



**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ –
СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ**

**КАТЕДРА ПО АНЕСТЕЗИЈА, РЕАНИМАЦИЈА И ИНТЕНЗИВНО
ЛЕКУВАЊЕ**

Асс. д-р Љупчо Донев

**СПОРЕДБА НА КОМПЛИКАЦИИТЕ ПРИ ПОСТАВУВАЊЕ НА
НАДВОРЕШЕН ТУНЕЛИЗИРАЧКИ ДОЛГОРОЧЕН ЦЕНТРАЛЕН
ВЕНСКИ КАТЕТЕР НАСПРОТИ ТОТАЛНО ИМПЛАНТИРАНИОТ
ДОЛГОРОЧЕН ЦЕНТРАЛЕН ВЕНСКИ КАТЕТЕР КАЈ
ПЕДИЈАТРИСКИ ОНКОЛОШКИ ПАЦИЕНТИ**

Докторска дисертација

Скопје, 2025



**UNIVERSITY „SS. CYRIL AND METHODIUS“ –
SKOPJE
MEDICAL FACULTY – SKOPJE
DEPARTMENT OF ANESTHESIA, REANIMATION
AND INTENSIVE CARE**

Ass. dr. Ljupco Donev

**Comparison of Complications in the Placement of External Tunneled Long-
Term Central Venous Catheters Versus Totally Implanted Long-Term
Central Venous Catheters in Pediatric Oncology Patients**

Doctoral Dissertation

Skopje, 2025

Докторанд:

Асс. д-р Љупчо Донеv

Тема: Споредба на компликацииe при поставување на надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер наспроти тотално имплантираниот долгорочен централен венски катетер кај педијатриски онколошки пациенти.

Ментор:

Проф. д-р Андријан Карталов

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Медицински факултет

Комисија за одбрана:

Проф. д-р Мирјана Шошолчева, претседател

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Медицински факултет

Проф. д-р Андријан Карталов, ментор

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Медицински факултет

Проф. д-р Билјана Кузмановска, член

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Медицински факултет

Проф. д-р Јасминка Нанчева, член

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Медицински факултет

Вонреден проф. д-р Марија Јовановски-Срцева, член

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје, Медицински факултет

Научна област: Медицински науки

Апстракт

Новите протоколи за хемотерапија кај онколошките пациенти налагаат и нов пристап. Честите периферни венипункции не само што се непријатни за детето и родителот туку се и вистински предизвик и за најискусните здравствени работници и затоа тука во прв избор доаѓаат централните венски катетри (ЦВК), кои се временски ограничени, додека лекувањето трае од неколку месеци па и години. Поради тоа користиме долгорочен централен венски катетер кој може да биде надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер (НТДЦВК) и тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер (ТИДЦВК).

Во оваа студија ја утврдуваме предноста на ТИДЦВК во однос на НТДЦВК и ја споредуваме инциденцата на раните и доцните компликации после имплементација на истите следејќи ги: инфекциите на крвотокот поврзани со долгорочен централен венски катетер, локална инфекција на местото на инсерција, миграција на врвот, повреда на крвните садови, пневмоторакс, хематоторакс, оклузија, срцева тампонада, повреда на периферни нерви.

Во оваа ретроспективна-проспективна, интервенциска клиничка студија беа вклучени вкупно 120 болни деца со леукемии, лимфоми и солидни тумори. Сите пациенти беа поделени во две еднакви групи. Кај пациентите од група 1 се аплицираше ТИДЦВК, додека кај пациенти од група 2 се аплицираше НТДЦВК. Со родителите на пациентите кои ги исполнуваа критериумите за вклучување во студијата, се изврши информативен разговор и се побара информирана писмена согласност за учество во студијата.

Добиените податоци беа статистички обработени со статистичка програма SPSS 20. Сите податоци од мерените варијабли беа сортирани во серии во табели и резултатите се презентирани на графикони.

Клучни зборови: долгорочно имплементирани централни венски катетри, педијатриски онколошки пациенти, компликации од ЦВК.

Abstract

New protocols for chemotherapy in oncology patients require a new approach, frequent peripheral venipunctures are not only unpleasant for the child and the parent and are a real challenge for even the most experienced healthcare workers, therefore central venous catheters (CVC) are the first choice, but they are time-limited while treatment lasts from several months to years, therefore we use a long-term central venous catheter which can be an external tunneling long-term central venous catheter (NTDCVC) and a totally implanted long-term central venous catheter (TIDCVC).

In this study, we determine the advantage of TIDCVC over NTDCVC and compare the incidence of early and late complications after their implementation, following: bloodstream infections associated with long-term central venous catheter, local infection at the insertion site, tip migration, blood vessel injury, pneumothorax, hemothorax, occlusion, cardiac tamponade, peripheral nerve injury.

This retrospective-prospective, interventional clinical study in which total of 120 sick children with leukemias, lymphomas and solid tumors will be included. All patients will be divided into two equal groups. In group 1 patients, TIDCVC, while in group 2 patients, NTDCVC will be applied. Parents of patients who met the criteria for inclusion in the study will be interviewed and informed written consent for participation in the study will be requested.

The obtained data will be statistically processed with the statistical program SPSS 20. All data from the measured variables will be sorted into series in tables. and the results will be presented in graphs.

Keywords: long-term implemented central venous catheters, pediatric oncology patients, CVC complications.

СОДРЖИНА

Апстракт	3
Abstract	4
1. ВОВЕД	6
1.1. Централни венски катетри	8
1.1.1. Надворешен тунелизирачки централен венски катетер	10
1.1.2. BARD port - тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер	13
1.2. Компликации при поставување на долгорочни централни венски катетри	14
1.2.1. Рани компликации	15
1.2.1.1. Малпозиција	15
1.2.1.2. Пневмоторакс	18
1.2.1.3. Аритмија	18
1.2.2. Доцни компликации	19
1.2.2.1. Инфекции кај долгорочните централни венски катетри	19
1.2.2.2. Дислокација на катетер	29
1.2.2.3. Тромбоза индуцирана од употреба на долгорочен централен венски катетер	31
1.2.2.4. Протекување на катетер	33
2. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ	34
2.1. Примарна цел	34
2.2. Секундарни цели	34
3. ХИПОТЕЗА	35
4. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ	35
4.1. Дизајн на студијата	35
4.1.1. Избор на групи	35
4.1.2. Критериуми за вклучување во студијата	36
4.1.3. Критериуми за исклучување од студијата	37
4.2. Методологија	37
5. РЕЗУЛТАТИ	41
6. ДИСКУСИЈА	77
7. ЗАКЛУЧОК	89
8. РЕФЕРЕНЦИ	91

1. ВОВЕД

Долгорочните централни венски катетри се биомедицински уреди, кои се поставуваат во големите централни вени на човековото тело и се од суштинско значење во модерните здравствени системи [1]. Поставувањето на долгорочен централен венски катетер датира од 1733 година, кога со цел да го тестира венскиот притисок и срцевиот минутен волумен, англискиот свештеник Стивен Хејлс прикачил стаклена цевка на левата внатрешна југуларна вена на коњ (v.jugularis) [2, 3]. Германскиот лекар Вернер Фросман е првиот лекар кој ја опишал централната венска катетеризација кај луѓето. Тој околу два века подоцна, во 1929 година, успешно поставил уринарен катетер во неговата кубитална вена, користејќи флуороскопско водење [4].

Тие се незаменливи алатки во современата клиничка пракса бидејќи обезбедуваат сигурен и директен пристап до централниот циркулаторен систем, овозможувајќи администрација на вазоактивни лекови, хемотерапија и парентерална исхрана. Овие катетри може да се користат како венски пристап за stem cell инфузии, изведување на хемодијализа и хемодинамски мониторинг [1, 5]. И покрај придобивките од долгорочните централни венски катетри, нивната употреба е поврзана со значителен ризик од компликации, вклучувајќи механички компликации, инфективни компликации и тромбоза на катетрите [6, 7]. Познато е дека компликациите како што се инфекциите поврзани со катетерот и тромбозата поврзана со катетерот [7-11], предизвикуваат зголемена смртност, подолг престој во болница и повисоки трошоци на здравствениот систем [12, 13].

Во последните децении беа претставени бројни студии кои ги проценуваат раните и доцните компликации поврзани со долгорочните централни венски катетри, што доведе до подобрувања во превенцијата и менаџирањето со овие катетри [5,15-27]. Значително намалување на инциденцата и преваленцата на овие компликации е постигната со стандардизирање на техниката на поставување на централни венски катетри [15,16]. Катетрите што остануваат во големите венски крвни вени повеќе од шест недели се нарекуваат долгорочни централни венски катетри [1].

Иако доказите сугерираат дека компликациите во голема мера можат да се спречат, сепак компликации и понатаму постојат [16-18], што укажува на потребата за дополнителни истражувања во оваа насока. Бидејќи рекурентната администрација на хиперосмоларни

лекови во текот на неколку месеци бара безбеден и сигурен долгорочен централен венски пристап, во педијатриската онкологија често се користат надворешно тунелизирани и целосно имплантирани долгорочни централни венски катетри [19]. Поради поврзаните ткивни реакции, надворешните тунелизирани и тотално имплантирани долгорочни централни венски катетри бараат хируршко отстранување во локална или општа анестезија [20].

Надворешните тунелизирачки долгорочни централни венски катетри се подобро прилагодени за чест пристап, додека тотално имплантирани долгорочни централни венски катетри нудат поголема удобност кај пациентите, бараат помалку одржување и им овозможуваат на пациентите да се капат и пливаат [21, 22]. Изборот на долгорочните централни венски катетри се заснова на преференциите на лекарот и пациентот, времетраењето, природата и зачестеноста на онколошкиот третман, како и потенцијалот за компликации поврзани со долгорочните централни венски катетри. Компликациите, како што се крварење, оклузија, миграција или изместување на централниот венски катетер, инфекција, венска тромбоза и механичките компликации при одржување на катетерот, можат да резултираат со предвременно отстранување на централната венска линија во 15 до 40 % од случаите [23, 24].

Со цел да се обезбеди соодветен сооднос 1:3 помеѓу катетерот и вената се употребува ултразвукот [16]. Кај доенчиња се користат долгорочни централни венски катетри со еден лумен, 3–4 Fr, додека кај децата на возраст од 2 до 5 години се користат катетри со два лумени, 4–5 Fr.



Слика 1: Употреба на ултразвук при пласирање на долгорочни централни венски катетри

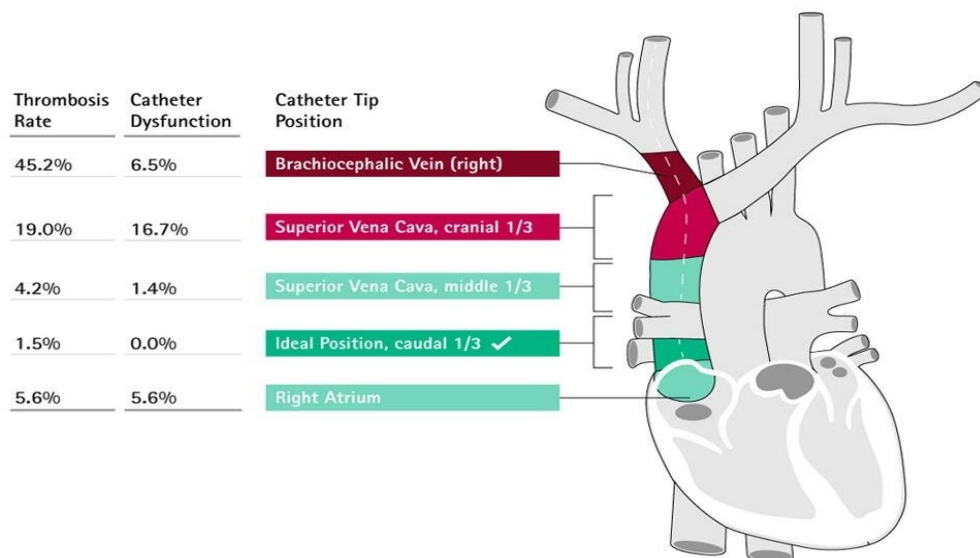
Кај пациенти со број на тромбоцити под $50 \times 10^9/l$ или со нарушен коагулациски профил ($INR > 1,25$) при предоперативна проценка, се препорачува корекција на овие параметри за да се обезбеди безбедно поставување на долгорочните централни венски катетри. Клиничките упатства препорачуваат употреба на монолуменски катетри за спроведување на онколошката терапија, бидејќи бројни студии покажале дека кај долгорочните централни венски катетри со повеќе лумени постои зголемен ризик од оклузија, инфекција и тромбоза [25].



Слика 2: Тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер (Bart port) и надворешен тунелизирачки централен венски катетер

1.1. Централни венски катетри

По дефиниција, долгорочниот централен венски катетер претставува флексибилен катетер поставен во централна вена со врвот на катетерот во централната венска циркулација [4]. Анатомски, врвот на катетерот треба да биде поставен во дисталната третина од горната шуплива вена или каво-атријалниот спој (слика 3) или во долната шуплива вена при феморална инсерција (*v.cava inferior*) [25]. Најчесто користена голема вена за поставување на долгорочните централни венски катетри е десната шуплива вена - *v.jugularis interna* поради нејзината анатомија и подобро позиционирање кон десното срце и помал ризик од венска стеноза и тромбоза.



Слика 3: Позиција на врвот на долгорочен централен венски катетер

Поставувањето на овие централни венски катетри најде широка употреба во секојдневната пракса. Оваа процедура беше извршена кај приближно 3.7-8.0 % од сите хоспитализирани педијатриски пациенти [26]. Се проценува дека во САД околу пет милиони централни венски катетри се поставуваат секоја година [27]. Во Обединетото Кралство, проценетата бројка е околу 250 000 поставени долгорочни централни венски катетри годишно [28], а во Шведска, таа бројка е повеќе од 50 000 катетеризации годишно [29].

Изборот на ЦВК зависи од различни фактори, вклучувајќи ги: очекуваното времетраење (краткорочно, среднорочно или долгорочно), потребниот број на лумени (еден или повеќелумен) и индикацијата за ЦВК (табела 1).

Табела 1: Избор на уред за централен венски пристап врз основа на индикација.

Кратенки: СНС: централен катетер за хемодијализа; SVC: централен венски катетер; PICC: периферно поставен централен катетер.

Индикација [4, 36]	Предложен тип на катетер [37-41]
Администрација на везикант - Електролитни соли - Хиперосмоларни течности (на пр. целосна парентерална исхрана) - Вазоактивни агенси (вазопресори)	- ЦВК со еден или повеќелуменски, нетунелизиран ЦВК - Со еден лумен тунелизиран ЦВК; PICC - Повеќелуменски нетунелизиран ЦВК

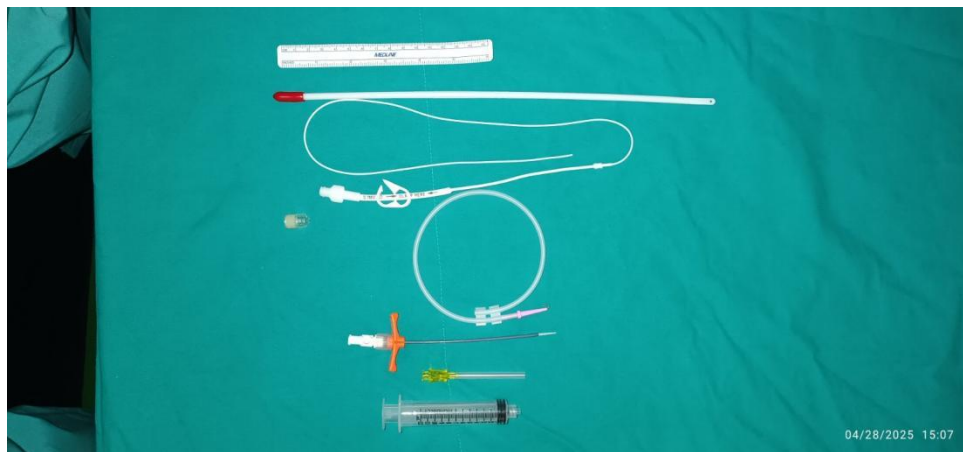
- Цитотоксични агенси (хемотерапија) - Антибиотици	- ЦВК со еден лумен тунелизиран; Port-á-cath - ЦВК со еден или повеќелумен без тунел
Мониторинг - Централен венски притисок - Централна венска сатурација со оксихемоглобин (ScvO₂) - Пулмонален артериски притисок - Мониторинг на температурата (катетри)	- ЦВК со повеќе луменски нетунелизиран ЦВК со повеќе луменски нетунелизиран ЦВК - Swan-Ganz мултилумен нетунелизиран катетер - Мултилумен нетунелизиран катетер за ладење
Тежок периферен интравенски пристап	- ЦВК без тунел со еден или повеќе лумени
Процедури со висок волумен/проток - Хемодијализа и плазмафереза - Екстремно брз надомест на течности	- Мултилумен тунелизиран или нетунелизиран ЦВК - Мултилумен нетунелизиран ЦВК
Пристап за екстракорпорална циркулација	- Два ЦВК со единечен лумен или двокавален дволуменски без тунел
Долгорочен интравенски медицински третман (повеќе од 4 недели)	- ЦВК тунелизиран со еден или повеќе лумени; Port-á- cath

Спротивно на широкиот спектар на индикации, клиничката околност обично ги одредува контраиндикациите за поставување на ЦВК, па според тоа се релативни. Општи контраиндикации се тромбоза или стеноза на целната вена, инфицирани, изгорени или трауматизирани места за вметнување [41].

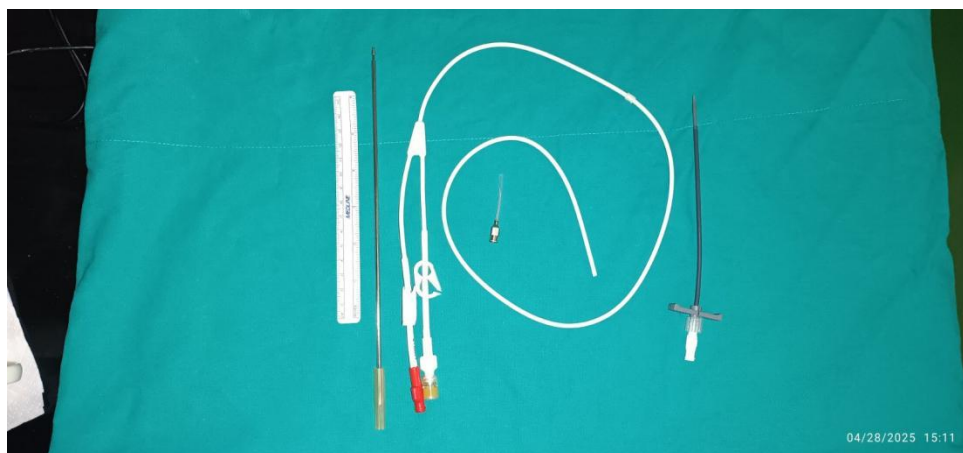
1.1.1. Надворешен тунелизирачки централен венски катетер

Hickman и Broviac се долгорочни централни венски катетри кои се направени од радиосензитивен медицински силикон. Сите тие имаат единствена манжетна што се протега

и враснува 1-2 cm во околното поткожно ткиво, имено таму каде што катетерот влегува во поткожниот тунел. Тука се гарантира дека долгорочниот централен венски катетер ќе биде фиксиран во поткожниот тунел. Дополнително, оваа манжетна делува како механичка бариера за да се спречи ширењето на бактериите (слика 4 и слика 5).



Слика 4: Broviac 4,2 F монолуменски централен венски катетер

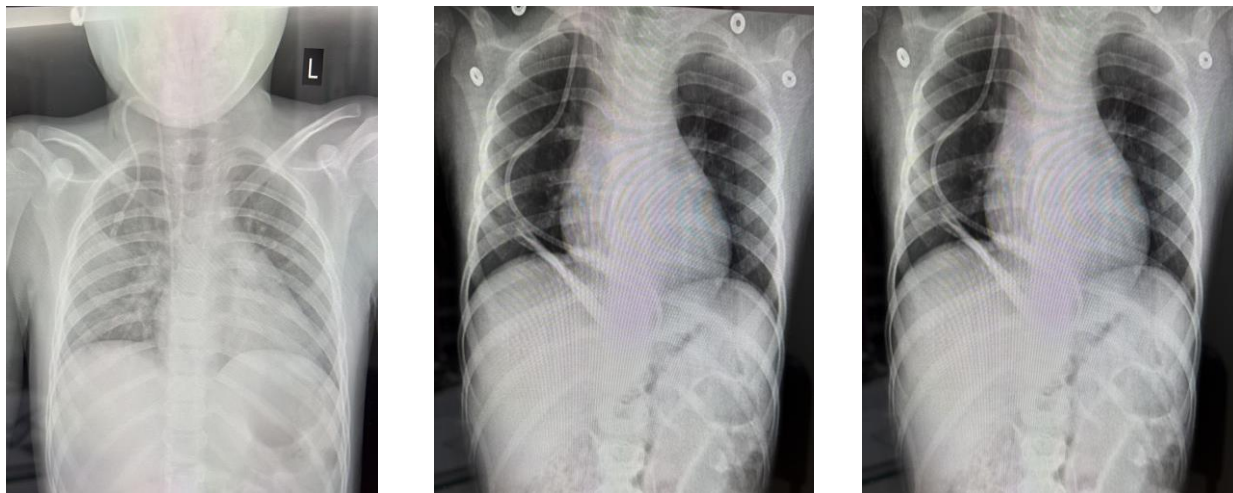


Слика 5: Hickman 7 F дволуменски централен венски катетер

Hickman е мултилуменски силиконски надворешен долгорочен централен венски катетер со внатрешен дијаметар од 1,6 mm, а Broviac е монолуменски силиконски надворешен долгорочен централен венски катетер со внатрешен дијаметар од 1 mm. И двата типа не се индицирани за моќно вбризгување на инфузионни раствори и медикаменти со

притисок поголем од 25 psi (172kPa), бидејќи при овој притисок се обезбедува проток од 25 ml/min до 65 ml/min.

Утврдено е дека фреквенциите на еднодневното испирање на катетерот до еднонеделното испирање на катетерот се ефективни кога катетерот не е во употреба. По интравенска администрација на парентерална исхрана или после апликација на медикаменти потребно е испирање на катетерот со хепарин (2,5 ml 0,9 % натриум хлорид + хепарин 10-100 ИЕ). Кај честите апликации на лекови и инфузии во просек на секои 8 часа, потребно е испирање на катетерот со 10 ml стерилен физиолошки раствор без хепарин. Оваа постапка се смета дека е ефикасна. При испирање на катетерот никогаш не треба да се користи шприц помал од 10 cc, бидејќи инфузиониот притисок станува поголем од 25 psi (172 kPa) и може да настане руптура на катетерот и оштетување на крвниот сад (слика 6).



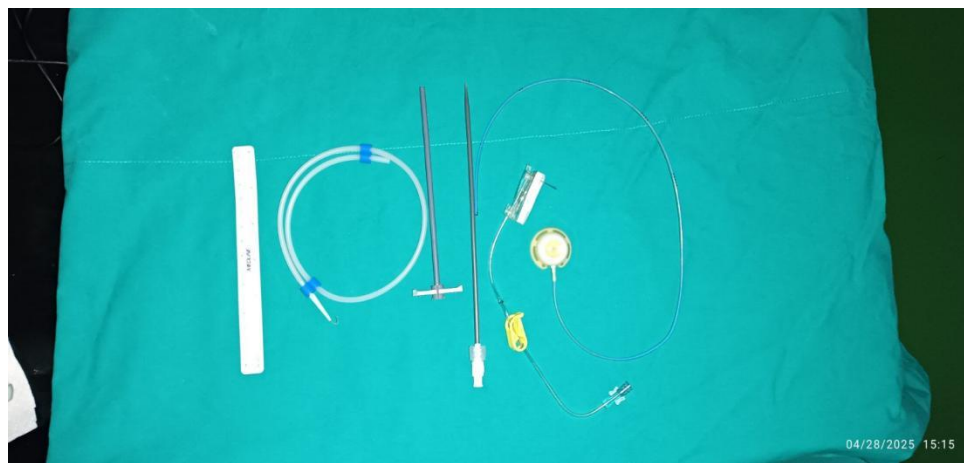
Слика 6: (а) Broviac централен венски катетер. (б) Hickman централен венски катетер

По поставување на надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер, неопходно е да се направи рендгенска снимка на белите дробови за да се утврди позицијата на катетерот и евентуална појава на компликации. *Escherichia coli* е најчеста бактерија која е изолирана кај пациенти кај кои е поставен тунелизирачки централен венски катетер.

1.1.2. BARD port - тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер

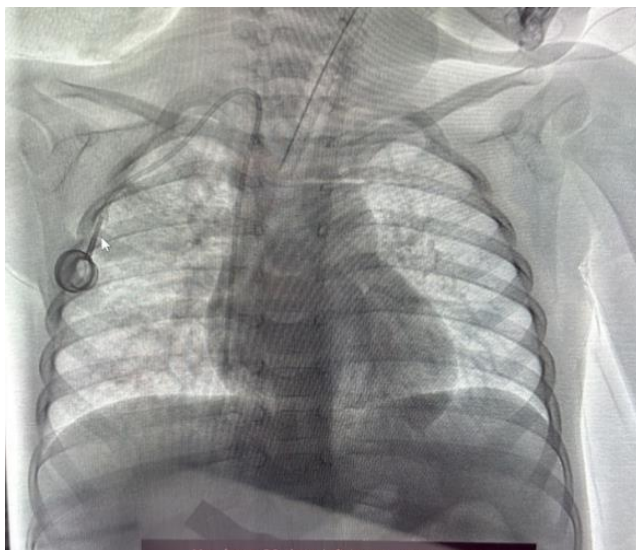
Првото имплантирање на долгорочен централен венски катетер, кој бил тотално имплантиран, се случило во 1984 година (Port-a Cath, Pharmacia). Предностите на тотално имплантираниот долгорочен централен венски катетер во споредба со надворешниот тунелизирачки долгорочен централен венски катетер се: намален ризик од инфекција, минимално одржување на катетерот и одличен конфор на пациентот [11].

Апликација на медикаменти се изведува преку перкутана инсерција со помош на non-coring игла. Системот на тотално имплантираниот долгорочен централен венски катетер се состои од две главни компоненти: резервоар за инјектирање со силиконска мембрана и силиконски катетер со радиодетекција. Сите материјали се биокомпатибилни и погодни за инјектирање на различни видови раствори (слика 7).



Слика 7: Bard port 6.6 F тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер

Пациентите на кои им е потребен повеќекратен пристап до венскиот васкуларен систем можат да бидат третирани со целосно имплантирани долгорочни централни венски катетри Bard Port*, Slim Port и X-Port. Системот може да се користи за инфузија на лекови, интравенска апликација на инфузионни раствори за парентерална исхрана, апликација на крвни продукти и за земање на чести примероци на крв. За оваа цел се користи само non-coring игла. Позицијата на овој катетер се потврдува со РТГ снимка на бели дробови (слика 8).



Слика 8: Bard port - тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер

1.2. Компликации при поставување на долгорочни централни венски катетри

Анатомските варијации на венските крвни садови можат значајно да придонесат за неправилно поставување на долгорочните централни венски катетри [30, 31]. Причини за тоа можат да бидат разгранувањето на венските крвни садови, острите агли на самите крвни садови, како и вродените анатомски аномалии и стенози на вените [32].

Во моментот на поставување на централниот венски катетер се јавуваат проблеми кои обично се состојат од повреда на околните витални структури или погрешно позиционирање на врвот на катетерот. Дополнително, ако се примени премногу напор и сила кога жицата водич излегува од вената, катетерот може да навлезе во медијастинумот, плевралната празнина или други структури, што, пак, може да предизвика сериозни, па дури и фатални последици [33, 34].

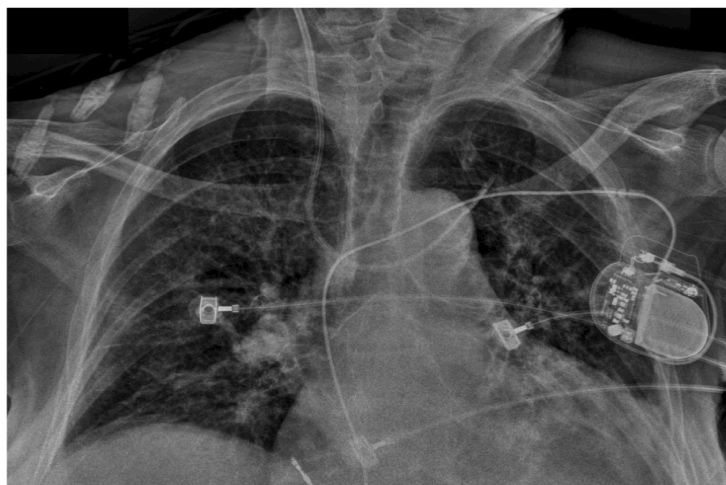
Компликациите кои се јавуваат при пласирање на централните венски катетри се поделени на перипроцедурални или рани (до 30 дена по имплантацијата на катетерот) и доцни компликации (по 30 дена). Компликациите исто така можат да бидат лесни (minor) или тешки (major). Лесни компликации се оние кои не бараат дополнителни хируршки интервенции во период пократок од 24 часа. Тешките компликации побаруваат оперативна интервенција во период подолг од 24 часа и престој во болнички услови.

1.2.1. Рани компликации

Во моментот на поставување на централниот венски катетер се јавуваат проблеми кои обично се состојат од повреда на околните витални структури или погрешно позиционирање на врвот на катетерот. Како најчести рани компликации се јавуваат: малпозиција, срцева аритмија и пневмоторакс.

1.2.1.1. Малпозиција

Малпозицијата на централниот венски катетер (ЦВК) (слика 9) и компликациите коишто можат да се јават кога катетерот не е поставен во дисталната третина од горната шуплива вена или каваотријален спој може да резултира со нарушување на венскиот проток, ризик од тромбоза, инфекција или механички оштетувања на венските или околните ткива [32].

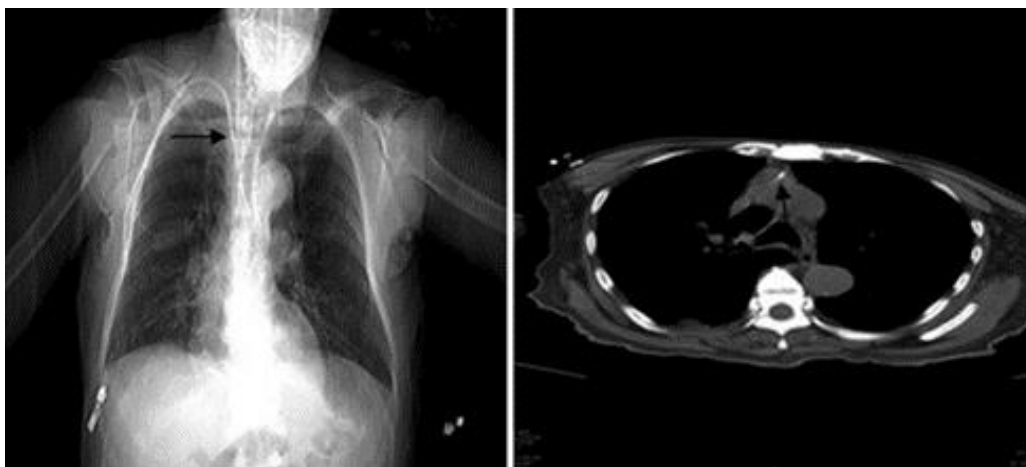


Слика 9: Малпозиција на долгорочен централен венски катетер поставен со врвот во вена субклавија

Во областа каде се поставуваат долгорочните централни венски катетри, кај помалку од 8 % од пациентите се јавуваат мали хематоми во сидот на градниот кош, кои вообичаено се повлекуваат целосно без понатамошен третман [35-37]. Компликации при артериска пункција со мала игла од 22 или 25 gauges се појавуваат кај 11 % од пациентите. Меѓутоа,

ако не се забележи оваа артериска неправилна пункција при последователното поставување на дилататорот или катетер во артеријата можат да настанат тешки компликации со инциденца од 0,1 до 0,8 % [38]. Овие компликации вклучуваат псевдоаневризма, артериовенска фистула, артериска дисекција, емболија или тромбоза со мозочен удар, хемоторакс или цервикален/медијастинален хематом, што може да доведе до опструкција на дишните патишта [39].

Радиолошкото препознавање на артериски поставениот катетер е од најголема важност не само поради ризиците кои можат да се јават при употребата на катетерот, туку и поради ризикот од тешка хеморагија при негово отстранување. По поставувањето на катетерот, медијастиналната експанзија или индикациите за растечки плеврални изливи треба да се сметаат за можен симптом на крварење (слика 10). Кај овие катетри, најчесто постои ризик од неправилно поставување во каротидната или субклавијалната артерија.



Слика 10: Интраартериско поставување на долгорочен централен венски катетер во a. carotis interna lateris dext

Акциденталната пункција на артерија е почеста при поставување на долгорочен централен венски катетер во десната југуларна вена (14,28 %), бидејќи вената се наоѓа во близина на десната каротидна артерија [40, 41]. Доколку настане ненамерна пункција на артеријата, крвта која излегува од самата игла за пункција е пулсатилна и светлоцрвена и излегува под висок притисок. Откако катетерот ќе биде поставен во каротидната артерија, се јавува континуирано крварење околу влезот на катетерот што може да доведе до

хеморагичен шок [42]. Непромислено вадење на погрешно поставениот катетер можеби не е најдобро решение. Се препорачува катетерот да се остави во артеријата додека не се направи стратегија за понатамошна интервенција, земајќи ги предвид можните компликации и пристапот за хируршка интервенција. Во такви случаи, абнормалниот тек на катетерот може да се покаже со флуороскопија за време на процедурата [43].

Рутинската употреба на ултразвучна пункција значително го намалува ризикот од вакви компликации [42, 44] и ултразвукот е многу важен и корисен за одредување на нормална патека на *v.jugularis interna* [45, 46]. Неколку студии ја потврдуваат ефективната на ултразвучното поставување на долгорочниот централен венски катетер во споредба со техниката анатомски обележја при поставување на катетерот [47-50].

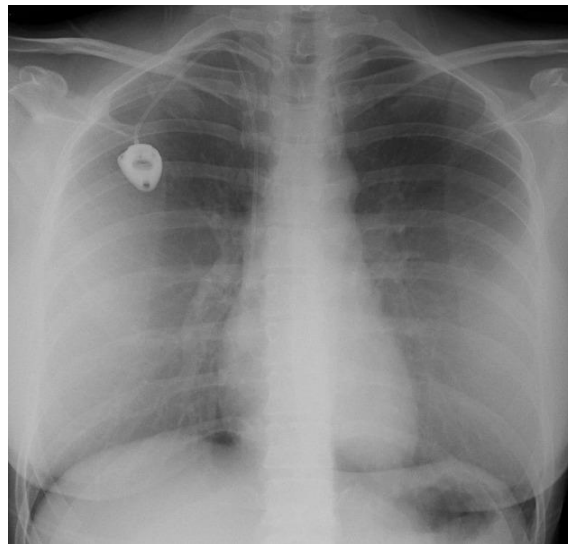
Неправилно позиционирање на долгорочен централен венски катетер во торакалната празнина како компликација е опишана при поставување на долгорочен централен венски катетер [54, 55]. Опишани се неколку места каде што може да заврши централниот венски катетер и тоа во плевралниот простор, медијастинумот и *ductus thoracicus*. Најчестиот начин на кој се случува плевралната пункција е кога катетерот влегува во плевралниот простор преку перфорација на сидот на десната горна шуплива вена [56]. Доколку врвот на катетерот се наоѓа во плевралната шуплина, инфузијата на крв или други течности може да предизвика хемоторакс или плеврален излив. Отстранувањето на катетерот во ваков случај е опасно поради ризикот од крварење. Катетерот треба да се отстрани со интервентна радиолошка процедура [57].

Долгорочниот централен венски катетер може да перфорира низ сидот на венскиот крвен сад (*v. jugularis interna*) и да навлезе во медијастинумот. Неговата позиција може да се потврди со инјектирање на контрастно средство [56]. Екстравазацијата на течности во околните структури од инфузионите раствори дадени преку овој отвор носи опасност од локален едем, некроза на ткивото, медијастинална или цервикална компресија [58]. Следната инсерција на катетерот треба да се изведе со ултразвук во реално време [59]. Втората честа компликација е лезија на *ductus thoracicus*. Тој се одвојува во дисталниот дел на левата *v. brachiocephalica*. Ако иглата директно ја пробие левата *v. brachiocephalica*, водичот ќе премине низ иглата, следејќи ја патеката на торакалниот канал до ниво на *cisterna chyli* [59]. Ако не се забележи неправилното поставување на долгорочниот централен венски катетер во торакалниот канал и се користи за инфузија, може да се појави

компликација со излевање на инфузијата во медијастинумот [60]. Дополнително, раскинувањето на торакалниот канал може да доведе до хроничен хилоторакс, дури и по отстранување на долгорочниот централен венски катетер. Ова раскинување може да бара последователна хируршка интервенција [53, 54, 71-74].

1.2.1.2. Пневмоторакс

Во некои случаи при поставување на централен венски катетер преку v.jugularis interna можна е перфорација на плеврата и појава на pneumothorax. Стапката на пневмоторакс и хемоторакс по пункцијана v.jugularis interna се движи од 1,5-6 %. За да се открие можен јатроген пневмоторакс или хематоторакс, неопходно е да се направи постоперативна радиографија на градниот кош (слика 11). Притоа, пожелно е радиографијата на градниот кош да се прави во исправена положба во две проекции.



Слика 11: Пневмоторакс при поставување на Bard port

1.2.1.3. Аритмија

Атријалните аритмии се јавуваат најчесто при поставување на водичот или катетерот во десното срце. Погрешно поставување во горната шуплива вена може да доведе до перфорација на вената или на десната преткомора [51, 52]. Позиционирање на самиот

катетер во десната комора е поврзано со зголемен ризик од оштетување на трикуспидалната валвула.

Срцевата перфорација или тампонада се многу ретки [45]. Вметнувањето на катетерот во коронарниот синус може да доведе до тромбоза на истиот. Срцевата тампонада како компликација може да се случи и по извесен период, поради ерозијата предизвикана од врвот на катетерот. При појава на оваа компликација потребна е итна перикардиоцентеза или хируршка интервенција [51, 70].

1.2.2. Доцни компликации

Доцните компликации поврзани со овие уреди претставуваат значителна загриженост и за пациентите и за давателите на здравствени услуги. Бидејќи нудат сигурен метод на долгорочен интравенски пристап, долгорочните централни венски катетри често се користат кај педијатриските онколошки пациенти. Додека овие системи нудат бројни предности, загриженоста во врска со одложените компликации опстојува.

1.2.2.1. Инфекции кај долгорочните централни венски катетри

Присуството на интраваскуларно туѓо тело со директна комуникација со надворешната средина го зголемува ризикот од инфекција кај пациентот, која е посочена како најчестата компликација кај педијатриски пациенти со хематоонколошки заболувања. Инфекциите на крвотокот поврзани со катетерот придонесуваат за одложување на онколошкиот третман, апликација на намалени дози на хемотерапевтици, а со тоа и последователно неоптимален онколошки третман, продолжени хоспитализации, повисока стапка на смртност и зголемени трошоци при лекувањето [20, 21]. Инфекциите поврзани со долгорочен централен венски катетер можат да бидат локални (на местото на поставување на катетерот) и системски инфекции, кои се пропратени со позитивни хемокултури [22].

Клиничките упатства за пракса препорачуваат користење на минималниот број лумени неопходни за терапијата, бидејќи студиите покажале зголемен ризик од инфекција, опструкција и тромбоза кај долгорочните централни венски катетри со повеќе лумени [36].

Кај педијатриски онколошки пациенти, надворешните тунелизирачки централни венски катетри имаат 3-7 пати поголема стапка на системска инфекција отколку тотално

имплантираните Bard port катетри [3]. Колонизирачките микроорганизми се вградуваат во микробен биофилм во рок од 48 до 72 часа од поставување на катетерот. Тие може да развијат отпорност на традиционалните системски антибиотици, што понатаму ќе биде рекурентна причина за системска инфекција. Ризикот од катетер-асоцирана инфекција на крвотокот (системска инфекција) е највисок кај децата со акутна миелоидна леукемија (AML) и тоа на возраст до една година [33]. Грам-позитивните бактерии предизвикуваат 60 % од системските инфекции, грам-негативните бактерии околу 25 %, а габите околу 10 % [61]. Системските инфекции најчесто ги предизвикуваат коагулаза-негативните стафилококи, *Staphylococcus aureus* и *Candida spp.* [2]. Помалку чести патогени се: *Bacillus spp.*, ентерококи, микробактерии, грам-негативни бацили кои не ферментираат лактоза [2].

1) Дијагноза на инфекции кај долгорочни централни венски катетри

Инфекциите со долгорочни централни венски катетри (ЦВК) може да се класифицираат на:

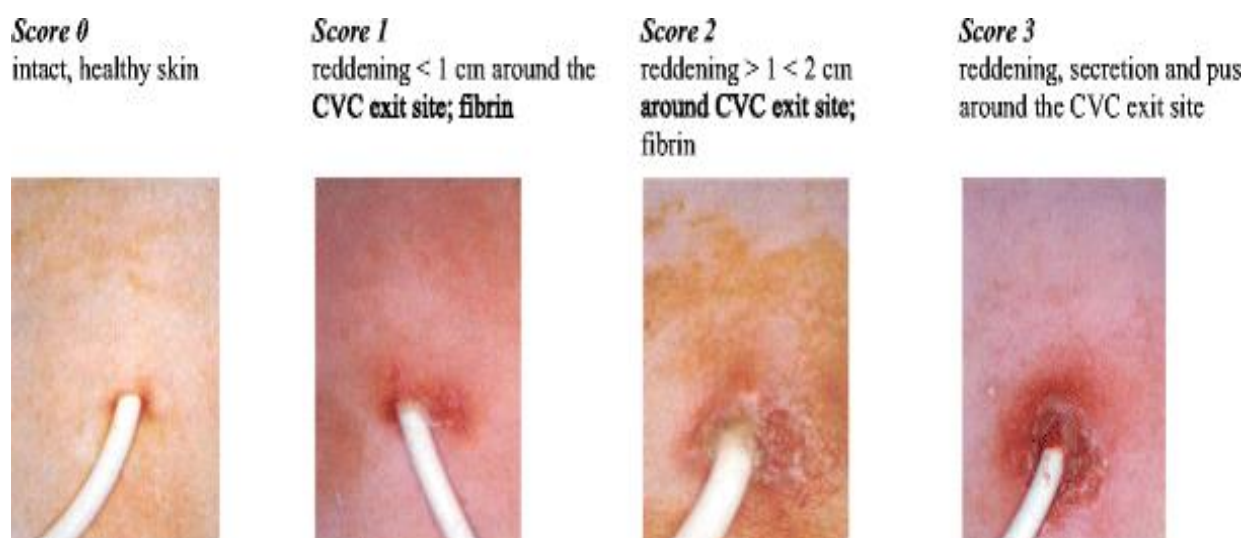
- Локализираны инфекции на местото на инсерција;
- Инфекции на тунелот/порт-цебот;
- Системски инфекции [2].

2) Локализирана инфекција на местото на инсерција

Постои визуелен скор за да ја одредиме сериозноста на инфекцијата на место на инсерција на централниот венски катетер. Скалата се состои од четири степени и тоа од 0 до 3 (слика 12). Првиот степен (score 0) е кога кожата е здрава, без промени, без црвенило, секреција или фибрин. Се забележува нормална боја и мазна површина околу катетерот. Вториот степен (score 1) е кога има локално црвенило, но со површина помала од 1 cm околу излезната точка и може да се забележи присуство на фибрин. Местото е бледо до умерено црвенило, без секрет. При третиот степен на инфекција (score 2) црвенилото е проширено на 1–2 cm околу излезот и е присутен фибрин, а местото е поинтензивно црвено, со можно мало набирање или иритација. Најсериозниот, четврт степен (score 3) покажува напредна

локална инфекција и се манифестира со изразито црвенило, присуство на секреција и гној. Местото е влажно, со видливи знаци на воспаление.

Секоја инфекција на местото на инсерција се третира почесто, односно на секои 1 до 2 дена, со чистење на излезното место со раствор од повидон-јод и промена на стерилната преврска. Топичен антибиотски третман се применува врз основа на резултатите од микробиолошката култура добиена со брис од кожата. Инфекцијата се следи визуелно и микробиолошки сè до нејзиното исчезнување или најмалку 7 дена, пред да се донесе одлука за отстранување на долгорочниот централен венски катетер.



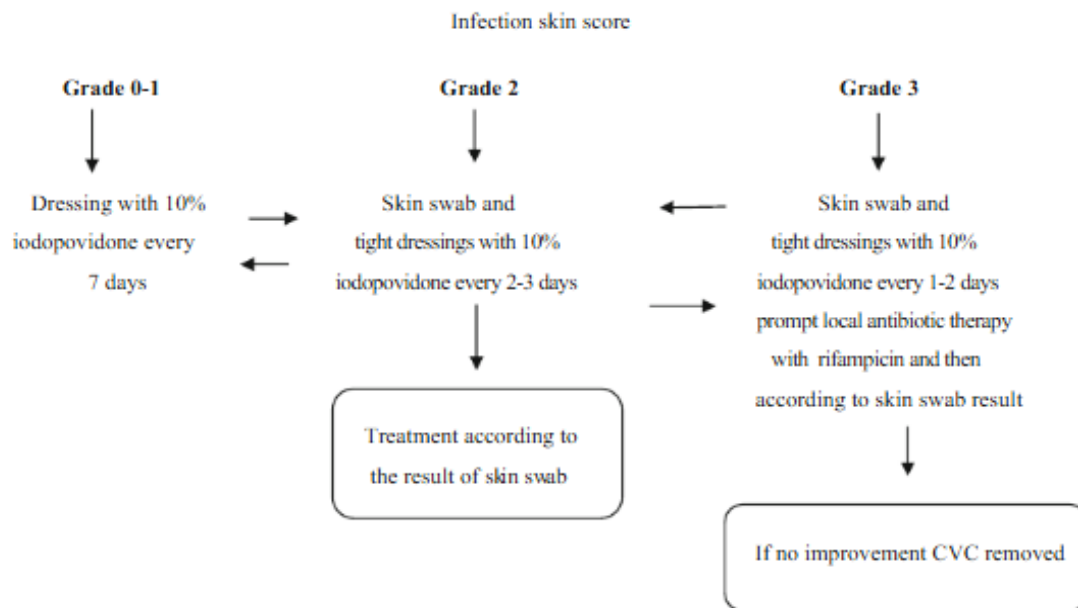
Слика 12: Степени на инфекција на местото на инсерција на долгорочен надворешен тунелизирачки централен венски катетер

Инфекцијата на место на инсерција се третира согласно со алгоритмот прикажан на слика 13. Поконкретно објаснето, алгоритмот за третман според инфекциски скор на кожа кај пациенти со надворешни тунелизирачки централни венски катетри (слика 13) е гардиран на три нивоа и тоа:

- **Степен 0-1** – кој означува блага инфекција или без инфекција. Се прави преврска со 10 % повидон-јод на секои 7 дена и на ова ниво нема потреба од дополнителна терапија доколку состојбата е стабилна;
- **Степен 2** – кој означува умерена инфекција. Тогаш се зема брис од кожа за микробиолошки анализи, а од наодите зависи понатамошниот третман. На ова ниво

на инфекција се прават цврсти преврски со 10 % повидон-јод на секои 2-3 дена;

- **Степен 3** – кој означува тешка инфекција. Се зема брис од кожа. Се прават преврски со 10 % повидон-јод на секои 1-2 дена. Потребна е локална антибиотска терапија со рифампицин и понатамошна терапија според резултатот од брисот на кожата и доколку нема подобрување, CVC се отстранува.



Слика 13: Скор за третман на инфекции на местото на инсерција на надворешни тунелизирачки централни венски катетри

3) Инфекција на поткожниот тунел или резервоарот кај Bard port

Под инфекција на поткожниот тунел или резервоарот кај Bard port се подразбира секое воспаление кое се проширило повеќе од 2 cm од местото на вметнување на централниот венски катетер или по должината на неговиот поткожен тунел. Дијагностичките процедури вклучуваа земање брис од кожата и хемокултури. Оваа компликација бараше итен емпириски антибиотски третман кој продолжуваше најмалку 3 дена, пред да се одлучи дали долгорочниот централен венски катетер ќе се отстрани или третманот ќе продолжи до разрешување на инфекцијата.

4) Системски инфекции поврзани со долгорочен централен венски катетер

Овде спаѓаат:

- Клинички знаци на инфекција (на пр. треска, ладна периферија, променета ментална состојба и хипотензија);
- Нема алтернативен извор на инфекција;
- Позитивна хемокултура земена од периферна вена.

Ако постои сомневање за системска инфекција, треба да се добијат парни примероци на крв (добивање ист волумен на крв) од централниот венски катетер и примерок на крв од периферната вена [2]. Ако не е можно да се добијат култури од периферни вени, треба да се земат два примероци крв (во различно време) од два различни лумени на катетерот [2]. Критериумите за системска инфекција предизвикана од долгорочниот централен венски катетер во квантитативните култури на крв е број на колонии од примерокот од централниот катетер кој е 3 или повеќе пати поголем од бројот на колонии од примерокот на крв од периферната вена (или втор лумен) [36].

Во случаи кога не се достапни квантитативни култури, треба да се примени ДТП (диференцијално време до позитивно), што вклучува раст од центарот на катетерот најмалку два часа пред да се забележи раст од примероците од периферната вена [2]. Сензитивноста за овој дијагностички тест е пријавена дека е 85 % со специфичност од 91 % [37].

5) Третман на системски инфекции поврзани со долгорочни централни венски катетри

Пациентите кај коишто се аплицира долгорочен централен венски катетер често имаат повеќе коморбидни состојби како што се: бубрежно оштетување, нутритивни недостатоци, хематолошки нарушувања или малигни заболувања.

Кај неутропенични пациенти, површното воспаление на местото на инсерција на катетерот може да се третира со менување на преврската на дневна основа и со примена на локални антисептици, како што се *oktenidin-dihidroklorid*, *povidone jod*, *polyhexanide* или *leptospermum Honey*, со докажана антибактериска ефикасност. Докажано е дека

спроведувањето на процедури за одржување и нега за долгорочните централни венски катетри ги намалува системските инфекции кај педијатриските онколошки пациенти за 28 % [37, 38]. Локалните антибиотски масти треба целосно да се избегнуваат или да се користат ретко, односно не повеќе од пет дена, бидејќи тие го поттикнуваат изборот на резистентни изолати. Затоа, многу е важно раното отстранување на катетерот да се земе предвид во сите случаи на комплексни системски инфекции поврзани со долгорочните централни венски катетри.

6) Микробиолошка дијагностика по отстранување на долгорочниот централен венски катетер

Доколку клинички е индицирано отстранување на катетерот, врвот на катетерот треба да се исече на должина од приближно 5 cm и да се постави во стерилен сув контејнер за микробиолошка анализа. Катетерот треба да се обработи во рок од 12 часа. Доколку не е можно веднаш да се транспортира до микробиолошката лабораторија, врвот на катетерот треба да се чува во фрижидер на температура од 4 до 8 °C. Кај педијатриските пациенти со солидни тумори се забележува пониска стапка на системски инфекции поврзани со катетерот, поради зачуваниот имунолошки систем во споредба со пациентите со хематолошки малигни заболувања.

Кај некомплицирани системски инфекции, емпирискиот третман заедно со микробиолошкиот третман се завршува во рок од 72 часа. Последователно, најмалку две стерилни хемокултури треба да го потврдат терапевтскиот успех од микробиолошкиот третман. По временски интервал без антибиотици, треба повторно да се направат нови хемокултури [61].

Грам-позитивните бактерии се микроорганизми, кои во 50-60 % од случаите предизвикуваат инфекции поврзани со васкуларните катетри. Најчестите причинители на инфекциите се коагулаза-негативните стафилококи, а потоа по зачестеност следува *Staphylococcus aureus*. Од грам-негативните бактерии, три грам-негативни бактерии најчесто предизвикуваат системски инфекции, а тие се: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Конечно, помеѓу 5 и 10 % од инфекциите поврзани

со катетер се предизвикани од *Candida* spp., а од нив, приближно 50 % од *Candida albicans* [78].

По спроведеното антибиотско лекување, позитивна хемокултура која иницираше екстракција на долгорочниот централен венски катетер е почеста кај пациентите со надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер споредено со пациентите со тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер.

Хоода и неговите колеги ги опишаа нивните искуства во однос на замена на катетрите и тоа од надворешни тунелизирачки катетри во тотално имплантирани катетри во период од две години. Тие забележаа помалку системски инфекции поврзани со тотално имплантирани централни венски катетри [31].

Гликопептидите, вклучувајќи ги теикопланин и ванкомицин, претставуваат камен-темелник во управувањето со инфекции поврзани со централните венски катетри, особено оние предизвикани од грам-позитивни патогени бактерии. Овие агенси покажуваат моќна бактерицидна активност против широк спектар на грам-позитивни микроорганизми, вклучително и *Staphylococcus aureus* отпорен на метицилин (MRSA), ентерококи ванкомицин резистентен (VRE), пеницилин отпорни *Viridans Streptococci* и пеницилин отпорни *Streptococcus pneumoniae*. Оптимизирањето на дозирањето, следењето и времетраењето на терапијата со гликопептидите е од особена важност за да се постигне терапевтска ефикасност, а истовремено да се минимизира ризикот од несаканите ефекти и појава на резистентни соеви.

Тесната соработка помеѓу специјалистите, фармацевтите и другите здравствени работници е од суштинско значење за да се обезбеди соодветна селекција, дозирање и следење на терапијата со гликопептиди кај педијатриски онколошки пациенти со инфекции поврзани со долгорочен централен венски катетер [62-64].

Во случаи кои се манифестираат со тешки симптоми на сепса со неутропенија предизвикана од грам-негативни бактерии се препорачува емпириска употреба на антибиотици и тоа: цефалоспорини од четврта генерација, карбапенеми или В-лактама/бета-лактамаза комбинации со или без аминогликозид.

Најчестите патогени во оваа средина се: *Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp. [48, 61].

Доколку е присутна кандида во хемокултура се препорачува третман со (caspofungin, micafungin, anidulafungin).

7) Индикации за отстранување на долгорочен централен венски катетер

Апсолутните индикации се состојби во кои катетерот мора веднаш да се отстрани поради сериозни и потенцијално животозагрозувачки компликации. Тука спаѓаат: тешка сепса, целулитис, кандидозна инфекција, ендокардитис, тромбофлебитис, неуспех на медицински третмани, микробактериска инфекција и габична инфекција. Овие состојби се високо ризични, бидејќи имаат потенцијал за ширење на инфекцијата или развој на дополнителни компликации, кои можат дополнително да го загрозат здравјето на пациентот.

Од друга страна, релативните индикации укажуваат на ситуации каде што отстранувањето на катетерот не е секогаш императив, но е силно препорачано доколку постојат дополнителни ризик-фактори или доколку третманот не дава очекувани резултати. Тука се вбројуваат инфекции со: *Staphylococcus aureus*, инфекции со грам-негативни бацили, како и инфекции предизвикани од *Enterococcus*, *Bacillus spp.* или *Corynebacteriae*. Овие микроорганизми често се поврзани со резистенција на терапија и тежок клинички тек, поради што бараат внимателен пристап и редовна евалуација (табела 2).

Табела 2: Индикации за отстранување на долгорочен централен венски катетер

Апсолутни индикации	Релативни индикации
1. Тешка сепса 2. Целулитис 3. Кандидијална инфекција 4. Ендокардитис 5. Тромбофлебитис 6. Неуспех на медицински третман 7. Микробактериска инфекција 8. Габична инфекција	1. Инфекција со <i>Staphylococcus aureus</i> 2. Инфекција со грам-негативни бацили 3. Инфекција со видови на <i>Enterococcus</i> , <i>Bacillus spp.</i> , <i>Corynebacteriae</i>

8) Терапија со антибиотско заклучување

ALT (antibiotic lock therapy) претставува инсталација на високо концентриран антибиотик во долгорочниот централен венски катетер, со цел да се постигнат терапевтски концентрации доволни за елиминирање на осетливите патогени бактерии во биофилмот. Ниски дози на хепарин, цитрат или етилендиаминтетраацетат (EDTA) обично се додаваат во концентрираниот раствор на антибиотик како антикоагуланс. Овие антикоагуланси ќе останат „заклучени“ во катетерот секогаш кога не е во употреба. ALT терапијата е индицирана за превенција и третман на системски инфекции. Кога ALT терапијата се користи за лекување на системски инфекции, не треба да постои инфекција на местото на инсерција на катетерот [2, 62, 63].

Ако периферните крвни култури се негативни, а изолираните патогени бактерии од катетерот се *Staphylococcus coagulase-* негативни или грам-негативни бактерии, ALT терапијата може да се користи самостојно т. е. без системска антибиотска терапија. Оваа терапија во комбинација со системска антибиотска терапија, а во случај на докажана системска инфекција, се применува во текот на целото времетраење на системскиот третман. Успешноста на одложеното отстранување на катетерот со примена на ALT терапијата изнесува околу 77 % [62, 63]. Некои студии покажуваат дека раното започнување на ALT терапијата (првите 48-72 часа) е поврзано со подобри резултати, во смисла на компликации и одложена екстракција на катетерот [64].

Времетраењето на третманот со ALT терапијата се препорачува да биде 7-14 дена [2], но некои автори сугерираат пократко времетраење на терапија (72 часа) [65]. Идеалното време за примена на ALT терапијата е 12 часа и повеќе (најмалку 8 часа на ден) [62, 66], но не повеќе од 48 часа пред повторно инсталирање на ALT терапија [2]. Несакани ефекти поврзани со ALT терапијата вклучуваат: ототоксичност поврзана со употреба на аминогликозиди, крварење по поголема изложеност на антикоагуланси (хепарин 1 000 единици/ml или цитрат 30-46,7 %), хипокалцемија и појава на аритмии (поврзани со повисоки концентрации на цитрат). ALT терапијата како несакан ефект може да предизвика и резистентност на антибиотици [62].

Ако позитивни хемокултури се присутни 72 часа по отстранувањето на катетерот или кога се појавуваат компликации т. е. ендокардитис или септичен тромбофлебитис, се

препорачува 4-6 недели антибиотски третман, додека третманот треба да трае 6-8 недели доколку се појави остеомиелитис поради MRSA [2].

8) Спречување на инфекции поврзани со долгорочен централен венски катетер

Упатствата на Центрите за контрола и превенција на болести од 2011 година за спречување на инфекции поврзани со долгорочни централни венски катетри вклучуваат посебни препораки и упатства за ракување и одржување на долгорочен централен венски катетер, користење на заштитна облека и одредување на големината на катетерот [4].

9) Главни стратегии за превенција на системска инфекција предизвикана од долгорочниот централен венски катетер

Главни стратегии за превенција и избегнување на системски инфекции предизвикани од долготрајни централни венски катетри се следниве:

- Обука и едукација за медицински персонал кои имплантираат и се грижат за долгорочниот централен венски катетер;
- Употреба на максимални мерки на претпазливост за стерилна бариера при поставување на долгорочниот централен венски катетер;
- Употреба на посилен од 0,5 % препарат за дезинфекција на кожата и тоа chlorhexidin со 70 % alcohol за антисепса;
- Избегнување на рутинска и нередовна замена на долгорочниот централен венски катетер како стратегија за превенција на инфекции;
- Употреба на долгорочниот централен венски катетер- импрегнирани со антисептици и антибиотици;
- Спроведување на соодветни програми за целосно информирање и едукација на родителите на педијатриските онколошки пациенти [1, 2];
- Рутинска практика е да се испираат надворешно тунелизираните катетри еднаш неделно, а тотално имплантирани централни венски катетри на 4 недели со користење на хепарин или 0,9 % NaCl [26, 67].

Употребата на долгорочниот централен венски катетер обложен со антибиотици (миноциклин/рифампин) или антисептици (хлорхексидин, сребрен сулфадиазин) покажа одредена предност во однос на употребата на необложените долгорочни централни венски катетри [56, 68]. Меѓутоа, поради методолошки проблеми во овие студии, силната препорака за нивна употреба не е оправдана, иако тие би можеле да бидат корисни во институции каде што има високи стапки на системски инфекции поврзани со употреба на долгорочниот централен венски катетер.

1.2.2.2. Дислокација на катетер

Дислокацијата на катетерот е идентификувана како одложена компликација која може да се појави со недели до месеци по првичната имплантација на долгорочните централни венски катетри кај педијатриски онколошки пациенти. Оваа компликација вклучува ненамерно поместување на катетерот од неговото првобитно место што може да доведе до загрозување на функционалноста на катетерот и да претставува ризик за безбедноста на пациентот.

Неколку фактори придонесуваат за дислокација на катетерот и тоа:

1. Механички стрес - прекумерен механички стрес или траума на местото каде е поставен резервоарот и зголемена физичка активност го зголемуваат ризикот од дислокација на катетерот;
2. Брз раст и развој - педијатриските пациенти се подложени на брз раст и развој со промени во анатомијата и позиционирањето на катетерот. Тие промени биле пријавени во студијата од Dillon и Foglia [1, 9];
3. Оштетување на катетерот предизвикано од хемотерапевтски лекови [3];
4. Несоодветни техники на шиене и прицврстување на катетерот - еден многу важен фактор во спречувањето на дислокација е методот што се користи за прицврстување на катетерот за време на процесот на имплантација.

Клиничките манифестации при дислокација на катетерот можат да бидат различни и да се изразат преку:

1. Движење на надворешен катетер – се смета дека има движење на катетерот кога е

забележливо движење надвор од местото на вметнување, но и испакнување на катетерот на самото место;

2. Болка или непријатност - педијатриските пациенти можат да почувствуваат болка или непријатност на местото каде што е поставен резервоарот, што сигнализира потенцијално поместување на катетерот;
3. Тешкотии при апликација на инфузии - дислокацијата може да доведе до тешкотии при администрирање на лекови или течности преку non coring иглата поставена во резервоарот;

Доколку се случи дислокација на катетерот, од клучно значење е навременото управување кое вклучува:

1. Репозиционирање или повторно фиксирање на катетерот - прилагодување на положбата на катетерот и повторно прицврстување за да се спречи понатамошно движење на катетерот;
2. Радиолошка потврда;
3. Потенцијална замена на катетер - за замена на катетер може да се размислува во случаи на тешка дислокација или оштетување;
4. Екстракција на фрагменти од долгорочниот централен венски катетер со примена на интервентни радиолошки техники.

Опструкција на катетер

Постојат три главни видови на опструкција на долгорочниот централен венски катетер:

1. **Механичка** - синдромот pinch-off се јавува како резултат на компресија на катетерот помеѓу клучната коска и првото ребро при користење на долгорочен централен венски катетер;
2. **Хемиска** - хемиските опструкции настануваат поради мешање на несоодветни лекови или раствори, што доведува до преципитација или наталожување на остатоци во луменот на катетерот;
3. **Тромботична** - како резултат на наталожување на фибрин или крвен згруток во луменот на централниот венски катетер. Една од најчестите причини за тромботична

оклузија е фибринската обвивка, која може да се појави во рок од 24 часа по поставување на катетерот, а обично се развива во рок од 2 недели [8,12, 29].

Протоколот за хемиски и тромботични опструкции вклучува обид со испирање под висок притисок со разреден хепаринизиран физиолошки раствор (10 единици на ml) во шприц од 2 ml, проследено со обид за испирање на катетерот со активатор на ткивен плазминоген - alteplaza (0,5 mg во 2 ml за пациенти со тежина под 10 kg и 2 mg во 2 ml за пациенти со тежина над 10 kg).

1.2.2.3. Тромбоза индуцирана од употреба на долгорочен централен венски катетер

Идентификувањето, а особено спречувањето на тромбозата е многу важно за пациентите со долгорочен централен венски катетер, бидејќи е важна компликација која може да доведе до инфекција поврзана со примената на катетерот. Уште посериозно е тоа што педијатриските хематоонколошки пациенти се изложени на пет до седум пати зголемен ризик од тромбоза поради долгорочниот централен венски катетер. Основните причини за појава на тромбозата се: активирање на коагулационата каскада од канцерогените клетки (зголемување на нивото и активност на тромбин во плазмата), намалени нивоа на инхибитори на коагулација, нарушена фибринолиза, зголемени антифосфолипидни антитела, активирана отпорност на протеин С и зголемена агрегација на тромбоцити [73]. Тромбоза поврзана со долгорочни централни венски катетри е многу честа (30-68 %) кај деца со лимфом и леукемија [29, 30].

Тромбозата поврзана со примена на долгорочниот централен венски катетер може да доведе до појава на белодробна емболија и сепса. Полесни компликации на тромбоза поврзана со катетерот се:

- Згрутчување од типот на топчест вентил на врвот на катетерот;
- Опструкција на луменот;
- Фибринска обвивка по должината на катетерот и
- Површен тромбофлебитис.

Постојат три главни причини за оклузии на долгорочниот централен венски катетер и тоа: механичка, тромботична и оклузија поврзана со лекови.

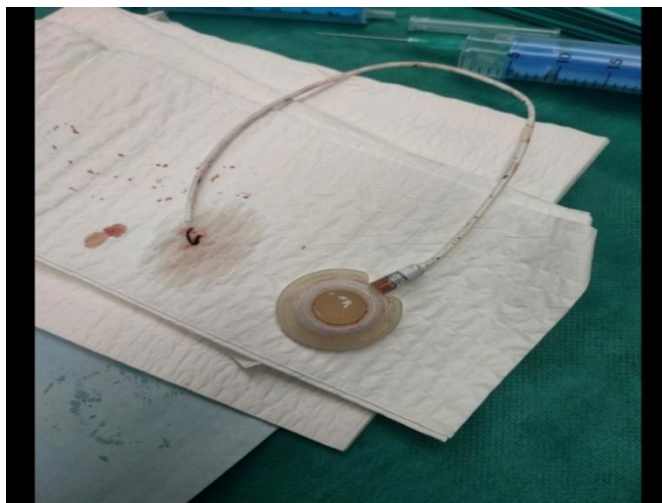


Слика 14: Тромбоза на долгорочен централен венски катетер – Brovial

Неколку механички причини кои можат да доведат до блокада на катетерот се: свиткување во катетерот, силно фиксирање на катетерот, отсекување или оклузија на puncturing иглата и блокада на врвот на катетерот од сидот на крвниот сад. Примената на ултразвучна техника значително го намалува ризикот од појава на ваквите компликации [45, 46].

Етиологијата на тромбот може да биде поврзана со фибринска обвивка, интралуминален тромб, мурална или венска тромбоза. Состојбата може да се јави во првите 24 часа по имплантацијата на долгорочниот централен венски катетер, со тенденција да се развива во текот на наредните две недели, како што е вообичаено во ваквите случаи [8, 12, 29].

Фибринската обвивка најчесто не ја нарушува целосно функцијата на катетерот, но може да доведе до делумна опструкција преку формирање на еднонасочен вентилен механизам на неговиот врв. Негативниот притисок што се создава при обид за аспирација на крв предизвикува всмукување, што ја повлекува фибринската обвивка над врвот на катетерот и спречува аспирирање на крв.



Слика 15: Тромбоза на врвот на тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер

Клиничката дијагноза на катетер индуцирана тромбоза е можно да се постави во ограничен број случаи, односно кај 40-47 % од пациентите. Таа вклучува инфекции, блокада на луменот, опструкција на циркулацијата и тромбоемболизам. Белодробната емболија е ретка појава. Иако венографијата претставува златен стандард за дијагностицирање на тромбоза поврзана со катетерот, сепак во клиничката практика најчесто се применува доплер ултразвук поради лесната примена, добрата чувствителност (56-100 %) и високата специфичност (94-100 %) [75-77].

Терапија на катетер индуцирана тромбоза вклучува примена на алтеплаза со концентрација од 2mg / 2ml. Алтеплазата овозможува конверзија на фибрин-сврзаниот плазминоген во плазмин, што резултира со иницирање на фибринолитичкиот процес. LMWH или LMWH заедно со витамин К антагонистите треба да се користат минимум 3-6 месеци [16, 46].

1.2.2.4. Протекување на катетер

Протекување на катетерот се случува кога цитостатикот влегува во поткожното ткиво на пациентот. Тежината и клиничката слика се разликуваат во зависност од концентрацијата и волуменот на екстравазираната супстанца. Клиничките знаци се

манифестираат како болка на местото на екстравазација и промени на кожата над тоа место. Доколку проблемот не се третира, може да доведе до некроза на ткивото.

Начинот на третман: варира во зависност од лекот кој ја предизвикал екстравазацијата, вклучениот волумен и степенот од настанатото оштетување. Кај овие случаи, инфузијата треба веднаш да се прекине, а местото да се аспирира со цел да се отстрани што е можно повеќе од лекот. Ако се користи тотално имплантиран централен венски катетер, Huber-иглата треба веднаш да се отстрани. Кај овие пациенти неопходно е точно да се идентификува цитостатикот, да се примени соодветен антидот и да се спроведе специфичен терапевтски пристап [26].

2. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ

2.1. Примарна цел

Примарната цел на трудот е утврдување на инциденцата на компликации кај пациенти со два типа на долгорочен централен венски катетер и тоа:

1. Тунелизирачки - Hickman-monolumen Broviac-multilumen и
2. Тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер - Bard-port.

2.2. Секундарни цели

Сложеноста на истражувањето и можностите кои ги нудат резултатите и наодите доведоа до конципирање на секундарни цели, кои се испитување и утврдување на:

- Инциденцата на инфекции при поставување и одржување на централниот венски катетер (хемокултура, клиничка слика, број на тромбоцити и инфективни маркери: С реактивен протеин, прокалцитонин и леукоцити);
- Мигрирација на врвот на централниот венски катетер;
- Одвојување на конекцијата помеѓу крајот на катетерот и резервоарот за апликација на лекови;
- Појава на хематоракс и пневмоторакс;
- Тромбоза на големите венски крвни садови каде е поставен долгорочниот централен венски катетер;

- Оклузија на долгорочниот централен венски катетер;
- Појава на срцева тампонада, перфорација на срце;
- Повреда на периферни нерви и плексус брахиалис;
- Појава на локална инфекција на местото на инсерција на катетерот.

3. ХИПОТЕЗА

Со намера да се утврди предноста на тотално имплантираниот долгорочен централен венски катетер во споредба со надворешниот тунелизирачки долгорочен централен венски катетер, главната хипотеза на оваа студија гласи: При поставувањето на тотално имплантираниот долгорочен централен венски катетер се јавуваат помал број компликации во споредба со надворешниот тунелизирачки долгорочен централен венски катетер.

4. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Оваа ретроспективна-проспективна, интервенциска клиничка студија се изведе на 120 хематоонколошки педијатриски пациенти кај кои кои треба да се спроведе хемотерапија со помош на долгорочен централен венски катетер.

Студијата се изведе на Универзитетската клиника за трауматологија, ортопедија, анестезија со реанимација и интензивно лекување и Ургентен центар (УК ТОАРИЛУЦ - КАРИЛ) заедно со Универзитетската клиника за детска хирургија и Клиниката за детски болести.

4.1. Дизајн на студијата

4.1.1. Избор на групи

Во студијата беа вклучени вкупно 120 болни деца со акутна лимфобластна леукемија, миелоидна леукемија, лимфом (non Hodgkin и Hodgkin) и солидни тумори (ЦНС тумори, рабдомиосарком и Wilms-ов тумор и коскени тумори). Пациентите беа поделени во две еднакви групи:

Група 1 – групата се состои од 60 педијатриски онколошки болни кај кои се

аплицираше тотално имплантираниот долгорочен централен венски катетер во општа ендотрахеална анестезија.

Група 2 – групата се состои од 60 педијатриски онколошки болни кај кои се аплицираше надворешниот тунелизирачки долгорочен централен венски катетер во општа ендотрахеална анестезија.

Во студијата беа вклучени педијатриски болни кои ги задоволуваа критериумите за вклучување во студијата, а беа исклучени оние кои имаа елементи за исклучување од студијата.

4.1.2. Критериуми за вклучување во студијата

За да се обезбеди релевантност и кохерентност на резултатите од истражувањето, беше потребно да се дефинираат јасни критериуми за вклучување на учесниците. Критериумите се однесуваат на специфични карактеристики и параметри кои пациентите мораа да ги исполнат, со цел да се обезбеди сигурност, валидност и споредливост на собраните податоци. Оттука, во студијата беа вклучени:

- Болни со акутна лимфобласна леукемија, миелоидна леукемија, лимфом (non Hodgkin и Hodgkin) и солидни тумори (ЦНС тумори, рабдомиосарком и Wilms-ов тумор и коскени тумори);
- Болни на возраст од 2 до 14 години;
- Болни со БМИ $< 25 \text{ kg/m}^2$;
- Болни класифицирани според Американската асоцијација по анестезиологија (АСА) I – III;
- Болни со крвна слика каде неутрофилите и тромбоцитите беа со нормални вредности и уредна хемостаза;
- Болни за кои се доби информирана писмена согласност од родителот за да бидат вклучени во студијата.
- Крвна слика (неутрофили и тромбоцити со нормални вредности и уредна хемостаза).

4.1.3. Критериуми за исклучување од студијата

Од студијата беа исклучени следните:

- Пациенти на возраст под 2 години и над 14 години;
- Пациенти со БМИ > 25 kg/m²;
- Пациенти со инфекција или суспектни за инфекција кои претходно биле третирани со антибиотик со широк спектар;
- Пациенти со високи инфективни параметри;
- Пациенти со растројство во хемостаза, тромбоцитопенија и неутропенија;
- Пациенти со анемија (Hb<100g/l);
- Пациенти кои се алергични на хепарин;
- Болни со бубрежни или хепатални заболувања.

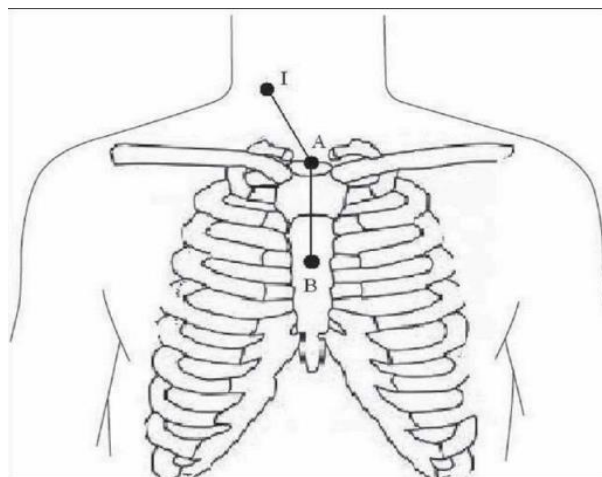
4.2. Методологија

Датумот за поставување на централниот венски катетер и спроведената предоперативна подготовка се одредуваше во договор со колегите од Клиниката за детски болести. Еден ден пред изведување на постапката се вршеше преглед и анестезиолошка евалуација на пациентите во анестезиолошката амбуланта при УК ТОАРИЛУЦ. Со родителите на пациентите кои ги исполнуваа критериумите за вклучување во студијата се изврши информативен разговор и се побара информирана писмена согласност за учество во студијата.

По приемот на Клиниката за детска хирургија се започнуваше со изведување на инвазивната процедура. Кај педијатриските пациенти во операционата сала се поставуваше стандарден неинвазивен хемодинамски мониторинг (ЕКГ, неинвазивен крвен притисок и пулс оксиметрија). По инхалациониот вовед во анестезија (Sevoflurane-O₂) се поставуваше периферна венска линија на која се аплицираа мускулни релаксанти и опиоидни аналгетици. По ендотрахеалната интубација и адекватниот хемодинамски и респираторен мониторинг се започнуваше со постапката за поставување на централен венски катетер. Пациентот се поставуваше во адекватна положба (Тренделенбург положба) и се започнуваше со асептична техника на подготовка на полето за работа. По изолација на

хируршкото поле за поставување на портот се пристапуваше кон идентификација на анатомските структури со ЕХО апарат или поставување на долгорочен централен венски катетер по анатомски точки.

При техника со анатомски точки пациентите беа поставени во Тренделенбург позиција со глава свртена на спротивната страна од местото на пункција. Главата беше свртена под агол од 60 степени со цел *v. jugularis interna* да се наоѓа латерално од артеријата. Должината на катетерот којшто треба да се вметне во пациентот се пресметуваше во два наврати со мерење на две анатомски точки: најкратката - права должина помеѓу точката на вметнување на иглата и супрастерналниот засек и половина од должината на градната коска. За место на инсерција се користеше ултразвучен преглед (слика 16).



Слика 16: Анатомски точки кои се користат при поставување на долгорочен централен венски катетер во дистална третина на вена кава супериор (ковоатријален спој)

Катетеризацијата на десната внатрешна југуларна вена (IJV) се изведува користејќи анатомски ориентациони точки, кои ја вклучуваат стерналната и клавикуларната глава на стерноклеидомастоидниот мускул, како и горната маргина на клучната коска, применувајќи средишен пристап за пункција. По успешното воведување на жицата водич, главата и вратот на пациентот се позиционираа во неутрална положба со цел да се минимизира ризикот од механички поместувања при манипулација со катетерот [1].

Поставувањето на централниот венски катетер во двете испитувани групи се правеше преку *vena jugularis interna* по методата на Селдингер.

Кај пациентите од група 1 се аплицираше тотално имплантираниот долгорочен централен венски катетер. По извршената пункција на *v. jugularis interna* и обезбедениот венски пристап, се поставуваше водич жица преку која се навлекуваше силиконскиот дилататор, чијшто врв треба да биде во венскиот крвен сад. Во следниот чекор со хируршка техника се правеше поткожен џеб во средна клавикуларна линија на 3 до 5 cm под десната клавикула. По направената егзактна хемостаза во поткожниот џеб се поставуваше силиконскиот резервоар на кој се конектира силиконскиот катетер. Потоа со постапка на поткожно тунелизирање се воспоставуваше комуникација на поткожниот џеб со местото на пункција на крвниот сад. Низ поткожниот тунел се провлекуваше катетерот со употреба на метален водич до местото на инсерција на силиконскиот дилататор. Во следниот чекор катетерот преку поставениот силиконски дилататор се внесуваше во венскиот крвен сад. Врвот на силиконскиот катетер преку *v. jugularis interna* се поставуваше во *v. cava superior*. Висината на силиконскиот катетер се мереше од местото на инсерција до стерналниот агол помеѓу манубриумот и телото на стернумот. Поткожниот џеб се затвораше со хируршки шев. Позицијата на поставениот тотално имплантиран катетер се проверуваше со аспирациона проба преку силиконскиот резервоар. Пробата се сметаше за позитивна доколку имаше повраток на венска крв. На крајот на процедурата катетерот се прошприцува со 2,5 ml солуција на хепарин (100 IE хепарин во 1ml физиолошки раствор). Позицијата на врвот на централниот катетер се потврдуваше со нативна РТГ на бели дробови.

Кај пациентите од група 2 се аплицираше надворешниот тунелизирачки долгорочен централен венски катетер. Иницијалната фаза од постапката беше идентична како кај пациентите од група 1. Се обезбедуваше венски пристап со пункција на *vena jugularis interna* и се поставуваше водич жица по што металната канила се отстрануваше од крвниот сад. Преку жицата водич се навлекуваше силиконскиот дилататор, кој има улога на водич и чијшто врв треба да биде во венскиот крвен сад. Во средна клавикуларна линија на 3 до 5 cm под клавикулата се правеше мал поткожен рез со големина од 1 cm. По постигнување на адекватна хемостаза се вршеше постапка на поткожно тунелизирање од местото на хируршкиот рез до местото на инсерција на силиконскиот дилататор. Потоа низ направениот поткожен тунел се внесува силиконскиот катетер од местото на хируршкиот

рез кон поставениот дилататор со помош на пластичен водич. Преку дилататорот водич, тунелизирачкиот централен венски катетер се внесува во венскиот крвен сад со врвот поставен во v. cava superior. Надворешниот дел од катетерот се фиксира со хируршки шев за хируршкиот рез. На тунелизирачкиот централен венски катетер постои безбедносен каф (Surecuff- Tissue Ingrowth cuff) којшто треба да се постави во поткожниот тунел на 1 до 2 cm од хируршкиот рез. Овој безбедносен каф обезбедува фиксација на катетерот со околното поткожно ткиво, но истовремено обезбедува и физичка бариера за трансмисија на микроорганизми. Постапките на верификација на положбата и висината на катетерот беа идентични како кај пациентите од група 1.

По завршување на интервенциската постапка пациентите од двете групи се будеа од општа анестезија и се следеа во собата за будење, во траење од еден час, каде се следеа можните рани компликации. По завршување на престојот во собата за будење и извршената рендген дијагностика, пациентите се упатуваа на Клиниката за детски болести, каде се следеа доцните компликации од инвазивната процедура. Со ординираната хемотерапија можеше да се започне уште истиот ден.

За намалување на можноста за оклузија на централниот венски катетер пред поставување на катетерот интралуминално се аплицираше хепарин во дози од 10 до 100 i.e./ml. со волумен од 2,5 ml. Оклузијата на централниот венски катетер може да доведе до одложување на онколошкиот третман како и до целосна промена на самиот централен венски катетер доколку претходно тромболитичката терапија не ги даде очекуваните резултати [16].

Статистичка обработка на податоците

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS верзија 20.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви и процент. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранг.

Kolmogorov-Smirnov тест и Shapiro Wilk's test беа користени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците.

За компарирање на двата типа централни венски катетри НТДЦВК и ТИДЦВК и групите според дијагноза на малигната болест (леукемии, лимфоми, солидни тумори) беа користени непараметарски тестови за независни примероци (Fisher exact test, Chi-square test, Kruskal-Wallis test).

Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0,05$.

Податоците од интерес се прикажани табеларно и графички.

5. РЕЗУЛТАТИ

Во овој дел од докторската дисертација прикажани се резултатите добиени со обработка и анализа на податоците од 120 испитаници, хематоонколошки педијатриски пациенти кај коишто требаше да се спроведе хемотерапија со помош на долгорочен централен венски катетер.

Половата структура на испитаниците ја сочинуваа 68 (56,67 %) пациенти од машки пол и 52 (43,33 %) женски пациенти (табела 3).

Пациентите беа на возраст од 1 до 15 години, со просечна возраст од $6,1 \pm 3,5$ години. Половина од пациентите беа на возраст постари од 5 години (Median=5 години) (табела 3).

Табела 3: Карактеристики на примерокот

Варијабла		n (%)
Пол	Машки	68 (56,67)
	Женски	52 (43,33)
Возраст (години)	(Mean $\pm$ SD) (Min–max)	(6,1 $\pm$ 3,5) (1–15)
	Median (IQR)	5 (3–9)

Табела 4 ја прикажува дистрибуцијата на пациентите во однос на типот на малигна болест. Со 53 (44,17 %) доминираат пациенти со акутна лимфобласна леукемија, следено од 27 (22,5 %) пациенти со лимфоидна леукемија (табела 4).

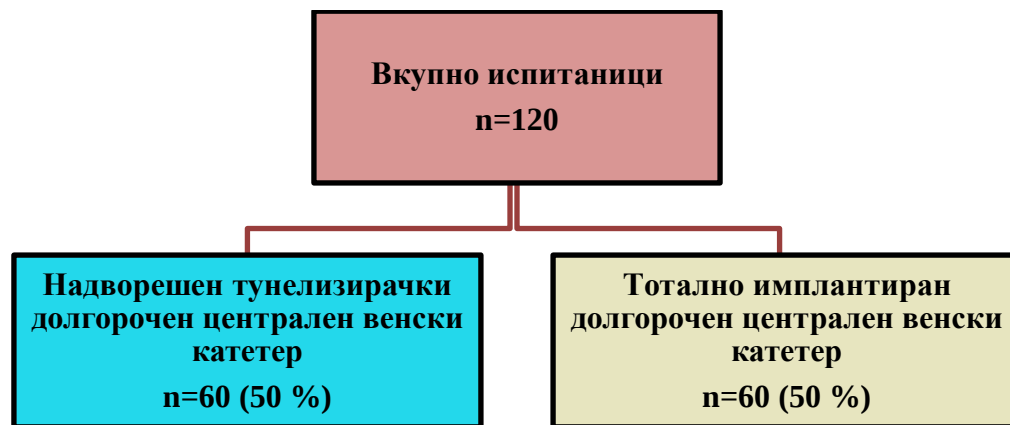
Табела 4: Дистрибуција на пациентите во однос на дијагнозата на малигната болест

Дијагноза	n (%)
Лимфоидна леукемија	27 (22,50)
Акутна лимфобласна леукемија	53 (44,17)
Апластична анемија	1 (0,83)
Ewing sarcom/PNET regio femorals l.sin.	1 (0,83)
Миелоидна леукемија	3 (2,50)
He-Hodgkin лимфом	3 (2,50)
Meduloblastoma fossae cranii posterior	1 (0,83)
Neuroblastoma	1 (0,83)
Osteosarcoma regio femoris dex.	1 (0,83)
Rabdomiosarcoma regio abdominalis	1 (0,83)
Ewing sarcoma	2 (1,67)
Lymphoma malignum. Non Hodgkin	3 (2,50)
Акутна промиелоцитна леукемија	1 (0,83)
Brain tumor	1 (0,83)
Meduloblastoma WHO Gr.IV	1 (0,83)
Ependymoma supratentorius	1 (0,83)
Миеломоноцитна леукемија	1 (0,83)
Burkitt-ов тумор	1 (0,83)
Акутна миелоидна леукемија	3 (2,50)
Osteosarcom	1 (0,83)
Ewing sarcom	1 (0,83)
Meduloblastoma	1 (0,83)
Teratoma sacrococcygeale	1 (0,83)
Малигна неоплазма на тестис	1 (0,83)
PNET/Ewing sarcoma thoracis	1 (0,83)
T-лимфобластен лимфом	1 (0,83)
Малигна неоплазма на хепар	1 (0,83)
Osteosarcoma regio coxae	1 (0,83)

Миелодипластичен синдром	1 (0,83)
Tu Wilms	2 (1,67)
Дифузен Нe-Hodgkin лимфом	1 (0,83)

За остварување на целите на истражувањето, пациентите беа поделени во две групи:

- Група 1, составена од 60 пациенти, кај коишто беше аплициран надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер (НТДЦВК) и
- Група 2, составена од 60 пациенти кај коишто беше аплициран тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер (ТИДЦВК) (слика 17).



Слика 17: Поделба на групите

Пациентите од двете групи беа хомогени во однос на половата структура, односно, статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуција на машки и женски пациенти меѓу групите со НТДЦВК и ТИДЦВК ($p=0,710$) (табела 5).

Машки пациенти беа почесто застапени во двете групи – 33 (55 %) и 35 (58,33 %), соодветно пациенти со НТДЦВК и ТИДЦВК (табела 5, слика 18).

Табела 5: Дистрибуција на пациентите по пол во двете групи

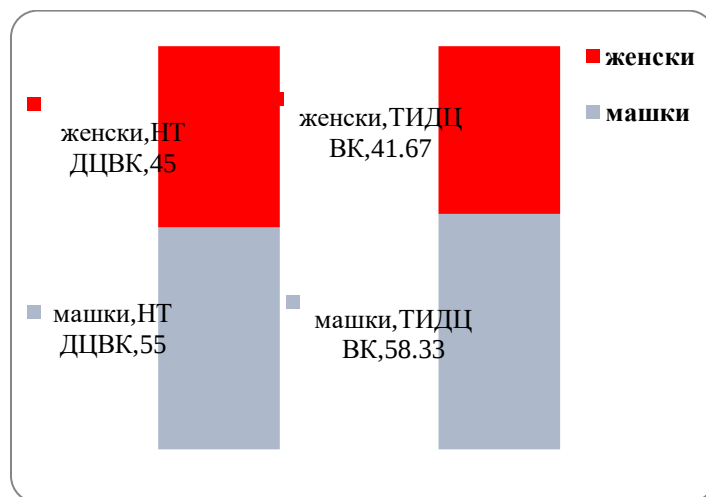
Пол	n	Група 1 n (%)	Група 2 n (%)	p-value
Машки	68	33 (55)	35 (58,33)	$X^2=0,140$

Женски	52	27 (45)	25 (41,67)	p=0,710
--------	----	---------	------------	---------

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

Група 2 - ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)

χ^2 (Pearson Chi-square test)



Слика 18: Графички приказ на полова структура во двете групи

Пациентите со инсерција на НТДЦВК и ТИДЦВК имаа слична возраст, односно двете групи беа хомогени во однос на возраста ($p=0,800$) (табела 6).

Просечната возраст на пациентите од групата со НТДЦВК беше $6,1 \pm 3,7$ години, а на пациентите од групата со ТИДЦВК беше $6,1 \pm 3,4$ години. Притоа, 50 % од пациентите од двете групи беа постари од 5 години (Median=5 години) (табела 6, слика 19).

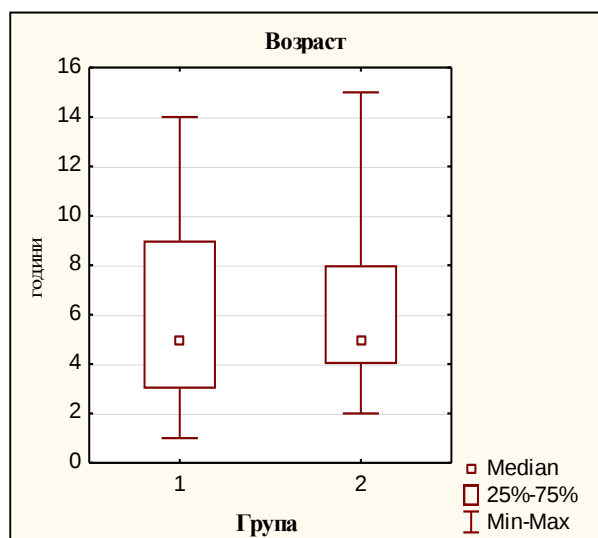
Табела 6: Возраст на пациентите во двете групи

Статистички параметар	Групи (возраст /години)	
	Група 1	Група 2
Mean±SD	6,1±3,7	6,1±3,4
Min–Max	1–14	2–15
Median (IQR)	5 (3–9)	5 (4–8)
p-value	Z=0,260; p=0,800	

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

Група 2 - ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)

Z (Mann-Whitney test)



Слика 19: Медијана на возраста во двете групи

Типот на аплициран централен венски катетер не зависеше сигнификантно од дијагнозата на малигното заболување ($p=0,630$) (табела 7).

НТДЦВК несигнификантно почесто беше аплициран кај пациенти со леукемија - 47 (78,33 %) наспроти 43 (71,67 %), односно двата типа на централен венски катетер подеднакво често беа аплицирани кај пациенти со лимфоми, додека кај пациентите со солидни тумори несигнификантно почесто беше извршена инсерција на ТИДЦВК 13 (21,67 %) наспроти 9 (15 %) (табела 7, слика 20).

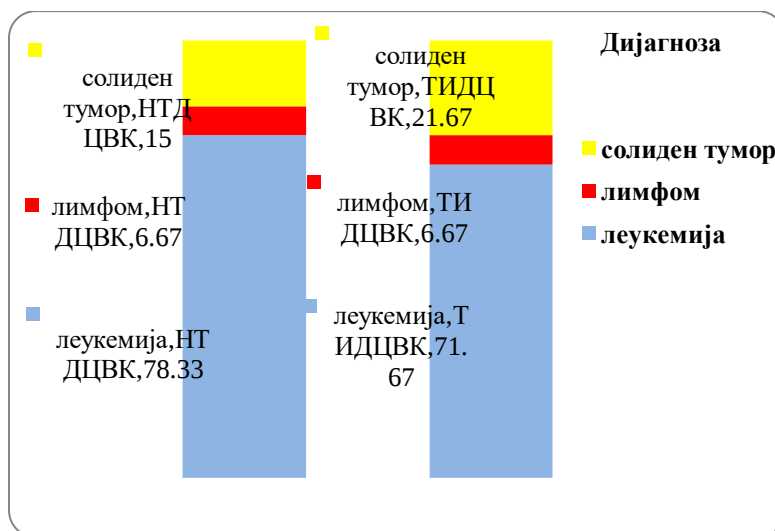
Табела 7: Дијагноза по групи

Дијагноза	n	група 1 n (%)	група 2 n (%)	p-value
Леукемија	90	47 (78,33)	43 (71,67)	p=0,630
Лимфом	8	4 (6,67)	4 (6,67)	
Солиден тумор	22	9 (15,0)	13 (21,67)	

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

Група 2 - ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)

χ^2 (Pearson Chi-square test)



Слика 20: Графички приказ на дијагноза по групи

Во табела 8 прикажана е компаративната анализа на пациентите од групата со НТДЦВК и ТИДЦВК, во зависност од дијагнозата на малигната болест.

Табела 8: Компаративната анализа на групите во зависност од дијагнозата на малигната болест

Дијагноза	N	Група 1	Група 2
		n	n
Лимфоидна леукемија	27	12	15
Акутна лимфобласта леукемија	53	26	27
Апластична анемија	1	1	0
Ewing sarcom/PNET regio femorals l.sin.	1	0	1
Миелоидна леукемија	3	2	1
He-Hodgkin лимфом	3	1	2
Meduloblastoma fossae cranii posterior	1	1	0
Neuroblastoma	1	1	0
Osteosarcoma regio femoris dex.	1	0	1
Rabdomiosarcoma regio abdominalis	1	1	0
Ewing sarcoma	2	2	0

Lymphoma malignum. Non Hodgkin	3	2	1
Акутна промиелоцитна леукемија	1	1	0
Brain tumor	1	1	0
Meduloblastoma WHO Gr.IV	1	0	1
Ependymoma supratentorius	1	0	1
Миеломоноцитна леукемија	1	0	1
Burkitt-ов тумор	1	0	1
Акутна миелоидна леукемија	3	1	2
Osteosarcom	1	1	0
Ewing sarcom	1	0	1
Meduloblastoma	1	1	0
Teratoma sacrococcygeale	1	0	1
Малигна неоплазма на тестис	1	1	0
PNET/Ewing sarcoma thoracis	1	1	0
T-лимфобластен лимфом	1	0	1
Малигна неоплазма на хепар	1	0	1
Osteosarcoma regio coxae	1	0	1
Миелодипластичен синдром	1	0	1
Osteosarcoma femoris	1	1	0
Tu Wilms	2	2	0
Дифузен Не-Hodgkin лимфом	1	1	0

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

Група 2 - ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)

Типот на долгорочно аплициран централен венски катетер беше сигнификантно асоциран со инфекција на крвта ($p=0,003$). Позитивна хемокултура беше сигнификантно почест наод кај пациентите со НТДЦВК, односно кај 16 (26,67 %) пациенти од групата со апликација на НТДЦВК и кај 4 (6,67 %) пациенти од групата со апликација на ТИДЦВК (табела 9, слика 21).

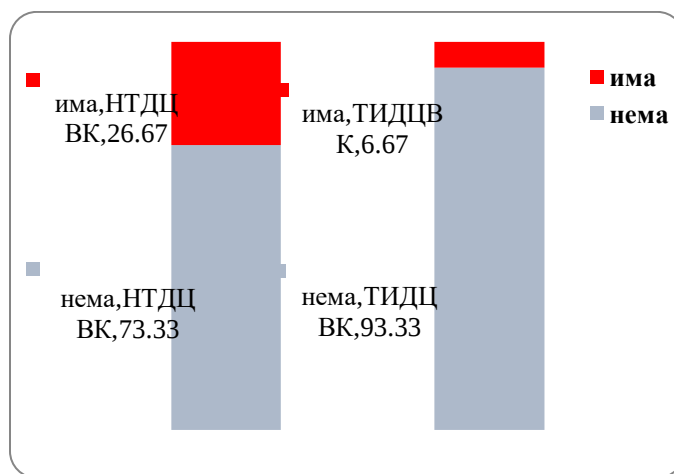
Табела 9: Зачестеност на инфекција на крвта во двете групи

Инфекција на крвта		n	Група 1 n (%)	Група 2 n (%)	p - value
Има		20	16 (26,67)	4 (6,67)	X ² =8,640 **p=0,003
Нема		100	44 (73,33)	56 (93,33)	

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

Група 2 - ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)

X² (Pearson Chi-square test); **p<0,01



Слика 21: Графички приказ на резултати од хемокултура во двете групи

Табела 10 ги презентира резултатите од бактериолошкиот наод од хемокултура како резултат на долгорочен тотално имплантиран и надворешен централен венски катетер.

Во групата од 20 пациенти со НТДЦВК со позитивна хемокултура, изолирани беа следните бактерии: *Sphingomonas paucimobilis* кај 1 пациент, *Enterococcus faecalis* кај 1 пациент, *Escherichia coli* кај 2 пациенти, *Staphylococcus aureus* кај 2 пациенти, MRSA кај 2 пациенти, *Bacillus cereus* кај 1 пациент, *Pseudomonas aeruginosa* кај 2 пациенти, *Streptococcus mitis* кај 2 пациенти, *Francisella tularensis* кај 1 пациент, *Klebsiella pneumoniae* кај 1 пациент и *Achromobacter denitrificans* кај 1 пациент (табела 10).

Во групата од 4 позитивни хемокултури кај пациенти со апликација на ТИДЦВК, кај 1 пациент беше изолирана *Escherichia coli*, кај 1 пациент *Bacillus cereus*, кај 1 пациент *Pseudomonas aeruginosa* и кај 1 пациент беше изолирана бактеријата *Achromobacter xylosoxidans* (табела 10).

Табела 10: Бактериолошки наод од хемокултура во двете групи

Микробиолошки наод	n	Група 1 n	Група 2 n
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	1	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	0
<i>Escherichia coli</i>	3	2	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2	0
MRSA	2	2	0
<i>Bacillus cereus</i>	2	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2	1
<i>Streptococcus mitis</i>	2	2	0
<i>Francisella tularensis</i>	1	1	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	0
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	0	1
<i>Achromobacter denitrificans</i>	1	1	0
Вкупно	20	16	4

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

Група 2 - ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)

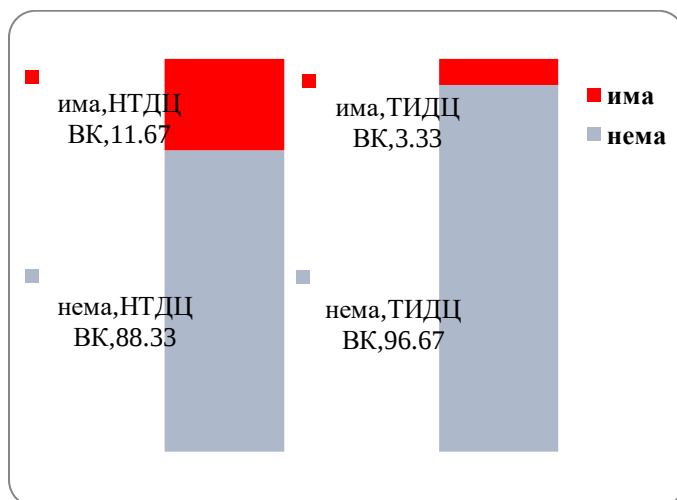
По спроведеното антибиотско лекување, позитивна хемокултура која иницираше екстракција на долгорочниот централен венски катетер имаа почесто пациентите со НТДЦВК споредено со пациентите со ТИДЦВК, но без статистичка сигнификантна разлика – 7 (11,67 %) наспроти 2 (3,33 %), $p=0,083$ (табела 11, слика 22).

Табела 11: Екстракција на долгорочен ЦВК по антибиотски третман во двете групи

Екстрахирани долгорочни ЦВК после антибиотски третман	n	Група 1 n (%)	Група 2 n (%)	p-value
Да	9	7 (11,67)	2 (3,33)	$\chi^2=3,000$ $p=0,083$
Не	111	53 (88,33)	58 (96,67)	

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

Група 2 – ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)
 χ^2 (Pearson Chi-square test)



Слика 22: Графички приказ на пациенти со и без екстрахирани долгорочни ЦВК после антибиотски третман во двете групи

Табела 12 ги презентира резултатите од бактериолошкиот наод од хемокултура како резултат на долгорочен тотално имплантиран и надворешен централен венски катетер по антибиотскиот третман.

Бактериите изолирани кај 7-те пациенти со НТДЦВК со позитивна хемокултура по антибиотскиот третман се: *Enterococcus faecalis* кај 1 пациент, *Escherichia coli* кај 1 пациент, MRSA кај 2 пациенти, *Bacillus cereus* кај 1 пациент, *Pseudomonas aeruginosa* кај 1 пациент и *Achromobacter denitrificans* кај 1 пациент (табела 12).

Bacillus cereus и *Pseudomonas aeruginosa* беа изолирани кај 2 пациенти со апликација на ТИДЦВК (табела 12).

Табела 12: Бактериолошки наод по антибиотски третман во двете групи

Наод после антибиотски третман	п	Група 1 п	Група 2 п
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	0
<i>Escherichia coli</i>	1	1	0

MRSA	2	2	0
Bacillus cereus	2	1	1
Pseudomonas aeruginosa	2	1	1
Achromobacter denitrificans	1	1	0
Вкупно	9	7	2

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

Група 2 - ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)

Во табела 13 и табела 14 прикажани се резултатите од позитивните хемокултури пред и по спроведениот антибиотски третман.

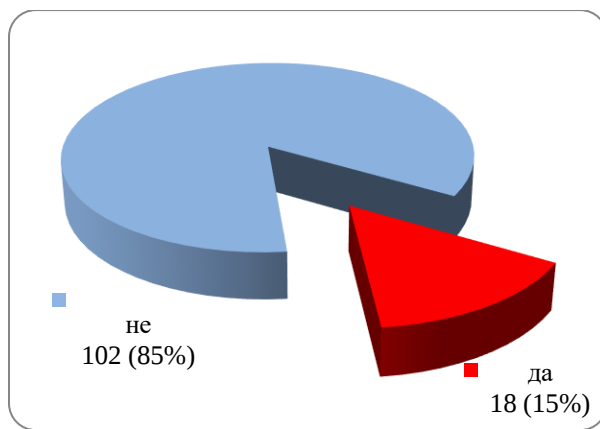
Табела 13: Бактериолошки наод пред и по антибиотски третман во групата со НТДЦВК

Наод / група НТДЦВК	Пред третман n	По третман n
Sphingomonas paucimobilis	1	0
Enterococcus faecalis	1	1
Escherichia coli	2	1
Staphylococcus aureus	2	0
MRSA	2	2
Bacillus cereus	1	1
Pseudomonas aeruginosa	2	1
Streptococcus mitis	2	0
Francisella tularensis	1	0
Klebsiella pneumoniae	1	0
Achromobacter denitrificans	1	1
Вкупно	16	7

**Табела 14: Бактериолошки наод пред и по антибиотски третман во групата со
ТИДЦВК**

Наод / група ТИДЦВК	Пред третман n	По третман n
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0
<i>Escherichia coli</i>	1	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0
MRSA	0	0
<i>Bacillus cereus</i>	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1
<i>Streptococcus mitis</i>	0	0
<i>Francisella tularensis</i>	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	0
<i>Achromobacter denitrificans</i>	0	0
Вкупно	4	2

Во оваа испитувана кохорта на онколошкохематолошки пациенти, компликации по апликацијата на централен венски катетер беа регистрирани кај 18 пациенти, односно инциденцијата на компликации беше 15 % (слика 23).



Слика 23: Зачестеност на компликации

Резултатите од статистичката анализа покажаа дека појавата на компликации беше сигнификантно асоцирана со типот на централен венски катетер ($p=0,041$). Инсерцијата на НТДЦВК значајно почесто од инсерцијата на ТИДЦВК беше поврзана со појава на компликации. Имено, кај 13 (21,67 %) пациенти со апликација на НТДЦВК и 5 (8,33 %) пациенти со апликација на ТИДЦВК беше регистрирана појава на компликации (табела 15, слика 24).

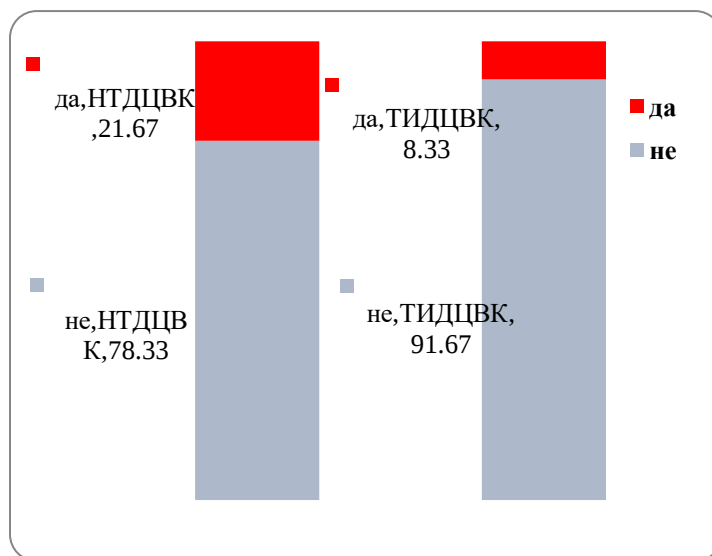
Табела 15: Зачестеност на компликации во двете групи

Компликации	n	Група 1 n (%)	Група 2 n (%)	p-value
Да	18	13 (21,67)	5 (8,33)	$X^2=4,180$ * $p=0,041$
Не	102	47 (78,33)	55 (91,67)	

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

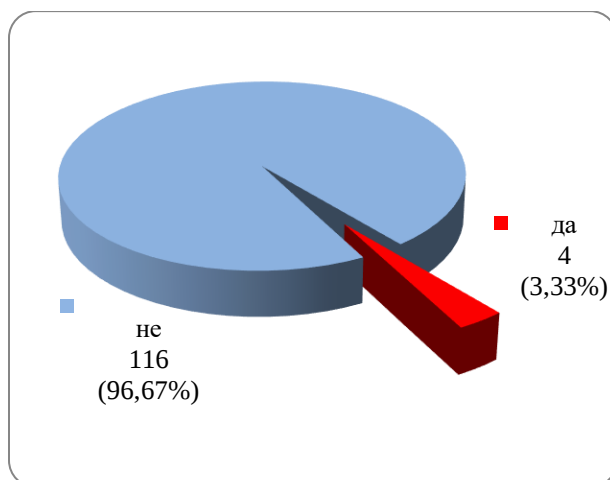
Група 2 - ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)

X^2 (Pearson Chi-square test); * $p<0,05$



Слика 24: Графички приказ на зачестеност на компликации во двете групи

Рани компликации по апликацијата на централен венски катетер презентираа 4 пациенти, односно инциденцијата на рани компликации беше 3,33 % (слика 25).



Слика 25: Графички приказ на зачестеност на рани компликации

Во однос на типот на рани компликации, кај 1 (0,83 %) пациент беше нотирана појава на малпозиција, кај 2 (1,67 %) пациенти појава на аритмија и кај 1 (0,83 %) пациент пневмоторакс.

Рани компликации беа нотирани кај 1 (1,67 %) пациенти од групата со НТДЦВК и 3 (5 %) пациенти од групата со ТИДЦВК. Тестираната разлика во дистрибуција на пациенти со и без рани компликации, а во зависност од типот на поставен централен венски катетер не беше статистички сигнификантна ($p=0,310$) (табела 16, слика 26).

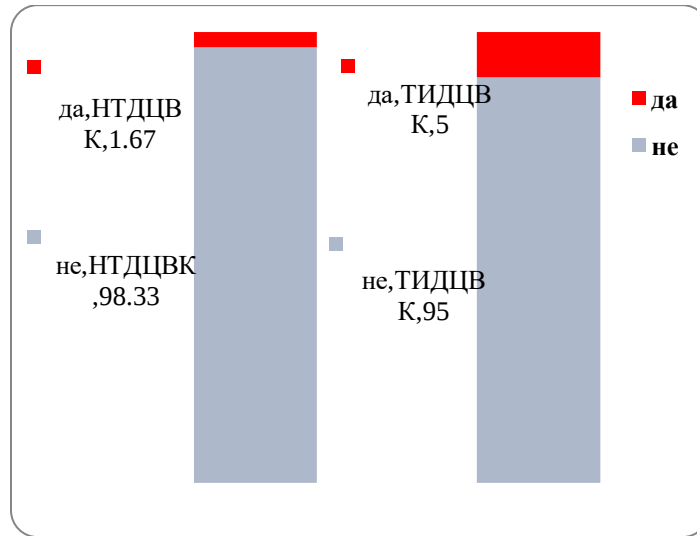
Табела 16: Зачестеност на рани компликации во двете групи

Рани Компликации	n	Група 1 n (%)	Група 2 n (%)	p-value
Да	4	1 (1,67)	3 (5)	$X^2=1,00$ $p=0,310$
Не	116	59 (98,33)	57 (95)	

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

Група 2 - ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)

X^2 (Pearson Chi-square test)



Слика 26: Графички приказ на зачестеност на рани компликации во двете групи

Малпозиција како рана компликација од поставување на централен венски катетер манифестираше 1 (1,67 %) пациент од групата со аплициран ТИДЦВК.

Зачестеноста на регистрирана малпозиција не се разликуваше сигнификантно меѓу групите со НТДЦВК и ТИДЦВК ($p=0,315$) (табела 17, слика 27).

Табела 17: Зачестеност на малпозиција во двете групи

Малпозиција	n	Група 1 n (%)	Група 2 n (%)	p-value
Да	1	0	1 (1,67)	$X^2=1,100$ $p=0,315$
Не	119	60 (100)	59 (98,33)	

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

Група 2 -ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)

X^2 (Pearson Chi-square test)



Слика 27: Графички приказ на зачестеност на малпозиција во двете групи

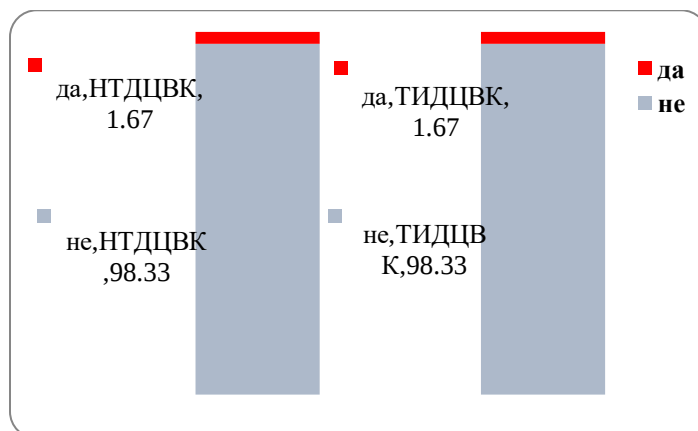
Пациентите со НТДЦВК и ТИДЦВК исто реагираа при инсерција на централниот венски катетер од аспект на срцевата акција, односно аритмија беше регистрирана кај по 1 пациент од едната и од другата група (табела 18, слика 28).

Табела 18: Зачестеност на аритмија во двете групи

Аритмија	n	Група 1 n (%)	Група 2 n (%)
Да	2	1 (1,67)	1 (1,67)
Не	118	59 (98,33)	59 (98,33)

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

Група 2 - ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)



Слика 28: Графички приказ на зачестеност на аритмија во двете групи

Појава на пневмоторакс беше забележана кај 1 (1,67 %) пациент од групата со аплициран ТИДЦВК (табела 19). Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во зачестеноста на пневмоторакс меѓу групите со НТДЦВК и ТИДЦВК ($p=0,315$) (табела 19, слика 29).

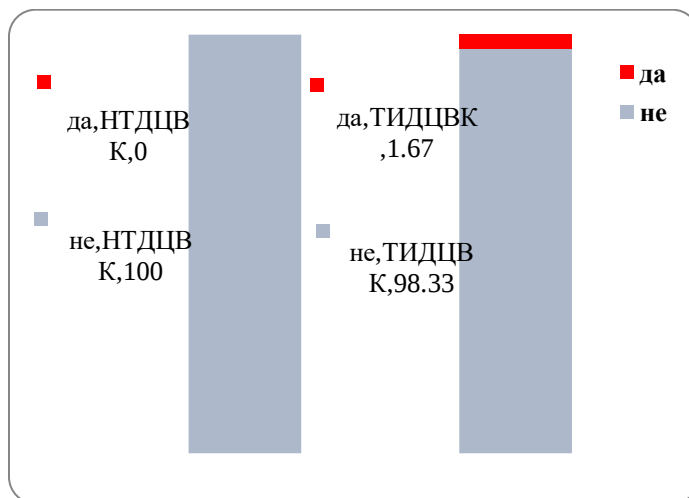
Табела 19: Зачестеност на пневмоторакс во двете групи

Пневмоторакс	n	Група 1 n (%)	Група 2 n (%)	p-value
Да	1	0	1 (1,67)	$X^2=1,000$ $p=0,315$
Не	119	60 (100)	59 (98,33)	

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

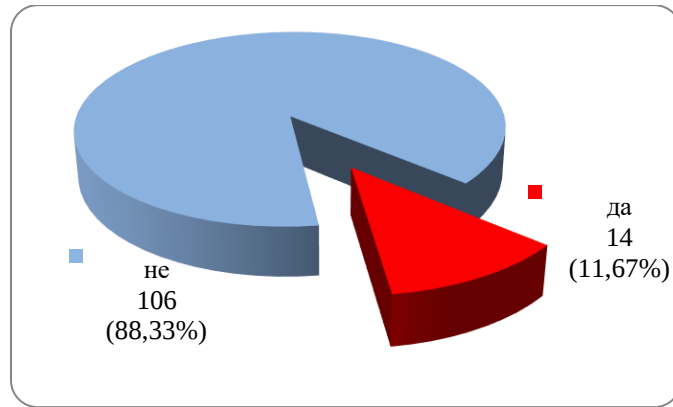
Група 2 - ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)

X^2 (Pearson Chi-square test)



Слика 29: Графички приказ на зачестеност на пневмоторакс во двете групи

Доцни компликации по апликацијата на централен венски катетер беа регистрирани кај 14 пациенти, односно инциденцијата на доцни компликации беше 11,67 % (слика 30).



Слика 30: Графички приказ на зачестеност на доцни компликации

Во однос на типот на доцни компликации, кај 1 (0,83 %) пациент имаше инфекција на местото на инсерција, кај 5 (4,17 %) пациенти беше регистрирана дислокација на катетерот, кај 2 (1,67 %) пациенти тромбоза на катетерот, кај 4 (3,33 %) пациенти оклузија на катетерот и кај 2 (1,67 %) пациенти беше регистрирана појава на притекување на катетерот (табела 20).

Доцни компликации сигнификантно почесто манифестираа пациентите од групата со НТДЦВК споредено со пациентите од групата со ТИДЦВК – 12 (20 %) наспроти 2 (3,33 %), $p=0,005$ (табела 20, слика 31).

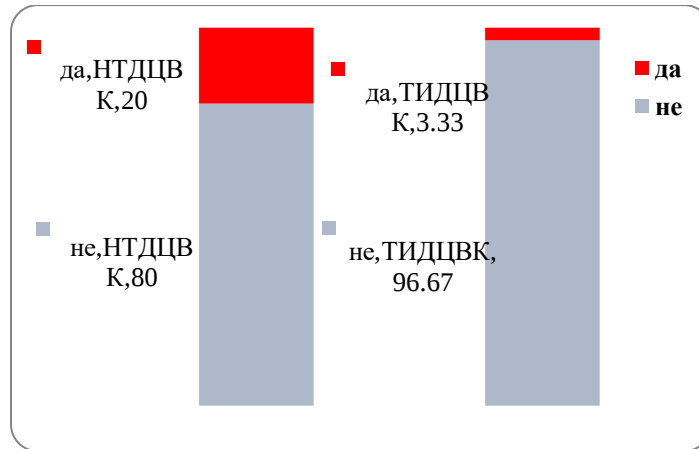
Табела 20: Зачестеност на доцни компликации во двете групи

Доцни Компликации	n	Група 1 n (%)	Група 2 n (%)	p – value
Да	14	12 (20,0)	2 (3,33)	$X^2=8,090$ ** $p=0,005$
Не	106	48 (80,0)	58 (96,67)	

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

Група 2 - ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)

X^2 (Pearson Chi-square test); ** $p<0,01$



Слика 31: Графички приказ на зачестеност на доцни компликации во двете групи

Кај 1 (1,67 %) пациент од групата со апликација на НТДЦВК беше регистрирана инфекција на местото на инсерција на катетерот (табела 21, слика 32).

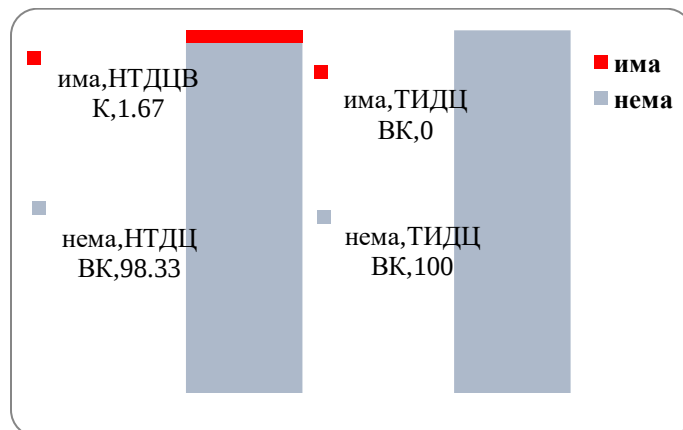
Табела 21: Зачестеност на инфекција на местото на инсерција во двете групи

Инфекција на местото на инсерција	n	Група 1 n (%)	Група 2 n (%)	p-value
Има	1	1 (1,67)	0	$X^2=1,100$ $p=0,315$
Нема	119	59 (98,33)	60 (100)	

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

Група 2 - ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)

X^2 (Pearson Chi-square test)



Слика 32: Графички приказ на зачестеност на инфекција на местото на инсерција во двете групи

Тромбоза на катетер беше регистрирана кај 1 (1,67 %) пациент со ТИДЦВК и 4 (6,67 %) пациенти со НТДЦВК. Почестата застапеност на оваа компликација кај пациентите кај коишто беше аплициран НТДЦВК не се потврди статистички како сигнификантна ($p=0,170$) (табела 22, слика 33).

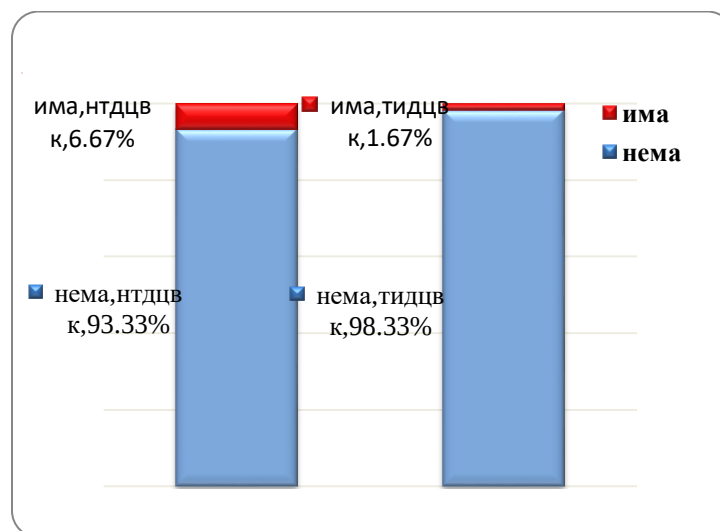
Табела 22: Зачестеност на тромбоза на катетер во двете групи

Дислокација на катетерот	n	Група 1 n (%)	Група 2 n (%)	p-value
Има	5	4 (6,67)	1 (1,67)	$X^2=1,900$ $p=0,170$
Нема	115	56 (93,33)	59 (98,33)	

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

Група 2 - ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)

X^2 (Pearson Chi-square test)



Слика 33: Графички приказ на зачестеност на тромбоза на катетер во двете групи

Компликација од типот дислокација на катетерот несигнификантно почесто се јави кај пациентите со апликација на НТДЦВК, односно кај 2 (3,33 %) пациенти од оваа група и кај ниту еден пациент од групата со апликација на ТИДЦВК ($p=0,150$) (табела 23, слика 34).

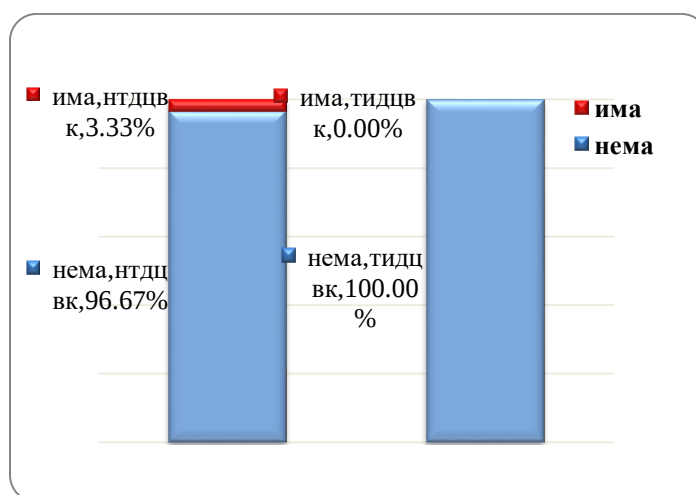
Табела 23: Зачестеност на дислокација на катетер во двете групи

Тромбоза на катетерот	n	Група 1 n (%)	Група 2 n (%)	p-value
Има	2	2 (3,33)	0	$X^2=2,000$ $p=0,150$
Нема	118	58 (96,67)	60 (100)	

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

Група 2 - ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)

X^2 (Pearson Chi-square test)



Слика 34: Графички приказ на зачестеност на дислокација на катетер во двете групи

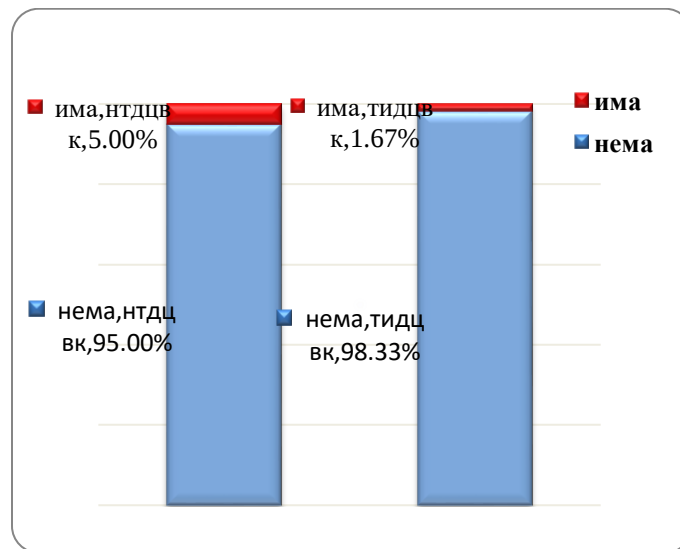
Кај 3 (5 %) пациенти со НТДЦВК и 1 (1,67 %) пациент со ТИДЦВК беше регистрирана оклузија на катетерот, со без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0,310$). Оклузија на катетер незначајно почесто имаа пациенти со апликација на НТДЦВК (табела 24, слика 35).

Табела 24: Зачестеност на оклузија на катетер во двете групи

Оклузија на катетерот	n	Група 1 n (%)	Група 2 n (%)	p-value
Има	4	3 (5)	1 (1,67)	$X^2=1,000$ $p=0,310$
Нема	116	57 (95)	59 (98,33)	

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

Група 2 – ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)
 χ^2 (Pearson Chi-square test)



Слика 35: Графички приказ на зачестеност на оклузија на катетер во двете групи

Протекување на катетер беше нотирано само во групата со апликација на НТДЦВК, кај 2 (3,33 %) пациенти (табела 25).

Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во дистрибуција на пациенти со и без протекување на катетер, а во зависност од типот на аплициран централен венски катетер (табела 25, слика 36).

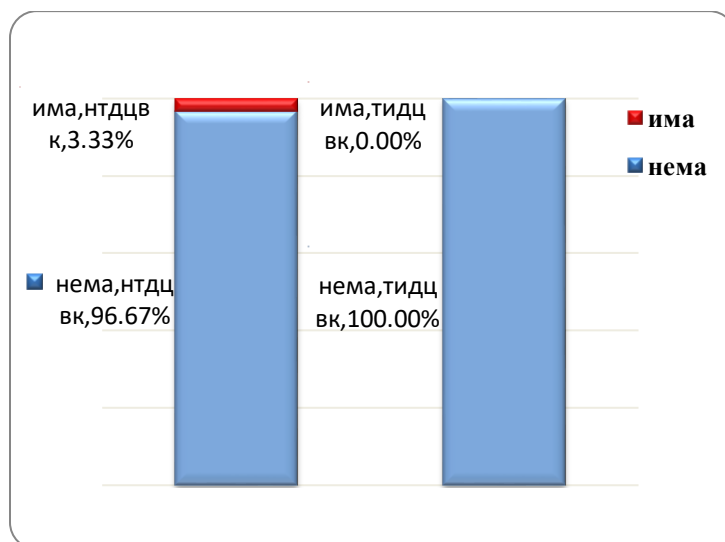
Табела 25: Зачестеност на протекување на катетер во двете групи

Протекување на катетерот	n	Група 1 n (%)	Група 2 n (%)	p – value
1	2	2 (3,33)	0	$\chi^2=2,000$ $p=0,150$
2	118	58 (96,67)	60 (100)	

Група 1 - НТДЦВК (надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер)

Група 2 – ТИДЦВК (тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер)

χ^2 (Pearson Chi-square test)



Слика 36: Графички приказ на зачестеност на протекување на катетер во двете групи

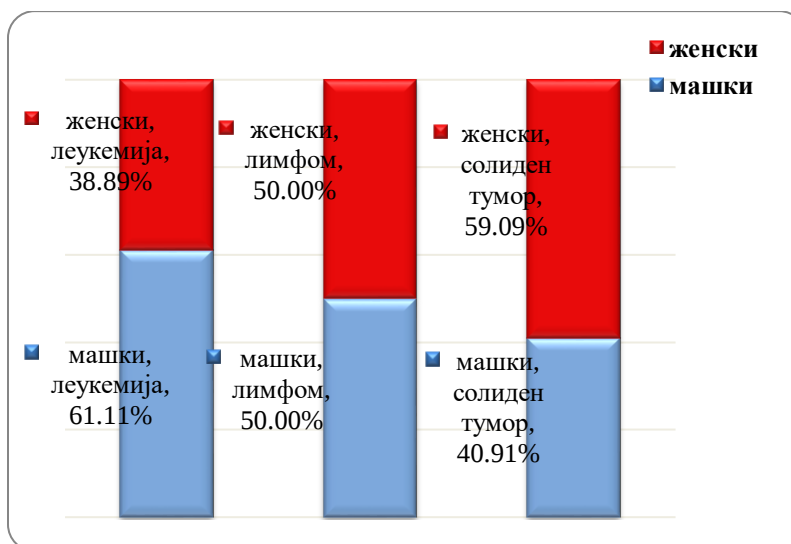
Во оваа група на 120 онколошкохематолошки пациенти, доминантно беа деца со леукемии – 90 (75 %), следено од 22 (18,33 %) со солидни тумори и 8 (6,67 %) деца со лимфоми (табела 26).

Согласно половата структура на групите со леукемија, лимфом и солиден тумор, машките пациенти беа мнозинство во групата со леукемија – 55 (61,11 %), подеднаква застапеност на машки и женски пациенти имаше во групата со лимфоми – 4 (50 %), женските пациенти беа почесто застапени во групата со солидни тумори – 13 (59,09 %). Опишаните разлики во дистрибуција на машки и женски пациенти меѓу трите групи тумори беа статистички несигнификантни, односно незначајни ($p=0,226$) (табела 26, слика 37).

Табела 26: Пол на пациентите во зависност од дијагнозата на малигната болест

Пол	n	леукемија n (%)	лимфом n (%)	солиден тумор n (%)	p-value
Машки	9	55 (61,11)	4 (50)	9 (40,91)	$p=0,226$
Женски	52	35 (38,89)	4 (50)	13 (59,09)	

p (Fisher's exact test)



Слика 37: Графички приказ на дијагноза на малигната болест според пол на пациентите

Просечната возраст на пациентите со леукемија, лимфом и солиден тумор беше $5,7 \pm 3,3$ години, $8,5 \pm 3,4$ години и $6,9 \pm 4,1$ години, соодветно во трите групи дијагнози. Медијаната на возраста беше 4,5 години, 7,5 години и 7 години, соодветно во групите пациенти со леукемија, лимфом и солиден тумор (табела 27, слика 38).

Табела 27: Возраст на пациентите во зависност од дијагнозата на малигната болест

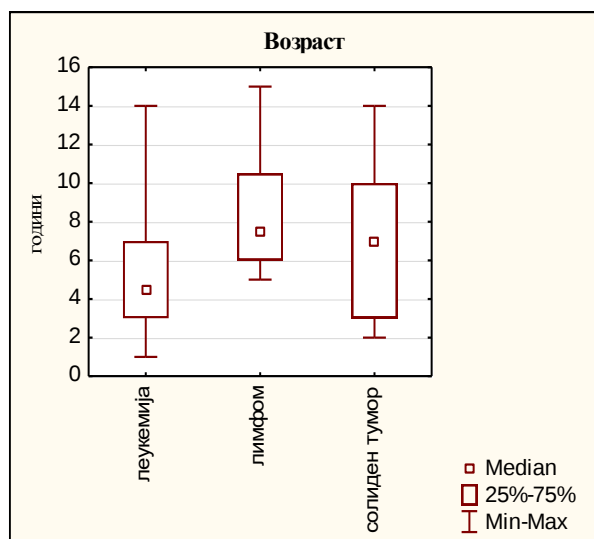
Статистички параметар	(Возраст /години)		
	леукемија	лимфом	солиден тумор
Mean±SD	5,7±3,3	8,5±3,4	6,9±4,1
Min–Max	1–14	5–15	2–14
Median (IQR)	4,5 (3–7)	7,5 (6–10,5)	7 (3–10)

Пациентите со леукемија, лимфом и солиден тумор имаа сигнификантно различна возраст ($p=0,048$). Post-hoc анализата за меѓугрупни разлики покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно постари пациенти со лимфом во споредба со пациентите со леукемија ($p=0,047$) (табела 28).

Табела 28: Тестирани разлики во возраста на пациентите во зависност од дијагнозата на малигната болест

Kruskal-Wallis test H=6,080 p=0,048 sig; post-hoc Mann-Whitney test	
Разлика меѓу групите дијагнози	p – value
леукемија vs лимфом	*0,047
леукемија vs солиден тумор	0,960
лимфом vs солиден тумор	0,400

*p<0,05



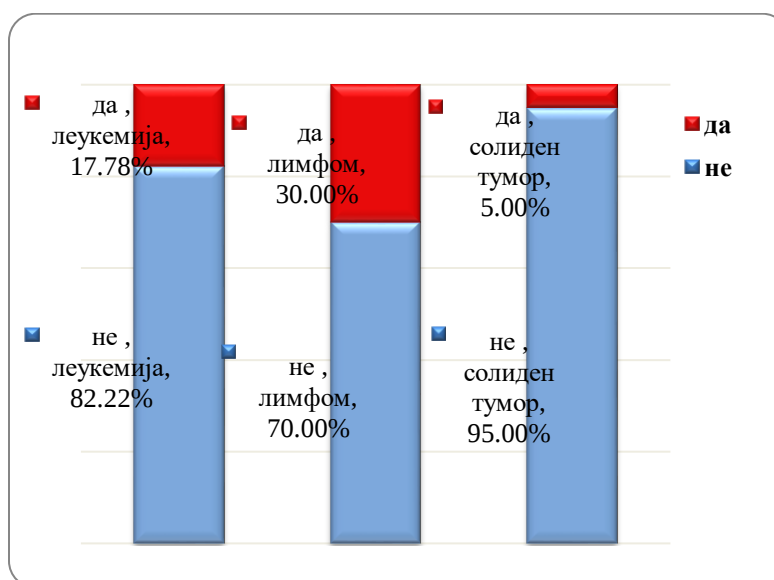
Слика 38: Графички приказ на медијана на возраста на пациентите во зависност од дијагнозата на малигната болест

Инфекција на крвта несигнификантно почесто имаа пациентите со леукемија во споредба со пациентите со солиден тумор и лимфом – 16 (17,78 %) пациенти наспроти 3 (3 %) пациенти, наспроти 1 (5 %) пациент, но разликата во зачестеноста според видот на малигната болест не е сигнификантна (p=0,180) (табела 29, слика 39).

Табела 29: Зачестеност на инфекција на крвта во зависност од дијагнозата на малигната болест

Инфекција на крвта	n	леукемија n (%)	лимфом n (%)	солиден тумор n (%)	p-value
Да	20	16 (17,78)	3 (30)	1 (5)	p=0,180
Не	100	74 (82,22)	7 (70)	19 (95)	

p (Fisher's exact test)



Слика 39: Графички приказ на зачестеност на инфекција на крвта во зависност од дијагнозата на малигната болест

Табела 30 ги презентира резултатите од бактериолошкиот наод од хемокултура во групите пациенти со леукемија, лимфом и солиден тумор.

Sphingomonas paucimobilis беше изолирана кај 1 пациент со леукемија, *Enterococcus faecalis* кај 1 пациент со леукемија, *Escherichia coli* кај 3 пациенти со леукемија, *Staphylococcus aureus* кај 2 пациенти (1 со леукемија и 1 со лимфом), *MRSA* кај 2 пациенти со леукемија, *Bacillus cereus* кај 2 пациенти (1 со леукемија и 1 со солиден тумор), *Pseudomonas aeruginosa* кај 3 пациенти со леукемија, *Streptococcus mitis* кај 2 пациенти (1 со леукемија и 1 со солиден тумор), *Francisella tularensis* кај 1 пациент со солиден тумор,

Klebsiela pneumoniae кај 1 пациент со леукемија и Achromobacter denitrificans кај 1 пациент со леукемија (табела 30).

Табела 30: Бактериолошки наод од хемокултура во зависност од дијагнозата на малигната болест

Бактериолошки наод од хемокултура поврзан со долгорочни ЦВК	n	леукемија n	лимфом n	солиден тумор n
Sphingomonas paucimobilis	1	1	0	0
Enterococcus faecalis	1	1	0	0
Escherichia coli	3	3	0	0
Staphylococcus aureus	2	1	1	0
MRSA	2	2	0	0
Bacillus cereus	2	1	0	1
Pseudomonas aeruginosa	3	3	0	0
Streptococcus mitis	2	1	0	1
Francisella tularensis	1	0	0	1
Klebsiela pneumoniae	1	1	0	0
Achromobacter xylosoxidans	1	1	0	0
Achromobacter denitrificans	1	1	0	0

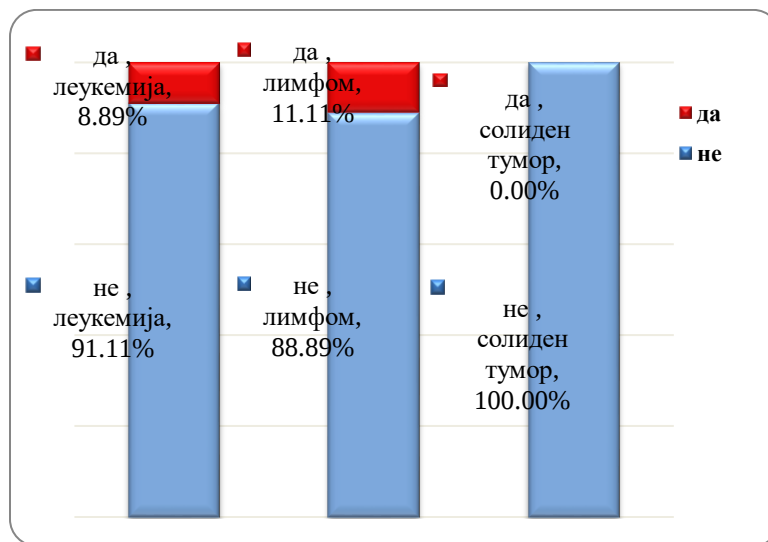
По спроведеното антибиотско лекување, позитивна хемокултура која иницираше екстракција на централниот венски катетер имаа 8 (8,89 %) пациенти со леукемија и 1 (4,55 %) пациенти со лимфом. Сите хемокултури земени од пациентите со солиден тумор по завршената антибиотска терапија беа негативни.

Статистичката анализа како несигнификантна не ја потврди разликата во зачестеноста на позитивна хемокултура по антибиотскиот третман меѓу групите со леукемија, лимфом и солиден тумор ($p=0,300$), (табела 31, слика 40).

Табела 31: Зачестеност на екстракција на долгорочен ЦВК во зависност од дијагнозата на малигната болест

Екстрахирани долгорочни ЦВК по антибиотски третман	n	леукемија n (%)	лимфом n (%)	солиден тумор n (%)	p-value
Да	9	8 (8,89)	1 (11,11)	0	p=0,300
Не	111	82 (91,11)	8 (88,89)	21 (100)	

p (Fisher's exact test)



Слика 40: Графички приказ на зачестеност на екстракција на ЦВК во зависност од дијагнозата на малигната болест

По завршениот антибиотски третман, наод на *Enterococcus faecalis* имаше 1 пациент со леукемија, *Escherichia coli* 1 пациент со леукемија, MRSA беше изолирана кај 2 пациенти со леукемија, *Bacillus cereus* кај 2 пациенти со леукемија и *Achromobacter denitrificans* кај 1 пациент со леукемија (табела 32).

Табела 32: Бактериолошки наод по антибиотски третман во зависност од дијагнозата на малигната болест

Екстрахирани долгорочни ЦВК после антибиотски третман	n	леукемија n	лимфом n	солиден тумор n
Enterococcus faecalis	1	1	0	0
Escherichia coli	1	1	0	0
MRSA	2	2	0	0
Bacillus cereus	2	1	0	1
Pseudomonas aeruginosa	2	2	0	0
Achromobacter denitrificans	1	1	0	0

Компликации по инсерцијата на долгорочен централен венски катетер беа регистрирани најчесто кај пациентите со леукемија – 9 (9,78 %) пациенти, следено од пациентите со лимфом – 7 (53,85 %) пациенти и со солиден тумор – 2 (13,33 %) пациенти (табела 33, слика 41).

Како статистичка сигнификантна се потврди разликата во зачестеност на компликации меѓу групите со леукемија и лимфом ($p=0,001$) (табела 33, табела 34).

Табела 33: Зачестеност на компликации во зависност од дијагнозата на малигната болест

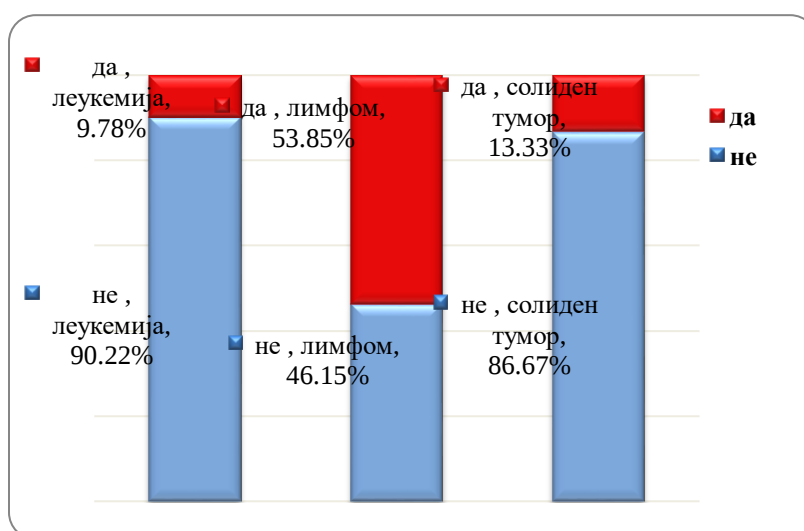
Компликации	n	леукемија n (%)	лимфом n (%)	солиден тумор n (%)	p-value
Да	18	9 (9,78)	7 (53,85)	2 (13,33)	**p=0,001
Не	102	83 (90,22)	6 (46,15)	13 (86,67)	

p (Fisher's exact test); **p<0,01

Табела 34: Тестирани разлики во зачестеност на компликации меѓу групите со малигна болест

Fisher's exact test 2 x 2	
Разлика меѓу групите дијагнози	p-value
леукемија vs лимфом	**0,001
леукемија vs солиден тумор	0,651
лимфом vs солиден тумор	0,042

**p<0,01



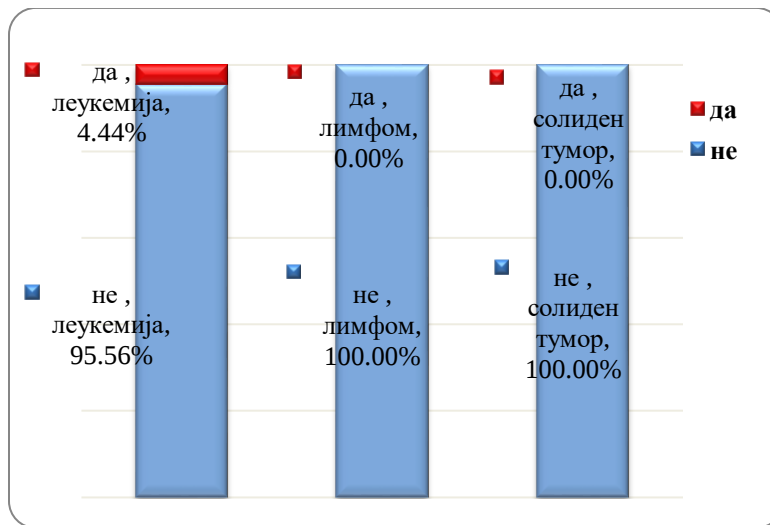
Слика 41: Графички приказ на зачестеност на компликации во зависност од дијагнозата на малигната болест

Сите 4 (4,44 %) пациенти кај коишто беа регистрирани рани компликации по инсерцијата на централен венски катетер имаа леукемија (табела 35, слика 42).

Табела 35: Зачестеност на рани компликации во зависност од дијагнозата на малигната болест

Рани компликации	n	леукемија n (%)	лимфом n (%)	солиден тумор n (%)
Да	4	4 (4,44)	0	0
Не	116	86 (95,56)	8 (100)	22 (100)

p (Fisher's exact test)



Слика 42: Графички приказ на зачестеност на рани компликации во зависност од дијагнозата на малигната болест

Доцни компликации по инсерцијата на долгорочен централен венски катетер беа регистрирани кај 9 (9,38 %) пациенти со леукемија, 3 (33,33 %) пациенти со лимфом и кај 2 (13,33 %) пациенти со солиден тумор. Поретката зачестеност на доцни компликации во групата пациенти со леукемија во однос на групите со лимфом и солиден тумор се потврди и статистички како сигнификантна меѓу групите со леукемија наспроти со лимфом ($p=0,008$) и меѓу групите со леукемија наспроти со солиден тумор ($p<0,001$) (табела 36, табела 37, слика 43).

Табела 36: Зачестеност на доцни компликации во зависност од дијагнозата на малигната болест

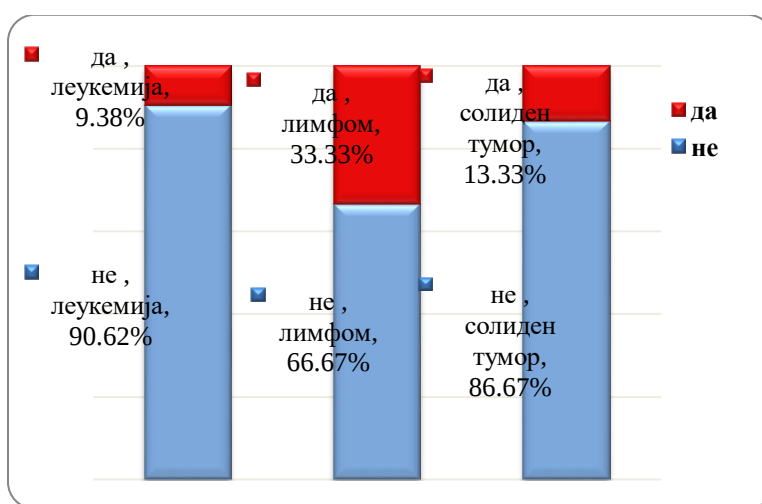
Доцни компликации	n	леукемија n (%)	лимфом n (%)	солиден тумор n (%)	p-value
Да	14	9 (9,38)	3 (33,33)	2 (13,33)	p=0,074
Не	106	87 (90,62)	6 (66,67)	13 (86,67)	

p (Fisher's exact test)

Табела 37: Тестирани разлики во зачестеност на доцни компликации меѓу групите со малигна болест

Fisher's exact test 2 x 2	
Разлика меѓу групите дијагнози	p – value
леукемија vs лимфом	**0,008
леукемија vs солиден тумор	***0,000
лимфом vs солиден тумор	***0,000

p<0,01; *p<0,001



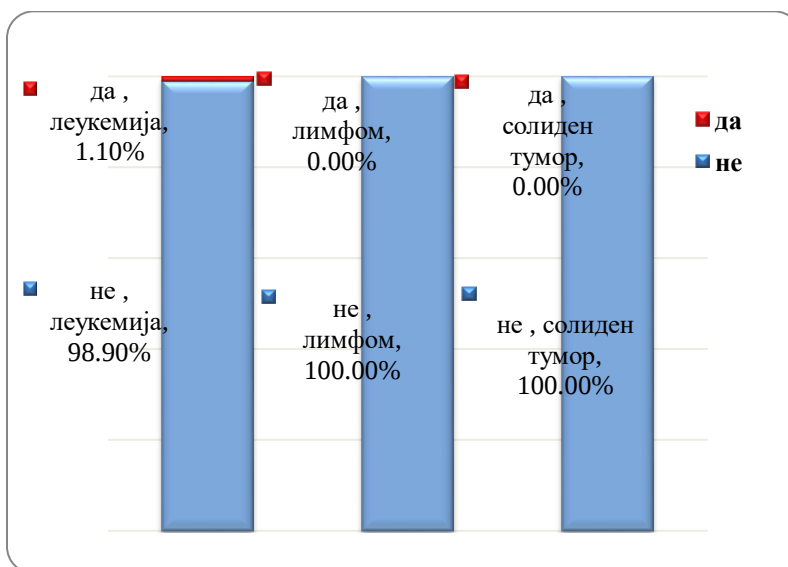
Слика 43: Графички приказ на зачестеност на доцни компликации во зависност од дијагнозата на малигната болест

На местото на инсерција на катетерот инфекција беше регистрирана само кај 1 (1,1 %) пациент со леукемија (табела 38, слика 44).

Табела 38: Зачестеност на инфекција на местото на инсерција во зависност од дијагнозата на малигната болест

Инфекција на местото на инсерција	n	леукемија n (%)	лимфом n (%)	солиден тумор n (%)	p-value
Да	1	1 (1,1)	0	0 (0)	p=1,000
Не	119	90 (98,90)	8 (100)	21 (100)	

Fisher's exact test



Слика 44: Графички приказ на зачестеност на инфекција на местото на инсерција во зависност од дијагнозата на малигната болест

Зачестеноста на дислокација на катетер не е сигнификантна по однос на разликите меѓу групите со леукемија, лимфом и солиден тумор ($p=0,424$). Ваков тип на доцна компликација манифестираа 4 (4,26 %) пациенти со леукемија и 1 (12,5 %) пациент со лимфом (табела 39, слика 45). Како статистичка сигнификантна се потврди тестираната разлика во дистрибуција на пациенти со и без доцни компликации меѓу групите со лимфом и леукемија ($p<0,001$) и меѓу групите со лимфом и солиден тумор ($p<0,001$) (табела 39, табела 40, слика 45).

Табела 39: Зачестеност на дислокација на катетер во зависност од дијагнозата на малигната болест

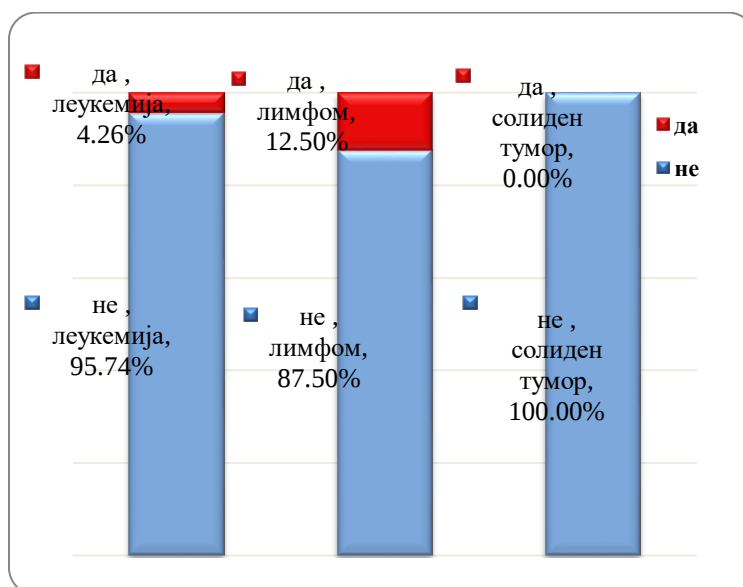
Дислокација на катетерот	n	леукемија n (%)	лимфом n (%)	солиден тумор n (%)	p-value
Да	5	4 (4,26)	1 (12,5)	0	p=0,424
Не	115	90 (95,74)	7 (87,5)	18 (100)	

Fisher's exact test

Табела 40: Тестирани разлики во зачестеност на дислокација на катетер меѓу групите со малигна болест

Дислокација на катетерот		
Разлика меѓу тестираните дијагнози	Chi-square test	p-value
леукемија vs лимфом	11,370	***0,001
леукемија vs солиден тумор	16,970	***0,000
лимфом vs солиден тумор	0,140	0,720

***p<0,001



Слика 45: Графички приказ на зачестеност на дислокација на катетер во зависност од дијагнозата на малигната болест

Тромбоза на катетер имаа 1 (1,1 %) пациент со леукемија и 1 (12,5 %) пациент со лимфом. Статистичката анализа ја потврди разликата меѓу групите со лимфом, леукемија и солиден тумор во однос на зачестеноста на тромбоза на катетер како несигнификантна ($p=0,424$) (табела 41, табела 42, слика 46).

Табела 41: Зачестеност на тромбоза на катетер во зависност од дијагнозата на малигната болест

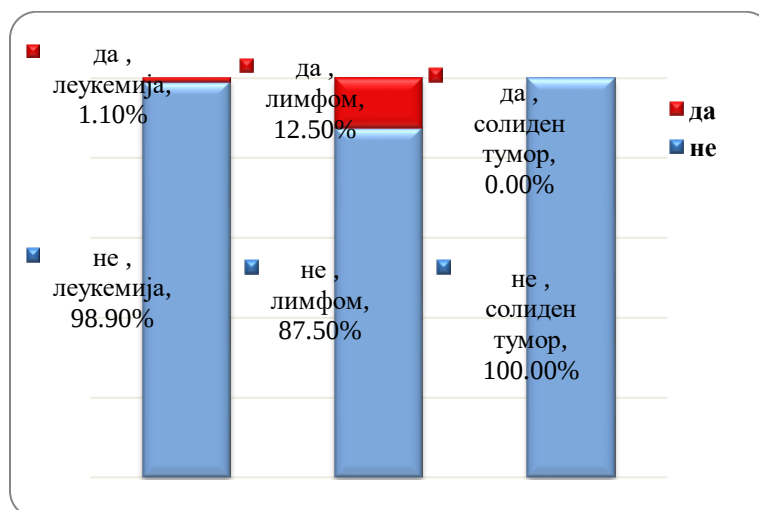
Тромбоза на катетерот	n	леукемија n (%)	лимфом n (%)	солиден тумор n (%)	p-value
Да	2	1 (1,1)	1 (12,5)	0	p=0,424
Не	118	90 (98,9)	7 (87,5)	21 (100)	

Fisher's exact test

Табела 42: Тестирани разлики во зачестеност на тромбоза на катетер меѓу групите со малигна болест

Тромбоза на катетерот		
Разлика меѓу тестираните дијагнози	Chi-square test	p-value
леукемија vs лимфом	11,370	***0,001
леукемија vs солиден тумор	4,130	*0,042
лимфом vs солиден тумор	0,600	0,440

*p<0,05; **p<0,01



Слика 46: Графички приказ на зачестеност на тромбоза на катетер во зависност од дијагнозата на малигната болест

Пациентите со леукемија, лимфом и солиден тумор несигнификантно се разликуваа во однос на зачестеноста на оклузија на катетер (p=0,424). Во групата со леукемија 3 (3,26

%) пациенти и во групата со лимфом 1 (11,11 %) пациент имаа оклузија на катетер (табела 43, табела 44, слика 47).

Табела 43: Зачестеност на оклузија на катетер во зависност од дијагнозата на малигната болест

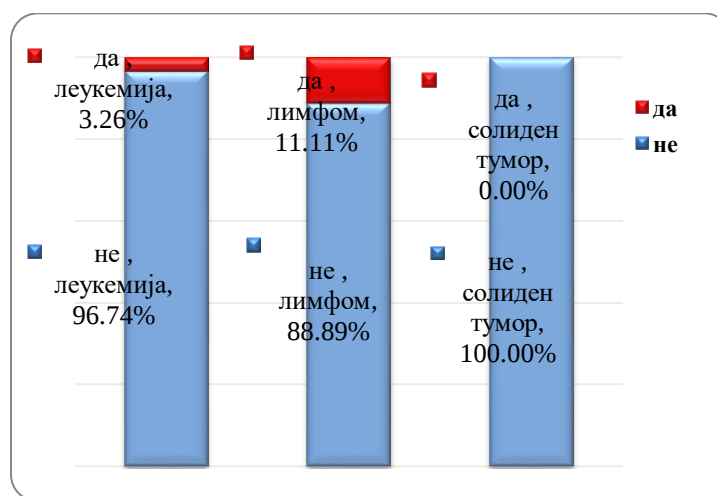
Оклузија на катетерот	n	леукемија n (%)	лимфом n (%)	солиден тумор n (%)	p-value
Да	4	3 (3,26)	1 (11,11)	0	p=0,424
Не	116	89 (96,74)	8 (88,89)	19 (100)	

Fisher's exact test

Табела 44: Тестирани разлики во зачестеност на оклузија на катетер меѓу групите малигна болест

Оклузија на катетерот		
Разлика меѓу тестираните дијагнози	Chi-square	p-value
леукемија vs лимфом	0,090	0,760
леукемија vs солиден тумор	8,050	**0,005
лимфом vs солиден тумор	1,210	0,270

**p<0,01



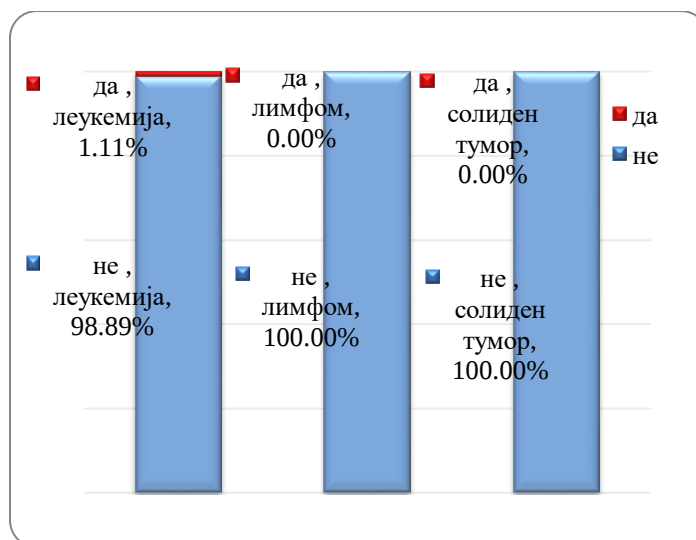
Слика 47: Графички приказ на зачестеност на оклузија на катетер во зависност од дијагнозата на малигната болест

Малпозиција како доцна компликација од поставување на централен венски катетер беше регистрирана само кај 1 (1,11 %) пациент од групата со леукемии (табела 45, слика 48).

Табела 45: Зачестеност на малпозиција во зависност од дијагнозата на малигната болест

Малпозиција	n	леукемија n (%)	лимфом n (%)	солиден тумор n (%)	p-value
Да	1	1 (1,11)	0	0	p=0,100
Не	119	89 (98,89)	8 (100)	22 (100)	

Fisher's exact test



Слика 48: Зачестеност на малпозиција во зависност од дијагнозата на малигната болест

6. ДИСКУСИЈА

Изборот на долгорочен централен венски пристап кај педијатриските онколошки пациенти останува критична одлука со импликации за безбедноста на пациентите, квалитетот на живот и ефикасноста на третманот. Целта на оваа студија беше да се споредат профилите на компликации за време на поставувањето на надворешен тунелизирачки

долгорочен централен венски катетер (НТДЦВК) и тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер (ТИДЦВК) кај педијатриски онколошки пациенти. Наодите даваат вредни сознанија за перипроцедуралните ризици и придонесуваат за оптимизирање на стратегиите за централен венски пристап кај оваа ранлива популација. Беше направена споредба на компликациите поврзани со вметнувањето на двата вида катетри.

Анализата откри дека поголема стапка на акутни компликации поврзани со вметнување има кај пациенти кои примаат НТДЦВК, во споредба со оние кои примаат ТИДЦВК, што сугерира дека истражувачката хипотеза се потврдува, односно дека: *При поставувањето на тотално имплантираниот долгорочен централен венски катетер се јавуваат помал број компликации во споредба со надворешниот тунелизирачки долгорочен централен венски катетер.* Овие компликации првенствено вклучуваа: крварење, погрешно поставување на катетерот и ненамерна артериска пункција. Едно веројатно објаснување за ова несовпаѓање е посложениот анатомски процес на насочување и екстернализација поврзан со НТДЦВК, кој често бара пообемна дисекција и тунелизирање, што потенцијално го зголемува ризикот од процедурални грешки и васкуларна траума. Ова набљудување е во согласност со постојната литература што сугерира дека ТИДЦВК, поради нивното поткожно поставување и техника на единечна пункција, нудат побезбеден профил за време на вметнувањето [78].

Дополнително, употребата на ултразвук и флуороскопско водење, иако стандардизирани во повеќето случаи, може да понуди варијабилна ефикасност во зависност од искуството на операторот и институционалните протоколи. Податоците од ова истражување сугерираат дека подобрената обука и стандардизацијата на техниките за вметнување водени со слика би можеле да помогнат во ублажување на овие ризици, особено за поставување на НТДЦВК.

Оваа студија, исто така, покажа статистички значајна поврзаност помеѓу типот на централен венски катетер (CVC) и инциденцата на компликации ($p=0,041$). Поточно, НТДЦВК беа значително почесто поврзани со несакани ефекти во споредба со ТИДЦВК. Компликации беа забележани кај 13 (21,67 %) пациенти кои примиле НТДЦВК, додека само 5 (8,33 %) пациенти со ТИДЦВК доживеаја слични исходи. Оваа разлика сугерира дека НТДЦВК, често користен за краткорочен васкуларен пристап кај акутно болни пациенти, може да ги predisponира поединците кон повисока стапка на компликации, поради

фактори како што се итни услови за вметнување, ограничени можности за прецизна асептична техника и зголемена манипулација за време на клиничката употреба. Спротивно на тоа, ТИДЦВК обично се резервирани за пациенти на коишто им е потребен долгорочен пристап и се вметнуваат под поконтролирани и стерилни услови, што потенцијално ја објаснува намалената стапка на забележани компликации. Овие наоди се совпаѓаат со постојната литература што ја нагласува важноста на типот на катетерот во влијанието врз клиничките исходи и ја поддржуваат преференцијалната употреба на тунелизирани катетри кога е можно, особено кај пациенти за кои се очекува да им биде потребен продолжен васкуларен пристап. Потребни се понатамошни проспективни студии за да се истражат основните механизми кои придонесуваат за диференцијалните стапки на компликации и да се развијат стратегии насочени кон минимизирање на морбидитетот поврзан со (ЦВК).

Наодите од оваа студија открија статистички значајна поврзаност помеѓу типот на централен венски катетер и појавата на компликации ($p=0,041$), при што (НТДЦВК) е поврзан со поголема инциденца на компликации (21,67 %), во споредба со (ТИДЦВК) (8,33 %). Овие резултати се во согласност со претходните истражувања кои укажуваат дека нетунелизираните (ЦВК) генерално се поврзани со повисоки стапки на компликации, особено инфекции и механички проблеми, поради нивната почеста употреба во итни или краткорочни клинички сценарија и нивното релативно површно поставување [79]. Metger и соработниците покажуваат дека феморалниот пристап со НТДЦВК е поврзан со повисоки стапки на инфекции и тромбоза во споредба со субклавијалното поставување, нагласувајќи ја улогата и на типот на катетерот и на местото на вметнување во ризикот од компликации. Слично на тоа, пријавена е значително помала стапка на инфекции на крвотокот поврзани со катетер со тунелизирани катетри, што се должи на нивните карактеристики на дизајнот (на пр., поткожно тунелирање, Дакронови манжетни) и поставување под стерилни, елективни услови [80].

Пониската стапка на компликации забележана кај (ТИДЦВК) во нашата студија може да рефлектира и подобрена долгорочна проодност и намален ризик од поместување или инфекција, како што претходно е документирано од Kosk и соработниците, кои откриле дека тунелизирани катетри се подобри кај пациенти на кои им е потребна продолжена интравенска терапија [81]. Понатаму, зголемената манипулација и ракување со (НТДЦВК) во установите за интензивна нега може да придонесе за формирање на биофилм и инфекции

поврзани со катетер, идеја поддржана од Raad и соработниците, кои ги истакнаа микробиолошките ранливости на уредите без тунел [82]. Заедно, овие наоди ги зајакнуваат тековните упатства, како што се оние од Центрите за контрола и превенција на болести (CDC), кои препорачуваат употреба на тунелизирани или имплантирани катетри за пациенти на кои им е потребен продолжен централен пристап за да се минимизира ризикот од компликации [83].

Во светлината на овие наоди, клиничарите треба да го земат предвид и клиничкиот контекст и очекуваното времетраење на катетеризацијата при изборот на типови на ЦВК. Иако (НТДЦВК) остануваат неопходни за итен пристап, особено кај нестабилни пациенти, нивната употреба треба да биде ограничена на краткорочни траења, со ран премин на тунелизирани уреди кога е соодветно. Се препорачуваат идни проспективни, мултицентрични студии за дополнително разјаснување на релативните профили на ризик на различните типови на ЦВК кај различни популации на пациенти.

Во оваа студија, кај 1 (1,67 %) пациент од групата во која беше поставен тунелизиран имплантирачки долгорочен централен венски катетер (ТИДЦВК) беше забележана погрешна позиција на катетерот. Вкупната инциденца на погрешна позиција не се разликуваше значително помеѓу пациентите кои примаа (НТДЦВК) и оние кои примаа (ТИДЦВК) ($p=0,315$). Оваа ниска инциденца се совпаѓа со претходно пријавените стапки на погрешна позиција на катетерот, кои варираат помеѓу 1 % и 5 %, во зависност од популацијата на пациенти, техниката на вметнување и користење на соодветни техники за пратење на врвот на катетерот [84].

Отсуството на значајна разлика помеѓу двете групи во оваа студија може да ги одразува стандардизираниите протоколи за вметнување, искуството на операторот и употребата на упатства за снимање за време на поставувањето на катетерот, за што е докажано дека го намалува ризикот од погрешна позиција кај различни типови катетри [85].

Иако малпозицијата останува една од најчестите рани механички компликации на централната венска катетеризација, нејзиното клиничко значење може да варира во голема мера. Погрешната поставеност може да доведе до неправилна функција на катетерот, зголемен ризик од тромбоза или инфузија на иритирачки лекови во нецентрални вени [86].

Студиите покажаа дека ризикот од малпозиција може да биде малку поголем со нетунелизирани катетри, особено кога се вметнуваат во итни услови или без снимање во

реално време [87]. Спротивно на тоа, тунелизираните катетри, кои обично се вметнуваат селективно во поконтролирани услови, имаат тенденција да имаат пониски стапки на механички компликации, вклучително и погрешна поставеност [88]. Сепак, во ова истражување, единствениот случај на погрешна поставеност беше забележан во групата ТИДЦВК, што истакнува дека, и покрај нивниот помал профил на ризик, тунелизираните катетри не се имуни на технички компликации, особено во анатомски предизвикувачки случаи или кога снимањето е неоптимално.

Актуелните клинички упатства ја нагласуваат важноста на користењето на ултразвук или флуороскопско водење за да се минимизира ризикот од погрешна позиција и други компликации поврзани со поставувањето [89]. Наодите од оваа студија ја поддржуваат континуираната употреба на вакви стратегии кај сите типови на ЦВК, бидејќи униформноста во стапките на погрешна позиција сугерира дека придржувањето кон практиките за поставување засновани на докази може да го ублажи влијанието на типот на катетерот врз оваа компликација. Идните истражувања може да имаат корист од испитувањето на техниките за позиционирање на врвот на катетерот и долгорочните исходи во поголеми кохорти за да се утврди дали специфичните анатомски или процедурални фактори влијаат на ризикот од погрешна позиција позначајно, отколку самиот тип на катетерот.

Наодите покажаа дека раните процедурални компликации поврзани со поставувањето на централен венски катетер (ЦВК), поточно срцеви аритмии и пневмоторакс, беа забележани со споредлива фреквенција кај двете групи пациенти. Аритмија беше регистрирана кај по еден (1,67 %) пациент во секоја група - оние кои примаа нетунелизирани долгорочни централни венски катетри и тунелизирани имплантирачки долгорочни централни венски катетри - што не укажува на забележлива разлика во срцевиот одговор на поставувањето на катетерот. Слично, пневмоторакс се појави кај еден (1,67 %) пациент во рамките на групата со ТИДЦВК, без статистички значајна разлика во инциденцата во споредба со групата со НТДЦВК ($p=0,315$). Овие наоди се во согласност со постојната литература, која ги опишува и аритмијата и пневмотораксот како препознаени, но ретки рани компликации од поставувањето на ЦВК, особено кога се користат стандардни мерки на претпазливост и упатства за слики [84, 86].

Срцевите аритмии за време на вметнувањето на катетерот обично произлегуваат од иритација на ендокардиумот со жица водич или врв на катетерот, особено кога катетерот е премногу длабоко во десната преткомора [79]. Сепак, ниската инциденца на аритмии во оваа студија укажува на внимателна техника и соодветно поставување на врвот на катетерот, веројатно поткрепено со интрапроцедурално електрокардиографско водење или постинсерциска верификација со слики, како што е препорачано во клиничките упатства [83]. Претходните студии пријавиле стапки на аритмија кои се движат од 1 % до 10 %, со повисоки фреквенции поврзани со неоптимални процедурални практики [90].

Пневмотораксот, потенцијално сериозна механичка компликација, најчесто се поврзува со катетеризација на субклавијална вена поради близината на врвот на белите дробови [87]. Иако само еден случај е регистриран во групата со ТИДЦВК во оваа студија, и понатаму оваа компликација останува загрижувачка, особено кај процедурите извршени без ултразвучно поставување во реално време. Набљудуваната стапка на пневмоторакс од 1,67 % е релативно ниска и е во согласност со извештаите во литературата, каде што стапките се движат од 1 % до 6 %, во зависност од местото на вметнување, искуството на операторот и употребата на снимање [84, 91]. Важно е да се напомене дека недостатокот на статистички значајни разлики помеѓу типовите на катетри во фреквенцијата на пневмоторакс и аритмија сугерира дека кога и НТДЦВК и ТИДЦВК се вметнуваат под стандардизирани услови водени од слика, непосредниот профил на механички ризик е споредлив.

Овие наоди ги зајакнуваат моменталните најдобри практики кои нагласуваат употреба на ултразвучно водење за венски пристап и строго почитување на процедуралните протоколи за ублажување на ризикот од рани компликации [85]. Додека тунелизираните катетри често се сметаат за побезбедни за долготрајна употреба, оваа студија покажува дека акутните компликации како што се аритмијата и пневмоторакс не се значително под влијание само на типот на катетерот, туку на техниката на вметнување и клиничкиот контекст. Понатамошни мултицентрични студии со поголеми примероци можат да помогнат во разјаснувањето на суптилните разлики во стапките на компликации и да го поддржат изборот на катетер базиран на докази, прилагоден на факторите на ризик специфични за пациентот.

Во оваа студија, доцните компликации поврзани со поставувањето на долгорочен централен венски катетер (ЦВК) беа забележани кај вкупно 14 пациенти, со значително поголема инциденца кај оние кои примиле НТДЦВК, во споредба со оние со ТИДЦВК (20 % наспроти 3,33 % и $p=0,005$). Меѓу идентификуваните типови на компликации, инфекција на местото на вметнување се појави кај еден (0,83 %) пациент, дислокација на катетерот кај пет (4,17 %) пациенти, тромбоза на катетерот кај двајца (1,67 %) пациенти, оклузија на катетерот кај четири (3,33 %) пациенти и протекување на катетерот кај двајца (1,67 %) пациенти. Овие наоди се во согласност со постојната литература, која постојано покажува дека надворешните тунелизирачки катетри носат поголем ризик од одложени компликации поради нивниот структурен дизајн, привремена употреба и поставување во поитни ситуации за акутна нега [82, 92].

НТДЦВК се поврзани со пониски стапки на компликации поради карактеристики како што се поткожно тунелирање и присуство на Дакронова манжетна, која делува како микробна бариера и го поттикнува растот на ткивото, со што го обезбедува катетерот и го намалува ризикот од инфекција [93]. Спротивно на тоа, ТИДЦВК ги немаат овие заштитни карактеристики и се посклони кон механички компликации како што се поместување и оклузија, особено кај мобилни или критично болни пациенти. Дислокацијата на катетерот, најчесто пријавуваната доцна компликација во оваа студија, е добро познат проблем со уредите без тунел и е поврзано со повисоки стапки на прекин на третманот, крварење и ризици поврзани со повторно поставување [94].

Тромбозата и оклузијата поврзани со катетерот се исто така почесто поврзани со НТДЦВК. Овие компликации можат да се појават поради повреда на ендотелот за време на поставувањето, лошо позиционирање на врвот на катетерот или несоодветни протоколи за испирање [95]. Особено, тромбозата не само што ја загрозува проодноста на катетерот, туку и ги предиспонира пациентите кон потенцијално опасни по живот емболиски настани. Инциденцата на тромбоза во оваа студија (1,67 %) се совпаѓа со стапките забележани во претходните проспективни испитувања кои го проценуваат централниот венски пристап кај пациенти со онкологија и интензивна нега [96]. Слично на тоа, оклузијата и истекувањето на катетерот, пријавени овде кај 3,33 % и 1,67 % од пациентите соодветно, одразуваат проблеми со интегритетот на луменот на катетерот и протоколите за одржување, кои имаат тенденција строго да се следат со долгорочни тунелизирани катетри [97].

Значително повисоката вкупна стапка на компликации во групата со НТДЦВК ги поддржува тековните клинички упатства кои препорачуваат ограничување на употребата на НТДЦВК катетри на краткорочни сценарија и премин кон ТИДЦВК уреди, кога е потребно подолго времетраење на централен пристап [83]. Понатаму, овие наоди ја нагласуваат потребата од сеопфатни пакети за нега на катетри, редовни инспекции на местото и стандардизирани протоколи за испирање и заклучување за да се минимизира појавата на доцни компликации кај сите типови катетри [98].

Како заклучок, резултатите од студијата потврдуваат дека ТИДЦВК се поврзани со поповолен профил на доцни компликации во споредба со НТДЦВК. Значително помалата инциденца на инфекција, тромбоза, оклузија и механичка дисфункција во групата со ТИДЦВК ја нагласува важноста на изборот на катетер врз основа на предвиденото времетраење на употреба и факторите на ризик специфични за пациентот. Идните истражувања треба да продолжат да истражуваат иновации во дизајнот на катетри и практиките за нега насочени кон понатамошно намалување на доцните компликации и подобрување на долгорочните исходи на катетерот.

Во сегашната кохорта од 120 педијатриски пациенти, кои се подложени на поставување на долгорочен централен венски катетер (ЦВК) поради онколошкохематолошки индикации, кај мнозинството е дијагностицирана леукемија ($n=90$; 75 %), по што следат пациенти со солидни тумори ($n=22$; 18,33 %) и лимфоми ($n=8$; 6,67 %). Оваа дистрибуција ги одразува глобалните епидемиолошки модели, каде што леукемијата останува најчестата малигна болест кај децата, сочинувајќи приближно една третина од сите педијатриски карциноми, при што акутната лимфобласна леукемија (ALL) е најраспространетиот поттип [99, 100]. Преовладувањето на случаите на леукемија во оваа студија може да ги одразува и интензивните и продолжени режими на лекување потребни за хематолошки малигни заболувања, кои често бараат сигурен и траен централен венски пристап за хемотерапија, трансфузии и поддржувачка нега [101].

Анализата на распределбата по пол меѓу трите групи на рак откри преминација на мажи во подгрупата на леукемија (61,11 %), еднаква распределба во подгрупата на лимфом (50 %) и преминација на жени во групата на солидни тумори (59,09 %). Сепак, овие разлики според полот не беа статистички значајни ($p=0,226$), што укажува дека варијабилноста поврзана со полот во видот на малигнитет, барем во рамките на овој

примерок, може да одразува природни демографски флукутации, а не биолошки поттикнати трендови. Сепак, набљудуваните родови модели се во согласност со наодите од поголемите епидемиолошки студии. На пример, покажано е дека машкиот пол има малку поголема инциденца на детска леукемија и лимфоми, особено Ходжкинов лимфом, додека одредени солидни тумори, како што се туморите на герминативните клетки и некои тумори на централниот нервен систем, покажуваат поизбалансирана или дури и искривена распределба кај женскиот пол [102, 103].

Од клиничка перспектива, иако полот обично не ги диктира протоколите за лекување, постојат докази што сугерираат дека биолошките разлики базирани на пол можат да влијаат на биологијата на болеста и одговорот на лекувањето. На пример, момчињата со акутна лимфобласна леукемија може да имаат поголем ризик од релапс во споредба со девојчињата, потенцијално поради фармако-кинетски разлики во метаболизмот на лековите или минимални профили на резидуална болест [104]. Сепак, во контекст на централна венска катетеризација, разликите во половите генерално не се сметаат за примарен детерминант на изборот на катетер или ризикот од компликации.

Иако трендовите поврзани со полот во оваа студија не достигнаа статистичка значајност, континуираниот надзор на демографските карактеристики останува важен, особено при дизајнирање студии базирани на популацијата или планирање на распределба на ресурси за услуги за детска онкологија. Идните истражувања може да имаат корист од вклучување на поголеми и поразновидни примероци за да се истражат потенцијалните разлики базирани на пол во презентацијата на болеста, исходите од третманот и процедуралните потреби, вклучувајќи ги компликациите поврзани со централната линија и моделите на користење на катетерот.

Во оваа кохорта на педијатриски онколошкохематолошки пациенти, забележани се значајни разлики во возраста помеѓу дијагностичките групи. Просечната возраст на пациентите со леукемија ($5,7 \pm 3,3$ години) беше значително пониска од онаа на пациентите со лимфом ($8,5 \pm 3,4$ години), при што средната разлика во возраста исто така го поддржува овој тренд ($4,5$ наспроти $7,5$ години; $p=0,047$). Оваа возрасна распределба се совпаѓа со познатите епидемиолошки модели во педијатриската онкологија, каде што акутната лимфобласна леукемија (ALL) - најчестиот педијатриски рак - има врв на инциденца помеѓу 2 и 5 години, додека лимфомите, особено Hodgkin lymphoma почесто се присутни кај

постари деца и адолесценти [99, 100]. Солидните тумори покажаа средна возраст ($6,9 \pm 4,1$ години), што е во согласност со хетерогеноста на типовите тумори во оваа група, како што се невробластом, Вилмсов тумор и тумори на мозокот, од кои секој има различна возрастна распределба [102].

Иако возраста не покажа статистички значајна поврзаност со стапките на инфекции на крвотокот (BSI) во оваа студија ($p=0,180$), пациентите со леукемија покажаа поголема, иако незначајна, инциденца на BSI (17,78 %) во споредба со оние со солидни тумори (3 %) и лимфом (5 %). Зголемената подложност кај пациентите со леукемија е добро документирана и се припишува и на имуносупресијата поврзана со болеста и на интензитетот на режимите на хемотерапија, особено за време на индукциските фази [105]. Пациенти со леукемија често доживуваат продолжена неутропенија и оштетување на мукозната бариера, состојби кои значително го зголемуваат ризикот од микробна транслокација и инфекции на крвотокот поврзани со катетер (CRBSIs) [106].

По третманот со антибиотици, позитивните хемокултури опстојуваша кај 8 (8,89 %) пациенти со леукемија и 1 (4,55 %) пациент со лимфом, што наложи отстранување на долгорочниот централен венски катетер (ЦВК). Сите пациенти со солидни тумори имаа негативни последователни култури. Иако оваа разлика не беше статистички значајна ($p=0,300$), клиничките импликации се значајни. Перзистентна бактеријемија од која било етиологија е препознаена индикација за отстранување на катетерот, особено ако инфекциите веројатно се предизвикани од организми способни за формирање на биофилмови или покажуваат бактериска отпорност [93].

Микробиолошкиот спектар идентификуван по третманот кај пациенти со леукемија вклучуваше *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, MRSA, *Bacillus cereus* и *Achromobacter denitrificans*. Овие патогени рефлектираат комбинација од грам-позитивни, грам-негативни и опортунистички организми, од кои неколку се препознаени по нивната поврзаност со CVC и нивната способност да опстојуваат и покрај антибиотската терапија поради формирање на биофилм [82, 107]. Имено, MRSA и *Bacillus cereus* се особено тешки за искоренување без отстранување на катетерот и се поврзани со повисоки стапки на компликации и рекурентност [97]. Идентификацијата на ретки патогени како што е *Achromobacter denitrificans* дополнително ја истакнува ранливоста на оваа популација на организми од животната средина и нозокомијални организми, особено за време на неутропенични фази.

Вкупните наоди сугерираат дека иако возрасната распределба значително се разликува меѓу подгрупите на педијатриска онкологија, таа не ја предвидува независно појавата на инфекции на крвотокот во оваа студија. Сепак, пациентите со леукемија остануваат со највисок клинички ризик за CRBSI и инфекции поврзани со катетерот, што ја зајакнува потребата од ригорозни протоколи за контрола на инфекции и индивидуализирана стратификација на ризикот при управување со уреди за централен пристап. Високата фреквенција на перзистентна бактериемија во оваа група ја нагласува потенцијалната корист од антимикробните брави на катетерот, раните дијагностички биомаркери и прилагодените стратегии за отстранување, за да се намали морбидитетот поврзан со инфекции на централната линија.

Тековната анализа ја нагласува варијабилноста во стапките на компликации по поставувањето на долгорочни централни венски катетри (ЦВК) кај педијатриски пациенти со различни онколошки дијагнози. Компликациите најчесто се забележани кај пациенти со лимфом (53,85 %), проследено со оние со солидни тумори (13,33 %) и леукемија (9,78 %). Интересно е што, и покрај поголемиот апсолутен број на компликации кај пациенти со леукемија, процентот на засегнати пациенти со лимфом беше значително поголем, што достигна статистичка значајност во споредба со групата со леукемија ($p=0,001$). Овие наоди сугерираат дека пациентите со лимфом можат да бидат изложени на поголем релативен ризик за компликации поврзани со долгорочни (ЦВК), потенцијално поради карактеристиките на третманот или фактори поврзани со домаќинот.

Овој модел малку се разликува од воспоставената литература, која често известува за повисоки стапки на компликации кај пациенти со леукемија, што се должи на интензивна миелосупресивна хемотерапија, продолжена неутропенија и поголема зависност од централен венски пристап за трансфузии, антимикробни средства и поддржувачка нега [106, 108].

Сепак, зголемената стапка на компликации кај пациенти со лимфом може да одразува индивидуални фактори како што се гломазна медијастинална болест, повисоки дози на кортикостероиди или ограничен венски пристап поради претходни терапии, иако таквите параметри не беа истражени во тековната студија.

Раните компликации, кои се јавуваат во рок од неколку дена до неколку недели од поставувањето на катетерот, беа забележани исклучиво кај пациенти со леукемија ($n=4$).

Ова се совпаѓа со претходните докази што укажуваат дека пациентите со леукемија се особено ранливи на процедурални компликации, како што се крварење, пневмоторакс или аритмии, поради тромбоцитопенија, коагулопатија или хемотерапевтска кардиотоксичност [80].

Сепак, доцните компликации, како што се инфекција, тромбоза, оклузија или погрешна позиција, беа пошироко распределени низ сите дијагностички групи. Иако овие разлики не достигнаа статистичка значајност, трендовите даваат клинички релевантни сознанија.

Инфекциите на местото на вметнување на катетерот беа ретки и забележани само кај еден (1,1 %) пациент со леукемија. Ова е во согласност со тековните докази, кои сугерираат дека строгото придржување кон стерилните техники и протоколите за одржување може значително да ги намали стапките на инфекција [93].

Инциденцата на дислокација на катетерот, тромбоза и оклузија (иако бројчено почеста кај пациенти со леукемија) не се разликуваше значително помеѓу групите. Имено, тромбозата на катетерот беше присутна и кај пациенти со леукемија (1,1 %) и кај пациенти со лимфом (12,5 %). Овие наоди се во согласност со претходно пријавените стапки на тромбоза кај педијатриските онколошки популации, кои варираат многу (1-15 %) во зависност од видот на катетерот, локацијата, дијагнозата и профилактичките стратегии [109, 110].

Пријавените случаи на онклузија и погрешна позиција на катетерот останаа ретки во сите групи. Присуството на погрешна позиција кај само еден пациент со леукемија дополнително ги поддржува претходните наоди што укажуваат дека ваквите компликации се релативно ретки кога поставувањето на катетерот е водено од ултразвук или флуороскопија - техники кои сега се широко усвоени за подобрување на безбедноста на процедурата [111].

Земени заедно, овие резултати нагласуваат дека додека апсолутниот број на компликации е највисок кај пациенти со леукемија, релативната фреквенција е значително зголемена кај оние со лимфом. Важно е да се напомене дека статистичката значајност забележана за вкупните стапки на компликации кај пациенти со леукемија и лимфом ја нагласува потребата од прилагодени стратегии за ублажување на ризикот. Тие можат да

вклучуваат проактивна тромбоемболиска профилакса, подобрени техники за стабилизација на катетер или протоколи за диференцијален надзор за подгрупи со висок ризик.

Идните студии со поголеми и поразновидни кохорти се оправдани за понатамошно истражување на забележаните трендови и за проценка на влијанието на протоколите за третман специфичен за болеста, видот на катетер и времетраењето на употребата врз профилите на компликации. Дополнително, проспективното собирање податоци би овозможило подобра стратификација на ризикот и би можело да ги информира упатствата за управување со централната линија во педијатриските онколошки установи.

7. ЗАКЛУЧОК

Зголемената сложеност и интензитет на современите протоколи за хемотерапија во детската онкологија бараат сигурен и траен васкуларен пристап. Повторената периферна венепункција не е само физички и емоционално вознемирувачка и за децата и за нивните семејства, туку претставува и технички предизвик, дури и за квалификуваните здравствени работници. Следствено, долгорочните централни венски катетри (ЦВК) станаа стандард на грижа во управувањето со пациенти кои се подложени на долготраен онколошки третман.

Со оглед на долготрајната природа на терапијата (честопати протегајќи се во текот на неколку месеци или години) долгорочните (ЦВК) се од суштинско значење. Меѓу нив, широко се користат два главни типа: надворешен тунелизирачки долгорочен централен венски катетер (НТДЦВК) и тотално имплантиран долгорочен централен венски катетер (ТИДЦВК). Секој тип на катетер нуди уникатни придобивки и ризици, а изборот меѓу нив треба да биде информиран од клиничките индикации, карактеристиките на пациентот и очекуваното времетраење на терапијата.

Оваа студија имаше за цел систематски да ги спореди клиничките перформанси на НТДЦВК и ТИДЦВК, фокусирајќи се особено на инциденцата и природата на раните и доцните компликации, вклучувајќи инфекција, погрешна позиција, васкуларна повреда, пневмоторакс, хематоторакс, оклузија, миграција на врвот, срцева тампонада и локални реакции на местото. Преку ретроспективно-проспективен интервентен клинички дизајн, во кој учествуваа 120 педијатриски пациенти со лекемии, лимфоми и солидни тумори,

студијата обезбедува робусна методолошка рамка. Еднаквата распределба на две групи овозможи избалансирана и непристрасна евалуација на двата типа катетри.

Родителската информирана согласност беше етички добиена за сите учесници, а податоците беа анализирани со користење на SPSS верзија 20 за да се обезбеди статистичка ригорозност и репродуктивност. Наодите од оваа студија нудат вреден увид во релативната безбедност и ефикасност на ТИДЦВК наспроти НТДЦВК во детската онкологија, што во крајна линија ќе придонесе за клиничко донесување одлуки засновано на докази и подобрување на квалитетот на грижата за децата кои се подложени на третман за хематоонколошки педијатриски пациенти.

Генерално, ова истражување во целина ја истакнува важноста на индивидуализираниот избор на катетер во педијатриската онкологија. Тоа поддржува нијансирано разбирање на профилот ризик - корист на секој тип на катетер, со што ги насочува клиничките доктори кон оптимизирани стратегии за васкуларен пристап фокусирани на хематоонколошките педијатриски пациенти, кои ги минимизираат компликациите и го подобруваат придржувањето кон третманот и удобноста.

8. РЕФЕРЕНЦИ

1. Kolikof J, Peterson K, Williams C, Baker AM. Central Venous Catheter Insertion. 2025 Feb 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32491730.
2. Kalso E: A short history of central venous catheterization. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29:7-10.
3. Redkar, R., Bangar, A., Krishnan, J., Raj, V., Swathi, C., & Joshi, S. (2018). Role of chemoports in children with hematological/solid tumor malignancies - Technical implications and complications: An institutional experience. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 24(1), 27. https://doi.org/10.4103/jiaps.jiaps_212_17
4. Smith RN, Nolan JP. Central venous catheters. *BMJ*. 2013 Nov 11;347:f6570. doi: 10.1136/bmj.f6570. PMID: 24217269
5. Kusminsky RE. Complications of central venous catheterization. *J Am Coll Surg* 2007;204(4):681-696.
6. Timsit J-F, Farkas J-C, Boyer J-M, et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risks factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest* 1998; 114(1):207-213.
7. Van Rooden CJ, Schippers EF, Barge RM, et al. Infectious complications of central venous catheters increase the risk of catheter-related thrombosis in hematologic patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23(12):2655- 2660.
8. Ge X, Cavallazzi R, Li C, et al. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(3); CD004084.
9. Raad II, Luna M, Khalil S-AM, Costerton JW, Lam C, Bodey GP. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA* 1994, 271(13):1014-1016.
10. Wang L, Jia L, Jiang A. Pathology of catheter-related complications: what we need to know and what should be discovered. *J Int Med Res* 2022;50(10):03000605221127890.
11. Boersma R, Jie K-S, Verbon A, Van Pampus E, Schouten H. Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies. *Ann Oncol* 2008; 19(3):433-442.

12. Eggimann P, Pittet D. Overview of catheter-related infections with special emphasis on prevention based on educational programs. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(5):295-309.
13. Tacconelli E, Smith G, Hieke K, Lafuma A, Bastide P. Epidemiology, medical outcomes and costs of catheter-related bloodstream infections in intensive care units of four European countries: literature- and registry-based estimates. *J Hosp Infect* 2009;72(2):97-103.
14. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006; 355(26):2725-2732.
15. Longmate AG, Ellis KS, Boyle L, et al. Elimination of central-venous-catheter-related bloodstream infections from the intensive care unit. *BMJ Qual Saf* 2011, 20(2):174-180.
16. Annetta, M. G., Celentano, D., Zumstein, L., Attinà, G., Ruggiero, A., Conti, G., & Pittiruti, M. (2022). Catheter-related complications in onco-hematologic children: A retrospective clinical study on 227 central venous access devices. *The Journal of Vascular Access*, 25(2), 512–518. <https://doi.org/10.1177/11297298221122128>
17. Buetti N, Timsit J-F. Management and prevention of central venous catheter-related infections in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 508-523.
18. Lee AY, Levine MN, Butler G, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(9):1404-1408.
19. Crocoli A, Tornesello A, Pittiruti M, et al. Central venous access devices in pediatric malignancies: a position paper of Italian Association of pediatric hematology and oncology. *J Vasc Access* 2015;16:130–6. doi:10.5301/jva.5000314 Google Scholar
20. Galloway S, Bodenham A. Long-Term central venous access. *Br J Anaesth* 2004;92:722–34. doi:10.1093/bja/aeh109
21. Milford K, von Delft D, Majola N, et al. Long-term vascular access in differently Resourced settings: a review of indications, devices, techniques, and complications. *Pediatr Surg Int* 2020;36:551–62. doi:10.1007/s00383-020-04640-0
22. Van den Bosch CH, van der Bruggen JT, Frakking FNJ, et al. Incidence, severity and outcome of central line related complications in pediatric oncology patients; A single center study. *J Pediatr Surg* 2019;54:1894–900. doi:10.1016/j.jpedsurg.2018.10.054 Google Scholar
23. Fu AB, Hodgman EI, Burkhalter LS, et al. Long-term central venous access in a pediatric leukemia population. *J Surg Res* 2016;205:419–25. doi:10.1016/j.jss.2016.06.052

24. Bough G, Lambert NJ, Djendov F, et al. Unexpected Tunnelled central venous access demise: a single institutional study from the UK. *Pediatr Surg Int* 2021;37:109–17. doi:10.1007/s00383-020-04771-4
25. Hade AD, Beckmann LA, Basappa BK. A checklist to improve the quality of central venous catheter tip positioning. *Anaesthesia* 2019; 74(7):896-903.
26. Moir D, Bodenham A. A narrative review of long-term central venous access devices for the intensivist. *Journal of the Intensive Care Society*. 2017;19(3):236-246. doi:10.1177/1751143717741249
27. Zhang, J. J., Nataraja, R. M., Lynch, A., Barnes, R., Ferguson, P., & Pacilli, M. (2022). Factors affecting mechanical complications of central venous access devices in children. *Pediatric Surgery International*, 38(7), 1067–1073. <https://doi.org/10.1007/s00383-022-05130-1>
28. Casey AL, Mermel LA, Nightingale P, Elliott TS. Antimicrobial central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2008;8(12):763-776.
29. Acosta S, Frykholm P, Hammarskjöld F, et al. Central venkateterisering: Klinisk riktlinje och rekommendationer. Hämtad Mars 2023 från Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård: <http://sfai.se/riktlinje/medicinska-rad-och-riktlinjer/anestesi/cvk/30>. Bodenham A. Reducing major procedural complications from central venous catheterisation. *Anaesthesia* 2011;66:6–9. doi:10.1111/j.1365-2044.2010.06583.x.
30. Neville JJ, Aye HM, Hall NJ Tunnelled external versus implanted port central venous catheters in paediatric oncology: a systematic review and meta-analysis *Archives of Disease in Childhood* 2023;108:975-981.
31. Bannon MP, Heller SF, Rivera M. Anatomic considerations for central venous cannulation. *Risk Manag Healthc Policy* 2011;4:27–39. doi:10.2147/RMHP.S10383.
32. Annetta MG, Celentano D, Zumstein L, et al. Catheter-related complications in onco-hematologic children: A retrospective clinical study on 227 central venous access devices. *The Journal of Vascular Access*. 2022;25(2):512-518. doi:10.1177/11297298221122128
33. Gallieni M, Martina V, Rizzo MA, Gravellone L, Mobilia F, Giordano A, et al. Central venous catheters: Legal issues. *J Vasc Access* 2011;12:273–9. doi:10.5301/JVA.2011.7745.
34. Wall C, Moore J, Thachil J (2016) Catheter-related thrombosis: a practical approach. *J Intensive Care Soc* 17:160–167.

35. Zhang, J.J., Nataraja, R.M., Lynch, A. *et al.* Factors affecting mechanical complications of central venous access devices in children. *Pediatr Surg Int* 38, 1067–1073 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00383-022-05130-1>
36. Metzler B, Hillebrand H, Eulenbruch HP, Dierkesmann R, Hust MH (2002) Persistent left superior vena cava with right-left shunt into the left atrium. *Dtsch Med Wochenschr* 127:83–86.
37. Guilbert MC, Elkouri S, Bracco D *et al* (2008) Arterial trauma during central venous catheter insertion: case series, review and proposed algorithm. *J Vasc Surg* 48:918–925 discussion 925
38. Keum DY, Kim JB, Chae MC (2013) Safety of a totally implantable central venous port system with percutaneous subclavian vein access. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 46:202–207.
39. Hodzic S, Golic D, Smajic J, Sijercic S, Umihanic S, Umihanic S. Complications related to insertion and use of central venous catheters (CVC). *Med Arch* 2014;68:300–303. doi:10.5455/medarch.2014.68.300–303.
40. Powers CJ, Zomorodi AR, Britz GW, Enterline DS, Miller MJ, Smith TP. Endovascular management of inadvertent brachiocephalic arterial catheterization. *J Neurosurg* 2011;114:146–152. doi:10.3171/2009.10.JNS09940.
41. Akkan K, Cindil E, Kilic K, Ilgit E, Onal B, Erbas G. Misplaced central venous catheter in the vertebral artery: Endovascular treatment *Chinese Medical Journal* | January 20, 2016 | Volume 129 | Issue 2 228.
42. Zoltowska D, Kalavakunta J (2018) A port-a-cath in aorta. *Clin Case Rep* 6:957–958.
43. Kaitzis DG, Balitas AG, Skandalos IK, Hatzibaloglou AK. Carotid artery repair after erroneous insertion of a hemodialysis catheter: Case report. *J Vasc Access* 2006;7:136–138.
44. Lalu MM, Fayad A, Ahmed O *et al* (2015) Ultrasound-guided subclavian vein catheterization: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 43: 1498–1507.
45. Byon HJ, Lee GW, Lee JH *et al* (2013) Comparison between ultrasound-guided supraclavicular and infraclavicular approaches for subclavian venous catheterization in children—a randomized trial. *Br J Anaesth* 111:788–792.
46. Mussa FF, Towfigh S, Rowe VL, Major K, Hood DB, Weaver FA (2006) Current trends in the management of iatrogenic cervical carotid artery injuries. *Vasc Endovascular Surg* 40:354–361.

47. Denys BG, Uretsky BF, Reddy PS, Ruffner RJ, Sandhu JS, Breishlatt WM (1991) An ultrasound method for safe and rapid central venous access. *N Engl J Med* 324:566.
48. Gilbert TB, Seneff MG, Becker RB (1995) Facilitation of internal jugular venous cannulation using an audio-guided Doppler ultrasound vascular access device: results from a prospective, dual-center, randomized, crossover clinical study. *Crit Care Med* 23:60–65.
49. Hayashi H, Amano M (2002) Does ultrasound imaging before puncture facilitate internal jugular vein cannulation? Prospective randomized comparison with landmark-guided puncture in ventilated patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 16:572–575.
50. Ruesch S, Walder B, Tramèr MR. Complications of central venous catheters: Internal jugular versus subclavian access – A systematic review. *Crit Care Med* 2002;30:454–60.
51. Shannon D. Central venous catheter induced pericardial effusion in a neonate: A case study and recommendations for practice. *Neonatal Netw* 2014;33:341–8. doi:10.1891/0730-0832.33.6.341
52. Shields LB, Hunsaker DM, Hunsaker JC 3rd (2003) Iatrogenic catheter-related cardiac tamponade: a case report of fatal hydropericardium following subcutaneous implantation of a chemotherapeutic injection port. *J Forensic Sci* 48:414–418.
53. Teichgraber UK, Nibbe L, Gebauer B, Wagner HJ (2003) Inadvertent puncture of the thoracic duct during attempted central venous catheter placement. *Cardiovasc Intervent Radiol* 26:569–571.
54. Májek M, Malatinský J, Kadlic T (1977) Inadvertent thoracic duct catheterization during transjugular central venous cannulation. A case report. *Acta Anaesthesiol Scand* 21:320–323.
55. Gibson F, Bodenham A. Misplaced central venous catheters: Applied anatomy and practical management. *Br J Anaesthesia* 2013;110:333–46. doi: 10.1093/bja/aes497.
56. Thomopoulos T, Meyer J, Staszewicz W, Bagetakos I, Scheffler M, Lomessy A, et al. Routine chest X ray is not mandatory after fluoroscopy guided totally implantable venous access device insertion. *Ann Vasc Surg* 2014;28:345–50. doi:10.1016/j.avsg.2013.08.003.
57. Sheikh AS, Mazhar S. Persistent left superior vena cava with absent right superior vena cava: Review of the literature and clinical implications. *Echocardiography* 2014;31:674–9. doi: 10.1111/echo.12514.

58. Avila JO, Smith BC, Seaberg DC. Use of echocardiography to identify appropriate placement of a central venous catheter wire in the vena cava prior to cannulation. *Acad Emerg Med* 2014;21:E1 2. doi: 10.1111/acem.12430.
59. Teichgraber UK, Nibbe L, Gebauer B, Wagner HJ. Inadvertent puncture of the thoracic duct during attempted central venous catheter placement. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003;26:569-71.
60. Graham AS, Ozment C, Tegtmeyer K, Lai S, Braner DA. Central venous catheterization. *N Engl J Med* 2007; 356(21):e21.
61. Kosmeri C, Giapros V, Serbis A, Balomenou F, Baltogianni M. Antibiofilm Strategies in Neonatal and Pediatric Infections. *Antibiotics*. 2024 May 30;13(6):509.
62. Daphne Broadhurst, Nancy Moureau, Amanda Jullman; World Congress of Vascular Access (WoCoVA) - Skin Impairment Management Advisory Panel Management of Central Venous Access Device-Associated Skin Impairment <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28353488/>
63. Bahoush G, Salajegheh P, Anari AM, Eshghi A, Aski BH. A review of peripherally inserted central catheters and various types of vascular access in very small children and pediatric patients and their potential complications. *J Med Life*. 2021 May-Jun;14(3):298-309. doi: 10.25122/jml-2020-0011. PMID: 34377194; PMCID: PMC8321608.
64. Andropoulos DB, Bent ST, Skjonsby B, Stayer SA. The optimal length of insertion of central venous catheters for pediatric patients. *Anesthesia & Analgesia*. 2001 Oct 1;93(4):883-6.
65. De Jonge, Rogier C. J. MD; Polderman, Kees H. MD, PhD; Gemke, Reinoud J. B. J. MD, PhD. Central venous catheter use in the pediatric patient: Mechanical and infectious complications. *Pediatric Critical Care Medicine* 6(3):p 329-339, May 2005. | doi:10.1097/01.PCC.0000161074.94315.0A
66. Ghafoor H, Fatimi Sh, Ali M. Unusual malposition of dialysis catheter in the left internal mammary vein – A case report. *Middle East J Anaesthesiol* 2011;21:139-41.
67. Ide S, Kawamata T, Imai N, Ando A, Kawamata M. Misplacement of a guidewire into the vertebral vein through the internal jugular vein. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;26:e17-8. doi: 10.1053/j.jvca.2011.11.004.
68. NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2002; 35(11):1281-1307.

69. Bodenham A. Reducing major procedural complications from central venous catheterisation. *Anaesthesia* 2011;66:6-9. doi:10.1111/j.1365-2044.2010.06583.x.
70. Kawashima S, Itagaki T, Adachi Y, Ishii Y, Taniguchi M, Doi M, et al. Inadvertent thoracic duct puncture during right axially central venous cannulation. *Masui* 2010;59:1298-300.
71. Hughes ME. Periphally inserted central catheters – A ‘serious’ complication. *Br J Nurs* 2013;22:S4, S6-8.
72. Jadhav AP, Stahlheber C, Hofmann H. Traumatic chyle leak: A rare complication of left internal jugular venous cannulation. *Am J Med Sci* 2011;341:238-9. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182070cf4.
73. Wang L, Liu ZS, Wang CA. Malposition of central venous catheter: presentation and management. *Chinese medical journal*. 2016 Jan 20;129(02):227-34.
74. Baarslag HJ, van Beek EJ, Koopman MM, Reekers JA. Prospective study of color duplex ultrasonography compared with contrast venography in patients suspected of having deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med* 2002; 136: 865–872.
75. 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. *Arch Intern Med* 2002; 162: 401–404.
76. Gaddh M, Antun A, Yamada K et al. Venous access catheter-related thrombosis in patients with cancer. *Leuk Lymphoma* 2014; 55: 501–508.
77. Graham AS, Ozment C, Tegtmeyer K, Lai S, Braner DA. Videos in clinical medicine. Central venous catheterization. *N Engl J Med*. 2007 May 24;356(21):e21. doi: 10.1056/NEJMc055053. PMID: 17522396.
78. (Smith et al., 2020; Götze et al., 2017).
79. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, et al. (2001). Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: A randomized controlled trial. *JAMA*, 286(6), 700–707.
80. Parienti J. J., Thirion M., Mégarbane B., et al. (2008). Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: A randomized controlled trial. *JAMA*, 299(20), 2413–2422.

81. Kock, H. J., Pietsch, M., Krause, U., et al. (1990). Implantable central venous access systems: Experience in 1500 patients with totally implanted central venous port systems. *World Journal of Surgery*, 14(1), 122–125.
82. Raad, I., Darouiche, R., Hachem, R., et al. (1993). Antimicrobial-impregnated catheters: Novel approaches for prevention of catheter-related infections. *Clinical Infectious Diseases*, 17(5), 987–994.
83. O’Grady, N. P., Alexander, M., Burns, L. A., et al. (2011). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clinical Infectious Diseases*, 52(9), e162 e193.
84. Ruesch, S., Walder, B., & Tramer, M. R. (2002). Complications of central venous catheters: Internal jugular versus subclavian access—a systematic review. *Critical Care Medicine*, 30(2), 454–460.
85. Timsit, J. F., Bouadma, L., Mimoz, O., et al. (2012). Central venous catheters: Care and prevention of complications in intensive care unit patients. *Intensive Care Medicine*, 38(6), 1030–1039.
86. McGee, D. C., & Gould, M. K. (2003). Preventing complications of central venous catheterization. *New England Journal of Medicine*, 348(12), 1123–1133.
87. Sznajder, J. I., Zveibil, F. R., Bitterman, H., Weiner, P., & Bursztein, S. (1986). Central vein catheterization: Failure and complication rates by three percutaneous approaches. *Archives of Internal Medicine*, 146(2), 259–261.
88. Di Carlo, I., Pulvirenti, E., Mannino, M., et al. (2005). Malposition of central venous catheters: Prevention is better than cure. *World Journal of Surgery*, 29(5), 611–615.
89. O’Grady, N. P., Alexander, M., Burns, L. A., et al. (2011). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clinical Infectious Diseases*, 52(9), e162 e193.
90. Khan, K. A., Khan, M. U., Wani, M. L., et al. (2007). Cardiac arrhythmias with central venous catheter insertion. *International Journal of Medical Sciences*, 4(5), 258–263.
91. Pikwer, A., Acosta, S., Kölbel, T., et al. (2008). Complications associated with central venous catheter insertion: A prospective observational study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 52(6), 822–827.
92. Maki, D. G., Kluger, D. M., & Crnich, C. J. (2006). The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: A systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(9), 1159–1171.

93. Mermel, L. A. (2000). Prevention of intravascular catheter-related infections. *Annals of Internal Medicine*, 132(5), 391–402.
94. Biffi, R., Corrado, F., de Braud, F., et al. (2009). Long-term, totally implantable central venous access ports connected to a Groshong catheter: Experience from 1787 consecutive cases. *Annals of Oncology*, 20(1), 151–156.
95. Verso, M., & Agnelli, G. (2003). Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 21(19), 3665–3675.
96. Karthaus, M., Kretzschmar, A., Kröning, H., et al. (2002). Catheter-related complications in patients with haematological malignancies: A prospective analysis of 2,909 catheter days. *Clinical Microbiology and Infection*, 8(11), 645–649.
97. Ramos, E. R., Reitzel, R., Jiang, Y., et al. (2012). Clinical effectiveness and risk of central line-associated bloodstream infection with the use of central venous access devices in patients with cancer. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 33(12), 1162–1169.
98. Pronovost, P., Needham, D., Berenholtz, S., et al. (2006). An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *New England Journal of Medicine*, 355(26), 2725–2732.
99. Ward, E., DeSantis, C., Robbins, A., Kohler, B., & Jemal, A. (2014). Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64(2), 83–103.
100. Hunger, S. P., & Mullighan, C. G. (2015). Acute lymphoblastic leukemia in children. *New England Journal of Medicine*, 373(16), 1541–1552.
101. Ribeiro, R. C., Pinto, E. M., Zúñiga, G., et al. (2005). Pediatric oncology in low-income countries. *Pediatric Blood & Cancer*, 45(2), 149–152.
102. Steliarova-Foucher, E., Colombet, M., Ries, L. A. G., et al. (2017). International incidence of childhood cancer, 2001–10: A population-based registry study. *The Lancet Oncology*, 18(6), 719–731.
103. Siegel, D. A., O’Neil, M. E., Richards, T. B., et al. (2022). Pediatric cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(4), 302–320.
104. Schrappe, M., Reiter, A., Ludwig, W. D., et al. (2000). Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: Results of trial ALL-BFM 90. *Blood*, 95(11), 3310–3322.

105. Castagnola, E., Mikulska, M., Viscoli, C. (2007). Prophylaxis and empiric therapy of infection in cancer patients. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 20(4), 331–339.
106. Hentrich, M., Schalk, E., Schmidt-Hieber, M., et al. (2014). Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: Guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Annals of Hematology*, 93(7), 1201–1214.
107. Rogers, B. A., & Maki, D. G. (2001). Infections caused by vascular catheters. *New England Journal of Medicine*, 344(6), 425–432.
108. Gaur, A. H., Flynn, P. M., Giannini, M. A., Shenep, J. L. (2013). Difference in catheter-related bloodstream infection rates in patients with acute lymphoblastic leukemia compared to those with acute myeloid leukemia. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 34(2), 134–136.
109. Andrew, M., Paes, B., Milner, R., Johnston, M., Mitchell, L., Tollefsen, D. M., & Powers, P. (1995). Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*, 85(8), 1996–2001.
110. Revel-Vilk, S., Yacobovich, J., Tamary, H., et al. (2010). Risk factors for central venous catheter-related thrombosis in children and adolescents with cancer. *Cancer*, 116(16), 4197–4205.
111. Grebenik, C. R., Boyce, A., Sinclair, M. E., et al. (2004). NICE guidelines on central venous catheterization in children: Evaluation of ultrasound-guided technique. *British Journal of Anaesthesia*, 92(3), 380–381.

