

Akut Lösemili Hastalarda Nötropenik Ateş Ataklarının Değerlendirilmesi

M. Kasım Karahocagil*, Turan Buzğan*, Hasan Irmak*, Ömer Evirgen*, Cengiz Demir**, Ahmet Durmuş**, İmdat Dilek***, Hayrettin Akdeniz*, A. Pekcan Demiröz*

Özet:

Amaç: Bu çalışmada akut lösemili hastalarda nötropenik ateşe neden olan etkenler belirlenerek, uygulanan tedavi protokolleri ve tedavi sonuçları tartışıldı.

Yöntem: Bu amaçla Temmuz 1997 - Şubat 2002 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Kliniğinde akut lösemi tanısı ile tedavi edilen 40 hastada (33 AML, 7 ALL) toplam 84 febril nötropenik atak prospektif ve retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Mikrobiyolojik tanı, 7'si bakteriyemili, 6'sı bakteriyemisiz olmak üzere 13 atakta (%15.4) kültür yöntemleri ile konuldu. Kan kültürlerinin 4'ünde gram pozitif, 3'ünde gram negatif bakteriler izole edildi. Gram pozitif bakterilerden en sık etkenin koagülaz-negatif stafilokoklar (4/13), gram negatif bakterilerden ise en sık etkenin Escherichia coli (4/13) olduğu görüldü. Ateş nedeni araştırıldığında; 40 atakta (%47.6) olası infeksiyon odağı klinik bulgulara dayanarak saptanırken, 31 atakta (%36.9) infeksiyon odağı saptanamadı. Başlangıç tedavisi olarak 44 (%52.4) atakta sefepim + amikasin, 25 (%29.8) atakta seftazidim + amikasin, 15 (%17.8) atakta imipenem + amikasin kullanıldı. 37 atakta (%44) tedaviye vankomisin, 11 atakta (%13.1) teikoplanin, 11 atakta (%13.1) amfoterisin-B eklendi. Başlangıç tedavisine cevap oranları sırasıyla; %41, %40 ve %33.3 iken, modifiye tedavilere cevap oranları, sırasıyla %75, %72 ve %71.4 olarak gerçekleşti.

Sonuç: Akut lösemili hastalarda gelişen nötropenik ateş ataklarında, uygun ampirik tedavi başlanması ve sonrasında yakın klinik takip ile uygun modifikasyonların yapılması, tedaviye cevabı büyük oranda arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Febril nötropeni, nötropeni, akut lösemi, ampirik tedavi

Nötropeni ve infeksiyon ilişkisinin tanımlanmasından bu yana, kaydedilen tüm gelişmelere rağmen, nötropenik hastalarda infeksiyonlar hala en sık ölüm nedenidir (1-3). Özellikle ciddi ve uzun nötropeni dönemleri olan akut lösemi hastalarındaki ölümlerin yaklaşık %70'inden infeksiyonlar sorumlu tutulmaktadır (4). Nötropenik hastalarda inflamasyona cevap yetersizliği olduğundan, infeksiyon tablosunun silik belirtilerle seyrettiği iyi bilinen bir husustur (5-7).

Bu çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Hematoloji Bilim Dalı'nda yapılmıştır.

30 Eylül - 5 Ekim 2002 tarihleri arasında Antalya'da yapılan XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, VAN

**Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, VAN

***Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, VAN

Yazışma Adresi: Dr. M. Kasım KARAHOCAGİL

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 65200 VAN

Tüm nötropenik hastalarda ateşin kaynağı infeksiyonlar olmamakla birlikte; bu hasta grubunda ateş, infeksiyonun en önemli hatta bazen tek bulgusudur (1,3,5). Ateşi olan nötropenik hastaların en az % 60'ında daha sonra klinik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanabilen infeksiyon ortaya çıkmaktadır (2). Bu yüzden aksi ispatlanıncaya kadar nötropenik hastalardaki ateş, infeksiyon bulgusu olarak kabul edilmelidir (2,8,9).

Nötropenin derinliği, mutlak nötropeniye giriş hızı, nötropeni süresi, altta yatan hastalık ve nötropenik hastaların hastanede yatış süresi infeksiyon riskini arttıran faktörler olarak bilinmektedir (1,2). Akut lösemiler, nötropeni derinliği (beklenen PMNL <100/mm³) ve nötropeni süresi (>10 gün) daha fazla olan, yüksek riskli hematolojik malignitelerdir. Bu yüzden akut lösemilerin, diğer nötropenik ateş atakları ile seyreden hastalıklardan ayrı değerlendirilmeleri daha uygundur (10). Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız; hastanemizde febril nötropeni ataklarına neden olan infeksiyon kaynaklarını ve etken patojen profilini belirlemek ve üç farklı ampirik antibiyotik tedavi protokolünün etkinliğini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Temmuz 1997-Şubat 2002 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Kliniğinde akut lösemi tanısı alarak tedavi edilen hastalardaki nötropenik ateş atakları; klinik ve mikrobiyolojik olarak infeksiyon odakları, infeksiyon etkenleri, başlangıç ve modifiye tedavi protokolleri ve tedaviye alınan cevaplar açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların tamamı yüksek risk grubu kabul edilen hematolojik maligniteli hastalardı.

Bu yüzden hastaların tamamına başlangıç tedavisi olarak antipseudomonal beta-laktam (sefepim, seftazidim, imipenem) + aminoglikozit (amikasin) başlanmıştı. Çalışmaya primer hastalığı nedeniyle kaybedilen hastalar ve nötropenik ateş tedavisi tamamlanmadan takibimizden ayrılan hastalar dahil edilmedi. Başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi ve modifikasyon tedavisi başarı oranları chi-square yöntemiyle karşılaştırıldı.

Bulgular

Akut Lösemi tanısı ile tedavi edilen, 19'u erkek, 21'i kadın olmak üzere toplam 40 hastada (33 AML, 7 ALL) 84 febril nötropenik atak gelişti. Hastaların yaş ortalaması 27.9 olup; nötropenik ateş süreleri 5 ile 38 (ort:13.5) gün arasında değişmekte idi. Yedi hastada (%8.3) hastaneye başvuru esnasında nötropenik ateş mevcuttu. 7'si bakteriyemili, 6'sı bakteriyemisiz olmak üzere 13 atakta (%15.4) tanı bakteriyolojik yöntemlerle konuldu (Tablo I).

Bakteriyemisiz mikrobiyolojik tanıda % 50 olguda gram pozitif, %50 olguda gram negatif bakteri izole edilirken; gram pozitiflerden en sık koagülaz negatif stafilokoklar (2/6), gram negatiflerden en sık *Escherichia coli* (E. coli) (2/6) izole edildi. Kan kültürlerinde 4/7 oranında gram pozitif, 3/7 oranında gram negatif bakteriler izole edildi. 40 atakta (%47.6) olası infeksiyon odağı klinik bulgularla saptanırken, 31 atakta (%36.9) ateşin nedeni belirlenemedi (Tablo II). Klinik olarak saptanan infeksiyon odakları, 14 atakta alt solunum yolları infeksiyonu, 11 atakta tonsillofarenjit, 5 atakta sinüzit, 5 atakta yumuşak doku infeksiyonu, 3 atakta diş apsisi ve 2 atakta kulak iltihabı idi. Başlangıç tedavisi olarak atakların 44'ünde (%52.4) sefepim + amikasin (CFP+AK), 25'inde (%29.8) seftazidim + amikasin (CFZ+AK), 15'inde (%17.8) imipenem + amikasin (IMP+AK) başlandı. 37 atakta (%44) tedaviye vankomisin, 11 atakta (%13.1) teikoplanin, 8 atakta amfoterisin-B deoksikolat ve 3 atakta lipozomal amfoterisin-B

eklendi (toplam %13.1). Ayrıca 11 atakta mevcut tedaviye metronidazol (%13.1), 3 atakta klaritromisin, 2 atakta flukonazol ilave edildi. Hastalarımızdan dördü (%4.7) tedavi sırasında kaybedilirken, 19 atakta (%22.6) nötrofillerin sayısı yükseldi ve febril atak sona erdi. Başlangıç tedavisine cevap oranları sırasıyla %41, %40, %33.3 iken; modifiye tedavilere cevap oranları sırasıyla %75, %72, %71.4 olarak gerçekleşti (Tablo III).

Modifikasyon tedavisinde amfoterisin-B eklenen hastalar dışında önemli bir yan etki gelişmezken, konvansiyonel amfoterisin-B başlanan 8 hastanın hepsinde hafif ve orta derecede hipopotasemi, bir hastada akut böbrek yetmezliği gelişti. Lipit bazlı amfoterisin-B uygulanan üç hastanın birinde, kardiak arreste yol açan, resüsitasyon ve replasman tedavisi gerektiren ciddi hipopotasemi gelişti.

Tartışma

Febril nötropeni acil ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir klinik tablodur (9,11). Nötropenik hastalarda akut inflamatuvar yanıtın en önemli elemanı olan nötrofillerin sayısı azalmıştır. Akut faz reaktanları ve endojen pirojenler yeterince oluşturulamadığı için infeksiyon kliniği silik belirtilerle seyretmektedir. Ajan patojenler sıklıkla endojen kaynaklı ve polimikrobiyal olduğundan, nötropenik hastalarda genellikle infeksiyon odakları veya etkenleri tespit edilememektedir. (2,9,12).

Kanserli hastalarda gelişen fatal infeksiyonların çoğu bakteriyeldir ve son 20 yılda bakteriyel patern belirgin olarak değişmiştir (1,2,13,14). European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)'in verilerine göre, 1970'li yıllarda bakteriyemilerin %80'inden gram negatif bakteriler sorumlu iken, 1990'lı yıllarda gram negatif bakterilerin payı %30-40'lara inmiş ve gram pozitifler %60-70'lere çıkmıştır (1,2,8,13-16). Nitekim, ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda da son yıllarda gram pozitif etkenlerde artış olduğu belirlenmiştir (17-18). Bizim serimizde kan kültürlerinde 4/7 oranında gram pozitif, 3/7 oranında gram negatif bakteriler izole edildi. Son yıllarda yapılan mikrobiyolojik çalışmalarda gram pozitiflerden koagülaz-negatif stafilokoklar, *S. aureus* ve viridan streptokoklar; gram negatiflerden *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, ve *Enterobacteriaceae* spp en sık izole edilen bakterilerdir (1,2,13-17). Volkan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (18) kan kültürlerinde gram pozitif bakterilerden en sık *S. epidermidis*'in (%23), gram negatif bakterilerden ise en sık *E. coli*'nin (%18) ürediği

Tablo I: Febril nötropeni ataklarında izole edilen mikroorganizmalar

Kültür materyalleri	S. aureus	KNS*	E. coli	E. cloaca
Kan	2	2	2	1
İdrar	(-)	1	2	(-)
Yara / Apse	1	1	(-)	1
Toplam	3	4	4	2

* : Koagülaz negatif stafilokok

Tablo II: Febril nötropeni ataklarında infeksiyon tanımlanma oranları

İnfeksiyonun özelliği	n	%
Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış bakteriyemili infeksiyon	7	(8.3)
Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış bakteriyemisiz infeksiyon	6	(7.1)
Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon	40	(47.6)
Mikrobiyolojik ve klinik olarak tanımlanamayan ateş	31	(36.9)
Toplam	84	(100)

Tablo III: Antibiyotik protokollerine göre tedavideki başarı oranları

Ampirik antibiyotik protokolleri (n)	Başlangıç ampirik tedavisine yanıt		Modifiye tedaviye yanıt		Tedavide başarısızlık	
	n	%	n	%	n	%
CFP + AK (44)	18	(41)	33	(75)	11	(25)
CFZ+ AK (25)	10	(40)	18	(72)	7	(28)
IMP + AK (15)	5	(33.3)	10	(71.4)	5	(28.6)
TOPLAM (84)	33	(39)	61	(72.6)	23	(27.4)

bildirilmiştir. Saba ve arkadaşları ise gram pozitiflerden en sık *S. aureus*, gram negatiflerden de benzer şekilde *E. coli* izole etmişlerdir (11). Gaytan-Martinez ve arkadaşları (19) %33 oranı ile en sık *E. coli*, ikinci sırada koagülaz-negatif stafilokok (%29) izole etmişlerdir. Jagarlamudi ve arkadaşları (20) akut lösemili hastalarda gram pozitiflerden en sık *S. aureus* izole ederken, gram negatiflerden en sık *E. coli* izole etmişlerdir. Benzer olarak serimizde de gram pozitiflerden en sık koagülaz-negatif stafilokoklar ve *S. aureus*, gram negatiflerden en sık *E. coli* izole edildi.

Tüm febril nötropeni atakları içinde, olguların %30 kadarında ateş nedeni belirlenememektedir (2,3,13). Saba ve arkadaşları (11) akut lösemi olgularındaki 94 febril atağın, %34'ünde klinik olarak tanımlanan, %46'sında mikrobiyolojik ve klinik olarak tanımlanamayan ateş bildirmişlerdir. Volkan ve arkadaşları (18) hematolojik maligniteli hastaların 98 febril nötropenik atağında, %25'i klinik olarak tanımlanan ve %39'u mikrobiyolojik ve klinik olarak tanımlanamayan ateş bildirmişlerdir. Bizim serimizdeki olguların ise %47.6'sında klinik

olarak tanımlanan infeksiyon odağı saptanırken, %37 olguda ateşin nedeni belirlenemedi.

Nötropenik hastada muhtemel infeksiyon odakları sıklık sırasına göre, alt solunum yolları, orofarinks, GİS, yumuşak doku ve kateter infeksiyonları ile perianal bölge, idrar yolları, burun ve paranazal sinüslerdir (3,21). Olgularımızda klinik olarak tanımlanan infeksiyon odakları sırasıyla alt solunum yolları infeksiyonları, orofaringeal infeksiyonlar, sinüzit, yumuşak doku infeksiyonları, diş apsesi ve kulak iltihabı olarak belirlendi.

Son zamanlarda, febril nötropenili hastalar düşük ve yüksek riskli hastalar olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir. Yüksek riskli hasta grubu; altta yatan hastalığı akut lösemiler olan, yoğun kemoterapi almış veya alması planlanan, beklenen nötropeni süresi 10 gün veya daha fazla olan ve bu dönemin büyük kısmında PMNL sayısının $<100 /\text{mm}^3$ olan hastalardan oluşmaktadır (1,22,23). Infectious Diseases Society of America (IDSA); yüksek riskli hasta grubunda gram negatif infeksiyonlara, özellikle de pseudomonas infeksiyonlarına bağlı mortalite

riskini dikkate alarak, başlangıç ampirik antibiyoterapisinde bir aminoglikozit (tercihen amikasin) ve bir antipseudomonal beta-laktam (seftazidim, sefepim, sefoperazon, imipenem, meropenem veya piperasilin+tazobaktam) kombinasyonunu önermektedir (1,13,23). Özellikle yüksek riskli hastaların tedavi süresince sıkı klinik takip ve günlük fizik muayene kontrolleri yapılmalı, ampirik tedaviye cevapsızlık durumlarında, alınan kültür sonuçlarına göre uygun modifikasyonlar yapılmalı ve ampirik tedavinin başarısı artırılmaya çalışılmalıdır (1,2). Şiddetli mukozit, kinolon profilaksisi alma, MRSA veya penisilin ve sefalosporine dirençli *S. pneumoniae* ile kolonize olma, kan kültüründe gram pozitif bakteri üremesi, katetere bağlı aşkar infeksiyon ve hipotansiyon varlığında, tedaviye glikopeptid grubu bir antibiyotikle başlanmalıdır (24-26). Ancak; ikili ampirik antibiyotik tedavisi başlanan yüksek riskli hastalarda 48-72 saatte cevap alınmaz ise bir glikopeptid eklenmesi; buna rağmen 5-7 gün içinde ateş düşmez ise amfoterisin-B eklenmesi önerilmektedir (1,10,13,23,25).

Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların tamamı yüksek risk grubunda olduklarından, IDSA'nın önerdiği gibi önce ikili ampirik antibiyotik ile başlangıç tedavisi uyguladık. Daha sonra değişiklik yapılması gereken hastalarda yine IDSA'nın önerilerine uygun modifikasyonları yaptık.

Saba ve arkadaşları (11) akut lösemili hastalardaki 94 febril nötropeni atağında başlangıç tedavisi ile başarı oranını %19, modifikasyonlarla başarı oranını %75, başarısızlık oranını ise %15 olarak bildirmişlerdir. Olgularımızda başlangıç tedavisine cevap oranı sırasıyla, sefepim + amikasin grubunda %41, seftazidim + amikasin grubunda %40, imipenem + amikasin grubunda %33.3 idi. Modifikasyonlarla ampirik tedaviye cevap oranları ise sırasıyla %75, %72 ve %71.4 olarak gerçekleşti. Chi-square yöntemiyle yapılan istatistiksel analizde üç grupta da, gerek başlangıç tedavilerinde ve gerekse modifiye tedavilerde kendi aralarındaki başarı oranları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$, $p>0.05$). Genel olarak değerlendirdiğimizde; başlangıç ampirik antibiyotik uygulamasında %39 olan başarı oranı, tedavide modifikasyon yapılarak %72.6'ya taşınırken, başarısızlık oranı % 27.4 olarak tespit edildi.

Amfoterisin-B ciddi yan etkileri olabilen bir ilaçtır ve tedavide karşılaşılan en önemli sorun toksisitedir (4,27). Toksik yan etkilerinin başında renal fonksiyon bozukluğu ve hipopotasemi

gelmektedir. Amfoterisin-B'nin böbrek tubulilerine direk etkisi ile ortaya çıkan ve yaşamı tehdit derecesine kadar gidebilen hipopotasemi, hastalarımızın önemli bir kısmında karşılaştığımız ciddi bir yan etki olup; yakın takip ve yerine koyma tedavisi ile giderilmelidir.

Evaluation Of Neutropenic Fever In Patients With Acute Leukemia

Abstract:

Aim: In this study, the agents causing neutropenic fever in patients with acute leukaemia were determined and the applied treatment protocols and their results were discussed.

Method: For this purpose, totally 84 febrile neutropenic attacks seen in 40 patients (33 AML, 7 ALL) diagnosed with and treated for acute leukemia at Haematology Clinic in Yüzüncü Yıl University, Medical School, Internal Medicine Division between July 1997-February 2002 were prospectively and retrospectively evaluated.

Results: Microbiological diagnosis was obtained in 13 attacks (15.4%), 7 of them being with and 6 without bacteremia. Gram-positive bacteria were isolated in 57.1% of blood cultures and gram-positive bacteria in 42.9% of them. It was seen that coagulase-negative staphylococci (30.8%) and *Escherichia coli* (30.8%) were the most frequent isolated species out of gram-positive and negative bacteria. When fever origin was investigated, while clinically probable infectious origin was proven in 40 attacks (47.6%), infectious origin could not be determined in 31 attacks (36.9%), so these cases were accepted as fever of unknown origin. Initial treatment consisted of cefepim + amikacin in 44 attacks (52.4%), ceftazidim + amikacin in 25 attacks (29.8%), and imipenem + amikacin in 15 attacks (17.8%). Vancomycin was added to the treatment in 37 attacks (44%), teicoplanin in 11 attacks (13.1%) and amphotericin-B in 11 attacks (13.1%). While the response rates to the initial treatment were respectively 41%, 40% and 33.3%, response rates with treatment modifications were found respectively as 75%, 72% and 71.4%.

Conclusion: We conclude that to begin suitable empiric regimen followed by clinically close follow-up and to perform suitable modifications increase the response rates at a large extent.

Key words: Febrile neutropenia, neutropenia, acute leukemia, empiric treatment.

Kaynaklar

1. Akova M: Kanser hastalarında bakteriyel infeksiyonlara yaklaşım ve empirik antimikrobiyal tedavi. Flora 3 (Ek 1):1-13, 1998.
2. Akova M: İmmun sistemi baskılanmış hastalarda infeksiyonlar. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G: Temel İç Hastalıkları 1. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi 1996, s:2149-52.

3. Taşova Y: Kanser hastalarında infeksiyon: Risk faktörleri ve etkenler. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı. Adana 2001, s.174.
4. Meunier F: İnfections in patients with acute leukemia and lymphoma, In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. New York, Churchill Livingstone, 2000, pp:3090-102.
5. Akova M: Özel konakta infeksiyonlar. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1997, s:291-9.
6. Bodey GP, Buckley M, Sathe IS, Freirech EJ: Quantitative relationships between circulating leucocytes and infections in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 64:328-340, 1996.
7. Frield AG, Walsh TJ, Pizzo AP: Infections in the cancer, In: Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Edited by De Vita VT, Hellman JS, Rosenber SA. Philadelphia, Lippincott Raven, 1997, pp:2659-2704.
8. Akova M, Akalın HE: Nötropenik hastalarda ateş. Hacettepe Tıp Dergisi 21:71, 1988.
9. Öktenli Ç, Doğanel L: İnfeksiyöz sorunu olduğu düşünülen özel konağın değerlendirilmesi. Özsüt H. İnfeksiyon Acilleri. 1. baskı, İstanbul, Türk İnfeksiyon Vakfı Yayınları, Dilek Ofset, 2002, s:155-9.
10. Pizzo PA: Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 18:1323, 1993.
11. Saba R, Kurtoğlu E, Günseren F, Karadoğan İ, İnan D, Ündar L, Mamıkoğlu L: Akut lösemili hastalarda febril nötropeni atakları: Akdeniz Üniversite Hastanesi Deneyimi. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 14(4):469-473, 2000.
12. Biberoglu K: Febril nötropenik hastaya klinik yaklaşım. Akova M, Özsüt H: Febril Nötropeni. Ankara, ARSET Matbaası, 1998, s:17.
13. Pizzo PA: Empirical therapy and prevention of infection in the immunocompromised host, In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Edited by Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp:3102-10.
14. Akova M: Febril nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni olarak gram-negatif bakterilerin dönüşü. 4. Febril Nötropeni Simpozyumu Kitabı, Antalya, 2001, s:65.
15. Body GP: Use of cefoperazon-sulbactam in febril neutropenia. 4. Febril Nötropeni Simpozyumu Kitabı, Antalya, 2001, s:57.
16. Menichetti F: Use of teicoplanin in neutropenia. 4. Febril Nötropeni Simpozyumu Kitabı, Antalya, 2001, s:92.
17. Çetin M, Keskin A, Tombuloğlu M ve ark. Lösemilerde bakteriyel infeksiyonların tedavisi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1: 9-12, 1995.
18. Volkan S, Aydın K, Aydın F, Köksal İ, Çaylan R, Öksüz R, Ulusoy Ş, Ovalı E: Hematolojik maligniteli hastalarda nötropenik ateş ataklarının değerlendirilmesi ve bakteriyemi etkenlerinin dağılımı. THOD 9(2): 90-5, 1999.
19. Gaytan-Martinez J, Mateos Garcia E, Sanchez-Cortes E, Gonzales-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL: Microbiological findings in febrile neutropenia. Arc Med Res 31(4):388-92, 2000.
20. Hammerstrom J, Jacobsen T: Bacteremia with granulocytopenia-microbiology and empiric antibiotic treatment. Tidsskr Nor Laegeforen 118(28):4370-5, 1998.
21. Jagarlamudi R, Kumar L, Kochhupillia V, Kapil A, Banerjee U, Thulkar S: Infections in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episodes. Med Oncol 17(2):111-6, 2000.
22. Klustersky J: Therapy of infections in cancer patients, In: Handbook of Supportive Care in Cancer. Edited by Klustersky J. Schimpff SC, Senn H-J. New York, Marcel Dekker Inc, 1995, pp:1-4.
23. Şenol E: Kanser olgularında enfeksiyonlar ve antimikrobiyal tedavi yaklaşımları. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı, Adana, 2001, s:180.
24. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Vancomycin added empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. J Infect Dis 163:951, 1991.
25. Rubin M, Harthorn JW, Marshall D, et al: Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. Ann Intern Med 108:30-5, 1988.
26. Korten V: Nötropenik hastalarda gram-pozitif bakteri infeksiyonları. 4. Febril Nötropeni Simpozyumu Kitabı, Antalya, 2001, s:90.
27. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW: Amphotericin B: 30 years of clinical experience. Rev Infect Dis 12:308, 1990.