchiolla NS, Maisonneuve P, Moia M, Luchesini C, Ranzi ML, et al. Central venous catheter-related complications in patients with hematological malignancies: a retrospective analysis of risk factors and prophylactic measures. *Leukemia & lymphoma*. 2003;44(9):1495-501.

59. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1991;9(2):286-94.
60. Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med*. 2004;164(2):190-4.
61. Wun T, White RH. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. *Thrombosis research*. 2010;125 Suppl 2:S96-102.
62. Gould JR, Carloss HW, Skinner WL. Groshong catheter-associated subclavian venous thrombosis. *The American journal of medicine*. 1993;95(4):419-23.
63. Grant JD, Stevens SM, Woller SC, Lee EW, Kee ST, Liu DM, et al. Diagnosis and management of upper extremity deep-vein thrombosis in adults. *Thrombosis and haemostasis*. 2012;108(6):1097.
64. Mustafa BO, Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Sensitivity and specificity of ultrasonography in the diagnosis of upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *Archives of internal medicine*. 2002;162(4):401-4.
65. Linenberger ML. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis, and management. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2006;4(9):889-901.

66. Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hieber M, Chaberny I, Mousset S, Buchheidt D, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(5):936-47.
67. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad, II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;32(9):1249-72.
68. 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. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2012;23(8):997-1007.
69. Raad, II, Hanna HA. Intravascular catheter-related infections: New horizons and recent advances. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(8):871-8.
70. David A, Risitano DC, Mazzeo G, Sinardi L, Venuti FS, Sinardi AU. Central venous catheters and infections. *Minerva anesthesiologica*. 2005;71(9):561-4.
71. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(3):309-17.

72. Gerber DE, Segal JB, Levy MY, Kane J, Jones RJ, Streiff MB. The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. *Blood*. 2008;112(3):504-10.
73. Lagro SW, Verdonck LF, Borel Rinkes IH, Dekker AW. No effect of nadroparin prophylaxis in the prevention of central venous catheter (CVC)-associated thrombosis in bone marrow transplant recipients. *Bone marrow transplantation*. 2000;26(10):1103-6.
74. Magagnoli M, Masci G, Castagna L, Pedicini V, Poretti D, Morengi E, et al. Prophylaxis of central venous catheter-related thrombosis with minidose warfarin in patients treated with high-dose chemotherapy and peripheral-blood stem-cell transplantation: Retrospective analysis of 228 cancer patients. *American Journal of Hematology*. 2006;81(1):1-4.
75. Boraks P, Seale J, Price J, Bass G, Ethell M, Keeling D, et al. Prevention of central venous catheter associated thrombosis using minidose warfarin in patients with haematological malignancies. *British journal of haematology*. 1998;101(3):483-6.
76. Naina HV, Pruthi RK, Inwards DJ, Dingli D, Litzow MR, Ansell SM, et al. Low risk of symptomatic venous thromboembolic events during growth factor administration for PBSC mobilization. *Bone marrow transplantation*. 2011;46(2):291-3.
77. Alegre A, Requena MJ, Fernandez-Villalta MJ, Orts M, Gilsanz F, Tomas JF, et al. Quinton-Mahurkar catheter as short-term central venous access for PBSC collection: single-center experience of 370 aphereses in 110 patients. *Bone marrow transplantation*. 1996;18(5):865-9.

78. Saif MW, Leitman SF, Cusack G, Horne M, Freifeld A, Venzon D, et al. Thromboembolism following removal of femoral venous apheresis catheters in patients with breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004;15(9):1366-72.
79. Conlan MG, Haire WD, Lieberman RP, Lund G, Kessinger A, Armitage JO. Catheter-related thrombosis in patients with refractory lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 1991;7(3):235-40.
80. Kaufman PA, Jones RB, Greenberg CS, Peters WP. Autologous bone marrow transplantation and factor XII, factor VII, and protein C deficiencies. Report of a new association and its possible relationship to endothelial cell injury. *Cancer*. 1990;66(3):515-21.
81. Seeber C, Hiller E, Holler E, Kolb HJ. Increased levels of tissue plasminogen activator (t-PA) and tissue plasminogen activator inhibitor (PAI) correlate with tumor necrosis factor alpha (TNF alpha)-release in patients suffering from microangiopathy following allogeneic bone marrow transplantation (BMT). *Thrombosis research*. 1992;66(4):373-83.
82. Vannucchi AM, Rafanelli D, Longo G, Bosi A, Guidi S, Saccardi R, et al. Early hemostatic alterations following bone marrow transplantation: a prospective study. *Haematologica*. 1994;79(6):519-25.
83. Catani L, Gugliotta L, Vianelli N, Nocentini F, Baravelli S, Bandini G, et al. Endothelium and bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*. 1996;17(2):277-80.

84. Haire WD. Antithrombin III in hematopoietic stem cell transplantation. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1997;23(6):591-601.
85. Carrier M, Tay J, Fergusson D, Wells PS. Thromboprophylaxis for catheter-related thrombosis in patients with cancer: a systematic review of the randomized, controlled trials. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007;5(12):2552-4.
86. Chaukiyal P, Nautiyal A, Radhakrishnan S, Singh S, Navaneethan SD. Thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters. A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 2008;99(1):38-43.

## 8. ÖZET

### **Otolog Kök Hücre Nakil Hastalarında Merkezi Venöz Katater İlişkili Trombotik Komplikasyon Gelişme Sıklığı ve Risk Faktörleri**

Hematopoetik kök hücre nakil (KHN) alıcılarında merkezi venöz katater ilişkili trombotik komplikasyon gelişme sıklığı ve risk faktörleri hakkında kapsamlı veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda Eylül 2003- Nisan 2014 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Nakil Ünitesinde otolog KHN yapılmış toplam 306 hastanın dosya kayıtları kök hücre mobilizasyonu ve nakil sürecinde merkezi venöz katater ilişkili trombotik komplikasyon gelişme sıklığı ve risk faktörleri açısından değerlendirilmiştir. Kök hücre mobilizasyonu sırasında merkezi venöz kateter ilişkili tromboz 12 hastada (% 3,9) ve kök hücre nakil döneminde 24 hastada (% 7,8) saptanmıştır. Merkezi venöz katater ilişkili trombotik komplikasyon mobilizasyon sürecinde ortalama 14 günde (aralık 4- 48 gün) ve nakil sürecinde ortalama 18 günde (aralık 3- 33) ortaya çıkmıştır. Merkezi venöz katater ilişkili trombotik komplikasyon gelişimi üzerinde yaş, cinsiyet, tanı, nakil öncesi hastalık durumu, önceden geçirilmiş tromboemboli öyküsü, mobilizasyon vs kök hücre nakli için kataterin takılmış olması, katater kalış süresi, vücut kitle indeksi (VKİ), Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonu ve nakil öncesi D-dimer düzeyinin etkili olmadığı gösterilmiştir. Kataterin sol tarafa takılması ve katater enfeksiyonu varlığı katater ilişkili tromboz gelişimi üzerinde çok değişkenli analizde etkisini koruyan risk faktörleri olarak tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda MVK

ilişkili tromboz gelişmesinin risk faktörlerinin tanımlanması, tromboproflaksi uygulanacak hasta grubunun belirlenmesinde yol gösterici olacaktır.

**Anahtar kelime** : Merkezi venöz katater, tromboz, hematopoetik kök hücre nakli

## 9. İNGİLİZCE ÖZET

### **The Incidence and Risk Factors for Central Venous Catheter Related Thrombotic Complications in Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation**

The incidence and risk factors for central venous catheter related thrombotic complications in autologous hematopoietic stem cell transplantation is not well described. We retrospectively examined the incidence and risk factors for central venous catheter related thrombotic complications during both mobilization and transplantation in 306 hematopoietic stem cell transplantation recipients at Gazi University Faculty of Medicine Stem Cell Transplantation Unit between September 2003 and April 2014. The incidence of thrombotic complications was 3,9 % (12 patients) during stem cell mobilization and 7,8 % (24 patients) during stem cell transplantation. The median duration of central venous catheter until the development of thrombotic complications was 14 days (range 4- 48 days) in stem cell mobilization and 18 days (3- 33 days) in stem cell transplantation. Age, gender, primary diagnosis, pretransplantation disease status, previous history of venous thromboembolism, catheter replacement for mobilization vs transplantation, duration of catheter, body mass index, Factor V Leiden or prothrombin gene mutation and pretransplantation D-dimer level were not associated with central venous catheter related thrombotic complications. Left sided catheter replacement and catheter related infectious complications showed significant correlation with catheter related thrombotic events both in univariate and multivariate analysis. In hematopoietic stem cell transplantation patients

identification of risk factors for central venous catheter related thrombotic complications may help to identify patient groups who have indications for thromboprophylaxis

Keywords: Central venous catheter, thrombosis, haematopoietic stem cell transplantation

## 10.ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Bahar Uncu Ulu  
**Ünvanı** : Tıp doktoru  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 1985/Ankara  
**E-mail** : baharuncu@gmail.com  
**Yabancı Dil** : İngilizce

### ÖĞRENİM DURUMU

**2000-2003** : Eskişehir Fatih Fen Lisesi  
**2003-2009** : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
**2010-2014** : Gazi üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana  
Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi