

FEBRİL NÖTROPENİLİ ÇOCUKLarda MİKROBİYOLOJİK TANI YAKLAŞIMI

Nezahat GÜRLER

Kanserli hastalarda, alitta yatan hastalık, kemoterapi ve /veya radyoterapiye bağlı olarak gelişen nötropeni, infeksiyon gelişmesinde çok önemli bir faktördür. Mutlak nötrofil sayısının mm^3 'de 500'ün altında olması infeksiyon riskini artırmaktır, 100'ün altına düşüğünde ise bakteriyemi başta olmak üzere ciddi infeksiyonlarla karşılaşılabilmektedir. Nötropeninin derecesi ve süresi ile infeksiyonun gelişmesi, hatta seyri arasında sıkı bir bağlantı bulunmaktadır.

Febril nötropenili çocuklarda görülen infeksiyonların etkenleri çoğu kez bakteriler olmakla birlikte viruslar, mantar ve parazitler de infeksiyon etkeni olarak muayene madde-lerinden izole edilirler (Tablo 1,2,3) (5,8-12,16).

Tablo 1. Nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni bakteriler (7,8,9,14,32).

Sık rastlanılanlar	Seyrek rastlanılanlar
Gram pozitif bakteriler	Corynebacterum spp. C.jeikeium
Koagulaz negatif stafilocoklar	Bacillus spp. Bacillus cereus
S.aureus	C.difficile
Streptokoklar (oral streptokoklar) (alfa-hemolitik streptokok)	Streptococcus bovis
Enterokoklar	Aeromonas spp. Plesiomonas spp.
Gram negatif bakteriler	Salmonella spp. Campylobacter spp.
Enterobacteriaceae (Klebsiella, E.coli, Enterobacter spp.)	Capnocytophaga spp. Rhodococcus equi
Serratia spp.	Mycobacterium spp.
Pseudomonas spp.	Acinetobacter spp. Stenotrophomonas maltophilia
Anaerop bakteriler	
Bacteroides spp. (B.fragilis)	
Peptostreptococcus spp.	
Clostridium spp.	

Tablo 2. Nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni viruslar (14).

RNA virusları	DNA virusları
Influenza	Herpes virus grubu
Parainfluenza	H.simplex
Enteroviruslar	H.zoster
Kızamık	Cytomegalovirus
Hepatit A	Epstein Barr virus
Respiratory-syncytial virus	Adenovirus Papovavirus Hepatit B

Tablo 3. Nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni mantar ve parazitler (7-9,12,23,32,34).

Mantarlar	Parazitler
Candida spp.	Pneumocystis carinii
C.albicans, C.krusei	Toxoplasma gondii
C.tropicalis	Strongyloides
C.parapsilosis	Stercoralis
C.glabrata	
Aspergillus spp.	
A.fumigatus, A.flavus	
Cryptococcus neoformans	
Histoplasma capsulatum	
Alternaria	
Fusarium	
Pseudoallescheria boydii	

İnfeksiyon kuşkusu bulunan febril nötropenili hastalarda olguların % 30-50'inin mikrobiyolojik olarak dökümante edilebildiği bildirilmektedir. Dökümante edilen infeksiyonların % 85-90'ın da etken bakterilerdir (14,19,21-25,28,30). İnfeksiyon etkeni mikroorganizmalar merkezden merkeze farklılıklar gösterdiği gibi, zaman içinde de önemli değişiklikler olmaktadır. 1970'li yıllarda nötropenili hastalardan izole edilen mikroorganizmalar içinde Gram negatifler özellikle *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas aeruginosa* ön plana iken, kalıcı intravenöz kateter kullanımının yaygınlaşması, ampirik tedavide kullanılan antimikrobiyalere dirençli suşların ortaya çıkması veya ampirik tedavide kullanılan antimikrobiallerin Gram pozitif bakterilere etkili olmaması gibi nedenlerden dolayı 1980'li yıllardan itibaren Gram pozitif bakterilerle oluşan infeksiyonlarda artış görülmüştür. Gram pozitif bakterilerden en sık izole edilenin, deri florاسının onde gelen bakterileri olan koagulaz negatif stafilocoklar, özellikle *Staphylococcus epidermidis* olduğu bildirilmektedir. Bir çalışmada koagulaz negatif stafilocokların son yıllarda % 37'den % 55 oranına ulaştığı, bir başka çalışmada ise % 70 oranında izole edildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada izole edilen *S.aureus* suşlarının % 40'dan % 9'a düşüğü belirtilmiştir (7,18,30,31). Nötropenili hastalarda stafilocoklar dışında *Enterococcus* cinsi bakterilerle infeksiyonlar da artış gözlenmektedir ve *Enterococcus faecalis* sık izole edilen türdür. *Enterococcus* cinsinde vankomisin ve teikoplanine dirençli suşların sayısında belirgin bir artış gözlenmektedir. Glikopeptitlere dirençli suşların gelecek yıllarda önemli bir sorun yaratacağı düşünülmektedir (1,7,18,30).

Önceki yıllarda çok seyrek rastlanılan *Corynebacterium jeikeium*, *Leuconostoc*, *Rhodococcus* ve *Pediococcus* cinslerinin muayene maddelerinden infeksiyon etkeni olarak izole edilmeleri dikkat çekicidir. Gram pozitif mikroorganizmalardan beta-hemolitik streptokoklar, *S.pneumoniae* ve *Bacillus* cinslerinin izolasyon oranlarında önemli bir artış saptanmıştır. Son yıllarda penisiline dirençli viridans grubu streptokoklar, mukozitli hastalar dan özellikle bakteriyemi etkeni olarak artan oranda izole edilen etkenler arasına girmiştir. Günümüzde kanserli hastalardan izole edilen Gram pozitif bakterilerin en önemli özellikleri antimikrobiyal maddelere dirençli olmalarıdır. Koagulaz negatif ve koagulaz pozitif stafilocoklardan metisiline dirençli olanlara daha sık rastlanmaktadır (7,18,30).

Febril nötropenili hastalarda 1980'li yıllarda azalmağa başlayan Gram negatif bakterilerle infeksiyonlar özellikle son birkaç yıldır yeniden artış göstermeye başlamıştır. Bazı

merkezlerde Gram negatif bakterilerle oluşan infeksiyonların oranının, Gram pozitif bakteri infeksiyonlarından daha fazla olduğu veya eşit oranda olduğu bildirilmektedir (3,19). Tablo 4'de Türkiye'de çeşitli merkezlerde 1999-2000 yılında saptanan Gram pozitif ve Gram negatif bakteri infeksiyonlarının oranları bildirilmiştir.

Tablo 4. 1999-2000 yılında Türkiye'de çeşitli merkezlerde kanserli hastalardan izole edilen mikroorganizmaların dağılımı (%).

	Gram pozitif	Gram negatif	Mantarlar
Gürler, Kebudi (İstanbul)	50	42	8
Gürler, Anak (İstanbul)	34	54	11
Celkan ve ark (İstanbul)	60	35	5
Güven ve ark (Ankara)	39	42	17
Dönmez ve ark (İzmir)	53	40	7
Gencer ve ark (İstanbul)	27.9	72.1	-
Eser ve ark (Kayseri)	72.7	27.3	-
Küpesiz ve ark (Antalya)	76	20.3	3.7
Kuku ve ark (Malatya)	67	33	-
Öztürk ve ark (İstanbul)	39	57	4

Onkoloji Enstitüsü ve İstanbul Tıp Fakültesi sonuçlarının dışındaki "4.Febril Nötropeni Simpozyumu" 22-25 Şubat 2001 Antalya, Program ve özet kitabındaki P-2, P-6, P-7, P-9, P-10, P-11, P-12, P-16 nolu poster sonuçlarını içermektedir.

Gram negatif bakterilerden en sık izole edilenler *Escherichia coli* (özellikle flurokinolonlara dirençli olanlar), *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp.'dir. Çeşitli merkezler arasında farklılık olmakla birlikte daha az sıklıkta izole edilen potansiyel patojen diğer Gram negatif bakteriler ise *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas* spp., *Flavobacterium meningosepticum*, *Flavimonas oryzihabitans*'dır (1,2,4,9,11,30).

Son yıllarda izole edilen Gram negatif bakterilerin önemli bir bölümünün antimikrobiik maddelere çok dirençli olduğu ve ESBL oluşturukları gözlenmektedir (19,30).

Nötropenili hastalarda anaerob bakteri infeksiyonlarına çok sık rastlanmaz; epizodların en fazla % 8'ini oluştururlar (5,10,30). En sık ağız infeksiyonlarından (mukozitli hastalar ve nekrotizan gingivitli hastalardan), intra-abdominal abse ve perianal bölgenin infeksiyonlarından (perianal selülit) izole edilirler. Bu bölgelerin infeksiyonlarında anaerob bakteriler, çoğu kez diğer anaerob veya aerob bakterilerle birlikte mikst infeksiyon oluştururlar. En sık karşılaşılan etkenler suşların çögünün beta-laktamaz oluşturduğu *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus* spp. ve *Clostridium* cinsleridir. Kanserli hastalarda yoğun antibiyotik kullanımı, hatta sitostatik tedaviyle de ilgili olabilen *Clostridium difficile*'nin etken olduğu psödomembranöz kolit sekonder olarak gelişebilir (2,10,30).

Nötropenili hastalarda en sık karşılaşılan viral infeksiyonlar *Herpes simplex* infeksiyonlarıdır. İnfeksiyon etkeni olabilecek diğer viruslar tablo 2'de bildirilmiştir. Nötropeni süresinin uzaması mantar infeksiyonu riskini artırır. Mantar infeksiyonlarına febril nötropeninin ilk günlerinde genellikle rastlanmaz daha çok birinci haftadan sonra rastlanılır. Geniş spektrumlu tedaviye rağmen 7 günden sonra ateşin devam etmesi mantar infeksiyonunu düşündürmelidir. (7,12,14,20,24). En sık karşılaşılan etkenler *Candida* spp. ve *Aspergillus* spp.'dir. Mantarlardan özellikle *Candida* cinsinin antifungallere dirençli türleriyle oluşan infeksiyonları çok önemlidir (27).

Günümüzde artık bir mantar olarak bildirilen fakat klasik kitaplarda hala protozoon olarak kabul edilen *Pneumocytis carinii* nötropenili hastalarda sık görülen, özellikle akciğer infeksiyonlarında hatırlanması gereken bir etkendir.

Nötropenili hastalarda en sık karşılaşılan infeksiyon bakteriyemidir. Bunu solunum sistemi, deri, üriner sistem ve gastrointestinal sistem infeksiyonları izlemektedir.

MİKROBİYOLOJİK TANI

Febril nötropenili hastalarda infeksiyon etkenini belirlemek için infeksiyon odağı olabilecek kan, kateter giriş bölgesi, solunum sistemi, üriner sistem, gastrointestinal sistem gibi yerlerden örnek alınır.

Alınan örneklerden:

- a) Mikroskopik inceleme
- b) Kültür
- c) Hızlı tanı testleri ve moleküler teknikler kullanılarak tanı yapılır (31,33).

Mikroskopik inceleme

Febril nötropenide muhtemel infeksiyon odaklarından alınan örneklerin dikkatli bir şekilde mikroskopta incelenmesi ön tanı için çok değerlidir. Bu amaçla çeşitli boyama yöntemleri kullanılır. Bunlar:

- 1- Gram boyama: Bakteriler ve mantarlar
- 2- Giemsa boyama: *Pneumocytis carinii*, *Toxoplasma gondii*, virusların inklüzyon cisimleri, *Chlamydia*, *Histoplasma capsulatum*.
- 3- Grocott- Gomori metenamin gümüş nitrat boyaması: *Pneumocytis carinii* ve bazı mantarlar.
- 4- Tzanch boyaması: *Herpes simplex*, *Varicella zoster* ile ilişkili olan çok nukleuslu dev hücreler.
- 5- Toluidine mavisi D: *Pneumocytis carinii* ve mantarlar.
- 6- Ziehl-Neelsen boyama: *Mycobacterium* spp, *Nocardia* spp, *Cryptosporidium* spp.
- 7- Çin mürekkebi: *Cryptococcus neoformans*.
- 8- Fluoresentla işaretli monoklonal antikorlar: *Pneumocytis carinii* için kullanılan boyama yöntemleridir.

Kültür

Febril nötropenili hastalarda infeksiyon etkenini belirlemek için en önemli muayene maddesi kandır. Kandan izole edilen bakterilerin başında koagülaz negatif stafilocoklar gelmektedir. Bir çalışmada bakteriyemili hastalardan izole edilen mikroorganizmalar tablo 5'de gösterilmiştir. Kan dışında kemik iliği, idrar, çeşitli vücut sıvıları, gerek duyulursa beyin omurilik sıvısı incelenir. Nötropenili hastada fizik muayene sırasında infeksiyon odağı olabilecek, kateter giriş yerinden, ağız ve perirektal bölgelerde lezyon mevcutsa, bu bölgelerden, olabildiğince lezyonun derinliklerinden, mümkünse biyopsi örnekleri alınarak mikrobiyolojik olarak incelenmelidir (16,22,23,26).

İnfeksiyon kaynağı olabilecek tüm bölgelerden örneklerden kültür yapılır. Nötropenili hasta da bakteriyemi insidansı yüksek olduğundan en az iki kez kan kültürü yapılması infeksiyon etkeninin belirlenmesi için çok önemlidir. Bakteriyemi tanısı için kateter lümeninden alınan kan uygun değildir (6). Mükünse farklı yerlerden en az iki örnek alınmalıdır. Nötropenili hastalarda bakteriyel infeksiyonların yanısıra mantar infeksiyonlarına da rastlanabileceği hatırlanarak ayrıca mantarların daha kolay tıreyebileceği litik özellikte besiyerlerinin kullanılması uygun olur. Nötropenili çocuklarda anaerob bakterilerin etken olduğu bakteriyemi seyrektir. Bu nedenle anaerob kan kültürü yapılması gereklidir. İntaabdominal infeksiyonlu hastada ise muhtemel etkenler olan *B.fragilis* ve diğer *Bacteroides*

Tablo 5. Kanserli hastaların kan kültürlerinden izole edilen bakteriler (5,10).

Mikroorganizma	n	(%)
Gram pozitif		
Koagulaz negatif stafilocok	1099	(58)
S.aureus	126	(17)
Streptococcus spp.	177	(15)
Enterococcus spp.	54	(4)
Digerleri	137	(8)
Gram negatif		
Enterobacteriaceae	273	(46)
Pseudomonadaceae	54	(8)
Diger non-fermantatifler	23	(2)
Anaerobler	90	(8)
Mayalar	19	(4)

türleri ile *Clostridium* cinsi bakteriler normal aerob kan kültürü şişelerinde kolaylıkla üre- yebilirler. Kan kültürleri için bir çok laboratuvara tam otomotik kan kültürü cihazları (Bactec, BacT/ Alert gibi) kullanılmaktadır. Kullanılan intravenöz kateterler ve giriş yerleri infeksiyon açısından risklidir. Kateter infeksiyonu kuşkusu olduğunda kateter çıkış yeri, kateter içi kan, periferik venöz kan, çıkarılmış kateter uç kısmından kültür yapılmalıdır. Direkt kateterden kültür yapılması düşünüldüğünde kateterin çıkarılacak bölgesi antiseptik maddeyle silinir. Kateterin dijital ucu ve mümkünse deriye giriş yerinden steril makasla 5 cm kadarlık bölüm kesilerek steril bir kapta laboratuvara gönderilir. Kateter parçaları laboratuvara kanlı besiyerine steril bir pens yardımıyla döndürülerek ekim yapılır. 37°C'de 24-28 saatlik inkubasyon sonrası 15 veya daha fazla koloni görülmesi kateterin kontamine olduğu gösterir. Bazı araştırmacılar ise 5'in üzerindeki üremelerin anlamlı olacağını belirtmektedirler. Kateter örneklerinin sıvı besiyerlerine ekilmesi uygun değildir (15,17).

Kateterle ilgili bakteremi düşünüldüğünde kateter lumeni ile periferik veden alınan kan birlikte değerlendirilir. Otomatik hemokültür cihazlarıyla çalışıldığından kateterden alınan örneklerin bulunduğu şişelerde, periferden alınan kana oranla en az iki saat önce üreme olması kateter infeksiyonunu belirtir (6,15,17.) Kateter kanından kantitatif kültür ve periferik kan kültürü yapma, subkutan santral venöz kateter, Hickman kateterli hastalarda çok önemlidir. Bu kateterler çok pahalı olduğundan bazı durumlarda kateter çıkarılmadan mikrobiyolojik tanı konularak, antimikrobiik tedavi uygulanabilmektedir. Çabuk tanı amacıyla, santral venöz kateter içinden alınan kan sito santrifüjle çevrilir, Gram yöntemi veya etken mikroorganizmaların daha iyi seçilebilmesi için akridin oranj boyası ile boyanarak tanı hızlandırılır. Yüzeyel lezyonlardan eküviyonla örnek alınması fazla tercih edilmemelidir. Böyle örnekler alındığında sonuçların klinik durumu ile birlikte değerlendirilmelidir.

Solunum sistemi infeksiyonlarının tanısı için balgam, direkt endotrakeal aspirasyon, bronkoalveolar lavaj ve transtorasik iğne aspirasyonu ile örnek alınarak kültür yapılır. Solunum sistemi infeksiyonlarının mikrobiyolojik tanısı için alınan boğaz salgısı, nazofarinks salgısı, trakeal aspirat örnekleri fazla tercih edilen örnekler değildir. Balgam örneklerinin mikroskopik incelemelerinde 25'den fazla epitel hücresinin görülmemesi de, bu örneğin kültür için uygun olmadığını düşündürmelidir. Ancak çocukların bir kısmı kaliteli balgam çikarmadıklarından kültürün değerlendirilmesinde tereddütler olabilir. Boğaz salgısı febril nötropenili hastalarda infeksiyon kaynağının belirlenmesi için gereklilığı tartışma konusu

olan bir muayene maddesi olmasına karşın, çocuklarda buradaki kolonizasyonun gösterilmesi, infeksiyon kaynağının belirlenmesinde yararlı olabilir. Burun salgısından kültür yapılması her zaman uygun değildir. Bu şekilde alınan örnekte izole edilen mikroorganizmanın gerçek infeksiyon etkeni olup olmadığına karar vermek güç olabilir. Ancak febril nötropeni sırasında, özellikle paranasal sinuslar üzerindeki ağrı hissi ve kanlı burun akıntısı mantarların etken olduğu bir sinüziti düşündürmeli, cerrahi küretajla örnek alınarak tanı yapılmalıdır. Böyle durumlarda tanının doğrulanması için patolojik inceleme ve tomografi yapılarak kemikte destrüksiyon olup olmadığına araştırılması tanıyi destekler (26).

Hastanın herhangi bir bölgesinde bül varsa bül sıvısından, diyareli hastalarda ise dışkıdan kültür yapılır. Ayrıca bu hastaların yoğun antibiyotik baskısı altında bulunması nedeniyle *Clostridium difficile*'nin etken olduğu bir infeksiyon olabileceği unutulmamalıdır. Böyle durumlarda kültürün zaman alacağı düşünülerek, kültürden daha önemli ve sonucu daha değerli olan, çabuk sonuç veren dışkıda direkt *Clostridium difficile* toksin A aranmalıdır.

Solunum yolundan alınan örnekler ve yara örneklerinin % 5 koyun kanı içeren kanlı besiyerlerine ve mümkünse MacConkey besiyerine ekilmesi uygundur. Yaralar ve lezyonlardan alınan örnekler ayrıca anaerob besiyerlerine ekilmelidir.

Nötropenili hastalardan alınan çeşitli örneklerden *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Bacillus*, *Campylobacter*, *Capnocytophaga* gibi daha seyrek rastlanılan bakteriler izole edildiğinde klasik yöntemlerin yanısıra ticari kitler de kullanılarak tanı doğrulanmalıdır (9). Nötropenili hastalardan izole edilen mantarların da tür tanıları mutlaka yapılmalıdır. Izole edilen tüm bakterilerden antibiyotiklere duyarlılık deneyi yapılmalıdır. Penisiline dirençli bir streptokok, glikopeptitlere dirençli veya orta duyarlı enterokok veya stafilocok izole edildiğinde mutlaka MIK değerleri saptanmalı ve dirençle ilgili genleri araştırılmalıdır. Bakterilerde karşılaşılan direnç sorununa mantarlarda da rastlanmaktadır. Örneğin *C.krusei* çok sık kullanılan flukonazole dirençlidir (24). Bu nedenle izole edilen mantarların da antifungal maddelere duyarlılıkları araştırılmalıdır.

Nötropenili hastaların infeksiyonlarının büyük bölümünden bakteriler sorumlu olmakla birlikte, viral infeksiyon kuşkusunu olduğunda ticari kitlerle ELISA, PCR yöntemleri kullanılarak viral etkenlerin çoğu saptanabilemektedir (29).

Tüm muayene maddelerinin doğru değerlendirilerek sonucunun en kısa sürede kliniğe bildirilmesi Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarının en doğal görevi olmasına rağmen, özellikle kanserli hastalardan alınan örneklerin değerlendirilmesi ve sonucun en hızlı şekilde bildirilmesinin önemi ve klinik-laboratuvar işbirliğinin yararı hatirdan çıkarılmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Akova M: Ateşli nötropenik hastalarda antimikrobiyal tedavi, *Antibiyotik Bült* 4:10 (1994).
- 2- Akova M: Nötropenik hastalarda infeksiyonlar ve korunma, *Aktüel Tip Derg* 1:485 (1996).
- 3- Akova M: Febril nötropenik hastalarda infeksiyon etkeni olarak Gram negatif bakterilerinin dönüsü, 4. *Febril Nötropeni Simpozumu*, Program ve özet kitabı, s. 65, Antalya (2001).
- 4- Akova M, Akalın HE: Nötropenik hastalarda ateş, *Hacettepe Tip Derg* 21:71 (1988).
- 5- Andremont A, Lancar R, Le NA, Hattchovel JM, Baron S, Tavakoli T, Daniel MF, Tancre'de C, Le MG: Secular trends in mortality associated with bloodstream infections in 4268 patients hospitalized in a cancer referral center between 1975-1989, *Clin Microbiol Infect* 1:160 (1995).

- 6- Andrivet P, Bacquer A, Ngoc VC, Ferme C, Letinier YS, Gautier H, Gallet BC, Buisson-Brun C: Lack of clinical benefit from subcutaneous tunnel insertion of central venous catheters in immunocompromised patients, *Clin Infect Dis* 18:199 (1994).
- 7- Bannister AB, Begg TN, Gillespie HS: *Infectious Diseases*, s. 403, Blackwell Science Ltd, London (1996).
- 8- Barg NL, Fekety R: Infections associated with corticosteroids and immunosuppressive therapy, "Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds): *Infectious Diseases*, 2. baski" kitabinda s. 1243, W.B.Saunders Co, Philadelphia-Tokyo (1998).
- 9- Beebe LJ, Koneman WE: Recovery of uncommon bacteria from blood: Association with neoplastic disease, *Clin Microbiol Rev* 8:336 (1995).
- 10- Bochud PY, Eggimann P, Calandra T, Melle Van G, Saqafi L, Francioli P: Bacteremia due to viridans Streptococcus in neutropenic patients with cancer: Clinical spectrum and risk factors, *Clin Infect Dis* 18:25 (1994).
- 11- Bow JE, Loewen R, Vaughan D: Reduced requirement for antibiotic therapy targeting Gram negative organisms in febrile, neutropenic patients with cancer who are receiving antibacterial chemoprophylaxis with oral quinolones, *Clin Infect Dis* 20:907 (1995).
- 12- Drew WL: Infections in the immunocompromized patient, "Kenneth JR (ed): *Medical Microbiology*" kitabinda s.815, Prentice- Hall Inter Inc, East Norwalk (1994).
- 13-Fergie EJ, Shema JS, Lott L, Crawford R, Patrick CC: Pseudomonas aeruginosa bacteremia in immunocompromised children : Analysis of factors associated with a poor outcome, *Clin Infect Dis* 18:390 (1994).
- 14-Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA: Infectious complications in the pediatric cancer patient, "Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 3. baski" kitabinda s. 1069, Lippincott-Raven Pub,Philadelphia-New York (1997).
- 15- Henderson D K: Infections due to percutaneous intravascular devices, "Mandel G L, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and practice of Infectious Diseases*, 5. baski"kitabinda s. 3005, Churrc-hill-Livingstone Inc, Philadelphia (2000).
- 16-Hughes WT, Flynn MP, Williams GB: Nosocomial infections in patients with neoplastic diseases, "Mayhall CG (ed): *Hospital Epidemiology and Infection Control* " kitabindas.767, Williams-Wilkins, Baltimore (1999).
- 17-Jordan CH, Stoltz SM: Culture of intravascular devices, "Isenberg HD (ed): *Microbiology Procedures Handbook*" kitabinda s. 11.7.1, Amer Soc Microbiol, Washington D.C. (1992).
- 18- Karp EJ, Merz GW, Dick DJ: Management of infections in neutropenic patients: new opportunities and emerging challenges, *Curr Opin Infect Dis* 7:430 (1994).
- 19- Klastersky J: A review of chemoprophylaxis and therapy of bacterial infections in neutropenic patients, *Diag Microbiol Infect Dis* 12:201S (1989).
- 20- Klastersky J: Therapy of infections in cancer patients, "Klastersky J, Schimpff SC, Seen HJ (eds): *Handbook of Supportive Care in Cancer* " kitabinda s. 1, Marcel Dekker Inc, New York (1995).
- 21- Lee WJ, Pizzo AP: Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia, *Hematol/Oncol Clin North Am* 7:937 (1993).
- 22- Lewis LL, Pizzo AP: Infections in the immunocompromized child, "Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM (eds): *Infectious Diseases of Children*, 9.baski" kitabinda s. 191,Mosby Year Book Inc, St.Louis-Baltimore (1992).

- 23- Lewis LI, Pizzo AP: Infections and cancer: "Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*" kitabında s. 649, Churchill Livingstone, New York-Tokyo (1997).
- 24- Lortholary O, Dupont B: Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency, *Clin Microbiol Rev* 10:477 (1997).
- 25- Pauw De BE, Donnelly JP: Infections in the immunocompromised host: General principles, "Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5. baskı" kitabında s. 3079, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 26- Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin SR, Loewy J, Escalante C, et al: Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer, *Cancer* 71:3640 (1993).
- 27- Rubin RH: Fungal and bacterial infections in the immunocompromised host, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12:42 (1993).
- 28- Roberts BR: *Infectious Diseases: Pathogenesis, Diagnosis and Therapy*, s. 246, Year Book Medical Publ Inc, Chicago-London (1986).
- 29- Rogers T: Rapid diagnosis of infection in the immunocompromised patient, *Curr Opin Infect Dis* 9:230 (1996).
- 30- Rolston K V I Raad I, Whimbey E, Bodey GP: The changing spectrum of bacterial infections in febrile neutropenic patients, "Klastersky JA (ed): *Febril Neutropenia*" kitabında s. 53, Springer-Verlag, Berlin (1997).
- 31- Trudel RR, Griffith JT: Infections in special patient populations, "Mahon CR, Manuseis G (eds): *Textbook of Diagnostic Microbiology*" kitabında s. 984, WB Saunders Co, Philadelphia-Tokyo (1995).
- 32- Vartivarian S, Bodey PG: Infections associated with malignancy, "Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds): *Infectious Diseases*, 2. baskı" kitabında s. 1222, W.B.Saunders Co, Philadelphia (1998).
- 33- Viscoli C, Bruzzi P, Cagagnola E, Boni L, Calandra T, Gaya H, Meunier F, Feld R, Zinner S, Klastersky J, Glauser M and the International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC): Factors associated with bacteraemia in febrile, granulocytopenic cancer patients, *Eur Cancer* 30 A:430 (1994).
- 34- Zinner HS: Unusual infections in the immunocompromized host, *Curr Opin Infect Dis* 7:463 (1994).