

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARIN TEDAVİSİNDE AMPİRİK MEROPENEM MONOTERAPİSİNİN SEFTAZİDİM+AMİKASİN KOMBİNASYONU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Murat SÖKER, Kenan HASPOLAT, Celal DEVECİOĞLU, M. Ali TAŞ

ÖZET

Mart 1997 - Nisan 1999 arasında, hematolojik maligniteli hastalarda gelişen yüksek riskli febril nötropenide ampirik meropenem (M) monoterapisi ile seftazidim+amikasin (SA) kombinasyonunun etkilerini araştırmak amacıyla; yaşları 2-14 yıl arasında (7.9 ± 4.1 , E/K:1.1) değişen 41 maligniteli hastada görülen 66 febril nötropeni epizodu [31'i (% 47) M grubu; 35'i (% 53) SA grubu] prospektif, randomize olarak değerlendirilmiştir. Meropenem monoterapisi (60 mg/kg/gün) ve seftazidim (100 mg/kg/gün)+amikasin (15 mg/kg/gün) kombinasyonu dozlarında uygulanırken her iki grup da 5 µg/kg/gün G-CSF almıştır. Enfeksiyon yeri ve/veya etkeni M grubunda 22/31 (% 70), SA grubunda 24/35 (% 68) atakta saptanmıştır. Pozitif kültürler de Gram negatif etkenlerin (% 55) en sık *Klebsiella* spp. ve *Escherichia coli* olmak üzere başlıca sorumlu olduğu görülmüştür. M grubundaki atakların 17'sine mikrobiyolojik olarak, beşine klinik olarak tanı konmuş olup, mikrobiyolojik olarak tanı konulan atakların 14'ü, klinik olarak tanı konulan atakların dördü tedaviye yanıt vermiştir. SA grubundaki atakların 14'üne mikrobiyolojik olarak, 10'una klinik olarak tanı konmuş olup, mikrobiyolojik olarak tanı konulan atakların dokuzunda, klinik olarak tanı konulan atakların dördünde tedaviye yanıt alınmıştır. Nötropeniden çıkış süresi, ateşli gün sayısı bakımından gruplar arasında fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Yine M ve SA grubunda ilk 72 saat için modifikasyonsuz ampirik tedavi başarı yüzdesi ile (65 % ve 63 %, $p = 0.65$); modifikasyonlu tedavi başarı yüzdesi sonuçları benzer olup (84 % ve 83 %, $p = 0.9$) arada istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak çocukluk çağı hematolojik malignitelerindeki nötropenik ateş ataklarının tedavisinde M monoterapisi, SA kombinasyon tedavisi kadar etkili bulunmuş ve febril nötropenik hastalarda güvenle kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

SUMMARY

Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic hematological malignancies.

Empiric meropenem monotherapy (60 mg/kg/d) was compared with combined ceftazidime (100 mg/kg/d)+amikacin (15 mg/kg/d) therapy in a prospective randomised study performed at 66 high-risk febrile neutropenic episodes of 41 patients with malignant diseases aged at 2-14 years (7.9 ± 4.1 , M/F:1.1) from March 1997 to April 1999. Patients in both groups were administered G-CSF at 5 µg/kg/d doses during the study. The localization and/or the etiological agent of the infections could be detected at 22/31 (70 %) attack rates in the M group; and 24/35 (68 %) in the SA group. Gram negative microorganisms

(55 %), most frequently *Klebsiella* spp. ve *Escherichia coli* were isolated in the culture materials. In the M group, 17 attacks were diagnosed microbiologically and five clinically, where 14 in 17 and four in five responded well to the therapy. In the SA group, 14 were diagnosed microbiologically and 10 clinically, where nine in 14 and four in 10 responded well to the therapy. There was no significant difference between the groups for the duration of fever and neutropenia ($p>0.05$). It was found that there was no significant difference between the M and SA groups for empiric therapy success without modification in the first 72 hours (65 % and 63 %, $p=0.65$) and with modification (84 % and 83 %, $p=0.9$), respectively.

In conclusion, monotherapy with M was found as effective and safe as combined therapy with SA in the febrile neutropenic attack of childhood hematological malignancies.

GİRİŞ

Çocukluk çağı malignitelerinde yoğun kemoterapi içeren tedavi protokolleri tedaviye yanıtı ve sağkalımı arttırmıştır. Buna karşılık hastalık nedeniyle bağışıklığı baskılanmış bu çocuklarda, uygulanan yoğun kemoterapilerin yan etkileri (nötropeni gibi), bu dönemde hayatı tehdit eden infeksiyon riskini arttırmakta ve gelişen nötropenik infeksiyonlar kanser kemoterapisinin yeterli doz ve sürede verilmesini kısıtlamaktadır (11). Nötropeninin derecesi kadar süresi de önemli olup, bu nötropenik sürenin arttığı olgularda daha sık ve ağır infeksiyon oluşmaktadır. Nötropenik hastalarda gelişen febril epizodun ancak % 50-60'ında mikrobiyolojik ve/veya klinik olarak infeksiyon saptanmakta olup, geri kalan % 40-50 epizod ise muhtemel infeksiyon olarak kabul edilmektedir (14). Nötropenik hastalarda gelişen infeksiyonların ağır ve fatal seyretmesi, yarıya yakınında etkenin bulunamaması, erken geniş spektrumlu ampirik tedavi uygulamalarına ihtiyaç göstermiştir. Bu amaçla febril nötropenide ampirik olarak çeşitli tedavi rejimleri uygulanmaktadır. Ampirik olarak uygulanan ilaçlar genelde kombinasyon [beta-laktam+aminoglikozid, geniş spektrumlu penisilin (mezlosilin, piperasilin)+aminoglikozid, antiptisödomonal 3. kuşak sefalosporin+aminoglikozid, sefepim+aminoglikozid] tedavileri şeklindedir (1,2,4,6,9,11,14). Bu arada daha kolay uygulanabilirliği olan, daha az toksisiteye yol açan tekli ampirik tedavi arayışları; sefalosporinler (sefoperazon ve seftazidim gibi), karbapenemler, monobaktamlar gibi geniş spektrumlu ajanlar ampirik tedavi yaklaşımında kombinasyon rejimlerine alternatif olarak sunulmuştur (4,5).

Bu çalışmada, pediatrik hematolojik maligniteli hastalarda gelişen febril nötropenide ampirik meropenem (M) monoterapisi ile seftazidim+amikasin (SA) kombinasyonunun etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bölümünde Mart 1997 - Nisan 1999 arasında akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut myeloblastik lösemi (AML), aplastik anemi (AA), nonHodgkin (NHL) ve Hodgkin lenfomalı (HL) toplam 41 hastada değişik kemoterapi rejimleri sonunda gelişen 66 febril nötropeni epizodu prospektif, randomize olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri: a) 38.5°C üzerindeki tek veya 38°C'nin üzerinde 6 saat süren ateş, b) 500/mm³'ün altındaki absolüt nötrofil sayısı, c) Son bir hafta içerisinde herhangi bir parenteral antibiyotik almamış olması, d) Muhtemel veya kesin infeksiyon düşülmesi.

Febril nötropenik olguların ayrıntılı fizik muayeneleri, tam kan, PY, idrar, biyokimya, akciğer-paranasal sinus grafileri çekilmiş olup iki ayrı periferik venden 3 ayrı zamanda kan kültürü alınmış, yine infeksiyon kaynağı olabilecek tüm bölgelerden (boğaz, idrar, dışkı, deri) kültür için örnekler alınmıştır. Hickman venoz port kateterli tek olgumuzda ilave olarak kateterden de kültür alınmıştır. Kan kültürleri (BacTec 9240 sisteminde), diğer kültürler ile beraber Erişkin İnfeksiyon Hastalıkları Laboratuvarında değerlendirilmiştir. Febril nötropenili olgularda kültürler alındıktan sonra M monoterapisi (60 mg/kg/gün) üç dozda 31 (% 47) febril nötropeni atağına uygulanırken; seftazidim (100 mg/kg/gün, 3 dozda)+amikasin (15 mg/kg/gün, 2 dozda) 35 (% 53) febril nötropeni atağına intravenoz olarak uygulanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların tümü ko-trimoksazol kemoproflaksisindeydi. Her iki grubu da 5 µg/kg/gün granülosit-koloni stimulan faktör (G-CSF), nötrofil sayısı >1500/mm³ (en az iki gün süre ile) olana kadar sekonder profilaksi amacıyla almıştır. Üç gün içerisinde tedaviye yanıt alınamayan (ateş ve nötropeni devam eden) hastalarda tedavi rejimi modifiye edilmiştir. Kültürlerde üreme yoksa vankomisin (40 mg/kg/gün, 4 dozda bir saatlik infüzyon) eklenmiştir. Bu tedaviye 2-3 gün içerisinde yanıt vermeyen ve kültürlerde üreme olmayan olgularda amfoterisin-B (0.5 mg/kg/gün IV infüzyon) uygulanmıştır. Kültürlerde üreme varsa modifikasyon kültür-antibiyoğrama göre yapılmıştır. Son 72 saat içinde ateşi olmayan, kültürde üreme saptanmayan, nötropenisi düzelmiş hastalarda (absolüt nötrofil sayısı >500/mm³) antibiyotik tedavisi kesilmiştir. Son 72 saat içinde ateşi olmayıp, klinik bulguları devam eden olgularda antibiyotiğe klinik düzelmeye sağlanana kadar devam edilmiştir. Her iki grup; nötropeniden çıkış süresi, ateşli gün sayısı, modifikasyonsuz ve modifikasyonlu tedavi yönünden değerlendirilmiştir.

Çalışma hakkında hastaların ebeveynleri bilgilendirilmiş olup, tümünden çalışmaya katılacaklarına dair onay belgesi alınmıştır. Ayrıca Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınmıştır. Bulguların yorumlanmasında SPSS programından faydalanılarak students t testi ve karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanılmıştır (p>0.05 değeri anlamsız olarak kabul edilmiştir).

BULGULAR

Yaşları 2-14 (7.9±4.1) yıl arasında değişen ve E/K oranı 1.1 olan, 41 maligniteli hastamızın maligniteleri, febril nötropeni epizodlarının özellikleri, uygulanan M ve SA antibiyoterapisine göre tedavi sonuçları tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Olgularımızın yaş, cinsiyet, malignite dağılımı ve antibiyoterapi yanıtları.

	M grubu	SA grubu	p
Hasta sayısı	22	19	
Yaş (ort±sd)	8.2±3.9	7.5±4.9	
Cinsiyet (E/K)	12/10	10/9	
Malignite			
ALL	14	9	
AML	1	2	
NHL	6	5	
HL	–	1	
AA	1	2	
Febril epizod sayısı	31	35	
Başlangıç nötrofil sayısı (mm ³)	302±194	295±144	>0.05
Granülositopeni süresi (saat)	72 (24-360)	72 (24-408)	>0.05
Ateşli gün sayısı	2 (1-20)	3 (1-16)	>0.05
Mikrobiyolojik belirlenen infeksiyon	17/31	14/35	>0.05
Klinik olarak belirlenen infeksiyon	5/31	10/35	>0.05
Sebebi bilinmeyen ateş	9/31	11/35	>0.05
Modifikasyonsuz başarı	20/31	22/35	>0.05
Modifikasyonlu başarı	26/31	29/35	>0.05
Modifikasyonsuz antimikrobiyal tedavi süresi (gün)	9.4±4.2	8.7±4.2	>0.05
Modifikasyonlu antimikrobiyal tedavi süresi (gün)	14.4±4.8	15±3.2	>0.05

Epizodların % 47'sinde mikrobiyolojik, % 23'ünde klinik ve toplam olarak % 70 (46/66)'inde infeksiyon klinik veya mikrobiyolojik olarak gösterilebilmiş, dokuz (% 14) atakta bakteriyemi saptanmıştır (Tablo 1,2). Pozitif kültürlerde Gram negatif bakteriler % 55 sıklıkta bulunmuştur. Gram negatif bakterilerden *E. coli* ve *Klebsiella* spp., Gram pozitif bakterilerden ise *S. aureus* ve *Streptococcus* spp. sık görülen etkenler olmuştur (Tablo 2). 72. saatte M grubunda olguların % 65'inde, SA grubunda ise % 63'ünde ateş düş-

Tablo 2. Mikrobiyolojik olarak saptanan infeksiyonlar.

Lokalizasyon	M grubu		SA grubu	
	Sayı	Etken	Sayı	Etken
Kan kültürü	5	<i>S. aureus</i> (2)	4	<i>S. aureus</i> (2)
		<i>E. coli</i> (2)		<i>E. coli</i> (1)
		Koag. (-) staf. (1)		<i>Klebsiella</i> (1)
Solunum sistemi	7	<i>E. coli</i> (3)	6	<i>E. coli</i> (2)
		<i>S. aureus</i> (2)		<i>S. aureus</i> (2)
		<i>Klebsiella</i> (1)		<i>S. pneumoniae</i> (2)
		<i>S. pneumoniae</i> (1)		
Üriner sistem	4	<i>E. coli</i> (2)	2	<i>E. coli</i> (2)
		<i>E. faecalis</i> (1)		
		<i>Proteus</i> (1)		
Deri, yumuşak doku	1	<i>S. aureus</i> (1)	2	<i>S. aureus</i> (1)
				<i>Pseudomonas</i> (1)

müştür. Nötropeniden çıkış süresi, ateşli gün sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). M grubunda mikrobiyolojik olarak tanı konulan atakların 14/17'sinde, klinik olarak tanı konulan atakların 4/5'inde, toplam atakların 18/22'sinde; SA grubunda mikrobiyolojik olarak tanı konulan atakların 9/14'ünde, klinik olarak tanı konulan atakların 4/10'unda, toplam atakların 13/24'ünde modifikasyonsuz tedaviye yanıt alınmıştır (Tablo 1). Mikrobiyolojik olarak tanı konan ataklar açısından modifikasyonsuz tedavi başarıları istatistiksel olarak incelendiğinde, M ve SA grubu arasında farklılık anlamlı bulunmamıştır (% 82 ve % 64, $p=0.25$). M ve SA grubunda ilk 72 saat için modifikasyonsuz ampirik tedavi başarı yüzdesi (% 65 ve % 63, $p=0.9$) ile modifikasyonlu tedavi başarı yüzdesi sonuçları (% 84 ve % 83, $p=0.9$) benzer olup arada istatistiksel farklılık saptanmamıştır. M grubunda yanıt alınamayan 11 ataktan altısında, SA grubunda yanıt alınamayan 13 ataktan yedisinde tedaviye vankomisin eklenmiş ve yanıt alınmıştır. M grubunda yanıt alınamayan yaygın orofarengeal kandidiyazis olgusunda amfoterisin B başlanmış ve yanıt alınmıştır. Modifikasyonsuz ve modifikasyonlu tedaviye devam edilen epizodlarda ortalama tedavi süreleri sırasıyla M grubunda 9.4 ± 4.2 ve 14.4 ± 4.8 gün, SA grubunda 8.7 ± 4.2 ve 15 ± 3.2 gün olup, gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır (Tablo 1, $p>0.05$). Toksikite açısından iki grupta da ilaçlar genelde iyi tolere edilmiş, meropeneme bağlı yan etki olarak 3 (% 14) hastada hafif karaciğer enzim yüksekliği saptanmış, diğer karbapenemlerde (özellikle imipenem) sıklıkla görülen bulantı-kusma ve/veya konvülsiyon tablosuna rastlanmamıştır. M grubunda beş ve SA grubunda altı olgu sepsis, akciğer infeksiyonu, multipl organ yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Kanserli olgularda kemoterapi sonrası gelişen granulositopeni ve infeksiyon, olguların mortalite ve morbiditelerinde rol oynayan en önemli sorundur (5,7,12,14). Nötropenik hastalarda gelişen infeksiyonlarda, etken mikroorganizmalar çoğu kez hastanın kendi endojen florasının üyeleri olup % 85-90'ı bakterilere bağlıdır (8,11). Hastanede yatan nötropenik hastalarda birkaç gün sonra hastane ortamında bulunan, çoğu antimikrobik maddelere dirençli olan mikroorganizmalar kolonize olurlar. İnfeksiyon etkeninin mikrobiyolojik olarak gösterilebildiği çalışmalarda genelde Gram negatif organizmalar (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* vb) sorumlu tutulmuş (6,14), son yıllarda Gram pozitif (koagülaz pozitif ve negatif stafilokok, streptokok vb) bakterilerin sıklığının arttığı vurgulanmıştır (4,8,15). Çoğu kez kemoprofilaksi altında olan bu grup hastalarda infeksiyon mikrobiyolojik ve klinik olarak atakların ancak % 50-70'inde saptanabilir (6,14,15). Çalışmamızda mikrobiyolojik ve klinik olarak atakların % 70'inde infeksiyona karar verilmiş olup, mikrobiyolojik olarak saptanan (% 46) infeksiyonların % 55'inde Gram negatif bakteriler izole edilmiştir (Tablo 1,2). Febril nötropenik hastalarda etkenin çoğu zaman saptanamamasına rağmen, kültür antibiyogram (özellikle kan kültürleri) tanı ve etkin tedavi için gereklidir (1,8). Çalışmamızda dokuz (% 14) atakta bakteriyemi saptanmış, 22 atakta diğer sistemlerden etken üretilmiştir (Tablo 2). Solunum sisteminde boğaz kültürü olarak alınan sonuçlar artmış kolonizasyon olarak yorumlanmıştır.

Kültürler alındıktan sonra hemen ampirik bir antibiyoterapiye başlamak ve tedaviyi kültür-antibiogram sonuçları ile takip etmek morbidite ve mortalitede bu grup hastalar için büyük önem arzeder. Seçilecek ampirik antibiyotik rejimi geniş spektrumlu olmalı, serumda yüksek bakterisit ilaç seviyeleri sağlamalı, toksisitesi düşük ve uygulanabilirliği kolay olmalıdır (11). Bu amaçla febril nötropenik olgularda başlangıç ampirik antibiyotik

tedavisi olarak çeşitli kombinasyonlardan oluşan tedaviler kullanılmaktadır. Sefalosporinler (seftazidim, sefoperazon), aminoglikozitler, meropenem ve monobaktamlar kombine tedavi ve/veya monoterapide kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerdendirler (5).

Ampirik tedavi yaklaşımı olarak febril nötropenide standart tedavi olarak kabul edilen SA kombinasyonu Gram negatif bakteriler için sinerjistik etkili bir kombinasyon olup, Gram pozitif bakterilere karşı etkinliği düşüktür. Yine bu kombinasyonda aminoglikozit toksisitesi ve dolayısıyla serum düzeyi takibi önemlidir. İmipenem ve meropenem, karbapenem grubundan ilaçlar olup beta-laktam antibiyotikler arasında yer alırlar. Meropenem, karbapenemler içerisinde imipenemden farklı olarak silastatinsiz uygulanan yeni bir formulas-yondur (4). Meropenem oldukça geniş bir antimikrobiyal spektruma sahiptir ve streptokoklar, metisiline duyarlı stafilokoklar, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Pseudomonas* ve anaerobların dahil olduğu birçok Gram negatif nozokomiyal patojene etkilidir (10). Sadece bazı enterokoklar, metisiline dirençli stafilokoklar, *Stenotrophomonas maltophilia*'ya karşı etkisiz olan meropenem son yıllarda febril nötropeni rejimlerinde kullanım alanı bulmaya başlamıştır (10).

Febril nötropenik olguların ampirik tedavisinde M monoterapisi ve SA kombinasyonu değişik serilerde karşılaştırılmış olup, literatür bilgileri bu konuda çelişkili veriler sunmaktadır (3,4,13). Behre ve ark. (3) M ve SA grupları arasında klinik yanıt, modifikasyonsuz tedavi açısından fark görmez iken, Del Favero ve ark. (5) 338 febril epizotta meropenemin seftazidime göre Gram pozitif ve negatif bakterilere karşı in-vitro cevabını daha yüksek, buna karşılık modifikasyon oranını daha düşük bulmuşlardır. Serimizde nötropeniden çıkış süresi, ateşli gün sayısı, ilk 72 saat için modifikasyonsuz ampirik tedavi başarı yüzdesi, modifikasyonlu tedavi başarı yüzdesi açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Sonuçların değerlendirilmesinde çalışmaya dahil edilen atak sayısının sınırlı olduğu da, dikkate alınmalıdır.

Sonuç olarak merkezimizde çocukluk çağı hematolojik malignitelerindeki nötropenik ateş ataklarının tedavisinde M monoterapisi, SA kombinasyon tedavisi kadar etkili bulunmuş ve febril nötropenik hastalarda güvenle kullanılabileceği kanaatine varılmıştır. Antibiyotik seçiminde her merkezin kendi mikrobiyolojik sonuçlarını dikkate alması ve buna göre ampirik antibiyoterapi rejimi belirlemesi önemlidir.

KAYNAKLAR

- 1- Akova M: Ateşli nötropenik hastalarda antimikrobiyal tedavi, *Antibiyotik Bülteni* 4:10 (1994).
- 2- Aparicio J, Oltra A, Llorca C, Montalar J, Herranz C, Gomez-Codina J, Pastor M, Munarriz B: Randomised comparison of ceftazidime and imipenem as initial monotherapy for febrile episodes in neutropenic cancer patients, *Eur J Cancer* 32:1739 (1996).
- 3- Behre G, Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Paaz U, Wilhelm M, Hiddemann W: Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients, *Ann Hematol* 76:73 (1998).
- 4- de la Camara R, Figuera A, Sureda A, Hermida G, Verge G, Olalla I: Meropenem versus ceftazidime plus amikacin in the treatment of febrile episodes in neutropenic patients: a randomized study, *Haematologica* 82:668 (1997).
- 5- Del Favero A, Bucaneve G, Menichetti F: Empiric monotherapy in neutropenia: a realistic goal? *Scand J Infect Dis* 96:34 (1995).

- 6- Demirkazık A, Dinçol D, Willke A, Günel N, Karaoğuz H, İçli F: Nötropenik kanser hastalarında febril ataklarda ampirik sefoperazon+amikasin tedavisinin sonuçları, *ANKEM Derg* 5:241 (1991).
- 7- Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo A: Infections complications in the pediatric cancer patient, "Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 3. baskı" kitabında s. 1069, JP Lippincott, Philadelphia (1997).
- 8- Gürler N: Febril nötropenili çocuklarda etken mikroorganizmalar, *ANKEM Derg* 12:353 (1998).
- 9- Hathorn JW, Lyke K: Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches, *Clin Infect Dis* 24:256 (1997).
- 10- Hellinger WC, Brewer NS: Carbapenems and monobactams: imipenem, meropenem, and aztreonam, *Mayo Clin Proc* 74:420 (1999).
- 11- Kebudi R: Febril nötropenili çocuklarda empirik tedavi yaklaşımı, *ANKEM Derg* 12:360 (1998).
- 12- Klastersty J: Therapy of infections in cancer patients, "Klastersty J, Schimpff SC, Senn HJ (eds): *Handbook of Supportive Care in Cancers*" kitabında s. 1, Marcel Dekker Inc, New York (1995).
- 13- Lindblad R, Rodjer S, Adriansson M, Andreasson B, Backstrom B, Johansson P, Karlsson K, Rhedin C, Turesson I: Empiric monotherapy for febrile neutropenia-a randomized study comparing meropenem with ceftazidime, *Scand J Infect Dis* 30:237 (1998).
- 14- Sağlamer L, Yıldız İ, Ulukutlu L, Kırıcı F: Maligniteli çocuklarda piperasilin+amikasin+sefazolin ile febril nötropeni tedavisi, *Klinik Derg* 5:48 (1992).
- 15- Yaylacı M, Gül S, Öztürk A, Özperçin I, Türken O, Başak M, Üskent N: Febril nötropenik vakalarda ajan patojen profili ve tedavi sonuçları, *Klinik Derg* 9:87 (1996).