

HEMODİYALİZ HASTALARINDA ÇİFT LÜMENLİ KATETERE BAĞLI İNFEKSİYONLARIN ÖNLENMESİNDE SEFAZOLİN İÇEREN HEPARİN SOLÜSYONUNUN ETKİSİ

THE EFFECT OF CEFAZOLIN CONTAINING HEPARIN SOLUTION FOR PREVENTION OF DOUBLE LUMEN CATHETER RELATED INFECTIONS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Reha Erkoç, Semra Bozfakioğlu*, Süleyman Türk**, Aydın Türkmen*, Alaattin Yıldız*,
Tevfik Ecder*, Nilgün Aysuna*, Erkin Ark*

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, VAN
• İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İSTANBUL
**Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, KONYA

ÖZET

Hemodiyaliz uygulaması için geçici damar yolu olarak çift lümenli kateterlerin sık olarak kullanılması ciddi infeksiyonlara neden olabilir. Hemodiyaliz için geçici damar yoluna gereksinimi olan 56 son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) veya akut böbrek yetersizliği (ABY) hasta kateter tümenlerine diyalizler arası sürede kalmak üzere 2500 Ü/ml heparin (H) veya 2500 Ü/ml heparin ve 200 mcg/ml sefazolin (H+S) içeren solüsyon verilmek üzere tek kör olarak randomize edildiler. Sadece H kullanılan grupta 30 hasta (12 erkek, 18 kadın; 20 SDBY, 10 ABY) mevcut olup yaş ortalaması 42.5 ± 17.9 idi. H+S kullanılan grupta ise 26 hasta (6 erkek, 20 kadın; 16 SDBY, 10 ABY) mevcuttu; yaş ortalaması 46.1 ± 17.9 idi. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet ve böbrek yetersizliğinin tipi açılarından anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Kateter kalış süreleri H ve H+S kullanılan gruplarda sırası ile 15.4 ± 13.0 gün ve 19.5 ± 5.2 gün olarak saptandı ($p > 0.05$). H kullanılan grupta 7 hastada kateter çıkış yeri infeksiyonu, 2 hastada katetere bağlı sepsis, 2 hastada katetere bağlı ateş, H+S kullanılan grupta ise, 4 hastada kateter çıkış yeri infeksiyonu ve 1 hastada katetere bağlı ateş gelişti ($p > 0.05$).

Sonuç olarak, 200 mcg/ml sefazolin içeren heparinli solüsyonun kateter tümenlerinde bırakılmasının katetere bağlı infeksiyonları önlemede anlamlı bir etkisinin olmadığı, ancak daha uzun süreli kateter kullanılan geniş serilerde konunun araştırılması gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Çift lümenli kateter, hemodiyaliz, infeksiyon, profilaksi, sefazolin

SUMMARY

Double lumen catheters, used as temporary vascular access for hemodialysis, may cause serious infectious complications. Fifty-six patients with end stage renal disease (ESRD) or acute renal failure (ARF), requiring temporary access for hemodialysis, were randomised to receive either 2500 U/ml heparin (H) or 2500 U/ml heparin plus 200 mcg/ml cefazolin (H+C) for catheter lumens to remain between dialysis sessions. There were 30 patients (12 M, 18 F; 20 ESRD, 10 ARF) in the H group and the mean age was 42.5 ± 17.9 , whereas there were 26 patients (6 M, 20 F; 16 ESRD, 10 ARF) in the H+C group and the mean age was 46.1 ± 17.9 . There were no significant differences between the two groups for age, gender and the type of renal failure ($p > 0.05$). Catheter remaining times for H and H+C groups were 15.4 ± 13.0 days and 19.5 ± 5.2 days, respectively ($p > 0.05$). Seven catheter exit-site infections, two catheter related sepsis and two catheter related fever were detected in the H group, whereas four exit-site infections and one catheter related fever were found in the H+C group ($p > 0.05$).

In conclusion, 200 mcg/ml cefazolin containing heparin solution was not significantly efficient for preventing catheter related infections, but further studies containing more patients with longer catheter remaining times are needed.

Key words: Double lumen catheter, hemodialysis, infection, prophylaxis, cefazolin

GİRİŞ

Akut olarak hemodiyaliz uygulanması gereken veya damar yolu problemi olan son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda geçici damar yolu olarak internal juguler veya subklavian ven ponksiyonu ile çift lümenli kateter takılması güvenli ve hastaların rahatlıkla tolere edebildiği bir girişimdir (1). Ancak bu kateterlerin kullanımında sık görülen ve önemli oranda morbidite ve mortaliteye yol açan komplikasyonlardan biri katetere bağlı infeksiyon problemidir (2). Katetere bağlı infeksiyonların önlenmesi için sistemik veya lokal antibiyotik uygulamalarını da içeren değişik çalışmalar yapılmış, fakat konu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (3,4,5). Çalışmamızda diyaliz sonunda kateter lümenlerinin izotonik sodyum klorür ile yıkanmasından sonra tıkanmayı önlemek için rutin olarak lümende bırakılan heparinli solüsyona sefazolin eklenmesi ile infeksiyon riskinde bir azalma olup olmadığını araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hemodiyaliz için geçici damar yoluna gereksinimi olan 56 hasta (36'sı son dönem böbrek yetersizlikli [SDBY], 20'si akut böbrek yetersizlikli [ABY]) çalışma kapsamına alındı. Hastalar kateter lümenlerine diyalizler arası sürede kalmak üzere 2500 Ü/ml heparin (H) veya 2500 Ü/ml heparin ve 200 mcg/ml sefazolin (H+S) içeren solüsyon verilmek üzere bilgilendirilip sözlü izinleri alındıktan sonra tek kör olarak randomize edildiler. Sadece H kullanılan gruba 30 hasta, H+S kullanılan gruba ise 26 hasta alındı. Kateterler daha sonra gelişebilecek subklavian ven stenozunun önlenmesi amacıyla mümkün olduğu sürece internal juguler ven, bu lokalizasyonda başarılı olunamayan hastalarda ise subklavian ven ponksiyonu ile yerleştirildi.

Sefazolin içeren heparin solüsyonu şu şekilde hazırlandı: 0.5 g sefazolin sodyum (Cefamezin 500 mg flk, Eczacıbaşı) sulandırma solüsyonu ile 5 ml'ye tamamlandı. Oluşan solüsyonun 2 ml'sinin 498 ml izotonik sodyum klorür içeren serum şişesine eklenmesi ile 400 mcg/ml sefazolin içeren bir solüsyon elde edildi. Elde edilen bu solüsyon ile eşit miktarda heparin alınarak hazırlanan solüsyon, kateter üzerinde belirtilen lümen hacimlerine uygun miktarlarda olmak üzere kateter lümenlerine enjekte edildi. Böylece kateter lümenlerinde 200 mcg/ml sefazolin ve 2500 Ü/ml heparin içeren bir solüsyonun varlığı sağlanmış oldu. Sefazolin içeren solüsyon her gün taze olarak hazırlandı.

Kateterler şu durumlarda çıkartıldı: 48-72 saatlik oral antibiyotik tedavisine cevap vermeyen çıkış yeri

infeksiyonu, katetere bağlı sepsis veya katetere bağlı ve vankomisin ile 48 saat içinde düşmeyen ateş, kateterin tıkanması, böbrek yetersizliğinin düzelmesi veya kalıcı damar yolunun kullanıma hazır hale gelmesi. Çıkarılan kateter uçları steril olarak bisturi ile kesildikten sonra kültür-antibiyoqram için Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderildi.

Kateter çıkış yeri infeksiyonu, çıkış yerinden itibaren 2 cm'lik kısımda ciltte veya cilt altı bölgesinde eritem, ağrı, indurasyon veya pürülan akıntının varlığı; katetere bağlı sepsis, 38 Ç'yi geçen ateş ile birlikte kan kültüründe ve kateter ucu kültüründe aynı mikroorganizmanın saptanması ve ateş yükselmesi için kateter dışında başka bir odağın tespit edilememesi; katetere bağlı ateş ise, 38 C'yi geçen, rutin incelemelerle belirli bir ateş nedeni tespit edilemeyen ve vankomisin ile 48 saat içinde düşen ateş olarak tanımlandı (3,6).

İstatistiksel inceleme t testi ve ki kare testi ile yapıldı.

BULGULAR

Sadece H kullanılan ve 30 hasta (12 erkek, 18 kadın; 20 SDBY, 10 ABY) içeren grupta yaş ortalaması 42.5 ± 17.9 , H+S kullanılan ve 26 hasta (6 erkek, 20 kadın; 16 SDBY, 10 ABY) içeren grupta ise 46.1 ± 17.9 idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve böbrek yetersizliğinin tipi açılarından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Kateter kalış süreleri H ve H+S kullanılan gruplarda sırası ile 15.4 ± 13.0 gün ve 19.5 ± 5.2 gün olarak saptandı ($p > 0.05$). Sadece H kullanılan grupta 7 hastada kateter çıkış yeri infeksiyonu, 2 hastada katetere bağlı sepsis, 2 hastada katetere bağlı, vankomisine cevaplı ateş saptandı. Katetere bağlı sepsisli 2 hastanın kan ve kateter ucu kültürlerinde metisiline rezistan staphylococcus aureus üredi. İki hastanın kateter ucunda koagülaz negatif stafilococcus saptandı. H+S kullanılan grupta ise, 4 hastada kateter çıkış yeri infeksiyonu ve 1 hastada katetere bağlı, vankomisine cevaplı ateş gelişti. İki hastanın kateter ucu kültürlerinde koagülaz negatif stafilococcus üredi. İki grup arasında kateter çıkış yeri infeksiyonu, kateter ucu kültürlerinde mikroorganizma saptanması, katetere bağlı sepsis ve katetere bağlı ateş görülme sıklığı açılarından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Her iki grupta da takip süresince ölüm gözlenmedi.

TARTIŞMA

Hemodiyalizde geçici ve kalıcı damar yolu olarak kullanılan santral venöz kateterler takılma sırasındaki cerrahi komplikasyonlar dışında morbidite ve mortaliteye neden olan ciddi infeksiyonlara yol

açabilirler (1,2). Bu kateterler sadece hemodiyalizde değil, sık olarak parenteral ilaç verilmesi gereken maligniteli hastalarda da yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bir çalışmada katetere bağlı infeksiyon gelişme yüzdesi kümülatif olarak 4. haftada %25, 8. haftada ise %50'den fazla bulunmuştur (2). Dahlberg ve ark. (7) yaptıkları bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında alınan tüm önlemlere rağmen katetere bağlı bakteriyemiye %9.4, kateter kolonizasyonunu %21.6 olarak saptamışlardır.

Katetere bağlı infeksiyonların önlenmesi için çeşitli yollar denenmiştir. Ranson ve ark. (3) tarafından yapılan bir çalışmada kanserli hastalara kateter takılması sırasında uygulanan tek doz vankomisin profilaksisinin infeksiyonları önlemede etkisiz kaldığı görülürken, Lim ve ark. (4) benzeri bir grup hastada teikoplanini etkili bulmuşlardır. Bock ve ark. (5) tarafından yapılan bir çalışmada ise, immunoterapi alan hastalarda kısa süreli (3.8+1.1 gün) santral venöz kateter uygulamasında intravenöz oksasilinin infeksiyonları önlemede etkili olduğu bulunmuştur. Başka bir çalışmada in vitro olarak EDTA'nın en az vankomisin kadar bakterisid olduğu gösterilmiş ve kateter lümeninde antikoagülan olarak bakterisidal aktivitesinden dolayı EDTA kullanılmasının daha uygun olacağı ileri sürülmüştür (8). Küçük bir hasta grubunda yapılan bir başka çalışmada ise, kateter çıkış yerine lokal olarak rifampisin ve protamin enjekte edilmesinin katetere bağlı infeksiyonları azalttığı saptanmıştır. Burada etki mekanizmasının, kullanılan protaminin mikroorganizmalar tarafından oluşturulan ve antibiyotiklerin penetrasyonunu engelleyen bir tabakadan rifampisin geçişini kolaylaştırmak yoluyla olduğu öne sürülmüştür (9). Kanser hastalarında kemoterapi için uzun süreli damar yolu sağlanmasında kullanılan kateterlerin takılması sırasında kısa süreli (2.9±1.2 gün) profilaktik antibiyotik kullanımının çıkış yeri ve tünel infeksiyonlarını anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (10). Schwartz ve ark. (11) tünelli ve keçeli kateterlerde antikoagülan olarak lümen içinde bırakılan solüsyonu 25 mcg/ml vankomisinli olarak hazırlamış ve ortalama 247 günlük kateter kullanımında çalışma grubunda vankomisine duyarlı organizmalara bağlı bakteriyemiye hiç görmezken, kontrol grubunda 5 olguda saptamışlardır (p=0.035). Yenidoğanda total parenteral beslenme uygulamasında beslenme solüsyonlarının içine 25 mcg/ml konsantrasyonunda vankomisin ilavesi ile sepsis sıklığında anlamlı bir azalma olduğu saptanmış, ancak dirençli mikroorganizma gelişim riski nedeniyle yaygın olarak kullanılmaması gerektiği belirtilmiştir (12,13). Biz de çalışmamızda vankomisine dirençli mikroorganizma

gelişim riskinden dolayı sefazolin kullandık. Sefazolin içeren heparin grubunda katetere bağlı, vankomisine cevaplı ateş bir hastada gelişirken, sadece heparin içeren grupta iki hastada kan kültürleri ve kateter ucu kültüründe üreme oldu ve katetere bağlı sepsis olarak tanımlandı. İki hastada ise, katetere bağlı ateş saptandı. Kateter infeksiyonu kateterin dış yüzeyinin giriş yerinde infekte olması ve buradaki mikroorganizmaların içeri doğru ilerlemesi ile gelişebileceği gibi kateter kapağının kontaminasyonu ile iç yüzeyden de gelişebilir (14-17). İlk 10 gün içinde gelişen infeksiyonların daha çok birinci yolla, 30 günden sonra olanların ise ikinci yolla olduğu tespit edilmiştir (16,17). Kateter içi sefazolinin ancak ikinci mekanizmada etkili olabileceği düşünülürse, bizim hastalarımızda kateter kalış süresinin kısa olması anlamlı bir etkinlik bulunmamasından sorumlu tutulabilir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın bulunmaması olgu sayısının yetersiz kalmasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak, kısıtlı sayıda olgu ile yapılan bu çalışmada sefazolin içeren heparinli solüsyonun diyalizler arası sürede kateter lümenleri içinde bırakılmasının katetere bağlı infeksiyonları anlamlı olarak azaltmadığı, ancak daha büyük serilerde bu durumun araştırılması gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Raja RM. Vascular acces for hemodialysis In: Daugirdas TJ, Ing TS (eds), Handbook of Hemodialysis, (2nd ed), Little-Brown, USA, 1994 pp 53-78.
2. Hung KY, Tsai TJ, Yen CJ, Yen TS. Infection associated with double lumen catheterization for temporary hemodialysis: experience of 168 cases. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 247-2451.
3. Ranson MR, Oppenheim BA, Jackson A, Kamthan AG, Scarffe JH. Double-blind placebo controlled study of vancomycin prophylaxis for central venous catheter insertion in cancer patients. JHosp Inf 1990; 15: 95-102.
4. Lim SH, Smith MP, Salooja N, Machin SJ, Goldstone AH. A prospective randomised study of prophylactic teicoplanin to prevent early Hickman catheter-related sepsis in patients receiving intensive chemotherapy for haematological malignancies. J Antimicrob Ch 1991; 28: 109-116.
5. Bock SN, Lee RE, Fisher B, et al. A prospective randomised trial evaluating prophylactic antibiotics to prevent triple lumen catheter-related sepsis in patients treated with immunotherapy. J Clin Oncol 1990; 1:161-169.
6. Centers for disease control and prevention. Draft guideline for prevention of intravascular device-related infections. Fed Regist 1995; 60(187): 49978-50006.

7. Dahlberg PJ, Yutuc WR, Newcomer KL. Subclavian hemodialysis catheter infections. *Am J Kidney Dis* 1986; 5:421-427.
8. Root JL, McIntyre OR, Jacobs NJ, Daglian CP. Inhibitory effect of disodium EDTA upon the growth of staphylococcus epidermidis in vitro: Relation to infection prophylaxis oh hickman catheters. *Antimicrob Agents Ch* 1988; 11:1627-1631.
9. Montagnac R, Schillinger F. Rifampicin-protamine protocol applied for prevention of central catheter sepsis in hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8(3): 289-290.
10. Al-Sibai MB, Harder EJ, Faskin WR, Johnson GW, Padmos MA. The value of prophylactic antibiotics during the insertion of long term indwelling silastic right atrial catheters in cancer patients. *Cancer* 1987; 60: 1891-1895.
11. Schwartz C, Henrickson KJ, Roghmann K, Powell K. Prevention of bacteremia attributed to luminal colonization of tunneled central venous catheters with vancomycin-susceptible organisms. *J Clin Oncol* 1990; 8:1591-1597.
12. Spafford PS, Sinkin RA, Cox C, Reubens L, Powel KR. Prevention of central venous catheter-related coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. *J Pediatr* 1994; 125:259-263.
13. Barefield ES, Philips III JB. Vancomycin prophylaxis for coagulase negative staphylococcal bacteremia. *J Pediat* 1994; 125: 230-232.
14. Cooper GL, Hopkins CC. Rapid diagnosis of intravascular catheter associated infection by direct Gram staining of catheter segments. *N Engl J Med* 1985; 312: 1142-1147.
15. De Cicco M, Panarello G, Chiardia V, et al. Source and route of microbial colonisation of parenteral nutrition catheters. *Lancet* 1989; 2:1258-1261.
16. Linares J, Sitges-Serra A, Garau J, Perez JL, Martin R. Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 357-360.
17. Raad I, Costerton W, Sabharwal U, Sacilowski M, Anaissie E, Bodey GP. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis* 1993; 163: 400-407.