

Ateşli nütropenik hastalarda aerobik bakteriyel infeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları

Nebahat DİKİCİ*, Onur URAL*, Şamil ECİRLİ**, Ümran ÇALIŞKAN***

* S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,

** S.Ü. Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

*** S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Bu çalışmada ateşli nütropenik olgularda gelişen aerobik bakteriyel infeksiyonlar, infeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıklarının incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 2-82 yaşları arasında 42 erkek, 25 kız toplam 67 hastada 82 ateşli nütropenik atak değerlendirildi. Alınan 249 numunedan 21'i idrar, 16'sı kan, 2'si boğaz, 3'ü yara, 2'si apse ve 1'i damaktan olmak üzere toplam 45 patojen izole edilmiştir. Bunların 15 (%33.3)'i gram-pozitif, 30 (%66.7)'u gram-negatif organizmalardır. Kan kültürlerinden izole edilen patojenlerin ise 9 (%56.25)'u gram-pozitif ve 7 (%43.75)'si gram negatiftir. En sık *Escherichia coli* ve bunu takiben *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloaca* ve *Klebsiella pneumoniae* izole edildi. Kandan en sık *Staphylococcus aureus* izole edildi. Infeksiyon etkenleri ve infeksiyon yeri yönünden merkezler arasında farklılıklar izlendiğinden, her merkez kendi infeksiyon etkenlerini, infeksiyon bölgesini ve antibiyotik duyarlılıklarını belirlemelidir.

Anahtar Kelimeler: Ateş, nütropeni, antibiyotik duyarlılığı

SUMMARY

Aerobic bacterial microorganism and antibiotic susceptibility in febrile neutropenic patients

The aim of this study was to evaluate aerobic bacterial infections which were occurred in febrile neutropenic patients, infectious agents and their antibiotic susceptibilities. Eighty-two febrile neutropenic attacks in 67 patients (42 male, 25 female) between age 2-82 years were evaluated in this study. Two hundred and forty-nine samples were evaluated and 45 pathogen agents (21 from urine, 16 from blood, 3 from wound, 2 from throat, 2 from abcess and 1 from palate sputum) were isolated. 33.3% of these pathogens were gram-positive and 66.7% of them were gram-negative microorganisms. *Escherichia coli* is the most commonly isolated pathogen and than *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloaca*, *Klebsiella pneumoniae* are isolated. *Staphylococcus aureus* was the most common organism isolated from blood. As there are differences in infectious agents and infection sites from one to another center each center must define its own infectious agents, infection sites and antibiotic susceptibilities.

Key Words: Fever, neutropenia, antimicrobial susceptibility

Nötrofil sayısı ile infeksiyonlar arasındaki ilişki yıllardır bilinmektedir (1). Periferik kanda polimorfnüveli lökositlerin ve band nötrofillerin mutlak değerinin 1000/mm³'ün altına düşmesi nütropeni olarak tanımlanmaktadır (1-4). Klinik olarak nütropenik hastalarda infeksiyon varlığını tanımlamak zor olabilir. Çünkü infeksiyon olduğu halde pü, balgam veya infiltrasyon gibi infeksiyon işaretleri az görülebilir (2,5). Nütropenik bir olguda ateş yük-

selmesinin başlıca nedeni infeksiyonlardır (5,6). Nütropenik hastalarda infeksiyonların en sık görüldüğü alanlar oral kavite, deri ve yumuşak doku, solunum sistemi, sinüsler, kan, perineal bölge, vasküler katater çıkış yeri, tırnak yatakları ve üriner sistemdir (4,7,8). Nütropenik hastalarda infeksiyonların %60'ından fazlasından endojen flora sorumludur(1,5,9). Infeksiyon etkeni olan organizmaların spektrumu ve tedavi şekilleri sürekli değişmektedir.

Antistafilokokkal penisilinlerden önce Staphylococcus aureus (S. aureus) fatal infeksiyonların en sık nedeni idi. Daha sonra gram-negatif basiller önceliği aldı. Son yıllarda ise, intravasküler kataterlerin yaygın kullanımı, empirik tedavide kullanılan antibiyotiklerin çoğunun zayıf gram-pozitif etkinliğinin olması, kinolonların profilaktik tedavide kullanıma girmesi ve yüksek doz kemoterapi ile mukozal yüzeylerin yaygın hasarı gibi nedenlerle gram-pozitif organizmalar tekrar ön sıralara geçmiştir (2,5,7-10). Gram pozitif mikroorganizmalar içinde koagülaz negatif stafilokoklar (KNS), viridans streptokoklar, Streptococcus mitis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Bacillus ve Enterococcus türleri ilk sıraları almıştır (4,5). Gram-negatif mikroorganizmalar içinde ise Escherichia coli (E. coli) ve Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae) başta olmak üzere Enterobacter, Citrobacter ve Pseudomonas cinsleri ile infeksiyonlar izlenebilir (2).

Çalışmamızda ateşli nütropenik olgularda gelişen aerobik bakteriyel infeksiyonları, infeksiyon etkenlerini ve antibiyotik duyarlılıklarını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İç Hastalıkları Kliniği ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Hematoloji Ünitelerinde yatarak tedavi gören ateşli nütropenik hastalar çalışma grubuna alınmıştır. 42'si erkek, 25'i kadın olmak üzere toplam 67 hastada 82 atak prospektif olarak değerlendirilmeye alındı.

Periferik kanda polimorf nüveli lökositlerin ve band nötrofillerin mutlak değerinin 1000/mm³'ün altına düşmesi nütropeni olarak tanımlanmaktadır (1-4).

Ateş, koltuk altından ölçüldüğünde bir kez 38°C ve üstü veya 4 saat aralarla yapılan ölçümlerde 12 saat içinde 2 kez 37.5°C veya 24 saat içinde 3 kez 37.5°C vücut sıcaklığı tespiti olarak tanımlandı (11-13).

Ateş tespit edilen tüm hastalarda ayrıntılı bir hikaye alınıp dikkatli bir fizik muayene yapıldıktan sonra vakit kaybetmeden en az 2 adet kan kültürü, boğaz ve idrar kültürü alındı. Ayrıca infeksiyon odağı olabilecek diğer bölgelerden (beyin omurilik sıvısı, perianal abseler, gaita, oral lezyonlar) endike olduğu durumlarda kültürler alındı ve akciğer grafileri çekildi. Ateşe neden olabilecek aerop organizmaları izole edebilmek amacıyla alınan kan örneklerinin BACTEC-9050 sisteminde kültürleri yapıldı. Boğaz sürüntüsü %5 koyun kanlı agara, gaitalar Eosin-

Metilen-Blue (EMB) agara ve diğer kültürler kanlı agar ve EMB agar besiyerlerine ekildi. İzole edilen mikroorganizmalar klasik yöntemlerle identifiye edildi. Üreme tespit edildiğinde bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları disk diffüzyon yöntemi ile National Committee of Clinical Laboratory Standards (NCCLS) kriterleri esas alınarak değerlendirildi (14,15).

İstatistiksel analizler, SPSS 10.0 for Windows istatistik programı ile chi-square testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. P<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2000 – Aralık 2000 tarihleri arasında nütropenik ateş tanısı ile yatarak izlenen 2-82 yaşları arasında (ortalama:28.47±23.61, ortanca:19) 42 erkek, 25 kız toplam 67 hastada, 82 atak incelendi. Altmışyedi olgunun 32 (%47.8)'sinde ALL, 9 (%13.4)'unda AML, 9 (%13.4)'unda lenfoma, 8 (%11.9)'inde diğer hematolojik maligniteler bulunmaktaydı ve 9 (%13.4)'unda herhangi bir hematolojik malignite bulunmamaktaydı.

Hastalarda halsizlik başta gelen şikayetti, bunu ishal, bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi sindirim sistemine ait şikayetler takip ediyordu.

Ateşli nütropenik hastalarda yapılan fizik muayenede 58 hastada taşikardi mevcuttu. Lenfadenomegali ve organomegali (hepatomegali ve/veya splenomegali) en sık tespit edilen fizik muayene bulgusuydu. Bunu oral lezyonlar ve üst solunum yolları infeksiyonu bulguları izlemiştir. Oral lezyonlar ile kan kültürü pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05). Oral lezyonların olması bakteriyemi riskini ve kan kültürü pozitifliğini arttırmıştır. Bakteriyemi saptanan olguların %56.3'ünde, bakteriyemi saptanmayan olguların ise %13.6'sında oral lezyonların görülmesi anlamlıydı. Solunum sistemi muayene bulguları, cilt lezyonları, otit ve perianal apse tespit edilen diğer bulguları.

Yetmişdokuz atakta akciğer grafisi çekilmiş olup, bunların 64 (%81.0)'ü normal bulunmuştur, 13 (%16.5)'ünde akciğer infiltrasyonu ve 2 (%2.5) hastada hiler dolgunluk tespit edilmiştir. Santral sinir sistemi infeksiyonu şüphesi ile 7 atakta yapılan beyin omurilik sıvısı incelemesi normal bulunmuştur. İki gaita mikroskopisinde bol lökosit ve 1 gaita mikroskopisinde de amip kistleri izlenmiştir. Bir hastada yapılan endoskopide kandida özefajiti tespit edilmiştir.

Hastalardan 82 kan kültürü, 74 idrar kültürü, 71

boğaz kültürü, 8 gaita kültürü, 7 BOS kültürü, 3 apse kültürü, 3 yara kültürü ve 1 damak kültürü olmak üzere toplam 249 numune incelenmiştir. Alınan 249 numunedan 21'i idrar, 16'sı kan, 2'si boğaz, 3'ü yara, 2'si apse ve 1'i damaktan olmak üzere toplam 45 patojen izole edilmiştir. Bunların 15 (%33.3)'i gram-pozitif, 30 (%66.7)'u gram-negatif organizmalardır. Kan kültürlerinden izole edilen patojenlerin ise 9 (%56.25)'u gram-pozitif ve 7 (%43.75)'si gram negatifir.

İzole edilen 45 patojen arasında ilk sırayı 14 (%31.1) üreme ile *E. coli* almaktadır. Bunu *S. aureus* (%24.4), *E. cloaca* (%11.1) ve *K. pneumoniae* (%8.9) takip etmiştir. Kandan izole edilen patojenler içinde ise ilk sırayı 6 (%37.5) üreme ile *S. aureus* almakta ve bunu 3 (%18.7) üreme ile *E. coli* izlemektedir.

Tabloda belirtilen üremeler dışında boğaz kültürlerinden izole edilen *S. aureus*, *E. cloaca*, *E. coli* ve *K. pneumoniae* kolonizasyon kabul edilmiş ve değerlendirmeye alınmamıştır. İzole edilen patojenlerin elde edildikleri bölgelere göre dağılımı ise Tablo-1'de gösterilmiştir.

İzole edilen patojenlerin NCCLS standartlarına uygun olarak disk diffüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılıkları belirlendi. Gram-pozitif organizmalarda %78,58 oranında penisilin direnci saptanmıştır. Vankomisin direnci izlenmemiştir. Üretilen 13 *S.*

aureus suşundan 2 (%15.4)'sinde ve üretilen 1 koagülaz negatif stafilokok suşunda metisilin direnci mevcuttu. *S. aureus*'un en duyarlı olduğu antibiyotikler sefalotin, trimetoprim-sulfometoksazol, klindamisin, eritromisin, en dirençli oldukları antibiyotikler ise penisilin, amoksisilin-klavulanat, tetrasiklin olarak tespit edilmiştir.

Gram-negatif organizmaların %95.6'sı ampisiline dirençli bulundu. Gram-negatif organizmalarda amikasin direnci izlenmemiştir. Siprofloksasin ve imipenem %96.3 oranında duyarlı bulunmuştur. *E. coli*'nin en dirençli olduğu antibiyotikler sırasıyla ampisilin, tetrasiklin, kloramfenikol, en duyarlı olduğu antibiyotikler ise amikasin, siprofloksasin ve imipenemdir. Gram-negatif organizmalar içinde ikinci sıklıkta izole edilen *E. cloaca* ise en çok ampisilin, tetrasiklin, trimetoprim-sulfometoksazole dirençli ve en çok amikasin, piperasilin, siprofloksasine duyarlıdır.

TARTIŞMA

Ateşli nötropenik hastaların şikayetleri arasında, halsizlik (%54.9) ilk sırada yer almaktaydı. Sindirim sistemi şikayetleri (ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı), öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı diğer şikayetlerdi. Riikonen ve ark. (16) yaptıkları çalışmada sindirim sistemi şikayetleri ilk sırada bildirilmiştir. Şikayetler seçilen hasta grubuna, altta yatan hastalığa, hasta-

Tablo 1. Bakteriyel patojenlerin elde edildikleri bölgelere göre dağılımı.

Mikroorganizma	İdrar n:74	Kan n:82	Yara n:3	Apse n:3	Diğer n:87	Toplam n:249
<i>Escherichia coli</i>	9	3	-	2	-	14
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	6	3	-	-	11
<i>Enterobacter cloaca</i>	4	-	-	-	1	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1	-	-	-	4
<i>Proteus mirabilis</i>	2	-	-	-	-	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	1	-	-	1	2
Koagülaz negatif stafilokok	-	1	-	-	-	1
<i>Neisseria meningitidis</i>	-	1	-	-	-	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	1	-	-	-	1
α -hemolitik streptokok	-	1	-	-	-	1
β -hemolitik streptokok	-	-	-	-	1	1
<i>Salmonella spp</i>	1	-	-	-	-	1
Gram negatif basil	-	1	-	-	-	1
TOPLAM ÜREME	21	16	3	2	3	45

Diğer: Boğaz ve damak kültürü

ların sitostatik tedavinin hangi evresinde olmasına bağlı olarak merkezden merkeze değişiklikler gösterebilir.

Çalışmaya alınan hastaların fizik muayenelerinde lenfadenomegali %36.6 ve organomegali (hepatomegali ve/veya splenomegali) %31.7 oranında bulundu. Bu bulguların infeksiyondan çok altta yatan hastalığa bağlı olabileceği düşünüldü. Üçüncü sıklıkta (%22) oral lezyonlar ve üst solunum yolları infeksiyonu bulguları (farinks hiperemisi, tonsillofarenjit) tespit edildi. Akciğer bulguları %18.3, cilt lezyonları %13.4, otit %6.1 ve perianal apseler %3.7 oranında bulundu. Yayılcı ve ark. (17)'nin yaptığı çalışmada hastaların %28'inde orofarinks, %24'ünde akciğer infeksiyonu, %8'inde deri ve %8'inde üriner infeksiyon tespit edilmiştir. Düzovalı'nın (18) 117 ateşli nötropenik atağı incelediği çalışmada atakların %53'ünde oral kaviteyi, %22'sinde sindirim sistemini ve %12'sinde solunum sistemini infeksiyon odağı olarak tespit etmişlerdir. Görüldüğü gibi altta yatan hastalığa ait olduğunu düşündüğümüz lenfadenomegali ve organomegali bulguları dışında, üç çalışmada da oral kavite ve orofarinkse ait bulguların ilk sırayı alması dikkat çekicidir.

Orofarinjeal mukozal lezyonlar genellikle orofarinjeal flora ile kolonize olurlar. Buradan kolaylıkla lokal invazyon ve yayılım gelişebilir (7). Çalışmamızda bakteriyemi saptanan olguların %56.3'ünde oral lezyonlar mevcuttu. Bakteriyemi saptanmayan olgularda ise bu oran %13.6 olarak görüldü. Bu nedenle nötropenik olgularda, oral lezyonlar daha dikkatli araştırılmalı, ağız bakımına önem verilmeli ve gelişen lezyonların tedavisi en kısa sürede yapılmalıdır(7,8).

Ateşli nötropenik hastalarda %60-75 oranında akciğer tutulumu olmasına rağmen bu hastalarda pürülan balgam, akciğer infiltrasyonu ve fizik muayene bulgularının görülme oranı düşüktür (19). Bizim çalışmamızda solunum sistemine ait şikayetler %11.0, fizik muayenede akciğer bulguları %18.3 oranında bulunmuştur. Çekilen PA akciğer grafilerinde %16.5 oranında akciğer infiltrasyonu izlenmiştir. Maschmeyer ve ark. (20)'nin yaptığı bir çalışmada akciğer infiltrasyonlarının oranı %17.1 olarak tespit edilmiştir ve bulgularımızla benzerlik göstermektedir.

Atakların 82 (%100)'sinde kan kültürü alınmış, 16 (%19.5)'sında üreme tespit edilmiştir. Yetmişdört idrar kültüründen 21 (%28.4)'inde, 71 boğaz kültüründen 2 (%2.8)'sinde, 3 apse kültüründen 2 (%66.7)'sinde, 3 yara kültürünün 3 (%100)'ünde,

damakta destrüksiyon bulunan 1 hastadan alınan 1 damak kültüründe üreme saptanmıştır. Yapılan gaita ve BOS kültürlerinden hiçbirinde patojen izole edilememiştir. Toplam 249 numuneden 45 etken izole edilmiştir. Alan'ın (21) çalışmasında elde edilen 21 etkenden 11'i kan, 5'i balgam, 4'ü cerahat, 1'i ise idrardan izole edilmiştir. Lucas ve ark. (11) 120 bakteriyel patojen izole etmişler. Bunlardan 79'u kandan, 16'sı idrardan, 14'ü gaitadan, 8'i deri ve yumuşak dokudan, 1'i farinks, 1'i beyin apsesi ve 1'i osteomyelitten izole edilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Sarı ve ark. (22)'ları 41 hastada 73 ateşli nötropenik atak izlemişlerdir. Bu atakların 42 (%58.3)'sinde mikroorganizma izole edilmiş. Yirmidört (%32.9) atakta idrar, 13 (%17.8) atakta kan, 2 (%2.73) atakta boğaz, 1 (%1.36) atakta yara yeri, 1 (%1.36) atakta katater ve 1 (%1.36) atakta balgam kültüründe mikroorganizma elde edilmiştir. Sarı ve ark.'nın çalışmasında da üriner sistem infeksiyonları ilk sırada yer almaktadır. Febril nötropenik olgularda yapılan çalışmaların çoğunda (11,21) etken izole edilen bölgeler arasında kan ilk sırada yer alırken, bizim çalışmamızda ve Sarı ve ark.'nın çalışmasında idrar kültüründe üreme ilk sırada yer almaktadır. İdrar kültüründe üreme olan 21 olgunun 9'unda üriner katater olmasının, 5 olgunun öyküsünde geçirilmiş üriner infeksiyon bulunmasının, çalışmamızda üriner sistem infeksiyonlarının ilk sırada yer almasına neden olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmaya alınan olgulardan izole edilen 45 patojenin 15 (%33.3)'i gram-pozitif, 30 (%66.7)'u gram-negatif organizmalardır. Kaptan ve ark. (23)'nin yaptığı çalışmada izole edilen organizmalar içinde gram-pozitiflerin oranı %69.1, gram-negatiflerin oranı %30.9 olarak bulunmuştur. Ferhat'ın (24) yaptığı çalışmada ise %70 oranında gram-negatif organizmalar, %30'unda gram-pozitif organizmalar izole edilmiştir ve bizim bulgularımıza benzerdir. Çalışmamızda toplam üreme açısından gram-negatiflerin hakim olmasının idrar kültüründe üreme oranımızın yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda kan kültüründen izole edilen 16 patojenin 9 (%56.3)'u gram-pozitif, 7 (%43.7)'si gram-negatiftir. Son 10 yılda ülkemizde ve yurtdışında yapılan çalışmalarda ateşli nötropenik olgularda bakteriyemi etkenleri incelendiğinde gram-pozitif organizmaların oranları %46-75 arasında, gram-negatif organizmaların %25-54 arasında olduğu izlenmiştir (21,25-29). Bizim çalışmamızda bakteriyemi etken-

lerinin dağılımı diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda izole edilen 45 patojen içinde ilk sırayı *E. coli* (%31.1) almaktadır. Bunu *S. aureus* (%24.4), *E. cloaca* (%11.1), *K. pneumoniae* (%8.8) izlemektedir. Ferhat'ın (24) çalışmasında %34, Sarı ve ark. (22)'nin çalışmasında %40.5 oran ile *E. coli* ilk sırayı almıştır ve bizim bulgularımızla benzerdir.

İzole edilen mikroorganizmaların disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik duyarlılığı incelendiğinde *S. aureus* suşlarının %15.4'ünde metisilin direnci, %80'inde penisilin direnci izlenmiştir. Metisilin direncini Ferhat (24) %12, Tünger ve ark. (30) %44, penisilin direncini sırasıyla %80, %92 olarak tespit etmişlerdir ve bizim bulgularımıza benzerdir. Çalışmamızda vankomisine karşı direnç saptanmamıştır. *S. aureus*'un en duyarlı olduğu antibiyotikler vankomisinden sonra sefalotin, trimetoprim-sulfometoksazol, eritromisin, klindamisin'dir. Tünger ve ark. (30) *S. aureus*'un en duyarlı olduğu antibiyotikleri vankomisin, eritromisin, klindamisin, siprofloksasin, trimetoprim-sulfometoksazol olarak tespit etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- 1- Cnanock SJ, Pizzo PA. Fever in the neutropenic host. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 777-93.
- 2- Akova M. Kanser hastalarında bakteriyel infeksiyonlara yaklaşım ve empirik antimikrobiyal tedavi. *Flora* 1998; 3: 3-13.
- 3- Brown AE. Neutropenia, fever and infection. *Am J Med* 1984; 76: 421-8.
- 4- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers JD et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 161: 381-96.
- 5- Glauser MP. Neutropenia: clinical implications and modulation. *Intensive Care Med* 2000; 26: 103-10.
- 6- Aygen B. Febril nötropenik hastalarda empirik antibiyotik tedavisi. In: Bal Ç, Gür D, Söylebir G, Sünerkan B, Dündar V. editors. Klinik laboratuvar uygulamaları, IV. Antibiyotik Kemoterapi Günleri İstanbul: Dinç ofset; 1999: p. 38-50.
- 7- De Pauw BE, Donnelly JP. Infections in the immunocompromised host: general principles. In: Mandell GL, Dolin R, Bennett JE, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2000: p. 3079-89.
- 8- Vartivarin S, Bodey GP. Infections associated with malignancy. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow, editors. *Infectious Diseases*, First edition. WB Saunders Company; 1992; p. 1035-9.
- 9- Pizzo PA. Evaluation of fever in the patient with cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 9-16.
- 10- De Pauw BE, Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell GL, Dolin R, Bennett JE, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000; p. 3090-102.
- 11- Lucas KG, Brown AE, Armstrong DA, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77: 791-8.
- 12- Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, Dunaway RP, Pusek SN. Infection risk factors in febrile, neutropenic children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13: 217-29.
- 13- Petrilli AS, Melaragno R, Barros KTV. Fever and neutropenia in children with cancer: a therapeutic approach related to the underlying disease. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 916-21.
- 14- Rubin SJ. Specimen collection and processing. In: Howard BJ, editor. *Clinical and Pathogenic Microbiology*. First edition, Toronto: Washington D.C, The C.V. Mosby Company, 1987: p. 207-30.
- 15- Sonnewirth AC. Collection and culture of specimens and guides for bacterial identification. In: Sonnewirth AC, Tarett L, editors. *Grandwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*, 1980; p. 1554-627.
- 16- Riikonen P, Jalanko H, Hovi L, Saarinen UM. Fever and neutropenia in children with cancer: diagnostic parameters at presentation. *Acta Paediatr* 1993; 82: 271-5.
- 17- Yaylacı M, Gül S, Öztürk A, Özperçin İ, Türken O, Başak M ve ark. Febril nötropenik olgularda ajan patojen profili ve tedavi sonuçları. *Klinik Dergisi* 1996; 9(2): 87-8.
- 18- Düzovalı Ö. Kanserli çocuklarda febril nötropeni (117 atakta klinik özellikler ve tedavi maliyeti). *Yan Dal Uzmanlık Tezi*, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1996.
- 19- Arseven O. Febril nötropeni ve pulmoner infiltrasyon. *Febril Nötropeni Çalışma Grubu, 3. Febril Nötropeni Sempozyumu*, Antalya, 1999: p. 29.

- 20- Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, Meyer P, Helmerking M, Eisenmann E et al. Empirical antimicrobial therapy in neutropenic patients. Results of a multi-center study by the infections in haematology study group of Paul Erlich Society. *Med Klin* 1994; 89: 114-23.
- 21- Alan S. Febril nötrojenik hastalarda ateş nedenlerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul: İ.Ü. Tıp Fakültesi, 1997.
- 22- Sarı R, Seçkin Y, Ateş M, Ateş F, Aydoğdu İ. Febril nötrojenik hastalarda enfeksiyon yerleri ve ampirik antibiyotik tedavi rejimlerinin karşılaştırılması. Febril Nötrojeni Çalışma Grubu, 3. Febril Nötrojeni Sempozyumu, Antalya, 1999: P-46.
- 23- Kaptan K, Özyurt M, Beyan C, Ural AU, Başustaoğlu A, Avcu F ve ark. Febril nötrojenik ataklarda izole edilen mikroorganizmaların dağılımı. *Flora* 1999; 4: 34-9.
- 24- Ferhat S. Febril nötrojenik hastalarda aerob bakteriyel enfeksiyon etkenleri ve antibiyotik duyarlılıkları. Uzmanlık Tezi, Ankara: A.Ü. Tıp Fakültesi, 1996.
- 25- Riikonen P, Leionen M, Jalanko H, Hovi L, Saarinen UM. Fever and neutropenia: bacterial etiology revealed by serological methods. *Acta Paediatr* 1993; 82: 355-9.
- 26- Akova M, Akan H, Korten V, Biberoglu K, Hayran M, Unal S ve ark. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomised multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. *Meropenem Study Group of Turkey. International Journal of Antimicrobial Agents* 1999; 13: 15-9.
- 27- Herbrecht R, Blaise D, Epinouse D, Leblond V, Sadoun A, Sauvage C et al. Isepamicin once daily plus ceftriaxone versus amikacin plus ceftriaxone febrile neutropenic patients. *J Chemother* 1995; 7: 103-10.
- 28- Rice P, Spencer RC. Enumeration of bacteria in clinically significant blood cultures in neutropenic and non-neutropenic patients using a pour plate method. *J Hosp Infect* 1991; 17: 231-4.
- 29- O'connell B, Daly PA, McCann SR, Keane CT. Bacteremia in neutropenic patients. *Irish Medical Journal* 1993; 86: 203-5.
- 30- Tünger A, Özkan F, Ulusoy S, Özer Ö, Özinel MA, Tokbaş A. Kan kültürlerinden etken olarak soyutlanan bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *Klinik Dergisi* 1995; 8: 71-4.