

## NÖTROOPENİ VE HEMŞİRELİK BAKIMI\*

Bil. Uzm.. Serniha AKIN

*I.Ü. Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu*

### ÖZET

Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$  altına düşüğü, uzun süreli kemoterapi, radyoterapi ve immünsüpresif tedaviye bağlı gelişen, kanser hastalarında enfeksiyon gelişiminde önemli rol oynayan bir sendromdur. Nötropeni nedeni ile enfeksiyon belirti ve bulguları baskılanacağı için bu hastalarda düşük düzeyde ateş varlığı bile çok önemli enfeksiyon göstergesi olarak kabul edilmektedir ve acil müdahale gerektirir. Ateş gelişen hastaların %48-60'ında veya daha fazlasında enfeksiyon saptanmıştır. Nötrofil sayısı  $100/\text{mm}^3$  ten düşük olan hastaların ortalama %10-20 veya daha fazlasında sepsis geliştiği bildirilmiştir.

Nötropenik hastanın bakımında en önemli nokta, hastayı her türlü enfeksiyondan koruyacak önlemlerin alınmasıdır. Enfeksiyondan korunmaya yönelik önlemlerin alınması enfeksiyona bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Nötropenik hastalarda hemşirelik bakımı enfeksiyon belirti-bulguları izlemi, hijyen, diyet, intravenöz girişimler ve tedavi, travmaların önlenmesi, hasta çevresi üzerine odaklanır.

**Anahtar Kelimeler:** Nötropeni, Hemşirelik bakımı, Enfeksiyon

### SUMMARY

*Neutropenia and Nursing Care*

Neutropenia is defined as a syndrome that absolute neutrophil count is fewer than  $500/\text{mm}^3$ . It occurs due to long-term chemotherapy, radiation therapy and immunosuppression, and increases the risk of infection. Due to neutropenia the sign and symptoms of infection are suppressed so even the low level of fever should be accepted as a sign of infection and because of that, fever in neutropenic patients requires immediate interventions and close monitoring. Approximately 48% to 60% or more of the patients who become febrile have an established or occult infection. Roughly 10%-20% or more of the patients with neutrophil counts less than  $100\text{ mm}^3$  will develop a bloodstream infection.

The most important issue of caring the neutropenic patients is taking protective measures related to high risk of infection. Taking protective measures for prevention of infection decreases the mortality and morbidity rates of infection. The care of neutropenic patients should be focused on monitoring of infection signs, taking preventive measures related physical environment, hygien, diet, parenteral interventions and avoiding trauma.

**Key Words:** Neutropenia, Nursing care, Infection

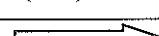
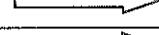
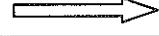
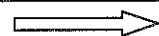
\* 6. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, Kemoterapi Kursu, Mirage Park Resort Otel, Kemer Antalya, 18 Eylül 2004.

## GİRİŞ

Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının  $500 /mm^3$  altına düşüğü, kanser hastalarında enfeksiyon gelişiminde önemli rol oynayan bir sendromdur (Clinical Practice Guidelines In Oncology, National Comprehensive Cancer Network 2004, Otto 1997). Nötropenin en sık rastlanan nedeni uzun süreli kemoterapi, radyoterapi ve immünosüpresif tedavidir. Kemoterapiyi takiben beyaz kan hücreleri sayısının ulaştığı en düşük nokta **nadir** olarak bilinmekte olup, ilaca ve doza bağlı olarak uygulamayı takiben genellikle 7.-14. günler arasında gerçekleşmektedir. Bununla birlikte bazı kemoterapi kombinasyonlarında, özellikle nitrosurealar ve mitomycin-C'de, **nadir**'e ulaşmak 63 günü bulabilmektedir (Brant et al. 2003, Gulanick et al. 2003, Lewis, Heitkemper, Dirksen 2004).

Enfeksiyon, kanser nedeni ile kemoterapi uygulanan nötropenik hastalarda önemli bir hastalık ve ölüm nedenidir. Enfeksiyon riski, sıklığı ve ciddiyeti nötrofil sayısı ile ters ilişki içindedir (Clinical Practice Guidelines In Oncology, National Comprehensive Cancer Network, 2004; Lewis, Heitkemper, Dirksen 2004). Nötrofil sayısı düştükçe enfeksiyon riski belirgin bir şekilde artış göstermektedir (Tablo 1). Nötropenik hastalarda enfeksiyon riskini artıran faktörler hastane sürecinde ateş gelişimi, klinik açıdan stabil olmayan durum, uzun süreli ciddi nötropeni: ( $\leq 100/mm^3$  ve  $\geq 7$  gün), serum kreatinin düzeyi  $> 2.0$  mg/dl, karaciğer fonksiyonlarının olumsuz etkilenmesi, kontrol altına alınmamış/progresif kanser vb ciddi hastalıkların varlığı ve pnömoni veya diğer kompleks enfeksiyonlardır (Clinical Practice Guidelines In Oncology, National Comprehensive Cancer Network 2004, Gulanick et al. 2003).

**Tablo 1.** Nötropeni Sayısı ve Enfeksiyon Riski Arasındaki İlişki

Nötrofil sayısı ( $mm^3$ )	Enfeksiyon riski
• 1.500 veya $\uparrow$ 	Normal enfeksiyon riski
• 1.000-1.499 	Hafif düzeyde enfeksiyon riski
• 500-999 	Orta düzeyde enfeksiyon riski
• 500 $\downarrow$ 	Yüksek düzeyde enfeksiyon riski
• 100 $\downarrow$ 	Çok yüksek düzeyde enfeksiyon riski

**Kaynak :** Treatment Guidelines for Patients with Cancer, National Comprehensive Cancer Network (2002)

Fever and Neutropenia Otto SE (1997) Oncology Nursing, 3rd Edition, Mosby-Year Book, Inc., Missouri

Nötropeni nedeni ile enfeksiyon belirti ve bulguları baskılanacağı için bu hastalarda düşük düzeyde ateş varlığı bile çok önemli enfeksiyon göstergesi olarak kabul edilmektedir ve yakın izlem ile acil müdahale gerektirir. Mevcut ateşin nötropenik ateş olarak kabul edilmesi için tek bir ölçümden oral ısının  $> 38.3^{\circ}\text{C}$  veya en az bir saatlik süre ile vucut ısısının  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  olması gerekir. Ateş gelişen hastaların %48-60'ında veya daha fazlasında enfeksiyon saptanmıştır. Nötrofil sayısı  $100/\text{mm}^3$  olan hastaların ortalaması %10-20 veya daha fazlasında sepsis geliştiği bildirilmiştir (Clinical Practice Guidelines In Oncology, National Comprehensive Cancer Network 2004, Lewis, Heitkemper, Dirksen 2004, Nagy-Agren, Alcantara 2000).

Nötropenik hastalarda sıkılıkla bakteri (özellikle antibiyotiğe dirençli bakteriler), bunu takiben fungal ve viral enfeksiyonlar gelişmektedir. Bakteri enfeksiyonları sıkılıkla *Staphylococcus aureus*, *enteroccoci*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, virus enfeksiyonları *Herpes Simplex Virus (HSV)*, *Parainfluenza*, *Influenza A* ve *B*, mantar enfeksiyonları ise *Candida Albicans* ve *Aspergillus* tarafından oluşturulmaktadır (Otto 1997, Treatment Guidelines for Patients with Cancer, National Comprehensive Cancer Network 2002).

## **KLİNİK BULGULAR**

Nötropenik hastalarda primer enfeksiyon bölgeleri ağız, farenks, özefagus, rektum, kasık, deri, akciğer, sinüsler, kulaklar, vajinal ve rektal bölge ile venöz giriş aletlerinin giriş yerleridir. Olası enfeksiyonların önlenmesi ve erken dönemde saptanması için solunum sisteminin ateş, öksürük, efor dispnesi ve solunum seslerinde azalma, boğaz ağrısı, nazal konjesyon, sinüslerde hassasiyet, kulak ağrısı, üriner sistemin ateş, dizüri, sık idrara çıkma, hematüri ve bulanık idrar, sindirim sisteminin ise ağızda yaralar, disfaji, bulantı, kusma, diyare gelişimi, ayrıca katater giriş yerinin eritem, ağrı, hassasiyet, ödem, drenaj, sertlik, cilt ve mukoz membranlarının ise eritem, cilt ısısında artış yönünden ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir (Clinical Practice Guidelines In Oncology, National Comprehensive Cancer Network 2004, Nagy-Agren, Alcantara 2000).

## **TANI**

Tanı, enfeksiyon gelişme riski yüksek olan belirli vücut bölgelerinin enfeksiyon belirti bulguları yönünden değerlendirilmesi, enfeksiyona neden olan mikroorganizmaların saptanması, hastanın enfeksiyon riski ve enfeksiyona

ilişkin komplikasyonlar yönünden değerlendirilmesine dayanır. Fiziksnel değerlendirme ve laboratuvar incelemelerinin yapılması, hastaya uygun destekleyici bakım planının geliştirilmesi, enfeksiyon riski yönünden hastanın değerlendirilmesi, tedavinin etkinliğinin izlemi ve enfeksiyona ilişkin toksisitenin erken dönemde saptanması için önem taşımaktadır.

Febril nötropenik hastaların tanılanması kapsamlı, dikkatli öykü alımı ve fiziksnel muayene ile başlar. İmmünsüppresyon nedeni ile tipik enfeksiyon belirti-bulguları belirgin olmayacağı için fiziksnel muayene dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Öyküde seyahat, hayvanlar ile temas, tüberküloz vb. önemli hastalıkların varlığı, HIV ile enfekte olma durumu, kan transfüzyonu öyküsü, son dönemde antibiyotik tedavisi, enfeksiyonlu kişilerle temas, son kemoterapi uygulama zamanı, daha önce geçirilen enfeksiyonlar sorgulanmalıdır.

Laboratuvar ve radyolojik değerlendirmede tam kan sayımı, özellikle nötrofil sayımı, BUN, kreatinin, elektrolitler, ALT (Alanin Aminotransferaz [SGPT]), AST (Aspartat Aminotransferaz [SGOT]), total serum bilurubin, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve idrar tahlili yapılmalıdır. Eğer solunum sistem enfeksiyonu bulguları var ise x-ray çekilmeli, oksijen saturasyonu değerlendirilmelidir.

Enfeksiyon etkeni olan mikroorganizmanın saptanması, çeşitli bölgeleren kültür alınması ile gerçekleştirilir. Kan kültürü, dışkı kültürü, balgam kültürü, idrar kültürü, deri kültürü, vasküler giriş bölgesi kültürü, viral kültürler gibi çok sayıda kültür çeşidi mevcuttur. Kan kültürü örnekleri, hastanın muayenesi sırasında ya da hemen sonrasında, antibiyotik tedavisine başlanmadan önce, özellikle klinik bulguların (vücut ısısı  $> 38.5^{\circ}\text{C}$ ) mevcut olduğu dönemde alınmalıdır (Clinical Practice Guidelines In Oncology, National Comprehensive Cancer Network 2004, Gulanick et al. 2003, Lewis, Heitkemper, Dirksen 2004).

İki kan örneği alınması veya en az 20-40 ml kan ile kültür yapılması önerilmektedir. Ancak bu kurum politikasına göre değişiklik gösterebilmektedir. Alnan kan miktarının önemli olduğuna ilişkin fikir birliği olmasına rağmen kan kültürü örneğinin alınma yollarına ilişkin farklı görüşler söz konusudur. Bazı uzmanlar tarafından öncelikle periferal ve venöz giriş aletinden birer kez örnek alınması önerilmektedir. Yapılan çalışmaların metaanalizleri sonucunda venöz giriş aleti olan onkoloji hastalarının kendilerinden periferal yol ile kan alınmasını istemedikleri için hem venöz giriş

aletinden ve hem de periferal venlerden kan kültür örneği alınının uygulamada çok yaygın olmadığını saptanmıştır. Bu çalışma bulgularından yola çıkarak sadece venöz giriş aletinden iki kez kan örneği alılabileceği belirtilmektedir (Clinical Practice Guidelines In Oncology, National Comprehensive Cancer Network 2004, Otto 1997).

## TEDAVİ

Kanserli hastalarda enfeksiyon hastalıklarının kontrolüne ilişkin günümüzde önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Bir çok nötropenik hastanın tedavisi enfeksiyon gelişmeden sürdürilebilmektedir. Yeni mikroorganizmaların ortaya çıkması, mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç kazanması ve hastaların enfeksiyonlara eğiliminin artması yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine zemin oluşturmaktadır.

Bu hastalarda enfeksiyonların önlenmesi ve kontrolü, profilaktik ve terapotik amaçlı antibiyotik tedavisi, koruyucu izolasyon ve hematopoietik büyümeye faktörleri uygulaması ile gerçekleşmektedir (Lewis, Heitkemper, Dirksen 2004). Tedaviye erken dönemde başlanması enfeksiyona bağlı mortalitenin önlenmesinde önemlidir. Yapılan araştırmalar ile kısa sürede antibiyotik tedavisine başlayan hastaların dörtte üçünün iyileştiği, ilk 48 saatte tedavisi başlamayan hastaların % 50'sinin ise kaybedildiği belirlenmiştir. Tedavide sıkılıkla aminoglikozitler ile birlikte antipsödomonal antibiyotikler veya sefalosporinler kullanılmaktadır. Tedaviye rağmen 72 saatten uzun süreli bir ateş var ise tekrar kültür alınması ve antibiyotik tedavisinin değiştirilmesi önerilmektedir (Brant, et al 2003, Clinical Practice Guidelines In Oncology, National Comprehensive Cancer Network 2004, Lewis, Heitkemper, Dirksen 2004).

Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF) nötrofil, (Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (GM-CSF) ise nötrofil ile monosit fonksiyonlarını ve üretimini uyaran, fatal enfeksiyonlara hassasiyetin çok olduğu dönemi kısaltan intravenöz (IV) ve subkütan (SC) olarak verilen ajanlardır. G-CSF (filgrastim [Neupogen] ve pegfilgrastim [Neulasta]) ve GM-CSF (sargramostin [Leukine, Prokine]) nötropenik hastaların tedavisinde kullanılabilecek ajanlardır (Lewis, Heitkemper, Dirksen 2004, Luckmann 1997).

## HEMŞİRELİK BAKIMI

Nötropenik hastanın bakımında en önemli nokta hastayı her türlü enfeksiyondan koruyacak önlemlerin alınmasıdır. Enfeksiyondan korunmaya yönelik önlemlerin alınması enfeksiyona bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Nötropenik hastalarda hemşirelik bakımı altı başlık altında ele alınabilir.

### Enfeksiyon Belirti-Bulguları İzlemi

- Ateş, enfeksiyon ve septik şokun tek bulgusu olabileceği için 4 saatte bir yaşam bulguları izlemi yapılmalıdır. Vücut ısısı  $> 38^{\circ}\text{C}$  olursa hekim ile iletişime geçilmeli,
- Ateşi olan hastalar için vücut ısısını düşürmeye yönelik girişimler planlanmalı (soğuk uygulama vb.),
- Tüm sistemler, deri mukoz, membran ve kataterlerin vücududa giriş yerleri enfeksiyon belirti bulguları yönünden gözlenmeli,
- Solunum sisteminin optimal fonksiyonlarının sürdürülmesi, pulmoner stazın azaltılması için hastaya derin soluk alıp verme egzersizleri öğretilmeli,
- Uzun süreli antibiyotik tedavisi sonrası gelişebilen süperenfeksiyon yönünden hasta değerlendirilmeli,
- Günlük tam kan sayımı (özellikle mutlak nötrofil sayısı), laboratuvar bulguları izlemi yapılmalı ve kültür sonuçları doğrultusunda belirlenen tedavinin etkinliği değerlendirilmelidir.

### Hijyen

- Hastaya enfeksiyonları önlemede bireysel hijyenin önemi vurgulanmalıdır (el yıkama, her ögün öncesi-sonrası ve yatmadan önce iyi bir ağız bakımı, deri hijyeni vb.), antiseptik solüsyon ile doğru el yıkama tekniği konusunda bilgi verilmeli,
- Hastanın günlük duş alması sağlanmalıdır,
- Defekasyon ve miksiyon sonrası perine (sitz banyosu) ve el hijyeni konusunda teşvik edilmeli,
- Hastanın kullandığı eşyalar sıcak su ile temizlenmelidir

## Diyet

- Lökosit sayısı  $<1000 \text{ mm}^3$  ise hasta pişmemiş meyve, sebze, çiğ et, balık tüketmemeli,
- Besinlerin iyi pişirilmeli ve hijyenik şartlarda hazırlanmalı,
- Hastaya kalori, protein ve vitamin yönünden zengin, posalı bir diyet verilmeli,
- Özellikle ateşli dönemlerde sıvı alımı teşvik edilmelidir

## Intravenöz Tedavi

- IV katater pansumanları, tüm solüsyonlar ve infüzyon setleri her 48 saatte bir, damar yolları 72 saat içinde aseptik teknigue uygun bir şekilde değiştirilmeli,
- Nötrofil sayısı  $< 500/\text{mm}^3$  iken periferal IV katater kullanımı yerine uzun dönemli ve yoğun tedavi için santral venöz giriş aletleri tercih edilmeli,
- Katater değişimi gibi işlemlerde steril aseptik teknigue dikkat edilmeli,
- Arteriyal ve venöz işlemlerden önce cilt temizliği povidon-iyodin ile yapılmalı,
- IV kataterlerin giriş yerleri, venöz giriş aleti vb bölgelerin düzenli bir şekilde bakımı ve izlemi yapılmalı,
- Antibiyotik tedavisine nötrofil sayısı  $> 500 \text{ mm}^3$  kadar devam ettirilmesi önerilmektedir,
- Antibiyotiklerin yan etkileri yönünden izlem yapılmalıdır. Aminoglikozitlerin en sık rastlanan yan etkileri olan nefrotoksisite ve ototoksisite, sefalosporinlerin ise ateş ve pruritus olup bu yan etkiler yönünden işlem yapılmalıdır..
- Profilaktik antibiyotik tedavisine özenle devam edilmelidir

## Travmaların Önlenmesi

- Deri travmalarını önlemek için hastanın elektrikli traş makinesi kullanması sağlanmalı,
- Damara girme, IM (intramusküller), SC enjeksiyon, üriner kataterizasyon gibi invaziv girişimlerden olabildiğince kaçınılmalı,

- Eğer ürinler katater takılması gerekiyorsa bu işlem aseptik tekniğe uygun olarak yapılmalı,
- İntestinal mukozanın travmatize olmasını engellemek için rektal ısı ölçümünden kaçınılmalı, suppozituar ve enema kullanılmamalı,
- Konstipasyon gelişimi önlenmeli,
- Vajinal muayene, vajinal tampon ve suppozituar kullanımı gibi her türlü vajinal girişimlerden kaçınılmalı,
- Cinsel ilişki sırasında hastaya suda çözünen kayganlaştırıcılar kullanılması ve cinsel ilişki sonrası perine hijyenine dikkat edilmesinin önemi vurgulanmalıdır,
- Ciddi nötropeni sırasında cinsel ilişki engellenmelidir

### **Hasta Çevresi**

- Mutlak nötrofil sayısı  $< 1000/\text{mm}^3$  olduğunda hasta özel odaya alınmalı,
- Hasta odasının hergün temizlenmesi sağlanmalı, odada çiçek ve canlı bitkiler bulundurulmamalı,
- Hasta odasına girerken maske takılmalı,
- Son dönemde enfeksiyon geçirmiş veya canlı aşı (polio) yapılan kişilerle temas önlenmeli,
- Ziyaretçi sayısı kısıtlanmalı,
- Hastaya bakım veren personel sayısı azaltılmalı,
- Bulaşıcı hastalığı olan personelin hastaya bakım vermesi önlenmeli (Brant et al, 2003; Clinical Practice Guidelines In Oncology, National Comprehensive Cancer Network 2004; Gulanick et al. 2003; Luckmann 1997; McCorkle, Grant, Frank-Stromborg, Baird 1996; Otto 1997; Smeltzer, Bare 2004).

### **HASTA VE AİLE EĞİTİMİ**

Hasta ve ailesinin eğitimi enfeksiyonların önlenmesinde çok önemlidir. Eğitimde şu konulara yer verilmeli;

#### **- Lökosit sayısı ile enfeksiyon riski arasındaki ilişki**

Lökosit sayısı azaldıkça enfeksiyon eğiliminin artacağı söylenebilir

**Sağlık ekibi üyeleri ile iletişime geçilmesi gereken belirtiler**

- Ateş ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), titreme,
- Öksürük, solunum sıkıntısı, boğaz/kulak ağrısı, gözlerde akıntı,
- Bulantı, kusma, oral ülserler, defekasyon ve miksiyon sırasında ağrı, diyare,
- Anormal vajinal akıntı,
- Deri bütünlüğünde bozulma, santral katater bölgesinde eritem, hassasiyet, akıntı veya ağrı

**Enfeksiyon kontrolünde ilaç tedavisinin önemi****Enfeksiyon kontrolünde koruyucu izolasyon ve önemi**

- Hijyen (el, ağız, burun, perine ve vücut hijyeninin önemi)
- Hasta için tabak, bardak gibi eşyaların ayrılması gereği ve önemi,
- Ziyaretçilerin kısıtlanması ve kalabalık ortamlarda bulunmama,
- Ateş oluşumunu engelleyecekinden asetaminofen grubu ilaçların kullanılmamasının önemi,
- Belli aralıklar ile vücut ısısı ölçümünün yapılması,
- Rektal suppozituar, enema ve vajinal tampon kullanılmasının önemi,
- Çiğ meyve sebze içermeyen, iyi pişmiş gıdalardan oluşan bir diyet,
- Lökosit sayısının düşük olduğu dönemde cinsel ilişkide bulunulmaması,
- Hasta odasında çiçek bulundurulmaması,
- Hasta bireyler temas edilmemesi,
- Hayvanlar ile temasın önlenmesi,
- Hastaya istem doğrultusunda kendi kendine G-CSF/GM-CSF uygulaması ile ilgili eğitim verilmelidir (Gulanick 2003; Miaskowski, Buchsel 1999; Otto 1997).

**KAYNAKLAR**

- Brant J, Cormier A, Hawkins R, Johnson C, Kennedy P, O'Rourke M, Riley MB, Rust D, Sakuri C (2003). Kanser Kemoterapi Rehberi ve Uygulamaya Yönelik Öneriler.Ed. M. Fishman, M Mrozek-Orlowski. Çev. G Can, Çev. Ed. Z Durna, A Aydiner, Nobel Tip Kitapevleri, sf. 51-54
- Clinical Practice Guidelines In Oncology, National Comprehensive Cancer Network (V.1.2004). Fever and Neutropenia
- Gulanick M, Myers J, Klopp A, Glidishar D, Galanes S, Puzas MK (2003). Nursing Care Plans, 5th Edition, Mosby, Inc. Philadelphia, p. 822-826
- Lewis SM, Heitkemper MM, Dirksen SR (2004). Medical Surgical Nursing, 6th Edition, Mosby, Inc., Philadelphia, p. 732-734
- Luckmann J (1997). Saunders Manual of Nursing Care, W.B. Saunders Company, Philadelphia, p. 615, 1152-1153
- McCorkle R, Grant M, Frank-Stromborg M, Baird SB (1996). Cancer Nursing, 2nd Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia
- Miaskowski C, Buchsel P (1999). Oncology Nursing Assesment and Clinical Care, 1st Edition, Mosby, Inc., Missouri, p. 1367-1369
- Nagy-Agren S, Alcantara CS (2000). Neutropenia in Cancer Patients with and without Fever. Infectious Disease Board Review Manual, Infectious Disease. Volum 6, Part 4, p.3
- Otto SE (1997).Oncology Nursing,3rd Edition,Mosby-Year Book,Inc.,Missouri,p.798-800
- Smeltzer SC, Bare BG (2004). Medical Surgical Nursing, 10th Edition, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, p. 350
- Treatment Guidelines for Patients with Cancer, National Comprehensive Cancer Network (May 2002). Fever and Neutropenia, p. 5-31