

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA İNTRAVENÖZ KATETER İNFEKSİYONLARI

Intravenous catheter infections in patient with hematological malignancy

Fevzi ALTUNTAŞ¹, Orhan YILDIZ², Ali ÜNAL³

Özet: Son yıllarda, hematoloji-onkoloji ünitelerinde santral venöz kateterler daha sık kullanılmaktadır. Kateter ile ilişkili komplikasyonlar ve özellikle kateter infeksiyonu görülme sıklığı da artmaktadır. Bu derlemede kateter infeksiyonu tanımları, epidemiyolojisi, patogenezi, mikrobiyolojik özellikler, tedavi ve profilaktik önlemler son literatür ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnfeksiyon, Medikal onkoloji, Santral kateterizasyon

Abstract: Central venous catheters are being used more often in hematology-oncology departments recently. Catheter related complications, especially catheter infections are also increasing. In this review, description as well as epidemiology, pathogenesis, microbiological features, therapy and prophylactic measurement of catheter related infections are revised under the light of the literature.

Key Words: Central catheterization, infection, Medical oncology

İntravasküler kateterler yaklaşık 50 yıl önce klinik kullanıma girmiştir. Günümüzde periferik, santral, arteriyel ve venöz olmak üzere çeşitli kateter uygulamaları değişik amaçlarla yapılmaktadır. Bugün hastaneye yatan hastaların, Avrupa ülkelerinde %63'ünde, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise %50'sinde intravasküler kateter kullanıldığı bilinmektedir (1,2).

Santral venöz kateterler (SVK) özellikle yüksek doz kemoterapi ve kök hücre nakli uygulamalarının artmasıyla Hematoloji ve Onkoloji Üniteleri'nde daha sık kullanılır hale gelmiştir. Özellikle kan örneği alınmasını, santral venöz basınç takibini, uzun süreli kemoterapi, antibiyoterapi ve kan ürünlerinin infüzyonunu kolaylaştırması nedeniyle SVK uygulanması, hematolog ve onkologların standart yaklaşımı haline gelmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunun immun sistemleri ve hematopoetik dokuları geçici olsa da baskılanmış

olduğu için, deri bütünlüğünü bozan geçici SVK'ler, ciddi infeksiyon kaynağı olmaya devam etmektedirler. Santral venöz kateterler ile ilişkili komplikasyonlardan en önemlisi kateterle ilişkili infeksiyonlardır (1,2). Kateter infeksiyonları yaşamı tehdit edebilen önemli nozokomiyal infeksiyonlardandır (3,4). Kateter infeksiyonlarında en sık izole edilen mikroorganizmalar koagülaz negatif stafilokoklar ve *Staphylococcus aureus*'dur. Hastanın normal deri florasında bulunan bu etkenler kateterin dış yüzeyini kolonize ederek infeksiyona neden olurlar. Tanıda altın standart kateter kültürüdür, ancak kateterin çıkarılmasını gerektirdiğinden kesin tanı güçtür. Kateter infeksiyonu kesin tanısı için oluşturulmuş bir fikir birliği yoktur. Bu derlemede kateter infeksiyonunun epidemiyolojik özellikleri, patogenezi, tanımı, mikrobiyolojik özellikleri, tanısı, tedavisi ve önlenmesi literatürler gözden geçirilerek tartışılmıştır.

I- EPİDEMİYOLOJİ

İntravasküler kateter kullanımının artmasından dolayı son 10 yılda kateter infeksiyonu görülme sıklığı iki kat artmıştır. ABD'nde yılda yaklaşık beş milyon kateter kullanılmakta ve 500.000 civarında kateter infeksiyonu geliştiği bildirilmektedir.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
İç Hastalıkları. Uzm.Dr.¹, Prof.Dr.³.
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji. Y.Doç.Dr.².

Geliş tarihi: 26 Aralık 2002

Kateter infeksiyonu sıklığı hastaneye, kateter tipine, kateterizasyon süresine, kateterin yerine, altta yatan koşullara ve hasta gruplarına göre değişiklikler göstermektedir (1,2,5). Kateter infeksiyonu için çeşitli risk faktörleri öne sürülmüştür, ancak bu risk faktörleri merkezden merkeze ve hasta popülasyonuna göre değişmektedir. Uzamış kateterizasyon, kateter materyali, sık manüplasyon, lümen sayısı, kateter lokalizasyonu (femoral>juguler>subklaviyan), kontamine solüsyonlar ve yerleştirme esnasında uygun aseptik teknik uygulanmaması kateter infeksiyonu riskini artırmaktadır (6,7).

Santral venöz kateterleri olan hastalarda en önemli ve en sık gözlenen kateter ile ilişkili komplikasyon infeksiyondur (8). Newman ve ark. (9) Hickman tipi kateteri olan hastaları ortalama 195 gün takip etmişler, %57'sinde bakteriyemi, %23'ünde giriş yeri enfeksiyonu ve %7'sinde tünel infeksiyonu saptamışlardır. Mullan ve ark.(10) Hickman tipi kateteri olan hastalarda gözlenen en sık komplikasyonun (%72) kateter infeksiyonu olduğunu bildirmişlerdir. Bir çok çalışmada kateter ile ilişkili en sık geç komplikasyonun kateter infeksiyonu olduğu ve sıklığının %15-85 arasında değiştiği bildirilmektedir (11-13).

Kısa süreli, kafsız, tünelsiz, tek yada birden fazla lümenli, juguler yada subklaviyan venden yerleştirilen SVK'lerde kateter infeksiyonu gelişme oranı, uzun süreli, kafli, tünelli kateterlerden daha yüksektir (1,2,5,14). Hickman tipi kateterle geçici subklaviyan kateteri karşılaştıran çalışmalarda Hickman tipi kateterlerde kateter infeksiyonu oranları daha düşük bulunmuştur (15).

Albo Lopez ve ark.(11)'nin çalışmasında 171 kateterden 36'sı (%21), Broadwater ve ark. (16)'nin çalışmasında geçici perkutan SVK'lerin % 8'i, Hughes ve ark. (17)'nin çalışmasında Hickman tipi kateterlerin %8.5'i kateter infeksiyonu nedeniyle çıkarılmıştır. Blot ve ark. (18)'nin serisinde 438 hastaya 817 kateter uygulanmış ve ortalama 14 ay takip edilmiş ve 93 (%11.4) kateter, infeksiyon şüphesi nedeniyle çıkarılmıştır. Bu kateterlerin 24 (%26)'ü kateter ile ilişkili sepsis

şüphesi nedeniyle çıkarılmış ve 20'sinde de kateter ucu kültüründe anlamlı üreme ($>10^3$ cfu/ml) olmuştur. Bu hastaların %75 (18/24)'inde bakteriyemi saptanmıştır (18).

II- PATOGENEZ

Kateter infeksiyonu gelişiminde çeşitli değişkenler rol oynamaktadır (1,2,8,19,20).

A. Mikroorganizmanın giriş yeri:

a.Deride kolonizasyon ve kateter dış yüzeyinden mikroorganizmanın girmesi:

Kateter infeksiyonun gelişmesinde en önemli yoldur. Genellikle deride kolonize olan mikroorganizma infeksiyon etkeni olarak soyutlanmaktadır.

b.Kateter iç yüzeyinden kaynaklanan infeksiyon: Mikroorganizmalar kateter ile infüzyon seti bağlantısından girmektedir.

c.İnfüzyon sıvılarının kontaminasyonu ile infeksiyon gelişimi:

d.Uzak bir infeksiyon odağından hematojen yayılım:

B. Konak ile ilişkili patojenik faktörler:

Kateter yerleştirildikten kısa süre sonra konak yanıtına yol açar ve kateter yüzeyi fibrin tabaka ile kaplanır. Bu tabaka fibrin ve fibronektinden zengin olup *S. aureus*'un ve kandida türlerinin adheransını kolaylaştırır.

C. Mikroorganizmaya ait patojenik faktörler:

Özellikle koagülaz negatif stafilkoklar kateter yüzeyine doğrudan yapışma yeteneğine sahiptirler. Glikokaliks katmanı oluşturarak konağın immün yanıtından korunurlar. *P. aeruginosa* ve kandida türleri de benzer patojenik faktörlere sahiptirler.

D. Kateter tipi ve yapısı ile ilgili faktörler:

Birden çok lümenli, kafsız kateterlerde infeksiyon riski daha yüksektir. Polivinil klorid ve polietilenden yapılan kateterler silikon, poliüretan yada teflon kateterlere göre daha risklidirler. Bakterilerin tutunmasının en zayıf olduğu kateterler silikon yapıda olanlardır.

III-KATETERLE İLE İLİŞKİLİ İNFEKSİYONLARIN TANIMI

Kateter ile ilişkili infeksiyonlarla ilgili olarak çeşitli tanımlar kullanılmaktadır. Biz bu konuda bir

uzlaşma olmamasına rağmen bir sınıflamayı sunuyoruz. Santral venöz kateterleri olan hastalarda infeksiyon olası veya kesin kateter infeksiyonu ya da kateter dışı infeksiyon olarak iki gruba ayrılabilir.

1-Olası veya kesin kateter infeksiyonu

A. Kateter ile ilişkili bakteriyemi:

- Sepsisin klinik semptom ve bulgularının olması.
- Kateter çıkarıldıktan 48 saat sonra sepsis semptom ve bulgularının kaybolması.
- Çift kan kültüründe üreme: En az bir kateter ve bir periferik venöz kan kültürü olmak üzere çift kan kültüründe aynı mikroorganizmanın $> 10^3$ cfu/ml izole edilmesi. Koagülaz negatif stafilocoklar için en az iki kan kültüründe aynı mikroorganizmanın üretilmesi veya kateter ucu semikantitatif kültür pozitifliği (9, 21,18).

B. Lokal kateter infeksiyonu:

- Kateter giriş yerinde lokal infeksiyon bulguları (pürülan akıntı, ısı artışı, endürasyon).
- Kateter çıkarıldıktan 48 saat sonra lokal ve sistemik semptom ya da bulguların kaybolması.
- Pozitif kateter ucu veya giriş yeri kültürü.

1. **Giriş yeri infeksiyonu şüphesi:** Giriş yerinde 2 cm çapındaki alanda eritem, hassasiyet, endürasyon ya da pürülan akıntı olması.

2. **Tünel infeksiyonu şüphesi:** Kateter gövdesi boyunca ve giriş yerinde 2 cm çapındaki alanda eritem, hassasiyet ve endürasyon olması.

3. **Cep infeksiyonu şüphesi:** Total olarak yerleştirilen cihazın üzerindeki deride eritem, nekroz ya da pürülan eksuda olması (18,22).

2- **Kateter infeksiyonu bulunmaması:** Steril, kolonize veya kontamine olarak sınıflandırılabilir.

I. Önemli kolonizasyon:

- Kateter giriş yerinde infeksiyonun semptom ve bulguların yokluğu.
- Kantitatif kateter kan kültüründe $\geq 10^3$ cfu/ml veya semikantitatif kültürde > 15 cfu üreme.
- Kateter çıkarıldıktan sonra 48 saat içinde sepsis semptom ve bulgularının düzelmemesi ve sepsisin başka bir odağa bağlanması.

II. Kontaminasyon:

- Kantitatif kateter ucu kültüründe $< 10^3$ cfu/ml üreme olması.

b.Kateter giriş yerinde infeksiyonun semptom ve bulguların yokluğu.

c.Kateter çıkarıldıktan sonra sepsisin semptom ve bulgularının düzelmemesi (18).

Kültür yöntemleri:

1.Çift kan kültürü: Periferik bir venden ve SVK'in her bir lümeninden 5 ml kan örneği alınması

2.Kateter giriş yeri kültürü: Kateter giriş yerinden sürüntü yapılması

3.Kateter ucu kültürü: Kateter çıkarıldıktan sonra kateter ucunun agar üzerinde yuvarlanması ile elde edilmektedir.

IV- MİKROBİYOLOJİ

Kateterlerin dış yüzeyi hastanın kendi florasıyla kolonize olmaktadır. Stafilocoklar kateter infeksiyonlarında en sık rastlanan patojenlerdir ve tüm katetere bağlı bakteriyemilerin yarısından fazlasından sorumludurlar. Enterokoklar, korinobakteriler ve basillus türleri diğer sık rastlanan gram pozitif patojenlerdir. Enterobakter türleri, P. aeruginosa dışı pseudomonas türleri ve Citrobacter freundii gibi bazı gram negatiflerin izole edilmesi sıklıkla kontamine infüzyon sıvıları veya diğer sıvıların infeksiyon kaynağı olasılığını düşündürmektedir. Total parenteral nutrisyon (TPN) ve yoğun antibiyotik tedavisi alan kanser hastalarında başta kandidalar olmak üzere fungal patojenler giderek artan sıklıkta kateter infeksiyonu etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Barbut ve ark.(23) kateter infeksiyonların %84'inde gram pozitif ve %16'sında gram negatif bakterileri izole etmişlerdir. Blot ve ark.(18) kateter ilişkili infeksiyonlarda ve kateter kolonizasyonunda en sık izole edilen etkenin S. aureus (n=8), koagülaz negatif stafilocoklar (n=8) ve P. aeruginosa (n=6) olduğunu saptamışlardır. İki vakada polimikrobiyal üreme bildirmişler ancak fungal etken gösterememişlerdir. Bazı çalışmalarda en sık etken olarak S.epidermidis bazılarında ise koagülaz negatif stafilocoklar izole edilmiştir (8,24-26).

Özetle, intravasküler kateter infeksiyonlarında en önemli etkenler koagülaz negatif stafilocoklar olmakla beraber kateterin ve infeksiyonun türüne göre farklı etkenler ön plana çıkabilmektedir. Genel

olarak en sık karşılaşılan mikroorganizmalar; koagülaz negatif stafilokoklar (%30-40), *S. aureus* (%5-10), enterokoklar (%4-6), *P.aeruginosa* (%3-6) ile kandidalar (%2-5), enterobakter, asinetobakter ve *serratia* türleridir (20).

V- TANI

Tanıda altın standart kateter kültürüdür, ancak kateterin çıkarılmasını gerektirdiğinden kesin tanı güçtür. Kateter çıkarılmaksızın kateter infeksiyonu tanısını koymak için günümüzde halen üzerinde uzlaşılmış bir yöntem yoktur.

Kateter çıkarılmasına gerek olmadan kan kültürlerinin alınması geçerli bir yöntemdir. Bu amaçla, kantitatif kültür yapılabilirse periferik bir venden ve kateterden alınan kan kültürlerinde aynı mikroorganizmanın izole edilmesinin (çift kan kültürü) tanıda yardımcı olduğu bildirilmiştir (27,28). Kateter/periferik ven kan kültürlerinde koloni oranının 5/1-10/1 veya daha fazla olması (29-32) katetere bağlı bakteriyemi tanısında anlamlı olabilmektedir (2,22,33), ancak bu yöntemin uygulanması zor, zaman kaybı yaratan ve pahalı bir yöntem olduğu ileri sürülmektedir (34). Bu nedenle pratik uygulamada geniş kullanım alanı bulamamıştır. Kateterden alınan kan kültürünün periferik venden alınan kan kültürüne göre daha erken pozitifliği kateterle ilişkili bakteriyemi saptamada kantitatif kan kültürlerine alternatif bir yöntem olabilir (35). Blot ve ark. (18,35)'nin iki ayrı araştırmalarında bu yöntemin kanserli hastalarda kateter infeksiyonunun veya sepsisin erken tanısı için uygulanabilir olduğunu ve kateterden alınan kültürde üremenin en az iki saat daha önce olmasının özgüllüğünün %91 duyarlılığının %94 olduğu bildirilmektedir.

Kateter ucu kültürleri diğer bir tanısal yaklaşım yöntemidir. Semikantitatif kateter ucu kültür yöntemi Maki ve ark.'ları tarafından geliştirilmiştir (36). Kateter ucunun agar üzerinde yuvarlanması ile elde edilen kültürde 15 veya daha fazla koloni üremesi pozitif semikantitatif kültür olarak kabul edilmekle birlikte, infekte kateterlerin çoğunda daha yoğun üreme saptanmaktadır. Semikantitatif kültürde bakteri izole edilmesinin kateter

kolonizasyonunu gösterdiği ve katetere bağlı sepsis kriterlerinin birlikte bulunmasının %76-96 oranlarında kateter infeksiyonunu desteklediği bildirilmektedir (7). Semikantitatif kültürlerin hasta başında yapılmasının duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir (37). Johnson ve ark.(3), Corona ve ark.(4) kateter ucunun semikantitatif kültürlerinin kateter infeksiyonunun tanısında yararlı bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Semikantitatif kateter ucu kültürü sıklıkla uygulanmasına karşın kültür için kateterin çıkarılmasını gerektirmesi, kateter iç yüzeyindeki mikroorganizmaların üretilmemesi ve düşük pozitif prediktif değeri dezavantajlarıdır (2,22). Kantitatif kateter ucu kültür yöntemi lümen içindeki mikroorganizmaların saptanabilmesi, birden çok etken söz konusu olduğunda sayısal değer elde edilebilmesi, kateterin farklı segmentlerinin incelenebilmesi nedeniyle daha değerlidir. Kateter uçlarının 1 cc sıvı içinde vortekslenmeden veya sonikasyondan sonra kantitatif ekilmesi yöntemine dayanır ve 10^2 veya daha fazla koloni üremesi pozitif kantitatif kateter ucu kültürü olarak kabul edilir (38,39). Bu yöntemde de en önemli dezavantaj kateterin çıkarılmasının gerekmesidir (2,22).

Kateteri çıkarmadan yapılabilecek bir başka tanı yöntemi de infekte olduğu düşünülen kateterden alınan kan örneğinin Gram boyama ile incelenmesidir. Ayrıca kateter segmentinin Gram boyaması ve kantitatif deri kültürü de tanıda yardımcı olabilmektedir (2,22).

VI- TEDAVİ

Lokal kateter infeksiyonları genellikle kateteri çıkarmadan antibiyotikler ve yara bakımı ile tedavi edilirler, ancak tünel infeksiyonları bazen bakteriyemi veya fungemiye neden olmadan sessizce gelişir ve prognozu kötü olabilir.

Kateter infeksiyonunda izole edilen mikroorganizmanın türü tedaviye yanıtı ve kateter çıkarılma oranlarını etkilemektedir. Albo Lopez ve ark.(11) koagülaz negatif stafilokoklara bağlı gelişen kateter infeksiyonlarını kateteri çıkarmadan başarıyla tedavi etmişler, ancak kateterle ilişkili gram negatif bakteriyemide tedavi

başarısızlıkla sonuçlanmış ve olguların çoğunda kateteri çıkarmak zorunda kalmışlardır. Raad ve ark.'nın (40) çalışmasında koagülaz negatif stafilokoklara bağlı kateter infeksiyonlarında kateter çıkartıldığında nüksün daha az görüldüğü ve uzamış kateter süresinin nüks için en önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Tünel infeksiyonlarında ve özellikle etken *P.aeruginosa*, *ksanthomonas*, *basillus*, *mikobakteri*, *flamantöz fungus* veya *malessezia* türleri ise kateterin çıkarılması gereklidir (1,2, 22).

Süpüratif tromboflebit olgularında kateter çıkarılmalı ve semikantitatif kültür yapılmalıdır. Katetere bağlı sistemik infeksiyonlarda ise kateter çıkarılmadan sistemik antibiyotik tedavisinin yeterli olmadığı ve tedaviye yanıt alınmadığında kateter çıkarılmalıdır.

Çok lümenli kateterlerde ve kateterin çıkarılmadığı olgularda antimikrobik tedavi dönüşümlü olarak tüm lümenlerden verilmelidir (1,2,22).

VII- ÖNLEMLER

Proflaktik antibiyotik kullanımı ise günümüzde halen üzerinde fikir birliği oluşturulamamış bir başka konudur. Mullan ve ark.'nın (10) çalışmasında kateter yerleştirilirken profilaktik antibiyotik kullanımının kateter infeksiyonu nedeniyle kateter çıkarılmasını azalttığını ($P=0.008$); Gutierrez ve ark.(26) ise proflaktik antibiyotik kullanılmasının kateter infeksiyonundan koruyucu bir faktör olduğunu bildirmişlerdir. Ancak Albo Lopez ve ark. (11) ile Sharpe ve ark. (13) antibiyotik profilaksisinin infeksiyonu önlemede ve kateter ömrünün uzatılmasında anlamlı faydasının olmadığını bildirmişlerdir.

Damar içi kateter infeksiyonlarının önlenmesinde en etkin yaklaşım infeksiyon riskini azaltan önlemlerin alınmasıdır. Bu amaçla SVK kullanımı ile ilgili önlemler CDC-HICPAC (Hospital Infections Control Practices Advisory Committee) tarafından derlenmiştir. Kateterizasyon süresinin uzaması infeksiyon riskini artırmaktadır, ancak uzamış süreye rağmen rutin olarak kateter değiştirilmesi önerilmemektedir. Kateter ile ilişkili

infeksiyonlarda kateter yerleştirilmesi sırasında el ve kateter uygulanacak derinin dezenfeksiyonu önemlidir. Bu amaçla %2 klorheksidin kullanılmasının, %10 povidone-iodine ve %70 alkolden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Kateter giriş yerinin kapatılmasında geçirgenliği olmayan materyaller yerine gazlı bez tercih edilmelidir. Hastanelerde kateter ekiplerinin kurulmasının kateter infeksiyonlarını en az beş kat azalttığı bilinmektedir. Bunun yanı sıra kateter yerleştirilmesi sırasında eldiven ve kep giyilmesi, daha geniş alanın steril bez ile örtülmesi gibi maksimum önlemlerin alınması ile SVK infeksiyonlarında beş kata varan azalma sağlanabilmektedir. Ayrıca gümüş sülfadiazin ya da antibiyotik kaplı kateterlerin kullanılması da kateter infeksiyonu riskini azaltabilecek yöntemler olarak bildirilmektedir (22). Klorheksidin ve gümüş sülfadiazin ile kaplı kateterlerle yapılmış bazı çalışmalarda bakteriyeminin önlenmesinde bu yöntemlerin etkili olmadığı belirtilmektedir (41,42), ancak bu konuyla da ilgili olarak daha geniş hasta popülasyonunda çalışmalara gerek vardır.

İnfüzyon sıvısı üretim veya uygulama esnasında kontamine olabilmektedir. Kontamine infüzyon sıvısı epidemik nozokomiyal bakteriyemilerin en sık nedenini oluşturmaktadır. Kandida türleri total parenteral nütrisyon solüsyonlarında rahat üreyebilmekte, Enterobacteriaceae ailesinin bazı üyeleri dekstroza içeren solüsyonlarda, pseudomonas veya serratia türleri de distile suda üreyebilmektedir. Mikroorganizmalar, şişeler boşalırken giren hava ile, setten yapılan injeksiyonlarla, kateterden kan alımı esnasında veya birleşim yerinden infüzyon sıvısını kontamine edebilmektedir.

Perkütan geçici santral kateterler ile Hickman tipi yarı "implantabl" kateterlerin karşılaştırması yapıldığında; geçici SVK'ler ekonomik, ameliyathane şartları olmadan hasta başında kolay takılabilen, ancak kateter infeksiyonu oranı biraz daha fazla ve süre uzadıkça infeksiyon riski artan bir yöntemdir. Geçici SVK'ler 2-3 haftayı geçmeyecek kısa süreli katetere gereksinimi olan hastalarda güvenle tercih edilebilirler. Hickman

tipi yarı "implantabl" tünelli kateterler ise kateter infeksiyonu oranı daha düşük, ancak daha pahalı ve ameliyathane şartları gerektiren kateterlerdir. Uzun süre katetere gereksinimi olan hastalarda güvenle kullanılabilirler (44).

Kateter infeksiyonunun önlenmesinde en önemli faktörler uygulama sırasında steril teknik kullanılması ve deneyimli, özel kateter ekiplerinin oluşturulması, kateter yerinin pansuman sonrası kapatılması, kateterin rutin işler için kullanılmasından kaçınılması ve kateter manipülasyonunun azaltılmasıdır (4,21,43).

KAYNAKLAR

1. Widmer AF. IV-Related Infections. In: Wenzel RP, ed. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. Second ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993:556-79.
2. Greene JN. Catheter-related complications of cancer therapy. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 255-296.
3. Johnson A, Oppenheim BA. Vascular catheter-related sepsis: diagnosis and prevention. *J Hosp Infect* 1992;20(2):67-78.
4. Corona ML, Peters SG, Narr BJ, Thompson RL. Infections related to central venous catheters. *Mayo Clin Proc* 1990; 65(7):979-986.
5. Majeed H, Verghese A, Rivere RR. The cat and the catheter. *N Engl J Med* 1995; 332:338-341.
6. Raad I, Bodey GP. Infectious complications of indwelling catheters. *Clin Infect Dis* 1992; 15:197-210.
7. Henderson DK. Bacteremia due to percutaneous intravascular devices. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th., New York: Churchill Livingstone Inc.;1995:2587.
8. Ray S, Stacey R, Imrie M, Filshie J. A review of 560 Hickman catheter insertions. *Anesthesia* 1996;51(10):981-985.
9. Blackwell Science Ltd. *Guideline. BCSH Guidelines on the insertion and management of central venous lines*. *British Journal of Hematology* 1997;98:1041-1047.
10. Mullan FJ, Hood JM, Barros D'Sa AA. Use of Hickman catheter for central venous access in patients with hematological disorders. *Br J Clin Pract* 1992;46(3):167-170.
11. Albo Lopez C, Lopez Rodriguez D, Constenla MI, Jimenez Blanco A, Araujo LF, Garcia-Medina J. Infectious and non-infectious complications of tunneled central catheters in hematologic patients. *Sangre* 1999;44(3):176-181.
12. Raad I, Davis S, Khan A, Tarrand J, Elting L, Bodey GP. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13 (4):215-221.
13. Sharpe PC, Morris TC. Complications associated with central venous catheters in a hematology unit. *Ulster Med J* 1994;63(2):144-50.
14. Weightman NC, Simpson EM, Speller DCE, Mott MG, Oakhill A. Bacteremia related to indwelling central venous catheters: prevention, diagnosis and treatment. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1988; 7:125-129.
15. Rajoor BG, Charak BS, Banavali SD, et al. Use of central venous catheters for prolonged venous access in cancer chemotherapy. *J Assoc Physicians India* 1990; 38 (5): 340-342.
16. Broadwater JR, Henderson MA, Bell JL, et al. Outpatient percutaneous central venous access in cancer patients. *Am J Surg*. 1990; 160 (6): 676-680.
17. Hughes CJ, Ramsey-Stewart G, Storey DW. Percutaneous infraclavicular insertion of long-term central venous Hickman catheters. *Aust N Z J Surg* 1989; 59(11): 889-893.
18. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354:1071-1077.
19. Rupp ME, Arch GL. Coagulase-negative staphylococci: pathogens associated with medical progress. *Clin Infect Dis* 1994; 19:231-245.

20. Hoffman KK, Weber DJ, Samsa GP, Rutala WA. Transparent polyurethane film as an intravenous catheter dressing. A meta-analysis of the infection risks. *JAMA* 1992; 267:2072-2076.
21. Raad I, Hohn DC, Gilbreath BJ, et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:231-238.
22. Pearson ML. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee Membership List April 1995, Public Health Service USD, Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. *Am J Infect Control* 1996; 24:262-293.
23. Barbut F, Guiguet M, Reynaud F, et al. Central venous catheters. Prospective surveillance of a hospital. *Presse Med* 1997; 26 (14):656-662.
24. Mullan FJ, Hood JM, Barros D'Sa AA. Use of the Hickman catheter for central venous access in patients with hematological disorders. *Br J Clin Pract* 1992;46(3):167-170.
25. Harvey MP, Trent RJ, Joshua DE, Ramsey-Stewart G, Storey DW, Kronenberg H. Complications associated with indwelling venous Hickman catheters in patients with hematological disorders. *Aust N Z J Med* 1986;16(2):211-215.
26. Gutierrez A M, Solano C, Gimeno C, Garcia-Conde J. Complications associated with central venous catheters in patient with hematologic neoplasms or hematopoietic transplants. *Sangre* 1999; 44(3):171-175.
27. Andermont A, Paulet R, Nitenberg G, Hill C. Value of semiquantitative cultures of blood drawn through catheter hubs for estimating the risk of catheter tip colonization in cancer patients. *J Clin Microbiol* 1998; 26: 2297-2299.
28. Schuman ES, Winters V, Gross F, Hayes JF. Management of Hickman catheter sepsis. *Am J Surg* 1985; 149:627-628.
29. Wing EJ, Norden CW, Shaddock RK, Winkelstein A. Use of quantitative bacteriologic techniques to diagnose catheter-related sepsis. *Arch Intern Med* 1979; 139:482-483.
30. Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, et al. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11(5) :403-407.
31. Flynn P, Sheneb J, Strokes D, Barrett F. "In situ" management of confirmed central catheter-related bacteremia. *Pediatr Infect Dis* 1987; 6:729-734.
32. Douard MC, Clementi E, Arlet G, et al. Negative catheter-tip culture and diagnosis of catheter-related bacteremia. *Nutrition* 1994 ; 10(5) :397-404.
33. Flynn PM, Sheneb JL, Barrett FF. Differential quantitation with a commercial blood culture tubes for diagnosis of catheter-related infection. *J Clin Microbiol* 1988;26:1045-1046.
34. Siegman-Igra Y, Anglim AM, Shapiro DE, Adal KA, Strain BA, Farr BM. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J Clin Microbiol* 1997;35: 928-936.
35. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998 ; 36(1) : 105-109.
36. Maki DG, Weise CE, Srafin HW. A semi quantitative method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977; 296:1305-1309.
37. Hnatiuk, OW, Pike J, Stoltzfus D, Lane W. Value of bedside plating of semi quantitative cultures for diagnosis of central venous catheter-related infections in ICU patients. *Chest* 1993; 103(3): 896-899.
38. 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.
39. Zufferey J, Rime B, Francidi P, Bille J. Simple method for rapid diagnosis of catheter-associated infection by direct acridine orange staining of catheter tips. *J Clin Microbiol* 1988; 26:175.

40. Raad I, Narro, J, Khan A, Tarrand J, Vartivarian S, Bodey G P. Serious complications of vascular catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients. *E J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11(8): 675-682.
41. Heard SO, Wagle M, Vijayakumar E, et al. Influence of triple-lumen central venous catheters coated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on the incidence of catheter-related bacteremia. *Arch Intern Med* 1998; 158 (1): 81-87.
42. Groeger JS, Lucas AB, Coit D, et al. A prospective, randomized evaluation of the effect of silver impregnated subcutaneous cuffs for preventing tunneled chronic venous access catheter infections in cancer patients. *Ann Surg* 1993;218(2):206-210.
43. Ross VM, Orr PA. Prevention of infections related to central venous catheters. *Crit Care Nurs Q* 1997; 20(3):79-88.
44. Smith JR, Friedell ML, Cheatham ML, Martin SP, Cohen MJ, Horowitz JD. Peripherally inserted central catheters revisited. *Am J Surg* 1998; 176 (2): 208-211.