

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KANSER HASTALARINDA FEBRİL NÖTROPENİNİN ACİL SERVİS
YÖNETİMİNDE KILAVUZ UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Latif Erdem AKALIN

Acil Tıp Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

2013

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KANSER HASTALARINDA FEBRİL NÖTROPENİNİN ACİL SERVİS
YÖNETİMİNDE KILAVUZ UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Latif Erdem AKALIN

Acil Tıp Anabilim Dalı

Uzmanlık Tez

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Elif YAKA

Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Murat PEKDEMİR

2013

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanma aşamasından başlayarak, tamamlanmasına kadar geçen sürede benden ilgisini, desteğini ve özverili yardımlarını esirgemeyen, asistanlık yaşamımdan önemli dersler çıkarmamı sağlayan hocam ve tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Elif YAKA'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve deneyimleri ile her zaman yanımda olan Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Murat PEKDEMİR'e,

Deneyimleri ve yaklaşımları ile hasta bakımında yol gösteren, yorucu nöbetlerde yanımda olan, tıbbi girişimler konusunda deneyim kazanmamı sağlayan, zor günlerimde desteğini ve ilgisini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Serkan YILMAZ'a,

Kısa bir süre çalışma fırsatı bulduğum ama bu süre içerisinde bana bilgisi ile ışık tutan Yard. Doç. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN'a,

Tez çalışmam boyunca benden destek ve yardımlarını esirgemeyen, bana yıllardır katlanan eşim, yol arkadaşım Dr. Aysun AKALIN'a,

Tezim için veri toplamama yardımcı olan, yıllardır omuz omuza çalıştığım asistan hekim arkadaşlarıma,

Acil serviste gece gündüz bir arada çalıştığımız ATT, hemşire ve personel arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Latif Erdem AKALIN

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
KISALTMALAR	III
ŞEKİLLER	IV
TABLO DİZİNİ	V
AMAÇ VE KAPSAM	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ YÖNTEM	21
BULGULAR	25
TARTIŞMA	33
SONUÇ	40
ÖZET	41
ABSTRACT	42
KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BAL: Bronkoalveolar lavaj

BOS: Beyin-Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CMV: Sitomegalovirüs

CRP: C-reaktif protein

DM: Diabetes Mellitus

FN: Febril nötropeni

G-CSF: Granülosit-koloni stimülan faktör

GİS: Gastroİntestinal Sistem

GÜS: Genitoüriner Sistem

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HT: Hipertansiyon

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IV: İntravenöz

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KT: Kemoterapi

MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer

MNS: Mutlak nötrofil sayısı

PNL: Polimorf nüveli lökosit

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SVK: Santral Venöz Katater

ŒEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

ŒEKİL 1: Febril ntropenide tedavi yaklaşımı

13

ŒEKİL 2: Çalışma akış Şeması

25



TABLO DİZİNİ**SAYFA NO**

TABLO 1: Talcott'un risk sınıflaması	5
TABLO 2: Febril nütropenik hastalarda yüksek risk kriterleri	6
TABLO 3: Febril nütropenik hastalarda düşük risk kriterleri	6
TABLO 4: Febril nütropenik hastada MASCC skorlama sistemine göre risk değerlendirmesi	7
TABLO 5: Çalışma grubunun tanımlayıcı istatistikleri	26
TABLO 6: Çalışma grubunun acil servis yönetimi bulguları	28
TABLO 7: MASCC risk skorlamasına dayanarak yatış-taburculuk kararları uygunluğu	29
TABLO 8: MASCC skoru ve derin nütropeni varlığına dayanarak yatış-taburculuk kararları	29
TABLO 9: Acil servis yönetiminde IDSA Ateş ve Nütropeni Kılavuzu uyumuna etkili faktörler	31
TABLO 10: Kılavuz uyumu- bileşik kötü sonuç ilişkisi	32

1. AMAÇ VE KAPSAM

Kanser tedavisindeki gelişmeler, farmasötik kemoterapötik tedavilerin artışı, yeni adjuvan ve neo-adjuvan tedavi endikasyonlarının artışı ile yoğun kemoterapi protokollerine tabi olan hasta sayısı son iki dekatta giderek artmış, beraberinde tedaviyle ilişkili komplikasyonlarda da artışa neden olmuştur (1). Febril nötropeni (FN) de önlenmesi ve tedavisi konusundaki tüm gelişmelere rağmen myelosupresyon veya kemoterapi sonucu sık görülen bir komplikasyondur. Onkolojik acil olarak kabul edilir. Önemli mortalite ve morbidite oranlarıyla ilişkili olmakla birlikte (2), kemoterapide gecikme ve doz düşürmeye neden olarak tedavi etkililiğini azaltır (3). FN aynı zamanda kaynak kullanımı ve sağlık harcamalarında da önemli bir etkendir (4). Yatarak tedavi kaynakları artışının, kemoterapi protokollerinin ve ilişkili yan etkilerin artış hızıyla paralel olmaması ayaktan kemoterapi modalitelerini yaygınlaştırmıştır (5). Tüm bu gelişmelerin sonucu olarak da kanser hastalarının hastalık ve tedavi ilişkili yakınmalarında acil servis, ilk başvuru yeri olmuştur. Febril nötropeni de önemli acil servis başvuru nedenlerinden biridir (6). Hızlı değerlendirme ve erken geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi gerektiren bu onkolojik acil durumun acil servis yönetimi, giderek önem kazanmaktadır. Acil servis aynı zamanda erken dönemde hastaların ihtiyaçları olan sıvı tedavisini alabildikleri ve komplikasyonlar açısından önemli olan yatış-taburculuk kararlarının alındığı yer olarak önemini korumaktadır (7).

Anlamlı mortalite ve morbidite potansiyeli nedeniyle FN tedavisinde kanıta dayalı tıp uygulamalarını artırmak, klinik kararlarda doktora yardımcı olmak amacıyla klinik yönetim kılavuzları geliştirilmiştir (5,8,9). Bunların içinde en çok uluslararası kabul gören "IDSA Ateş ve Nötropeni Kılavuzu" 2010 yılında güncellenmiştir. Uzun zamandır FN bakımını yönlendiren kılavuzlar var olduğu halde, klinisyenlerin bunlara uyumu ile ilgili kısıtlı bilgi mevcuttur (10). Klinik pratikte onkoloji klinikleri tarafından anlamlı değişkenlikler bildirilmiştir (10,11,12). Wright ve ark., 25231 serviste yatan febril nötropeni hastasıyla yaptıkları çalışmalarında, febril nötropeni yönetiminde anlamlı değişkenlikler bildirmişlerdir. Özellikle düşük risk grubunda kılavuz uyumlu tedavi almanın azalmış hastane içi mortalite ilişkisini saptamışlardır (10). Febril nötropenik hastaların ilk başvuru yeri

olan acil servis tedavisi uygulamaları ile ilgili literatür kısıtlı bilgi içermektedir (13,14). Hastaların acil tedavisinde kanıta dayalı kılavuzlara uygun bir şekilde tedavi edilmesi klinik sonuçlarla birlikte kaynak kullanımı ve maliyet üzerine de etkili olacaktır.

Bu çalışma, febril nütropenin acil servis yönetiminde "IDSA Ateş ve Nütropeni Kılavuzu"na uyumlu acil servis bakım oranını değerlendirmeyi amaçlamaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Febril Nötropenin Tanımı:

Infectious Diseases Society of America Kılavuzu 2010 Güncellemesinde (8), ateş; oral veya timpanik (9) vücut sıcaklığı ölçümünün tek seferde $38,3^{\circ}\text{C}$ ve üstü olması veya bir saat süreyle $38,0^{\circ}\text{C}$ veya üzerinde olmasıdır. Nötropeni; bir kez mutlak nötrofil sayısının (MNS) $500/\text{mm}^3$ altında olması veya takip eden 48 saat boyunca MNS $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlanır (8) Derin nötropeni (nötrofil düzeyi $< 100/\text{mm}^3$), nötrofilin hızlı düşüşü, nötropeni süresinin > 10 gün olması enfeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak arttıran faktörlerdir (15).

Buna rağmen başvuru sırasında genel durumu bozuk, titreme ile yükselen ateşi veya çok yüksek lökosit sayısı olan hastalar antibiyotik tedavisi başlanması açısından nötropenik kabul edilebilir. Bu yaklaşım özellikle sınır değerlere sahip hastalarda önemlidir. (15) Enfeksiyonu düşündürecek yeni belirtiler veya semptomlar sergileyen nötropenik hastalara ampirik antibiyotik tedavisi başlaması önerilmektedir (8).

2.2. Enfeksiyon Kategorileri

Febril nötropenik hastaların % 48-60 gibi büyük kısmında daha kanıtlanmış veya saklı enfeksiyonlar saptanmaktadır (16). Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesinde başlangıç ve izlem sırasında ataklar başlıca üç grupta değerlendirilmektedir (15). İlgili tanımlar aşağıda sıralanmıştır:

- **Nedeni bilinmeyen ateş:** Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar enfeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanmıştır.
- **Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon:** Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği enfeksiyon (örneğin; pnömoni, perianal enfeksiyon gibi).
- **Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon:** Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyonlar.

2.3. Febril n6tropenide risk değerlendirmesi

Febril n6tropenik t6m hastalar, gelişebilecek enfeksiy6z komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildir (15). Bu hastaların prognozunun 6ng6r6lmeye çalışılması son yıllarda 6zerinde durulan 6nemli konulardan birisidir. Hastanede izlem gereksinimi ve seçilecek antibiyotiklerin t6r6 ve verilif yolu açısından bu hastalar d6ř6k riskli ve y6ksek riskli olarak sınıflandırılmaya çalışılmaktadır.

Y6ksek risk terimi, ağır bir enfeksiyon gelişmesi riski sergileyen hastaları kapsar. Bu tip hastalar bir haftanın 6zerinde s6rmesi beklenen uzun, derin n6tropeni (MNS <100/mm³) sergilemektedirler veya klinik açıdan stabil değildirler. Mental durum değişikliği, hipotansiyon, kontrol edilemeyen kanser, kronik obstr6ktif akciğer hastalığı, k6t6 fonksiyonel durum ve ileri yaş gibi 6nemli komorbiditelere sahiptirler ayrıca altta yatan kansere (6rn: akut l6semi) ve uygulanan kemoterapilerin yoğunluğuna g6re de tanımlanabilirler (8).

Enfeksiyon riski yalnızca n6tropeni derinliği ve s6resine bağlı değildir. İleri yaş, beslenme durumu, komorbiditeler gibi hastaya ait fakt6rler; malignite tipi, evresi, remisyon durumu, tedavi yanıtı gibi altta yatan kansere bağlı fakt6rler de enfeksiyon riskini arttıracaktır. Ek olarak; kemoterapi rejimi, dozu, oral ve GİS mukoziti tedaviye bağlı fakt6rler enfeksiyon gelişimine etkilidir. Antrasiklinler, sisplatin, ifosfamid, siklofosfamid, etoposid, sitarabin gibi sitotoksik rejimler, doza bağlı olarak, n6tropeniye eğilimi arttıracaktır (9). Birçok anti-neoplastik ajan, fagositik fonksiyonları bozarak ve direkt sitotoksik etki ile h6cresel ve humoral imm6niteyi baskılayacaktır. Ayrıca, fiziksel savunma bariyerlerini bozacaktır.

D6ř6k riskli hastalar ise klinik olarak stabil, bir haftanın altında s6rmesi beklenen n6tropeni varlığı ve komorbiditelerin eşlik etmediği durumlar olarak tanımlanmaktadır (8).

Talcott ve ark. febril n6tropeni hastalarını tıbbi komplikasyon riskine g6re sınıflamıştır (Tablo 1). D6rd6nc6 grup tıbbi komplikasyonlar açısından d6ř6k riskli kabul edilmiştir (17). Diğer g6ncel d6ř6k ve y6ksek risk kriterleri Tablo 2 ve 3 de g6sterildi.

Tablo 1: Talcott'un risk sınıflaması

<ul style="list-style-type: none">• GRUP 1 : Yatan hastalarda FN gelişmesi
<ul style="list-style-type: none">• GRUP 2: Ciddi akut komorbiditesi olan ayakta hastalar
<ul style="list-style-type: none">• GRUP 3: Malignitesi kontrol altında olmayan ayakta hastalar
<ul style="list-style-type: none">• GRUP 4: Malignitesi kontrol altında olan ve ciddi komorbiditesi olmayan hastalar.

* 17 no'lu kaynaktan alınmıştır.

Tablo 2: Febril nütropenik hastalarda yüksek risk kriterleri

- Yedi günden fazla sürmesi beklenen derin nütropeni ($MNS \leq 100/mm^3$)
- Aşağıdaki komorbid tıbbi sorunların herhangi birinin varlığı (ancak bunlarla sınırlı değildir).
 - Hemodinamik istikrarsızlık
 - Yutmayı etkileyen ve ağır diyareye neden olan oral veya gastrointestinal mukozit
 - Karın ağrısı, bulantı ve kusma veya diyare gibi gastrointestinal semptomlar
 - Yeni başlayan nörolojik veya mental durum değişimleri
 - Özellikle kateter tüneli enfeksiyonu olmak üzere intravasküler kateter enfeksiyonu
 - Yeni pulmoner infiltrat veya hipoksemi veya altta yatan kronik akciğer hastalığı
- Karaciğer yetmezliği (aminotransferaz düzeylerinin normal değerlerin beş katından fazla olması şeklinde tanımlanan) veya böbrek yetmezliğine (kreatinin klirensinin <30 mL/dk olması şeklinde tanımlanan) ilişkin kanıt bulunması.

* 8 no'lu kaynaktan alınmıştır.

Tablo 3: Febril nütropenik hastalarda düşük risk kriterleri

- Yedi günden az sürmesi beklenen nütropeni
- Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının stabil ve yeterli olması
- Tıbbi komorbiditenin olmaması

* 8 no'lu kaynaktan alınmıştır.

Bu klinik tanımlamalara ilaveten Klustersky ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çok merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre düşük riskli hastaları belirlemek amacıyla Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) skorlama sistemi geliştirilmiştir (18) (Tablo 4). Yüksek skorlar ciddi komplikasyonların daha az ciddi olacağını düşündürmektedir. Skorun 21'in üzerinde

olması düşük risk olarak kabul görmüştür. MASCC skoru, nötropeni olması koşulu ile nötropeni süresi ve derinliğinden bağımsızdır. MASCC skorunun pozitif prediktif değeri %91, özgüllüğü %68 ve duyarlılığı %71 olarak belirlenmiştir (8,18). Düşük riskli hastaları başarı ile tespit edememesi, bu skorun zayıf yönüdür.

Tablo 4. Febril nötropenik hastada MASCC skorlama sistemine göre risk değerlendirmesi

ÖZELLİKLER	SKOR
<ul style="list-style-type: none">• Febril Nötropeniye bağlı semptom yaygınlığı	
<ul style="list-style-type: none">○ Asemptomatik veya hafif semptomlar	5
<ul style="list-style-type: none">○ Orta derecede semptomlar	3
<ul style="list-style-type: none">○ Ağır semptomlar	0
<ul style="list-style-type: none">• Hipotansiyon olmaması (sistolik > 90 mmHg)	5
<ul style="list-style-type: none">• Kronik obstruktif akciğer hastalığı yokluğu	4
<ul style="list-style-type: none">• Solid tümör/lenfomada daha önceki fungal enfeksiyon olmaması	4
<ul style="list-style-type: none">• Paraenteral sıvı tedavisi gerektirecek dehidratasyon olmaması	3
<ul style="list-style-type: none">• Ateşin hastane dışında başlaması	3
<ul style="list-style-type: none">• < 60 yaş	2

En yüksek teorik skor 26 dır. Skoru 21'in altındaki hastalar yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (18).

2.4. Febril n6tropenik hastaların değerlendirilmesi

2.4.1. 6yk6 ve Fizik Muayene

N6tropenik hastalarda g6zlenen ateşin, aksi ispat edilinceye kadar enfeksiy6z kaynaklı olduğu d6ş6n6lmelidir. Febril n6tropeni 6ntanısı d6ş6n6len hastalarda zaman kaybetmeden ayrıntılı anamnez alınmalı ve enfeksiyon odakları açısından taranmalıdır. Tanıda en 6nemli g6l6k polimorf n6veli l6kosit (PNL) sayısındaki yetersizlik nedeni ile enflamatuvar yanıtın yeterince oluşamamasıdır. Bu durum enfeksiyona y6nelik bulgu ve belirtilerin ortaya çıkmasına engel olur. Enflamasyon belirtileri n6tropenik hastalarda silik seyredebilir veya hiç bulunmayabilir (8). Bu nedenle deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında şişlik, eritem, sıcaklık artışı veya p6st6l oluşumu g6zlenmeyebileceği unutulmamalıdır (8).

Ayrıntılı bir 6yk6; b6lgeye 6zg6 yeni semptomların açığa çıkarılmasını, antimikrobiyal profilaksiye dair bilgileri, enfeksiyon temaslarını, geçmişte belgelenmiş enfeksiyonları veya patojen kolonizasyonunu ve kan 6r6n6 uygulanması gibi enfeksiy6z olmayan ateş nedenlerinin eşzamanlı varlığını içermelidir. Diyabet, kronik obstr6ktif akciğer hastalığı ve/veya yakın zamanda uygulanmış cerrahi prosed6rler gibi altta yatan komorbid durumlar belirtilmelidir (8).

Febril n6tropenik hastaların fizik muayenesi, 6zellikle en yaygın şekilde infekte olan b6lgelerde hafif semptomların ve belirtilerin saptanmasına y6nelik titiz bir araştırmayı gerektirmektedir. Deri; 6zellikle kateter giriş, çıkış b6lgeleri, kemik iliği aspirasyon b6lgeleri gibi eski işlem ve kateter yerleri, cilt ve mukozalarda eritem, sel6lit, 6lser, fronk6l, herpetik lezyonlar, paronişi, periodontiumu içerecek şekilde orafarenks, mukozit, dental apse, paranasal sin6sler, akciğerler, perineal apse/sel6lit açısından ayrıntılı bakılmalıdır (8).

2.4.2. Temel Laboratuvar Testleri

Febril n6tropenik hastanın ilk değerlendirilmesinde l6kosit sayısı, l6kosit form6l6 ve trombosit sayımını içeren tam kan sayımı yapılmalıdır. Destekleyici bakımın planlanması ve olası ilaç toksisite bulgusu açısından takibin gerçekleştirilmesi için kan 6re nitrojeni, kreatinin, elektrolitler; komplike seyir veya hepatosel6ler hasardan ya da kolestatik hastalıklardan ř6pheleniliyorsa serum transaminaz d6zeyleri değerlendirilmelidir (8).

2.4.3. Serum Enflamasyon Belirteeleri

alışmalar kanserli n6tropenik hastalarda C-reaktif protein, interl6kin- 6 ve interl6kin -8 ve prokalsitonin gibi inflamasyon belirteelerinin kullanımına ilişkin tutarlı olmayan bulgular ortaya koymuştur (19,20,21). Veriler antimikrobiyal kullanıma ilişkin kararlara y6n vermede, bu testlerin rutin kullanımını 6nermek için yeterli değildir (8).

2.4.4. Mikrobiyolojik incelemeler

Etkenin izloasyonu için mikrobiyolojik 6rnekleme gereklidir. Hastanın genel durumu, altta yatan hastalıkları, trombositopeni ve benzeri kanama bozuklukları tanısasal 6rneklemeleeri zorlaştıracaktır.

2.4.5. Kan k6lt6r6

Tedavide gecikme olmaması ve antibiyotik tedavisi 6ncesinde k6lt6rlerin alınabilmesi için ateşi y6kselmiş n6tropenik hastanın anamnezi alınıp ve fizik muayenesi yapılırken kan k6lt6rleri alınmaya başlanmalıdır (15). Cilt flora bakterisi olarak kabul edilen koag6laz-negatif streptokoklar, difteroidler, alfa-hemolitik streptokoklar azımsanmayacak oranda etken olabileceği için, deri antisepsisi bu hasta grubunda çok 6nemlidir (15).

Kan k6lt6r6n6n toplam hacmi, dolaşımdaki enfeksiyonu saptamada çok 6nemli bir belirleyicidir (22). Bu nedenle, en az iki set kan k6lt6r6 alınmalıdır. Bir ven veya katater girişinden alınan yaklaşık 20 ml kan, bir aerobik ve bir anaerobik

kan kültürü şişesine bölünerek bir 'set' elde edilir (8). Retrospektif olarak yapılan iki çalışmada, ağır hastalarda iki kan kültürü setinin dolaşımdaki patojenlerin %80 – 90 oranında saptadığı ve %96 oranında bir saptama için üç ve daha fazla set gerektiği gösterilmiştir (23, 24).

Kanserli nötroopenik hastalarda, ateşin ilk değerlendirmesi sırasında periferik venden elde edilen kan kültürünün yanı sıra, eğer varsa, bütün santral venöz kateterlerin lümenlerinden kan kültürü setleri elde edilmesi önerilmektedir (8). Ampirik antibiyotikler ile tedaviye başlandıktan sonra ateşin ısrar etmesi durumunda, takip eden her iki günde bir, iki set kan kültürü (ven veya kateter) elde edilebilir (8).

Diğer kültürler klinik bulgu ve semptomlara göre yönlendirilmelidir. Rutin olarak yapılmamalıdır(8).

2.4.6. Solunum yolu örnekleri

Balgam üreten öksürüğü olan hastalarda rutin bakteri örnekleri gönderilmelidir. (8). Balgam örneği alınması sırasında ağız florasından bulaş olasılığı etkenin tanımlanmasında güçlük yaratır (15). Görüntülemesinde enflitrat sergileyen, etiyolojisi belirsiz hastalar için bronkoalveolar lavaj (BAL) ile alt solunum yolu örneklerinin alınması önerilir. Özellikle salgın dönemlerinde BAL ve nasal lavaj örnekleri adenovirüs, influenza A ve B, Respiratuar Sinsisyal Virüs (RSV) ve parainfluenza virüslerinin saptanması için yapılmalıdır (8).

2.4.7. Diğer örneklemeler

Dışkı: Diyaresi olan dışkı örneği *Clostridium difficile* toksin testi ile değerlendirilmelidir (8,15). Bakteriler için (*Salmonella spp. Shigella spp. vb.*) kültür yapılması, bunlar için sonuç negatifse virüsler [*rotavirus, sitomegalovirus (CMV)*] veya protozoa (*Cryptosporidium spp.*) açısından mikrobiyolojik incelemelerin yapılması uygun olur (15).

İdrar: İdrar kültürü, idrar yolu enfeksiyonu belirtileri veya semptomları varsa, bir üriner kateter takılmışsa veya idrar bulguları anormalse endikedir (8)

Beyin omurilik sıvısı (BOS): Santral sinir sistemi enfeksiyonu şüphesi olması halinde endikedir (8,15). Rutin kültür için alınacak BOS miktarı en az 2 mL olmalıdır. BOS'ta antijen taranabilir veya moleküler tanı yöntemleri kullanılabilir (15).

Deri: Enfekte olduğundan şüphelenilen deri lezyonlarının aspirasyonu veya biyopsisi, sitolojik test, gram boyama ve kültür için yapılmalıdır (8).

2.4.8. Radyolojik İncelemeler

Nötropenik hastalarda pnömoni kliniği çok silik ve atipik olabilir. Solunum yolu ile ilgili belirti ve bulguları olan hastalara akciğer grafisi çekilmelidir. (8,15) Radyolojik bulgular ve klinik seyrin enfeksiyon etkeninin tahmini konusunda çalışmalar yapılmıştır (25).

Nötropeni sırasında pnömoni hızla solunum baskılanmasına ilerleyebilir ve dolayısıyla, yatan hasta düzeninde tedavi edilmelidir (8).

2.5. Febril Nötropenili Hastada Tedavi Yaklaşımı ve Destek Tedavileri

2.5.1. Ampirik Başlangıç Tedavisi

Nötropenik hastalarda enfeksiyonun tek belirtisi çoğunlukla ateş olabilir. Başlangıçta ateşin enfeksiyon kaynaklı mı yoksa enfeksiyon dışı nedenli mi olduğunu ayırt etmek mümkün olmayabilir. Nötropenik hastalarda enfeksiyon hızla ilerleyerek mortalite ve morbidite ile sonuçlanabileceğinden kültür sonuçları çıkıncaya kadar ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavi başlanması gerekir. Ampirik antibiyotik tedavisi enfeksiyon kategorilerine göre, enfeksiyon etkeni olabilecek mikroorganizmalar ve bunların antimikrobiyal duyarlılıkları göz önünde bulundurularak belirlenmelidir. Temel amaç hızla, ciddi veya yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilecek en olası ve en virülan patojenleri kapsayan bir spektrumun belirlenmesidir (8,15,16).

Birinci basamak ampirik antibiyotik tedavisinin hedefi, daha doğru antibiyotik seçimlerine yön vermek üzere kan kültürü sonuçları elde edilene kadar, patojen bakterilere bağlı ciddi morbiditenin ve mortalitenin önlenmesidir (8).

Ampirik antibiyotik tedavi konusunda yıllar içerisinde önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Önceleri geniş spektrumlu antipsödomonal etkili beta laktam tedavisi ile aminoglikozit kombinasyonu önerilirken, yapılan çalışmalarda klinik sonuçlar açısından iki tedavi protokolü arasında fark olmaması ve kombinasyon tedavilerinde yan etki potansiyelinin daha fazla olması nedeni ile monoterapi eğilimi giderek yaygınlaşmıştır. Monoterapi ve kombinasyon antibiyotik tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmaların incelendiği bir metaanalizde 2002 yılına kadar yapılmış olan 7807 hasta ve 8803 FN atağının incelendiği 47 çalışmada monoterapi ve kombinasyon tedavisi alan gruplar arasında mortalitede fark bulunmamıştır. Tedavi başarısı monoterapi açısından daha yüksek bulunmuştur. Ancak gruplar arasında heterojenite gözlemlenmiştir. Kombinasyon kolunda yan etki ve yan etki nedeni ile ilacı kesme oranı daha yüksek bulunmuştur (26).

Doğan M. ve ark.'nın 2008 yılında yaptığı bir çalışmada 644 febril nötropenik atak retrospektif olarak değerlendirmiş. Aminoglikozid ve beta-laktam kombinasyonu ile beta-laktam monoterapisi alan hastalar iki gruba ayrılarak randomize edilmiştir. Sonuç olarak her iki tedavi grubunda enfeksiyon varlığı, ateş yanıtı, takipte modifikasyon ihtiyacı, tedavi başarısı ve mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (27).

Febril nötropeni hastalarının birinci basamak tedavisi için, hiçbir ampirik monoterapinin diğerinden açıkça üstün olduğu ortaya koyulmamıştır (28). Kan kültürü sonuçları alındığında ve organizma duyarlılıkları saptandığında daha özgül antibiyotiklerin seçilmesi sağlanabilir (8).

Febril nötropenili bir hastanın hastaneye başvurusunda ampirik tedavi planı yapılırken ilk yapılması gereken işlem, hastanın risk grubunun belirlenmesidir. Uygun koşullarda seçilmiş hastalarda başlangıçtaki ampirik tedaviye oral antibiyotiklerle başlanıp, hastanın ayaktan izlenmesi mümkündür. Ancak, oral tedavi için aday olmakla birlikte, hastane dışında izlendiğinde doktora başvurması sosyal acıdan zor olan hastalar, hastaneye yatırılarak oral antibiyotiklerle tedavi edilebilir (15). Şekil 1'de IDSA 2010 kılavuzunda ampirik tedavi yaklaşımı gösterilmiştir.

Ateş $\geq (38,3^\circ)$ ve Nötropeni $\leq (0,5 \times 10^9$ hücre/L)

DÜŞÜK RİSK

Beklenen nötropeni süresi ≤ 7 gün ve klinik açıdan stabil ve komorbidite yok.

YÜKSEK RİSK

Beklenen nötropeni süresi >7 gün veya klinik instabil ve komorbidite var.

AYAKTAN TEDAVİ

- Oral antibiyotik
- Bakıcı ve ulaşım kolaylığı
- Hasta ve doktor kararı

YATARAK İV TEDAVİ

- Dökümante enfeksiyon için İV antibiyotik.
- GIS intolerans
- Hasta ve doktor kararı

YATARAK İV TEDAVİ

- Monoterapi:
- Piperasilin-tazobaktam
 - Karbapenem
 - Seftazidim
 - Sefepim

Oral siprofloksasin
+
Amoksisilin/klavünat

Yanıt var ve kriterler ayaktan hasta için uygunsa

Hastayı 4-24 saat klinikte gözlemle (toleransı ve kliniği izle) sonrasında ayaktan takip.

Klinik, kültür sonucu ve radyografiye göre tedaviyi ayarla

- Selülit ve pnömoni için vankomisin veya linezolit ekleyin
- Pnömoni ve gram-negatif bakteriyemi için aminoglikozit ekle veya karbapeneme geç.
- Abdominal semptom ve *C. difficile* enfeksiyonunu için metronidazol ver

Şekil 1: Febril nütropenide tedavi yaklaşımı (8).

Düşük risk taşıyan, dikkatle seçilmiş febril nütropenik hastalarda oral yoldan kullanılan ampirik antibakteriyel tedavinin, paranteral tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (29,30) Düşük riskli hastalar ilk olarak oral veya İV ampirik antibiyotik dozlarını bir klinik veya hastane ortamında alması gerekmektedir. Sonrasında klinik kriterleri karşılamaları halinde ayaktan hasta olarak oral veya İV tedaviye geçilebilir (8).

Yüksek riskli hastalar *P. aeruginosa* ve diğer ciddi gram-negatif patojenleri kapsayan geniş spektrumlu IV antibiyotikler ile yatarak tedaviyi gerektirmektedir. Sefepim, bir karbapenem (imipenem-cilastatin veya meropenem) veya piperasilin-tazobaktam gibi bir anti-psödomonal β -laktam ajan ile monoterapilerin her biri çok ilaçlı kombinasyonlar kadar etkilidir ve birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (8).

2.5.2. Tedavi değişimleri

Ampirik antibiyotik tedavisi başlanan tüm nütropenik hastalar yanıt, yan etkiler, ikincil enfeksiyonların ortaya çıkışı ve ilaca dirençli organizmaların gelişimi açısından yakından takip edilmelidir. Bu günlük fizik muayeneyi, sistemlerin yeni semptomlar için incelenmesini, şüpheli bölgelerden kültür örneklerinin alınmasını ve/ veya yönlendirilmiş görüntüleme çalışmalarını içermektedir (8).

Ampirik tedaviye yanıt vermekte olan nedeni bilinmeyen ateşi olan hastalarda, nötrofil sayısının $>500 \text{ mm}^3$ 'e artmasına kadar başlangıçtaki antibiyotik tedavisine devam edilebilir. Eğer bu hastalara İV tedavi başlanmışsa ancak, düşük risk kriterlerini karşılıyorsa oral tedaviye geçilebilir (8,15). Ateş dışında semptomu olmayan ve hemodinamik açıdan stabil olan hastalarda ateşin devam etmesi, antibiyotik ilaveleri ve değişimleri için tek başına bir neden değildir (8).

Eğer enfeksiyon kaynağı saptandı ise etkene spesifik antibakteriyel tedavi ile değiştirilmeli ve klinik tablosu düzeliş, kültürde üreme olmayana kadar en az 10-14 gün devam edilmelidir (31,32) Tedavi başladıktan sonra ateş düşerse, genel durumu ve enfeksiyon tablosu düzelişse antibiyotik en az 5-7 gün devam etmelidir. Ancak antibiyotik devam süresi esas olarak nütropenik sürecin sonlanma zamanına bağlı değişebilir (15).

Ampirik antibiyotik tedavisine rağmen ateşin üç günden uzun sürmesi ve hastanın hemodinamik açıdan stabil olmaması durumunda anaeroplardan yanı sıra ilaca dirençli gram-negatif ve gram-pozitif organizmalar için geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi başlanmalıdır. Bu vankomisin ile birlikte aminoglikozid, siprofloksasin veya aztreonamın eklenmesi yanı sıra, başlangıçtaki sefalosporinden imipenem veya meropenem gibi anti pseudomonal karbapeneme değişiklik ile sağlanabilir (8).

Febril nötropeni için uygulanan ampirik rejime gram-pozitif organizmalara karşı aktif antibiyotiklerin eklenmesi için endikasyonlar şunlardır:

- Hemodinamik istikrarsızlık veya diğer ağır sepsis kanıtları
- Radyografik olarak belgelenmiş pnömoni
- Son tanımlanan ve duyarlılık testinin elde edilmesinden önce gram pozitif bakteriler için pozitif kan kültürü
- Klinik açıdan şüpheli kateter ile ilgili ciddi enfeksiyon (örn.kateter giriş/çıkış bölgesi çevresinde selülit ve kateter ile yapılan infüzyonla gözlenen üşüme veya rigörler
- Herhangi bir bölgede deri veya yumuşak doku enfeksiyonu
- Metisiline dirençli *S. aureus*, vankomisine dirençli enterokoklar veya penisiline dirençli *S. pneumoniae* ile kolonizasyonu
- Eğer florokinolon profilaksisi verilmişse ve seftazidim ampirik tedavi olarak kullanıyorsa, ağır mukozit varlığı (8).

Tedaviden 72 saat sonra ateşin devam ettiği durumlarda aşağıdaki nedenler düşünülmelidir:

- Olası nonbakteriyel etkenler (fungal, viral gibi)
- Kullanılan antibiyotiğe dirençli yeni bir bakteriyel enfeksiyon
- İkinci bir bakteriyel enfeksiyonun ortaya çıkışı
- Antibiyotiklerin yetersiz doku ve serum seviyeleri
- Direnç gelişimi
- Avasküler alanda enfeksiyon
- Kateter enfeksiyonu
- İlaç ateşi

-Transfüzyon ürünlerine bağlı ateş

2.5.3. Antifungal tedavi

Yoğun sitotoksik kemoterapi almış yüksek riskli hastalar invaziv mantar enfeksiyonu riski taşımaktadır. Mayalar ve küfler tipik olarak, nötropeni seyrinde ilk ateş olayına neden olmaktan çok, uzamış nötropensi olan hastalarda ısrarcı ve tekrar eden ateşle kendini gösteren enfeksiyonlara neden olmaktadır (33). Eğer antifungal profilaksi uygulanmamışsa, kandidemi başlangıçta en büyük endişedir. Flukanazol profilaksisi alan hastalar için, *C. krusei* ve *C. glabrata*'ya bağlı enfeksiyonlar gibi, flukanazole dirençli kandida enfeksiyonları veya invazif küf enfeksiyonları görülebilmektedir. Amfoterisin B dezoksikolat uzun yıllardır tercih edilen standart ampirik ajan olmuştur, ancak bir çok çalışma lipozomal amfoterisin B lipid kompleksi, itrakanazol, vorikanazol ve kaspofungin gibi başka antifungal ajanların da kullanılabilirliğini tanımlamışlardır. Bu ajanların hiçbirinin bir etkinlik avantajı sağladığı kanıtlanmamış olmasına karşın bunlar genel olarak amfoterisin B dezoksikolattan daha az toksik bulunmuştur (8).

2.5.4. Antivirallerin kullanımı

Febril nötropeni hastalarında antivirallerin ampirik kullanılması önerilmemektedir. *Herpes simplex* veya *varicella zoster* virüsü enfeksiyonu için tedavi yalnızca, aktif viral hastalığa dair klinik ve radyolojik bulgu saptandığında verilmelidir. Son zamanlarda çıkan valasiklovir ve famsiklovir hem oral emilimi iyi hem de intervali uzun olduğu için uygun bir seçenek oluşturmaktadır (8,15).

2.5.5. Febril nötropenide hematopoetik büyüme faktörlerinin rolü

Profilaktik granülosit-koloni stimülan faktör (G-CSF) kullanımı ile enfeksiyon ve tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma olduğu gösterilmiştir. Yapılan metaanalizlerde G-CSF'nin profilaktik kullanımı nötropeni insidansını, nötropeni süresini ve ciddiyetini azalttığı gösterilmektedir (34,35). İDSA 2010 klavuzu G-CSF profilaksisi ateş ve nötropeni riskinin $\geq 20\%$ olması beklenen hastalarda

önerilmektedir. Yaşlı hastalar için veya geçmişte ateş ve nötropeni, kötü beslenme ve performans durumu, hiçbir antibiyotik tedavisi uygulanmamış olması, komorbid tıbbi durumlar veya başka modifiye edici hastalık özellikleri gibi ilave risk faktörlerinin varlığı nötropeni sırasında önemli bir ateş ve/veya ağır enfeksiyon riskini düşündürdüğünde özellikle değerlendirilmelidir. G-CSF'ler oluşmuş ateşin ve nötropenin tedavisi için antibiyotiklere destek olarak önerilmemektedir. Eğer verilecekse kemoterapi tamamlandıktan hemen sonra başlatılmalıdır (8).

2.6. Nötropenik Hastalarda Kateter İle İlgili İnfeksiyonların Tanısı Ve Yönetimi

Santral venöz kateter (SVK) nötropenik hastalarda kan dolaşım enfeksiyonlarının önemli bir kaynağıdır (36). Kateterden ve periferik venden alınan eşzamanlı kan kültürlerinden, SVK kan kültürünün en az 120 dakika daha erken pozitif hale gelmesi kateter kaynaklı enfeksiyonu düşündürmektedir. En sık koagülaz negatif stafilokoklar, *S.aureus* ve Candida türleri dahil olmak üzere deri ve mukozada kolonize olan bakterilerden kaynaklanmaktadır. Daha az olarak Bacillus türleri, Corynebacterium JK, enterokoklar (VRE de dahil), hızlı çoğalan mikobakteriler, fermantasyon yapmayan gram negatif basiller yer almaktadır (37). *S. aureus*, *P.aeruginosa*, mantarlar veya mikobakterilerden kaynaklanan kateter kaynaklı kan dolaşım enfeksiyonlarında en az 14 günlük antimikrobiyal tedaviye ek olarak kateterin çıkarılması önerilmektedir. Kateterin çıkarılması ayrıca, tünel enfeksiyonu, port-cep bölgesi enfeksiyonu, septik tromboz, endokardit, hemodinamik istikrarsızlık gösteren sepsis veya uygun antibiyotikler ile 72 saatten fazla uygulanan tedaviye rağmen ısrarcı olan kan dolaşım enfeksiyonu içinde önerilmektedir. Uzamış tedavi (dört-altı) hafta uygun antimikrobiyalleri almış olan bir hastada derin doku enfeksiyonu, endokardit, septik tromboz veya kateterin çıkarılmasından 72 saat sonra meydana gelen ısrarcı bakteriyemi veya fungemide önerilmektedir (8).

2.7. Febril Nötropenik Hastaların Tedavisinde çevresel önlemler

El Hijyeni

El hijyeni; Hastane kaynaklı enfeksiyonların önlenmesinde en etkili yoldur (38). Hasta odalarına girmeden önce ve çıktıktan sonra (hastalarla temas öncesinde ve sonrasında) tüm sağlık çalışanları ellerini yıkamalıdır.

İzalyasyon ve bariyer önlemleri

Nötropenik hastaların rutin bakımı sırasında hiçbir özgün koruyucu önlük, eldiven, maske gibi kıyafet gerekmemektedir. Kök hücre nakli olan hastalar dışında tekli odalara yerleştirilmesine gerek yoktur (8).

Yemek

Nötropenisi olan hastalara nötropenik diyet verilebilir. Bu çoğunlukla iyi pişmiş gıdalardan oluşmaktadır. Hazır et ürünlerinden kaçınılmalıdır (8).

Odanın havalandırılması

Nötropenisi olan çoğu hasta için özgün bir oda havalandırılması gerekmemektedir. KHN alıcıları >12 hava değişimi/saat'lik hava değişimine ve HEPA filtrasyonuna sahip odalara yerleştirilmelidirler (39).

Deri ve ağız bakımı

Hastalar yatış boyunca, deri bütünlüğünün korunması amacı ile duş almalı ve banyo yapmalıdırlar. Deri bakımı ayrıca enfeksiyon giriş noktaları olan perine ve damar giriş bölgelerinin günlük incelenmesinide içermelidir. Hastalar iyi perineal hijyen sağlamalıdırlar. Her dışkılama sonrasında perine bölgesi cilde zarar vermeyecek bir şekilde yıkanmalı ve yumuşak tuvalet kağıdı ya da kağıt peçete ile kurulmalıdır. Her idrar çıkışını takiben perine bölgesi mutlaka yumuşak tuvalet kağıdı ya da kağıt peçete ile kurulmalıdır. Kadınlar kontaminasyonu engellemek için tuvaleti kullandıktan sonra perineyi önden arkaya doğru silmelidirler (8). Nötropenisi olan hastalar için, rektal termometreler, lavmanlar, fitiller ve rektal incelemeler kontrendikedir (39).

Hasta ve bakıcılara nütropeni sırasında iyi ağız hijyenini nasıl koruyacakları öğretilmelidir. Mukoziti olan hastalara, ağızdan steril su, normal salin veya sodyum bikarbonat çözeltileri ile günde dört-altı kez çalkalanması önerilmektedir. Dişler yumuşak diş fırçaları ile günde en az iki kez fırçalanmalıdır. Diş macunu kullanımı isteğe bağlıdır. Eğer travmasız olarak yapılabilecekse günlük diş ipi temizliği yapılabilir (8).

Bitkiler ve hayvanlar

Nütropenik hastaların odalarında bitkilere ve kurutulmuş veya taze çiçeklere izin verilmemelidir. Aspergillus ve fusarium türleri dahil olmak üzere çeşitli küfler saksıdaki dekorasyon bitkilerin toprağından, kurutulmuş çiçeklerin yüzeylerinden ve taze çiçeklerden izole edilmiştir (39). Evcil hayvanların nütropenisi olan hastaların bulunduğu servislere girmesine izin verilmemelidir.

Sağlık çalışanları ve ziyaretçiler

Solunum, damlacık veya direkt temas yoluyla bulaşabilecek herhangi bir enfeksiyon hastalığı (varisella zoster, infeksiyöz gastroenterit, dudakta veya parmaklarda herpetik lezyonlar, üst solunum yolu enfeksiyonu gibi) olan sağlık personelinin veya ziyaretçilerin nütropenik hastalara bakım vermesi ve ziyarete etmeleri gecici bir süre için (uygun bariyer önlemleri sağlanana kadar) engellenmelidir. Human Immunodeficiency Virus (HIV) ve hepatit C ile infekte olan ya da hepatit B taşıyıcısı olan sağlık personelinin nütropenik hastalara bakım vermesinde sakınca yoktur. Bulaşıcı hastalığı olan veya olma ihtimali bulunan kişilerin nütropenik hastaları ziyaret etmesine kesinlikle izin verilmemelidir (8).

2.8. Performans Ölçütleri

Nötrofiller başta olmak üzere efektör hücrelerin yokluğu ve azlığında, inflamasyon belirtileri ve semptomları tam olarak görülmeceğinden ve invaziv bakteri enfeksiyonlarının hızlı ilerlemesinden dolayı antibiyotikler hayat kurtarıcı öneme sahiptir. Ancak, enfeksiyonun olası bölgesini ve nedenini belirleyecek klinik ve laboratuvar çalışmalarının antibiyotiklere başlamadan önce olması kritik öneme sahiptir.

Ateş ve nötroopenisi olan tüm hastalar FN komplikasyonları açısından risk düzeyi değerlendirilmeli; anamnez ve fizik muayene tamamlanmalı, kültürler ve radyolojik testler yapılmalı ve hemen (başvurudan iki saat içerisinde) geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisine başlanmış olmalıdır (8).

Antimikrobiyal değişiklikleri veya birinci basamak antibiyotik rejimine başka tedavi eklemek stabil olan hastada klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik kanıtlara dayandırılmalıdır. Tek başına ateş ısrarı yeterli değildir. Tedaviye rağmen ateşi düşmeyen hastalarda 4 – 7 günden sonra ampirik antifungal tedaviye başlanması istisnadır.

Nötroopeni süresinin kısa olması (7 günden az) beklenen, düşük riskli hastalara antibiyotik profilaksisi gerektirmemektedir (8).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif, gözlemsel çalışma Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisinde 1.11.12 ile 31.10.13 tarihleri arasında yapıldı. Hastane etik kurulu onayı alındı (proje No: KAEEK 2012/132). Çalışmada sadece tıbbi kayıtlar kullanılacağı için hastalardan yazılı onam alınmadı.

Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi 697 yataklı, üçüncü basamak bir eğitim hastanesidir. Hastanede 24 yataklı medikal onkoloji, 6 yataklı radyasyon onkolojisi ve 36 yataklı hematoloji servisleri bulunmaktadır. Çoğunluğu medikal onkoloji hastası olan, yaklaşık yıllık 2 300 hasta, ortak üniteye kemoterapi görmektedir. Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi şehirdeki onkoloji hastalarının en sık başvurduğu hastane olmasının yanı sıra, çevre illerden de onkoloji hastaları hastanemizde tedavi görmektedir. Acil Servisi yıllık yaklaşık 40 000 erişkin medikal ve travma ile çocuk travma hastasına bakım veren 3. basamak bir acil servistir. Başvuran hastaların %14–15'i hastaneye yatırılmaktadır. Onaltısı monitörlü 31 hasta sedyesinde aynı anda bakım verebilmektedir. Ancak bulaşıcı hastalık olasılığına karşı izolasyon odası ya da yatağı bulunmamaktadır. Hasta bakımları acil tıp araştırma görevlileri tarafından, acil tıp uzmanları gözetiminde yapılmaktadır.

Bir yıl boyunca acil servisimize doğrudan başvuran ve sevk ile gelen, acil serviste FN tanısı alan erişkin kanser hastaları çalışma için uygun kabul edildi. FN tanısı için IDSA 2010 Ateş ve Nötropeni Kılavuzu'nun tanımı kullanıldı. Solid veya hematolojik malignite patolojik tanısı olan veya metastazları nedeniyle primer tanısı araştırılan 18 yaş üstü hastalar ardışık olarak çalışmaya dahil edildi.

Malignite tanısı olmayan geçici nötropeniler (geçici kemik iliği supresyonu gibi), acil serviste değerlendirilmeyerek doğrudan servise yatanlar, yataklı servisteyken FN gelişen hastalar ve kayıtlarında eksiklik olan hastalar analizden dışlandı. Ayrıca mutlak nötrofil sayısının düşeceği düşünülüp veri toplandığı halde hücreleri düşmeyen hastalar analizden dışlandı. Aynı hastanın birden fazla FN periyodu varsa ilk kayıtları analize dahil edildi. Çalışmacı EA'nın baktığı hastalar da analize dahil edilmedi.

3.1. Protokol

Veri toplama öncesi çalışmacı E.A. tarafından oluşturulan form ve çalışma acil servis çalışanlarına epidemiyolojik veri toplama olarak tanıtıldı. Acil doktorlarınca FN tanısı alan hastalar için doldurulması istenen form; yaş, cinsiyet, komorbidite, yaşadığı yer, primer malignitenin tipi, son kemoterapi zamanı, acil servise geliş saati, yakınmaları, bulgular, kateter varlığı, düşünülen enfeksiyon odağı, yapılan tetkikler, uygulanan tedaviler ve saatleri, konsültasyonlar, acil servis sonuçlanma şekli ve saatini içeriyordu. FN risk faktörleri ve MASCC skorları toplamı formda yer almadı ve çalışmacı tarafından analiz sırasında ayrıca hesaplandı. Böylece acil servis çalışanlarının çalışmanın amacına körlüğü sağlandı. Konsültan hekimler de çalışmaya kör bırakıldı.

Acil servise başvuran hastalar triyaj alanında değerlendirilip, triaj kategorisi belirlendikten sonra, uygun olan sedyeye alındı. Hastaların vital bulguları acil servis hemşireleri tarafından alındı, veri formlarına acil doktorları tarafından kaydedildi. Hastaların ateş ölçümünde timpanik termometre (Covidien GENIUS 2 Tympanic Thermometer - Thermometer with Base - Model 303000, Each, USA) kullanıldı. Hastaların lökosit ve nötrofil sayıları acil laboratuvarındaki kan sayım cihazı (Cell Dyn 3700, Abbot, Türkiye) kullanılarak yapıldı.

Acil servis doktoru tarafından febril nütropeni tanısı düşünülen hastalar değerlendirmeye alındı. Mutlak nötrofil sayısı $< 500/\text{mm}^3$ olan hastalar nütropenik kabul edildi. Ayrıca nötrofil sayısı $>500/\text{mm}^3$ olup 48 saat içinde 500'ün altına düşmesi beklenen hastalar değerlendirmeye alındı. Ateş, timpanik vücut sıcaklığı ölçümünün tek seferde 38,3 C ve üstü olması veya bir saat süreyle 38,0 C veya üzerinde olması olarak kabul edildi.

Antibiyotik uygulama zamanları veri formları ile hemşire kayıtları karşılaştırılarak kaydedildi. Acil servis kalış süreleri ve antibiyotik uygulanma zamanları dakika üzerinden hesaplandı. FN zamanı ve yatış süresi gün olarak ifade edildi. Doktor kıdemi, hastanın başvuru tarihindeki doldurulmuş acil tıp asistanlığı süresi ve çalışma düzenine göre 1,2 ve 3. yıl şeklinde değerlendirilerek kaydedildi.

Hastaların acil servis bakımı sonrası kültür sonuçları, antibiyotik değişimi, yatış süresi, mekanik ventilasyon ihtiyacı, yatış süresi ve hastane içi ölüm verilerine hastane bilgi sisteminden ulaşıldı.

Klinik sonuç parametresi olarak "bileşik kötü sonuç" kullanıldı. Mekanik ventilasyon ihtiyacı, antibiyotik değiştirme ihtiyacı, taburcu olan hastalarda hastaneye dönüş ve hastane içi ölüm toplu olarak bileşik kötü sonucu oluşturdu. Hastane içi ölüm aynı FN epizodunda hastanede ölüm olarak tanımlanırken taburcu olan hastalardaki hastaneye dönüş 7 gün içinde acil servis veya polikliniklere enfeksiyon ve ateşle ilgili başvurular olarak tanımlandı.

Çalışmadaki birincil sonuç bağımlı değişkeni, acil servisteki bakımın "IDSA 2010 Ateş ve Nötropeni Yönetimi Kılavuzu'na uyumu" idi. İkincil sonuç olarak da kılavuz uyumuna etkili olabilecek faktörler değerlendirildi.

Çalışma grubunun verileri, uygun kültürlerin alınması, uygun zamanda uygun antibiyoterapinin başlanması, risk faktörlerine göre uygun yatış - taburculuk kararları açısından değerlendirildi. Santral kateteri bulunan hastaların yüksek riskli hasta grubunda değerlendirilmesi planlandı. Her hastaya yaklaşımın risk grubuna göre farklı olduğu kabulü ile nötropenik ateşle başvuran hastaların kılavuz uyumu tüm hastalar için geçerli olan öneriler değerlendirilerek yapıldı. Kan kültürü örnekleri alındıktan sonra acil servis başvurusu sonrası ilk 2 saat içinde risk grubuna uygun antibiyoterapi başlanan, MASCC skoruyla birlikte mutlak nötrofil sayısı gözönünde bulundurularak yatış- taburculuk kararları verilen hastaların "kılavuza uyumlu bakım" aldıkları kabul edildi.

Çalışma için acil servis hasta yönetiminde herhangi bir değişiklik yapılmadı. Veri toplama esnasında hastaların tıbbi ihtiyaçları göz önüne alınarak bakımları aksatılmadı. Sorumlu araştırmacı tarafından düzenli aralıklar ile veri toplama ve çalışma protokolünün uygunluğunu değerlendirdi.

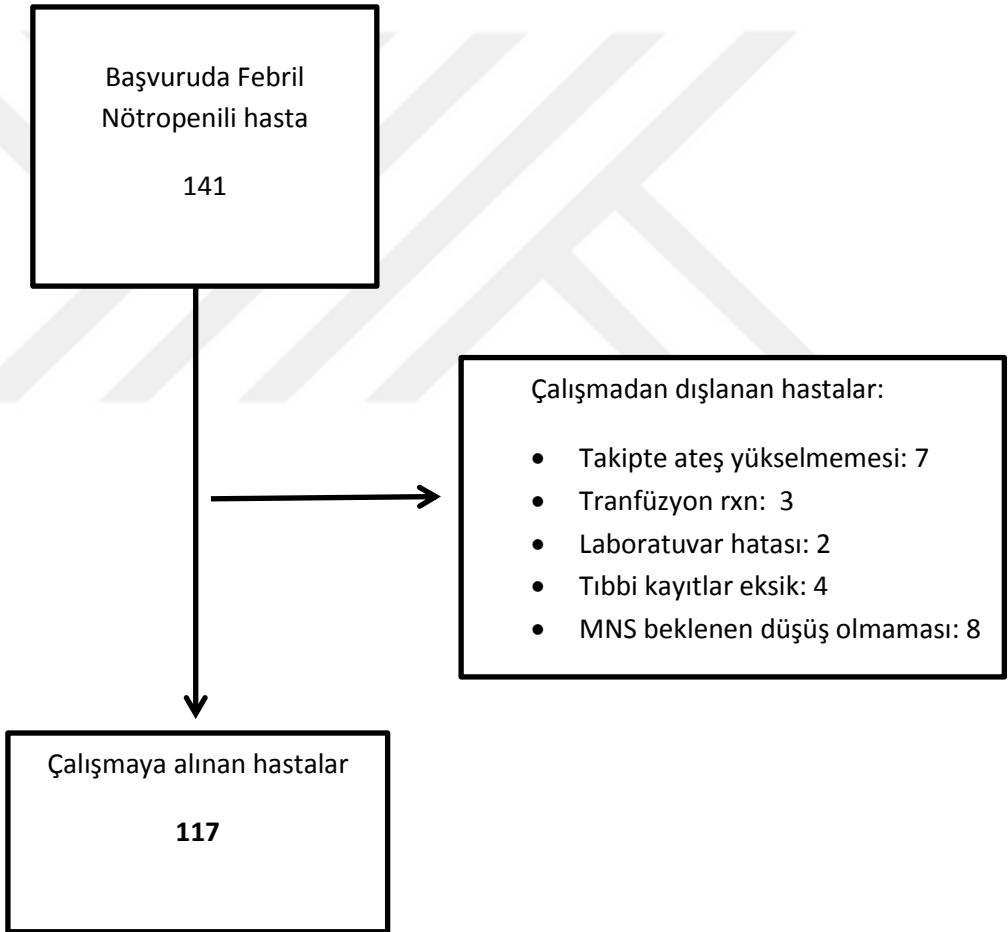
3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri SPSS 13.0 for Windows (SPSS inc. Chicago. USA) yazılımı kullanılarak analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu hem görsel (histogram) hem de analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov Testi) değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler, nitel değişkenler için yüzde ve oran, nicel değişkenler için normal dağılım durumuna göre ortalama ve standart sapma (\pm SD) veya ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) kullanılarak verildi. Acil servis bakım basamaklarının IDSA Ateş ve Nötropeni Kılavuzuna uyumları yüzde ile ifade edildi. Çalışmanın primer sonucu olarak "kılavuz uyumu" kullanıldığından olası bağımsız değişkenler kılavuza uyumlu ve uyumsuz bakım alan gruplar arasında karşılaştırıldı. Karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanılırken, sürekli değişkenler için normal dağılım durumuna göre bağımsız gruplar t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Univariate analizde $p < 0,25$ saptanan parametrelerle lojistik regresyon modeli oluşturulup "enter" yöntemiyle hesaplamalar yapıldı. Analizler %95 güven aralığında (GA) yapıldı ve $p < 0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma süresince acil serviste febril nötropeni (FN) tanısı düşünülen 141 hasta başvurdu. Toplamda 24 hastanın dışlandığı çalışmada 117 hasta Febril Nötropeni (FN) tanısı almış olarak analize dâhil edildi (Şekil 2). Analiz edilen 46 kadın hastanın yaş ortalaması 57 ± 12 , 71 erkek hastanın yaş ortalamaları 57 ± 15 bulundu. Çalışma grubunun tanımlayıcı istatistikleri Tablo 5’te özetlenmiştir.

Şekil 2: Çalışma akış şeması



Tablo 5: Çalışma grubunun tanımlayıcı istatistikleri

DEĞİŞKEN	N(%)
YAŞ--ortanca (IQR)	60 (19)
CİNSİYET	
Kadın	46 (39,3)
Erkek	71 (60,7)
YAŞADIĞI YER	
Şehir içi	91 (77,8)
Şehir dışı	26 (22,2)
BAŞVURU ZAMANI	
Mesai saati	42 (35,9)
Mesai dışı	75 (64,1)
KOMORBİDİTE	
Yok	74 (63,2)
Var	43 (36,8)
KANSER TİPİ	
<i>Solid</i>	76 (65)
Akciğer	24 (20,5)
Gastrointestinal	14 (12)
Meme	12 (10,3)
Kadın GÜS	10 (8,5)
Erkek GÜS	7 (6)
<i>Hematolojik</i>	38 (32,5)
Lenfoma	18 (15,4)
Akut lösemi	8 (6,8)
Kronik lösemi	5 (4,2)
Diğer hematolojik	7 (6)
<i>Patolojik tanısı olmayan</i>	3 (2,5)
KT ZAMANI BAŞVURU İLİŞKİSİ	
KT almıyor	11 (9,4)
Son KT sonra geçen gün-Ortanca (IQR)	9 (6) min:0 maks: 46

Çalışma grubundaki hastaların primer kanserleri sırasıyla akciğer, gastrointestinal sistem ve meme kaynaklı idi. Hastaların 74'ünün (%63,2) eşlik eden hastalığı yoktu. En sık gözlenen komorbid hastalıklar hipertansiyon (%23,8), DM (%12,8) ve KOAH (%6,4) idi.

Ateş, hastaların sadece 46 (%39,3)'sında acil servise başvuru şikayeti idi. Hastaların acil serviste kalış süresi ortancası 265 dakika (IQR:264) bulundu. Hastaların başka komorbiditelerinin olmasının ($p=0.878$), hematolojik ya da solid malignite olmasının ($p=0.096$) acil kalış süresine etkisi yoktu. Acil servis bakımı sonucunda hastaların 40 (%34,2)'i taburcu olurken, 3'ü yoğun bakım ünitesine olmak üzere 77 (%65,8)'si hastaneye yatırıldı. Yatışı yapılan hastaların yatış süresi ortancası 5 (IQR= 3-7.25) gün olarak hesaplandı. Hastaların 20'sinin (%17) febril nütropeni epizodu, hastane içi ölümle sonuçlandı.

Çalışma grubunun acil servis yönetimi verileri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Çalışma grubunun acil servis yönetimi bulguları

DEĞİŞKEN	UYUMLU	UYUMSUZ	P
<i>Başvuru yakınması</i>			
Ateş	8 (6,8)	38 (32,5)	0.620
Ateş dışı semptomlar	15 (12,8)	56 (47,9)	
<i>Acilde kalış süresi (dk.)- Ortanca (IQR)</i>	195	272,5	0.012
<i>Acilde kültür alınması</i>			
Kan	23 (19,7)	35 (29,9)	<0.001
İdrar	18 (15,4)	42 (35,9)	0.358
Dışkı	4 (3,4)	6 (5,1)	0.091
<i>Acil serviste antibiyotik tedavisi <120 dk.</i>	35 (29,9)	28 (23,9)	<0.001
<i>Konsültasyon</i>			
İstenmedi	1(0,9)	5 (4,2)	0.442
İstendi	22 (18,8)	89 (76,1)	
<i>Acil servis sonuçlanma</i>			
Yatış			
Yoğun bakım ünitesi		3 (2,6)	0.147
Onkoloji	17 (14,5)	45 (38,4)	
Hematoloji		6 (5,1)	
Enfeksiyon	1(0,9)	1(0,9)	
Diğer	1(0,9)	3 (2,6)	

Çalışma hastalarından acil serviste ilk doz antibiyotik uygulanan 63 hastanın antibiyotik uygulanma sürelerinin ortancası 110 (IQR:100) dakika idi. Kılavuza uyumlu ve uyumsuz bakım alanlar ($p=0.000$) ile yüksek ve düşük riskli hastalar arasında ($p=0.038$) antibiyotik uygulanma zamanlarında fark saptandı. Çalışma grubumuzdaki hastalara acil serviste en sık uygulanan antibiyotikler sırasıyla piperasilin/tazobaktam ($n=48$ %76,2), siprofloksasin ve amoksisilin/klavulanat ($n=8$ %12,7) ve karbapenem ($n=4$ %6,3) idi. Hastaların 44'ü (%70) risk grubuna uygun antibiyotik aldı. Antibiyotik yapılan hastalara bakıldığında antibiyotik gecikmesinin bileşik kötü sonuç ($p=0.26$) ve yatış süresine ($p=0.484$) etkisi olmadığı bulundu.

IDSA kılavuzuna tam uyum açısından bakıldığında, hastaların 58 (%49,6) 'inden kan kültürü alındığı görüldü. Kan kültürü örnekleri alınıp acilde antibiyotik

başlanan hasta sayısı 34 (%66,1) idi. Bunların içinden antibiyotik uygulanması hedeflenen 120 dk. içinde olan 28 hasta mevcuttu. Sonuç olarak çalışma grubunun acil serviste IDSA Ateş ve Nötropeni Kılavuzu'na uygun bakım alma oranının **%19,7** (n=23) olduğu bulundu. Hastaların yatış-taburculuk kararlarının, yalnızca MASCC skoru ve MASCC skoruyla birlikte hücre sayısı dikkate alınarak değerlendirilen kılavuz uyumu oranları- rakamları Tablo 7 ve Tablo 8’ da gösterilmiştir.

Tablo 7: MASCC risk skorlamasına dayanarak yatış-taburculuk kararları uygunluğu

Sonuç	MASCC Skoruna göre risk		Toplam
	Düşük	Yüksek	
Taburcu	23	17	40
Yatış	32	45	77

Tablo 8: MASCC skoru ve derin nötropeni varlığına dayanarak yatış-taburculuk kararları

Acil sonucu	MASCC Skoru+ derin nötropeniye göre risk		Toplam
	Düşük	Yüksek	
Taburcu	17	23	40
Yatış	19	58	77
Toplam	36	81	

Acil serviste kılavuza tam uyularak yönetilen hastaların diğerlerinden ateşleri belirgin olarak yüksek ($p=0.036$), toplam lökosit ($p=0.007$) ve mutlak nötrofil sayıları anlamlı olarak düşüktü ($p=0.011$). Kılavuza uyulan ve uyulmayan gruplar arasında biyokimyasal parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 9). FN hastaların acil bakımında kılavuza uymayı etkileme potansiyeli olan sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmaları Tablo 9’ da gösterilmiştir.

Bu çalışmada hastaların yaşlı olmalarının ($p=0.741$), kanser tipinin (solid-hematolojik) ($p=0.409$), şehir içinden ya da dışından başvuruyor olmalarının ($p=0.082$) kılavuz uyumuyla ilişkili olmadığı bulundu. Ayrıca hastaların mesai saatinde başvurmasının ($p=0.398$), acil doktoru kıdeminin ($p=0.202$) ve fizik muayenede ateş odağının saptanmasının ($p=0.99$) da kılavuza uyumlu acil servis bakımıyla ilişkili olmadığı saptandı.

Tek değişkenli analizdeki Tip-1 hata düzeyi %25 in altında olan değişkenler kullanılarak oluşturulan lojistik regresyon analizinde kılavuz uyumunu öngörmede etkili herhangi bir bağımsız risk faktörü saptanmadı.

Çalışma ayrıca acil servis FN bakımındaki kılavuz uyumunun hastalardaki bileşik kötü sonuçla ilişkisinin olmadığını da gösterdi ($p=0.648$) (Tablo 10).

Tablo 9: Acil servis yönetiminde IDSA Ateş ve Nötropeni Kılavuzu uyumuna etkili faktörler

Değişken	UYUMLU N=23 Ortalama/Ortanca (%95 GA)	UYUMSUZ N=94 Ortalama/Ortanca (%95 GA)	P
Yaş	54 (47,8-60,5)	60.5 (58-64)	0.215
SKB (/mm Hg)	123.7 (113-134)	129.5 (123-135)	0.277
NABIZ (/dakika)	116 (107,6-124,5)	112 (109-116)	0.445
SOLUNUM SAYISI (/dakika)	26.5 (24,8-28,2)	26 (24-26)	0.961
ATEŞ (°C)	38.5 (38,4-38,8)	38.4 (38,4-38,5)	0.036
MASCC	18.4 (16,4-20,3)	19.3 (18,5-20,1)	0.088
Total Lökosit (/mm ³)	535 (283-1001)	1145 (966-1300)	0.007
MNS (/mm ³) (mutlak nötrofil sayısı)	56 (16-132)	166.5 (117-264)	0.011
Hemoglobin (gr/dL)	10.1 (9,5-10,6)	9.4 (9-9,9)	0.029
CRP (mg/dL)	18 (12-23,9)	15.9 (13,8-18)	0.378
BUN (mg/dL)	15 (9,4-26,3)	16 (15-20,4)	0.212
Kreatinin (mg/dL)	0.81 (0,7-1,3)	0.81 (0,8-0,9)	0.655
AST (U/L)	20 (13,4-24)	22 (18-25)	0.289
ALT (U/L)	16 (10,4-28)	20.5 (17-26)	0.236
Acilde kalış süresi (/dakika)	195 (153,5-235)	272.5 (255-344)	0.012
Antibiyotik uygulanma süresi (/dakika)	80.7 (64,5-97)	172.5 (N=40) (135-200)	0.000
Yatış süresi (/gün)	5 (N=19) (4-7)	5.5 (N=58) (4-6)	0.953

Tablo 10: Kılavuz uyumu - bileşik kötü sonuç ilişkisi

	BİLEŞİK KÖTÜ SONUÇ	
	Yok	Var
UYUMLU N (%)	12 (10,3)	11 (9,4) Hastane içi ölüm: 4 (3,4) Mekanik ventilasyon ihtiyacı: 2 (1,7) Antibiyotik değişimi: 3 (2,6) Hastaneye dönüş: 2 (1,7)
UYUMSUZ N (%)	54 (46,2)	40 (34,2) Hastane içi ölüm: 16 (13,7) Mekanik ventilasyon ihtiyacı: 4 (3,4) Antibiyotik değişimi: 9 (7,7) Hastaneye dönüş: 11 (9,4)

Analiz edilen popülasyonda yüksek risk ile tek başına ölüm ilişkili ($p=0.006$), bileşik kötü sonuç ilişkisiz ($p=0.058$) bulundu.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ilimizdeki en büyük onkoloji merkezine sahip hastanemizin acil servisindeki febril nötropeni yönetiminin klinik kılavuzlara uyumu değerlendirildi. Çalışma grubunun acil serviste IDSA Ateş ve Nötropeni Kılavuzu 2010 güncellemesine uygun bakım alma oranının düşük olduğu bulundu (%19,7). Ancak kılavuza uyum klinik kötü sonuçlar ile ilişkili değildi ($p=0.648$).

Çalışma hastalarında en sık görülen primer kanserin literatürle uyumlu şekilde (40) akciğer kanseri olması örneklemimizin evreni iyi temsil ettiğini göstermektedir. Bir yıl içinde çalışmaya alınabilen hasta sayısının göreceli az olması hematoloji ve onkoloji polikliniklerinin mesai saatlerinde kolay ulaşılabilir olmasının sonucu olarak düşünülmelidir. Çalışma grubunun çoğunluğunun (%64,1) acil başvurusunun mesai saati dışında olması da bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Çalışma grubunun acil serviste kalış süreleri de febril nötropenik hastalarda literatürde bildirilen sürelerle uyumlu bulundu (7,41). Bu sürelerin febril nötropeni hastalarında kabul edilebilir olup olmadığını değerlendirmek için başvurudan itibaren bekleme salonu, doktor değerlendirmesi, tetkiklerin elde edilmesi, konsültasyon gibi süreçleri ayrı ayrı değerlendiren (13) acil servis çalışmalarına ihtiyaç vardır. Yatarak tedavi gören FN hastalarının yatış süresinin uzun olmaması da göreceli olarak sınırlı kaynaklardan daha fazla hastanın etkin olarak yararlanmasını sağlayacak; kılavuz uyumlu bakım oranını etkileyecektir. Kısa hastane yatışı ayrıca hastane kökenli enfeksiyon riskini azaltarak klinik sonuçlara katkıda bulunacaktır. Bu çalışmada yatan hastaların servis yatış süresi daha önce bildirilen sürelerle benzer ya da kısadır (7,14,42,43).

IDSA Nötropeni ve Ateş Kılavuzu 2010 güncellemesi tüm hastalardan en az iki set kan kültürü alınmasını önermektedir. Bu çalışmada en az bir set kan kültürü örneği alınmasını kılavuz uyumlu bakım olarak tanımlamamıza rağmen hastalardan kan kültürü örneği alınma oranının düşük olduğunu (%49,6) saptadık. Literatürde acil serviste kan kültürü alınma oranlarının %93-100 (7,13) düzeylerinde bildirildiği değerlendirilirse, bu çalışmadaki kılavuz uyumlu bakım konusunda kan kültürünün önemli bir sorun olduğu sonucuna varılabilir. Acil serviste kan kültürü örneklerinin alınmasının hasta sonuçlarına etkisi tanımlanmamıştır. Bu çalışmada da kültür

sonuçları ve zamanlamasının tedavi yöntemine ve antibiyotik değişimi endikasyonuna etkisi araştırılmadı.

Febril nötropenik hastaya yaklaşımda en önemli kriter olan "erken geniş spektrumlu antibiyotik uygulanması" konusunda bu çalışmanın bulguları olumsuzdur. İlk doz antibiyotik için net bir zaman aralığı IDSA kılavuzunda tanımlanmamaktadır. Antibiyotik başlama zamanlamasının klinik sonuçlarla ilişkisi sınırlı kanıtla desteklenmekle birlikte (43), ilk doz antibiyotik tedavisinin olabildiğince erken yapılması konusunda kuvvetli bir vurgu mevcuttur (8,9). National Chemotherapy Advisory Group (NCAG) 2009 yılında İngiltere'de hasta güvenliği açısından hastanelerdeki düzenlemelerin kapı-antibiyotik zamanının bir saatin altında tutulabilmesi hedefiyle düzenlenmesi gerektiğini bildirmiştir (44).

Febril nötropeni tedavisindeki önemine rağmen ilk doz ampirik antibiyotik uygulama zamanlarına baktığımızda, literatürde çoğu bizim sonucumuzdan uzun olmak üzere geniş zaman aralıkları fark edilmektedir (145-300 dk) (7,14). Her ne kadar bu çalışmadaki 2 saat içinde antibiyotik uygulanma oranı literatürle karşılaştırıldığında göreceli yüksek görünse de (%30 vs %6) (14), toplamda acil serviste antibiyotik uygulanan hasta oranı göz önünde bulundurulduğunda bu çalışmanın sonuçları olumsuz olarak değerlendirilmelidir. Kılavuzun belirlediği net bir süre olmamasına rağmen medikal ve onkolojik bir acil olarak tanımlanıp, erken geniş spektrumlu antibiyotik endikasyonunun açık ve acil olduğu böyle bir hasta grubunda uygun tedavi oranının düşük olması kabul edilmemelidir.

İlk doz antibiyotik zamanının uzun oluşunun kanıtlanmış nedenleri yoktur. Yaşlı ve komorbiditesi olan hastaların ilk doz antibiyotiği daha geç alabildiği bildirilmiştir (45,41). Bu çalışmada yaşlı olmanın ya da komorbidite sayısının antibiyotik zamanına etkisi olmadığı bulundu. Lim ve ark. acil servis sürecindeki tüm zamanları değerlendirmiş ve doktor bakımının öncesindeki triyaj ve bekleme salonu süreçlerinin ortancasını 65 dakika olarak bulmuşlardır. Çalışmalarında FN yönetiminde elektronik klinik kılavuz kullanımını öneren yazarlar, acil serviste ilk doz antibiyotik uygulanma zamanlarını 4,9 saatten 3,9 saate çekebilmişler; ilk doz antibiyotik zamanını kısaltmak için doktor değerlendirmesi öncesi süreçlerde zaman kaybedilmesini önlemeyi önermişlerdir (13). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde özellikle kalabalık acil servislerde triyaj ve bekleme salonu sürecinin ilk doz

antibiyotik zamanını uzatan somut bir faktör olarak görülmesini ve gerekli düzenlemelerin yapılmasını önerebiliriz. Biz çalışmamızda triyaj-doktor zamanını teknik zorluklarından dolayı hesaplamadık. Ancak acil servisimizin kalabalık bir acil olmaması bekleme salonuna yönlendirmeyi önleyerek, hastaları söz konusu gecikmelerden korumaktadır (46). Ayrıca elbette ki laboratuvar örneklerinin ve sonuçlarının elde edilme zamanları (41), konsültasyon reaksiyon zamanları, acil servis personeli ve hasta kaynaklı birçok olası gecikme nedeni de göz önünde bulundurulmalıdır. Sammut ve ark. aynı çalışmada onkoloji servisindeki ve acil servisteki antibiyotik zamanlarını karşılaştırıp (66 dk. vs. 154 dk.) acil servisteki uzun zamanı acildeki doktorların vital bulgu anormalliği olmayan hastaları acil olarak değerlendirmemesine bağlamışlardır (1). Biz bu çalışmada ilk doz antibiyotik tedavisinin uygulanma oranlarının acil serviste kalış sürelerine kıyasla düşük oluşunu daha çok doktorların ve acil servis personelinin farkındalık ve tecrübesindeki eksikliğe bağladık. Acil servisten taburcu olan 40 FN hastasının yalnız sekizinin ilk doz antibiyotiğini acil serviste alması da bu konunun üzerinde hassasiyetle durulması gereğinin bir göstergesi olabilir. Acil serviste FN hastalarıyla ilgili yazılı protokollerin geliştirilmesi doktorlarda farkındalık yaratmakla birlikte yardımcı sağlık personelinin laboratuvar çalışmalarını hızlandırmasını, hemşirelik hizmetlerinde ilaçların eczaneden çekilmesi ve uygulanmasında zamanlama duyarlılığını geliştirebilir.

Bu çalışmada ilk doz antibiyoterapisini acil serviste alabilen hastaların risk grubuna uygun ajan seçilme oranı %70 ile daha önce bildirilmiş oranlardan (Natsch ve ark'nın %82; Courtney ve ark'nın %91 ve Sammut ve ark'nın %100) düşük bulundu (45,7,1). Wright ve ark. 25 231 febril nötropenili kanser hastasında kılavuza dayalı tedaviden sapmalar ve bunun klinik sonuçlar üzerine etkisini yatan hastalarda araştırdıkları retrospektif çalışmalarında uygun antibiyotik seçimini %79 olarak bildirmişlerdir. Yazarlar doktorların daha fazla FN hastası bakmasını kılavuza uygun antibiyotik seçiminde anlamlı bir etken olduğunu saptamışlardır (10). Bu bulgu da bizim acil serviste antibiyotik uygulanma düşüklüğü nedeni olarak doktorun tanıdıklık ve farkındalığı temelli önermemizi desteklemektedir.

Çalışma grubundaki hastaların neredeyse tamamı (%94,9) için konsültasyon istenmiştir. Bu oran FN komplikasyonları için yüksek riskli hasta oranından

yüksektir. Bu durumun geçerli olabilecek birçok nedeni vardır. Üçüncü basamak sağlık kuruluşunda bakım gerektiren komorbidite, düşük performans gibi medikal nedenlerin yanında, hastaların tanıdan itibaren hastalıklarını ve yaşantılarını bilip takip eden hekimlerin kararlarına güvenme, şehir dışından başvuruyor olmaları gibi sosyal hasta kaynaklı nedenler ilk akla gelen olasılıklardır. Bunun yanında kurum ve doktor kaynaklı neden olarak yatış kararının konsültasyonla verilmesi, acil hekiminin tek başına karar almaması da en geçerli ve konsültasyon oranına en etkili faktördür.

FN tablosu acil serviste göreceli olarak nadir görülmekle birlikte yönetiminde hızlı ve etkin karar vermeyi gerektirmektedir. Acil servis yoğunluğunun içinde, genellikle hastalık süreci ile ilgili kısıtlı bilgi ile hastaların risk değerlendirmesini yapıp doğru karar vermek acil hekimi için zorlayıcı bir durumdur. Başlangıç tetkik ve tedavi kararlarından bağımsız olarak hastaların risk değerlendirmesi ile yatış-taburculuk kararı bile konsültasyon endikasyonu olarak görülebilir. Yatış - taburculuk kararının ilgili branş hekimine bırakılması; servisteki yatak sayısı, tedavi hizmetleri ve sağlık personeli çalışma şeklinin planlanarak kaynakların uygun kullanımını sağlama yoluyla bedel etkin ve kaliteli kanser bakımını arttıracaktır.

Çalışma grubunun yatış ve taburculuk oranları kılavuza uyumlu bakım tanımında anlamlı bir yer tutmaktadır. MASCC skoru ve derin nötropeniye göre sınıflandırıldığında yüksek riskli olan ve yatırılarak tedavi edilmesi beklenen 81 hastanın 23'ünün (% 28,4) taburcu edildiğini bulduk.

FN hastaları tipik olarak hastaneye yatırılıp parenteral antibiyotik verilerek tedavi edilir. Ancak kanser sıklığı ve kemoterapi modalitelerindeki artışla birlikte febril nötropeni hastalarının ayaktan tedavisi de güvenle önerilir olmuştur (47,48). IDSA 2010 Ateş ve Nötropeni Kılavuzu da düşük riskli uygun hastalar için ayaktan oral tedavinin uygunluğunu bildirmektedir. Teuffel ve ark. meta-analiz çalışmalarının sonucunda ayaktan FN tedavisinin etkin ve güvenilir bir yaklaşım olduğu sonucuna varmışlardır (49). Uygun bulunan düşük riskli FN hastalarında ayaktan veya yatarak oral antibiyotik tedavisi klinik uygulamada yerini almıştır (50, 51). Ancak yazarların bilgisine göre yüksek riskli hastaların ayaktan tedavisi ile ilgili herhangi bir değerlendirme sonucu ya da öneri bulunmamaktadır. Yatış maliyetleri (42,48) ve hasta yoğunluğuna karşılık az sayıda servis yatağı bulunması, kılavuza

göre yüksek riskli uygun hastalarda, ayaktan tedaviyi zorunlu bir seçenek haline getirmektedir. Kansere konusunda uzman branş hekimleri hastaları primer takip etmekte, hastalığın evresini, geçirilmiş fungal enfeksiyon gibi öyküdeki risk faktörlerini bilmekte ve mevcut malignitenin hastadaki prognozunu öngörebilmektedir. Ayrıca, hastanın sosyal desteğini göz önünde bulundurarak, günlük olarak poliklinik takibine alabilmektedir. Ayaktan takip edilen hastalar arasında, ateşi sebat eden ve nötropeni epizodu uzun süren hastaların polikliniklerden yatırılması, kaynakları daha etkin kullanmayı sağlayabilir. Hastanemizde enfeksiyon hastalıkları servisine bağlı bir Ayaktan Parenteral Tedavi ünitesi bulunmaktadır. Bu ünite, bu grup hastaların planlanan parenteral tedavileri almasını kolaylaştırmaktadır. Tüm bu faktörler göz önüne alındığında hastaları yakın takip eden kliniklerin bu yönde karar vermelerinin önemli sakıncaları olmadığını düşünüyoruz. Bu çalışmanın sonuçları da uygunsuz olarak taburcu edilen hastaların klinik sonuçlarının, risk grubu uyumlu yönetilen hastalardan istatistik olarak farklı olmadığını gösterdi.

Çalışma grubumuzdaki hastalardan MASCC skoru düşük olan 32 hasta yatırılarak tedavi altına alınmıştır. Bu hastaların 13'ünün derin nötropenisi (MNS <100) vardı. Geriye kalan 19 hastanın oral alım kısıtlılığı (mukozit, kusma vb...), hipoksemi, transfüzyon ihtiyacı, sosyal destek yetersizliği, oral tedaviye uyumsuzluk gibi skor içerisinde yer almayan nedenlere bağlı olarak yatırılmıştır. Ayrıca şehrimizdeki ikinci basamak hastanelerde de onkoloji klinikleri mevcut olup, bu birimler de hastaları olanakları dâhilinde tedavi etmektedir. Hastanemiz kent merkezine uzak, üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesidir. İkinci basamakta tedavi edilemeyen, yatak bulamayan, sevk edilen, genel durumu kötü ve performansı düşük hastaların MASCC skoruna göre düşük riskli kabul edilmesine rağmen yatırılarak tedavi verildiğini düşünüyoruz.

Febril nötropeni hasta yönetiminde onkoloji ve enfeksiyon hastalıkları alanları geniş bir veri ve öneri tabanına sahip olmasına rağmen acil tıp için öneriler içeren literatür bilgisi kısıtlıdır (52). Buna rağmen ilişkili birkaç çalışmada FN'de kılavuz ve algoritma uyumunun düşük olduğu bildirilmiştir (10,53). Zuckermann ve ark. 2008'de onkoloji kliniğinde FN yönetiminde kurumsal algoritma tam uyum oranlarını % 21,6 olarak bildirmişlerdir (53). NCAG nötropenik hastalarda kapı-antibiyotik zamanı

önerisini <1 saat olarak yaptıktan sonra Clarke ve ark. bu konudaki uyumlarını %26 olarak rapor etmişlerdir (54). Yine serviste yatan nötropenik ateşli hematoloji ve onkoloji hastalarının değerlendirildiği bir çalışma kurumsal protokollere uyum oranını %56,7 bulmuştur. Uyumsuzluğun en sık kaynağı olarak da oral antibiyoterapi alabilecek düşük riskli hastaların parenteral kombinasyon şeklinde antibiyoterapi almasını saptamışlardır (55). Sammut ve ark. acil serviste FN hasta yönetimindeki protokol uyumunun onkoloji servisinden anlamlı düzeyde düşük olduğunu bildirmiştir (1).

Bu çalışmadaki acil serviste febril nötropenili hasta bakımındaki kılavuz uyumu % 19,7 ile oldukça düşük bulundu. Lokal protokollerin varlığında konunun uzmanlarının bildirdiği oranlarla karşılaştırıldığında uluslararası kılavuz uyumunu yansıtan bu değer öngörülebilir bir sonuçtur. Kılavuz parametrelerine uyumsuzluğun olası nedenleri yukarıda ayrı ayrı tartışıldı. Ancak biz genel bakışta kılavuz uyumlu acil bakımı için en önemli engellerin acil servis ortamı ve doktoru ilişkili faktörler olduğu görüşündeyiz. Çok çeşitli klinik bulguları olan hastalara bakım veren acil doktoru için febril nötropeni oldukça nadir rastladığı, dolayısıyla tecrübesinin sınırlı olduğu bir durum olarak kabul edilmelidir. Acil serviste vital bulguları ve genel durumu iyi olan hastaların bile komplikasyonlar açısından riskli olabileceği, acil servisteki kısıtlı veri ve zamanla risk değerlendirmesi yapılmasının ve erken geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin önemi konusundaki farkındalığın düşük olduğu saptadığımız bulgularla açıktır.

Klinik kılavuzlara uyumsuzluğa daha önce tanımlanmış (56) kılavuz bilgi ve önerilerini onaylamama, özgüven eksikliği, olumlu sonuç vereceğine inanmama, pratik uygulama alışkanlıklarından vazgeçememe gibi doktorla ilişkili faktörler de neden olabilir. Biz bu çalışmada doktor farkındalığının ve tecrübesinin eksikliği ile çevresel koşulların daha etkin olduğunu düşünüyoruz.

Nedeni ne olursa olsun, FN hastalarının yönetiminde kılavuz uyumlu acil bakımının düşük olarak saptanmasından sonra bu hastaların bakımında kılavuz uyumunu arttırıp, bakım kalitesini geliştirmenin yollarını araştırmak daha uygun olacaktır. Biz bu çalışmanın sonucunda ilk adım olarak kılavuzların da önerileri doğrultusunda (8,44) ilişkili tüm kliniklerle birlikte kurumsal bir "Acil Serviste Febril Nötropeni Yönetimi Algoritmi" oluşturulmasını, bunun da mümkünse hastane

bilgisayar sistemine entegre edilerek verilerin hastane hizmet kalite standartları birimleri tarafından değerlendirilmesini öneriyoruz. Bu tür bir girişimin acil doktorunun farkındalığını artıracak, birimler arası ilişkiyi güçlendirerek laboratuvar ve konsültasyon yanıt zamanlarını iyileştirecek, acil serviste kalış sürelerini kısaltacak ve klinik sonuçları iyileştirecek bir potansiyele sahip olduğunu düşünüyoruz.

5.1. Kısıtlılıklar:

Sonuçları tek merkez kaynaklı olan bu çalışmada hasta sayısının az olması istatistik anlamlılık yaratmada kısıtlılığa neden olmuş olabilir.

Bileşik kötü sonuç içeriğinde sepsise işaret eden vazopressör ihtiyacı değerlendirilemedi. Çalışmanın birincil sonuç ölçütü kılavuz uyumu olduğu için bu durum bulgularımızın yorumlanmasında kısıtlılık yaratan bir faktör değildir.

Bu çalışmada veri toplama prospektif olarak yapıldığı halde G-CSF verilerinin güvenilir olmadığı için analize katılmamış olması önemli bir kısıtlılıktır. Acil servis bakımı sonrası erken dönem tedavide G-CSF'nin tedaviye eklenip eklenmediği verileri de analize dahil edilmedi. Aynı şekilde acil servis başvurusu öncesi hastaların profilaktik antibiyotik alıp almadığı kaydedilmedi. Hastaların ilk doz antibiyotik zamanlaması ve seçiminde etkisi olabilecek olan, başvuru sırasında profilaktik antibiyotik tedavisi altında olup olmadığı bilgisi de bu çalışmada kaydedilmedi.

Bu çalışmada hastaların tümör evreleri kaydedilmedi. Onkoloji klinik takip kayıtlarının hastane dosyalarından ayrı olması nedeniyle tümör evreleri ile ilgili sağlıklı veriye ulaşılamadığı için tümör evreleri hiçbir analize dahil edilmedi. FN komplikasyonları açısından risk değerlendirmesindeki MASCC skora sistemine tümör evreleri bulunmadığı için bu kısıtlılığın sonuçlarımızı etkilemediğini düşünüyoruz. Son olarak, acil servis doktorları çalışmanın amacına kör bırakılmış olsalar da veri toplanmasının farkında olmaları nedeniyle bulguların yorumlanmasında Hawthorne etkisini göz önünde bulundurmak gereklidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER:

Acil serviste FN yönetimi sırasında IDSA Ateş ve Nötropeni Kılavuzu'na uyum düzeyinin araştırıldığı bu çalışmada kılavuz uyumlu febril nötropenik hasta bakımı oranı düşük bulundu. Çalışma grubundaki kılavuz uyumsuzluğu kötü klinik sonuçlarla ilişkisiz idi.

Bu hasta grubunun bakımında yer alan tüm kliniklerle işbirliği içerisinde kurumsal bir “Acil Serviste Febril Nötropeni Yönetimi Algoritmi” hazırlanıp, uygulamaya konması acil doktoru farkındalığını arttırıp, klinik sonuçlara ve kaynakların etkin kullanımına katkıda bulunabilir.



7. ÖZET: KANSER HASTALARINDA FEBRİL NÖTROPENİNİN ACİL SERVİS YÖNETİMİNDE KILAVUZ UYUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ: Febril nütropeni (FN) morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir onkolojik acildir. Bu hastaların uygun bakımını sağlamak amacıyla geliştirilen Amerikan enfeksiyon hastalıkları derneğinin (IDSA) kılavuzu mevcuttur. Çalışmanın amacı acil servise başvuran kanser ilişkili FN hastalarının IDSA kılavuzuna uygun bakımını araştırmaktır.

METOT: Çalışma üniversite hastanesi acil servisinde yapıldı. FN tanısı alan hastalar ardışık olarak, bir yıl boyunca çalışmaya alındı. Kılavuza uyumu değerlendirmede hastalardan kan kültürü alınması, uygun antibiyotik seçimi, ilk doz antibiyotik uygulama süresinin <120 dk olması, risk faktörlerine göre yatış kararları kullanıldı. Tamamının varlığı toplam kılavuza uyum olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya 117 hasta alındı. Başvuran hastaların yaş ortancası 60 IQR (19) olup, 71'i (%60,7) erkekti. Hastaların 58 (%49,6) 'inden kan kültürü alındığı, bu hastalardan acilde antibiyotik başlanan hasta sayısının 34 (%29), hedeflenen 120 dk. içinde antibiyotik alan hasta sayısının 28 (%23,9) olduğu, kılavuza göre düşük riskli 36 hastanın 19'u hastaneye yatırıldığı, kılavuza göre yüksek riskli 81 hastanın 23'ü taburcu edildiği saptandı. Toplam kılavuza uyumlu bakım oranı % 19.7 bulundu. Kılavuz uyumu ile bileşik kötü sonuç arasında ilişki bulunmadı. Çalışmada kılavuz uyumuna etkili bağımsız bir faktör tanımlanmadı.

SONUÇ: Çalışmada toplam kılavuza uyumlu FN acil bakım oranı düşük bulundu. Ancak bu oran hastaların klinik sonuçlarıyla ilişkili değildi. FN acil servis yönetiminde iyi tanımlanmış lokal bir algoritma uygulanması, klinik sonuçlarla birlikte kaynak kullanımında gelişme sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: febril nütropeni, acil servis, uyum, tedavi kılavuzu

8. ABSTRACT: EVALUATION OF THE ADHERENCE TO GUIDELINES IN THE MANAGEMENT OF CANCER WITH FEBRILE NEUTROPENIA IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

INTRODUCTION: Febrile neutropenia (FN) is an important oncologic emergency that causes morbidity and mortality. Infectious Diseases Society of America (IDSA) updated fever and neutropenia guidelines to provide appropriate care for febrile neutropenic cancer patients. The aim of this study was to assess the adherence of emergency department (ED) care to IDSA updated guidelines for fever and neutropenia for cancer patients.

METHOD: This study was conducted at the ED of university hospital. Patients with FN were consecutively included to the study for a period of one year. Rates of obtained blood cultures, selection of appropriate antibiotics, first dose antibiotic administration within 120 minutes and appropriate disposition decisions were used all together to calculate the overall compliance.

RESULTS: One hundred and seventeen patients were enrolled in the study. Mean age of patients was 60 and 71 (60.7%) of them were men. Blood cultures were obtained from 58 (49.6 %) patients. Twenty eight of 34 (29 %) patients who received first dose antibiotic received their antibiotics within 120 minutes. Nineteen of 36 low-risk FN patients were hospitalized while 23 of 81 high-risk patients are discharged. The overall rate of compliance to guidelines was 19.7 % in this study. Compliance was not associated with the composite outcomes. There were no independent factors determining the adherence to guidelines.

CONCLUSION: The overall rate of full compliance of ED care with guideline was considerably low. This finding was not associated with outcomes of FN patients. Implementation of a well defined local algorithm on the management of FN in the ED seems to improve clinical outcomes in conjunction with resource utilization.

Key words: febrile neutropenia, emergency care, guideline adherence, practice guidelines

9. KAYNAKLAR

- 1- Sammut SJ, Mazhar D. Management of febrile neutropenia in an acute oncology service. *Q J Med* 2012; **105**:327–36.
- 2- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; **106**:2258-66.
- 3- De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F; ESMO Guidelines Working Group Management of febrile neutropenia: ESMO. Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; **215**:252-6.
- 4- André S, Taboulet P, Elie C, Milpied N, Nahon M, Kierzek G, Billemont M, Perruche F, Charpentier S, Clément H, Pourriat JL, Claessens YE. Febrile neutropenia in French emergency departments: results of a prospective multicentre survey. *Crit Care* 2010; **14**(2):68.
- 5- National Confidential Enquiry Into Patient Outcome And Death. Systemic anti-cancer therapy report 2008: For better, for worse, A review of the care of patients who died within 30 days of receiving systemic anti-cancer therapy. <http://www.ncepod.org.uk/2008sact.htm> Erişim tarihi: 30 Ekim 2013.
- 6- Vandyk AD, Harrison MB, Macartney G, Ross-White A, Stacey D. Emergency department visits for symptoms experienced by oncology patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2012; **20**(8):1589-99.
- 7- Courtney DM, AldeenAZ, GormanSM, HandlerJA, TrifilioSM, ParadaJP, Yarnold PR, Bennett CL. Cancer associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care. *Oncologist* 2007; **12**(8):1019-26.
- 8- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito J I, Mullen C A, Raad II, Rolston KV, Young JH, Wingard JR. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; **52**:56-93.
- 9- Flowers C R, Seidenfeld J, Bow E J, Karten C, Gleason C, Hawley D K, Ramsey SD. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2013; **31**(6):794-810.

10- Wright JD, Neugut AI, Ananth CV, Lewin, S N, Wilde E T, Lu YS, Hershman DL. Deviations from Guideline-Based Therapy for Febrile Neutropenia in Cancer Patients and Their Impact on Outcomes. *JAMA Intern Med* 2013; **173**(7):559.

11- Danova M, Rosti G, De Placido S, Bencardino K, Venturini M. Use of granulocyte colony-stimulating factor: survey among Italian medical oncologists. *Oncol Rep* 2005; **14**(6):1405-12.

12- Freifeld A, Sankaranarayanan J, Ullrich F, Sun J. Clinical practice patterns of managing low-risk adult febrile neutropenia during cancer chemotherapy in the USA. *Support Care Cancer* 2008; **16**:181–91.

13- Lim C, Bawden J, Wing A, Villa-Roel C, Meurer D. P, Bullard M J, Rowe BH. Febrile neutropenia in EDs: the role of an electronic clinical practice guideline. *Am J Emerg Med* 2012; **30**(1):5-11.

14- Szwajcer D, Czaykowski P, Turner D. Assessment and management of febrile neutropenia in emergency departments within a regional health authority-a benchmark analysis. *Curr Oncol* 2011; **18**(6):280-4.

15- Türk Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi klavuzu. *Flora* 2004; **9**:5-28.

16- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2002; **34**:730–51.

17- Talcott, JA, Siegel, RD, Finberg, R, Goldman, L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; **10**:316.

18- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2000; **18**:3038-51.

19- von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, Schmidt-Wolf IG, Marklein G, Schroeder S, Stuber F. Markers of bacteremia in febrile neutropenic

patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; **23**:539–44.

20- Persson L, Soderquist B, Engervall P, Vikerfors T, Hansson LO, Tidefelt U. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol* 2005; **74**:297–303.

21- von Lilienfeld-Toal M, Schneider A, Orlopp K, Hahn-Ast C, Glasmacher A, Stüber F. Change of procalcitonin predicts clinical outcome of febrile episodes in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer* 2006; **14**:1241–5.

22- Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; **119**:270–2.

23- Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007; **45**:3546–8.

24- Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, Schleck CD, Ilstrup DM, Washington JA 2nd, Wilson WR. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004; **38**:1724–30.

25- Baughman RP. The lung in the immunocompromised patient. *Respiration* 1999; **66**:95-109.

26- Paul M, Soares Weiser S, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta-lactam aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2003 24; **326**(7399):1111.

27- Doğan M, Gencer S, Şahin S, Demirhan G, Özer S. Febril nütropenik olguların ampirik tedavisinde beta-laktam monoterapisi ile beta-laktam ve amikasin kombinasyonunun etkinliğinin karşılaştırması. *Flora* 2009; **14**(1):16-26.

28- Giamarellou AH. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2007; **21**:1055– 90.

29- CP, Weiser MA, Manzullo E, Benjamin R, Rivera E, Lam T, Ho V, Valdres R, Lee EL, Badrina N, Fernandez S, DeJesus Y, Rolston K. Outcomes of treatment pathways in outpatient treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 2004; **12**(9):657-62.

30- Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* 2003;**89**(1):43-9.

31- Feld R, Paesmans M, Freifeld AG, Klastersky J, Pizzo PA, Rolston KV, Rubenstein E, Talcott JA, Walsh TJ; Methodology for Clinical Trials involving with Cancer Who Have Febrile Neutropenia: Updated Guidelines of the Immunocompromised Host Society/ Multinational Association for Supportive Care in Cancer, with Emphasis on Outpatient Studies. *Clin Infect Dis* 2002; **35**:1463-8.

32- Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; **328**:1323-32.

33- Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Pierce S, Brandt M, Estey E. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008; **26**:5684-8.

34- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; **25**:3158-67.

35- Pinto L, Liu Z, Doan Q, Bernal M, Dubois R, Lyman G. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2007; **23**:2283-95.

36- Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* 2006; **81**:1159-71.

37- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; **49**:1-45.

38- Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in healthcare settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory

Committee and the HICPAC/ SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. Hand Hygiene Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; **23**:3-40.

39- Immunization of Health-Care Workers: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) MMRW November 25, 2011 / 60(RR07);1-45 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6007a1.htm> Erişim tarihi: 25 Ocak 2013.

40- Ferlay J, Shin HR, BrayF, FormanD, MathersC, ParkinDM, Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; **127**(12):2893-917.

41- Nirenberg A, Mulhearn L, Lin S, Larson E. Emergency department waiting times for patients with cancer with febrileneutropenia: a pilot study. *Oncol Nurs Forum* 2004; **31**(4):711-15.

42- Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005; **103**:1916–24.

43- Lynn JJ, Chen KF, Weng YM, Chiu TF. Risk factors associated with complications in patients with chemotherapy induced febrile neutropenia in emergency department. *Hematol Oncol* 2013 [article in press].

44- NCAG. Chemotherapy Services in England: Ensuring quality and safety A Report from the National Chemotherapy Advisory Group. UK: Department of Health,2009
http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+/www.dh.gov.uk/en/publicationsandstatistics/publications/dh_104500

45- Natsch S, Kullberg BJ, van der Meer JW, Meis JF. Delay in administering the first dose of antibiotics in patients admitted to hospital with serious infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; **17**(10):681-4.

46- Erimşah E. 2013 T.C. Sağlık Bakanlığı'nın zorunlu triyaj uygulamasının güvenilirliğini ve geçerliliğinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı.

47- Malik IA, Abbas Z, Karim M. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992; **339**:1092–6.

48- Elting LS, Lu C, Escalante CP, Giordano SH, Trent JC, Cooksley C, Rolston K. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 2008; **26**(4):606-11.

49- Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SM Beyene J, Sung L. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; **22**:2358–65.

50- Debey C, Meert AP, Berghmans T, Thomas JM, Sculier JP. Febrile neutropenia at the emergency department of a cancer hospital]. *Rev Med Brux* 2011; **32**(2):74-82. [abstract].

51- Lingaratnam S, Slavin MA, Mileskin L Solomon B, Burbury K, Seymour JF, Sharma R, Koczwara B, Kirsa SW, Davis ID, Prince M, Szer J, Underhill C, Morrissey O, Thursky KA. An Australian survey of clinical practices in management of neutropenic fever in adult cancer patients 2009. *Intern Med J* 2011; **41**:110–20.

52- Perrone J, Hollander JE, Datner E M. Emergency Department evaluation of patients with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *J Emerg Med* 2004; **27**(2):115-9.

53- Zuckermann J, Moreira LB, Stoll P, Moreira LM, Kuchenbecker RS, Polanczyk CA. Compliance with a critical pathway for the management of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes. *Ann Hematol* 2008; **87**(2):139-45.

54- Clarke RT, Warnick J, Stretton K, Littlewood TJ. Improving the immediate management of neutropenic sepsis in the UK: lessons from an ational audit. *Br J Haematol* 2011; **153**:773–9.

55- Jin J, Lee YM, Ding Y, Koh LP, Lim SE, Lim R, Tambyah PA, Hsu LY. Prospective audit of febrile neutropenia management at a tertiary university hospital in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2010; **39**(6):453-9.

56- Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; **282**(15):1458-65.

