

DÜŞÜK RİSKLİ ATEŞLİ NÖTROPENİK ÇOCUKLARDA AMPİRİK TEDAVİ

Rejin KEBUDİ

Çocukluk çağı malignitelerinde yoğun kemoterapi içeren tedavi protokolleri tedaviye yanıtı ve sağkalımı artırmıştır. Ancak bu tedavilerin, çeşitli yan etkileri vardır. Gerek hastalık, gerekse de tedavi nedeni ile bağışıklığı baskılanmış bu çocuklarda, nötropenik dönemde hayatı tehdit eden enfeksiyon riski yüksektir.

Ateşli nötropeni tanımı, risk faktörleri, düşük risk tanımı

Ateşli nötropeni mutlak nötrofil sayısının (MNS) $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olup, 1 kez akşiller yoldan 38.5°C veya 4 saat arayla 2 veya daha fazla sayıda 38°C üstünde ateş saptanması olarak tanımlanır (14,24). Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ateşli nötropeniyi, nötropeni eşliğinde, bir kez oral yoldan 38.3°C 'ın üstünde veya bir saatten uzun süren 38°C ateş saptanması olarak tanımlanmaktadır (15). MNS 500 ile $1000/\text{mm}^3$ arasında olup, aldıkları tedavi nedeniyle 24-48 saat içinde MNS'nin $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşeceği beklenen hastalar da bu gruba dahil edilir (10,24).

Ateşli nötropenik hastalarda enfeksiyon riskini etkileyen çeşitli faktörler vardır (10,16,23,24,26,30,31,34,38). Bunlar:

- 1- Nötropeninin derinliği,
- 2- Beklenen nötropeni süresi,
- 3- Kanser türü (solid tümör, lenfoma, lösemi)
- 4- Hastalığın durumu (remisyon, nüks/progresif hastalık)
- 5- Kemik iliğinin durumu,
- 6- Tedavi şekli (konvansiyonel tedavi, yüksek doz kemoterapi ile kemik iliği veya periferik kök hücre nakli)
- 7- Ek rahatsızlıkların (nörolojik bozukluklar, solunum sistemi rahatsızlıkları gibi) olması şeklinde sıralanabilir .

Nötropeninin derinliği ve süresi enfeksiyon riski yönünden önemlidir (10,24). MNS $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastaların riski daha yüksektir. Nötropenik hastalar beklenen nötropeni sürelerine göre iki risk grubuna ayrılırlar. Nötropenisi 7 günden kısa sürmesi beklenenler düşük, uzun sürmesi beklenenler ise yüksek risk grubundadırlar. Bir çalışmada nötropenisi 7 günden kısa süren hastaların % 30'unda, daha uzun sürelerin ise yaklaşık % 100'ünde ateş veya diğer enfeksiyon bulguları saptanmıştır (10). Bazı araştırmacılar nötropeninin 10 günden kısa sürmesi beklenen hastaları düşük risk grubuna almaktadırlar (8,35)

Yüksek doz kemoterapi ile kemik iliği veya periferik kök hücre nakli geçiren hastalar, indüksiyon tedavisinde olan lösemi hastalarında beklenen nötropeni süresi genellikle 15 günden uzundur ve yüksek riskli kabul edilirler.

Talcott ve ark. (38) hastanede yatarak tedavi görmek zorunda olan, ek rahatsızlıkları olan, kanseri kontrol altında olmayan hastaların ateşli nötropenik ataklarında ciddi komplikasyon oranının %34 olduğunu ve bu hastaların **yüksek riskli**; komplikasyon oranının % 2-5 ($p<0.000001$) olduğu diğer tüm hastaların **düşük riskli** kabul edilmelerini önermişlerdir.

Amerika Birleşik Devletleri, Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI)'nde,

- beklenen nötropeni süresi 10 günden kısa olan,
- hemodinamik olarak stabil,
- yeni akciğer bulgusu olmayan,

- karın ağrısı, bulantı, kusması olmayan,
- nörolojik bulguları olmayan

hastalar, kanserleri kontrol altında olmasa da, kültür sonuçlarını da beklemeden **düşük riskli** olarak tanımlanmaktadır (8).

A.B.D. MD Anderson Kanser Merkezinde benzer tanımlara uyan ve tedaviye uyumlu olan hastalar düşük riskli kabul edilmektedir (36).

Petrilli ve ark. (30,31) ateşli nötropenik çocuklarda tanıya göre risk sınıflaması yapılabileceğini, solid tümörlü ve erken evre non-Hodgkin lenfomalı hastaların **düşük riskli** olduğunu bildirmişlerdir.

Çeşitli araştırmalara göre tanımlarda bazı farklılıklar varsa da, genelde

- nötropeni süresi 10 günden kısa olması beklenen
- konvansiyonel tedavi alan
- solid tümör, erken evre non-Hodgkin lenfoma, veya idame tedavisi alan lösemi tanılı
- genel durumları iyi
- sepsis veya kanıtlanmış ağır infeksiyon bulgusu olmayan
- ek organ veya sistem bozukluğu olmayan

ateşli nötropenik çocuklar **düşük riskli** kabul edilebilirler.

Tüm ateşli nötropenik çocuklarda hızla detaylı bir fizik muayene yapıp; kan, idrar ve şüpheli tüm odakların kültürü alındıktan sonra standart tedavi acilen hastaneye yatırılarak intravenöz (i.v) yoldan ampirik antibiyotik tedaviye başlamaktır. Tedavi ateş düşüp MNS $> 500/mm^3$ olana dek veya kanıtlanmış infeksiyonun gerektirdiği döneme dek sürdürülür (10,15,18,24).

Seçilecek ampirik antibiyotik rejimi geniş spektrumlu olmalı, serumda yüksek bakterisid ilaç seviyeleri sağlamalı, toksisitesi düşük ve uygulanabilirliği kolay olmalıdır. Geniş spektrum *P.aeruginosa*'ya da içermelidir. Ampirik tedavi başladıktan sonra elde edilen kültür sonuçlarına ve hastanın klinik gidişine göre olguların % 20-59'unda modifikasyon gerekebilir. Glikopeptidlerin, çok özel şartlar dışında (çok ağır mukozit, şok vs.) başlangıçta ampirik tedaviye eklenmesi önerilmez. Ateşin ve nötropenin 7.gün devam etmesi durumunda ampirik antifungal tedavi önerilir (10,15,18,24).

Düşük riskli ateşli nötropenide farklı tedavi seçenekleri

Son yıllarda **düşük riskli** hastalarda daha kolay uygulanabilen, hayat kalitesini artıran ve daha ucuza mal olabilecek tedavi olasılıkları araştırılmaya başlanmıştır. Erişkinlerde çok sayıda olan bu çalışmalar çocuklarda sınırlıdır. Bu farklı tedavi seçenekleri tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Düşük riskli ateşli nötropenide farklı tedavi seçenekleri.

- 1-Hastanede ampirik i.v. tedavi (MNS $> 500/mm^3$ olana dek)
 - a- tekli antibiyotik (monoterapi)
 - b- ikili antibiyotik (duoterapi)
- 2-Hastanede i.v. ampirik antibiyotik tedavisi (tekli/ikili) başlayıp, üçüncü gün değerlendirmesinde 48.saatte kültürlerde üreme olmayan, en az 24 saattir ateşi düşen, MNS $> 100/mm^3$ üstünde, genel durumu iyi, sepsis veya kanıtlanmış infeksiyon bulguları veya ek rahatsızlığı olmayan, tedaviye uyumlu ve her an hastaneye kontrole gelebilecek şartlara sahipse MNS $< 500/mm^3$ altında olsa da,
 - a- evde tedavi programları ile intravenöz antibiyotik tedavisinin evde devamı
 - b- evde oral antibiyotik tedavisinin devamı
 - c- kemik iliği parametrelerinde [MNS, mutlak fagosit sayısı (MPS), mutlak monosit sayısı (MNS), trombosit sayısı] düzelme varsa, tedavinin kesilip, eve taburcu edilmeleri
- 3-Hastanede muayene edilip, kültürler alınıp, ilk doz i.v./oral antibiyotik dozu başlanarak genel durumu iyi, sepsis veya kanıtlanmış infeksiyon bulgusu olmayan, ek rahatsızlığı olmayan, hemodinamiği stabil, tedaviye uyumlu, her an hastaneye gelebilecek hastaların kısa bir gözlemden sonra evde i.v. veya oral tedavilerinin devamı.
- 4-Hastanede veya evde oral antibiyotik tedavisi.

Düşük riskli hastalarda da halen standart ampirik tedavi, hastanede i.v. tek antibiyotik veya iki antibiyotik kombinasyonunun kullanımıdır.

- 1- Tekli tedavi: 3. kuşak sefalosporinlerden seftazidim, sefepim, sulperazon-sulbaktam, karbapenemlerden imipenem ve meropenem tek olarak kullanımda etkin bulunmuşlardır (2,6,9,11,15,18-20,32,35,39).
- 2- İkili tedavi: Antipsödomonal 3.kuşak bir sefalosporin (seftazidim, sulperazon, sefepim) veya antipsödomonal bir penisilin (mezlosilin, piperasilin) ile bir aminoglikozid (amikasin, gentamisin, tobramisin, netilmisin, isepamisin gibi) kombinasyonu (6,10,15,24,32,35).

Tekli tedavi ile, zaten bir kısmı nefro ve ototoksik olan kemoterapötikler alan çocuklarda aminoglikozidlere bağlı toksisite eklenmemiş olur. Düşük riskli hastalarda ampirik tedavide tekli tedavi tercih edilmelidir (9,10,18). İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Bilim Dalında 1994 yılından beri solid tümör ve lenfomalı çocukların febril nötropeni ataklarında monoterapi ile başarılı sonuçlar alınmıştır (2,11,19,20) (Tablo 2).

Tablo 2. İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda (1994-1998) yoğun kemoterapi alan malign solid tümürlü çocuklarda febril nötropenide ampirik tekli tedavi (monoterapi) çalışma sonuçları.

Ampirik antibiyotik tedavisi	Toplam başarı* (%)	Modifikasyon oranı (%)
-seftazidim (1994-1995)	98	24
-sefoperazon+sulbaktam vs seftazidim (Randomize)**	100 97	24 27
-sefepim vs seftazidim (Randomize) ** (1998)	100 100	38 39

*Toplam başarı= başlangıç tedavisi ve/veya modifikasyonlar sonucu iyileşme

**Randomize edilen gruplar arasında istatistiki yönden anlamlı fark bulunmamıştır.

Üçüncü jenerasyon bir sefalosporin olan seftriakson, Gram negatif bakterilere çok etkili, ancak *Paeruginosa*'ya daha az etkili bir antibiyotiktir. Seftazidime göre *S.aureus* ve *S.epidermidis*'e daha etkindir. Günde bir kez kullanım avantajı vardır. Çocuklarda febril nötropenide uluslararası çok merkezli antibiyotik tedavisi çalışmasında Charnas ve ark. (4) lösemi veya solid tümürlü çocuklarda 364 febril nötropenik atakla randomize edilerek karşılaştırılan günde 3 kez seftazidim + amikasin tedavisi ile günde tek doz seftriakson + amikasin uygulamasının eşit etkinlikte olduğunu, daha ucuza mal olan günde bir kez seftriakson + amikasin tedavisinin ayaktan tedavi için de uygun olduğunu bildirmişlerdir.

Düşük riskli ateşli nötropenik çocuklarda günde tek doz i.v. seftriakson (80-100 mg/kg/gün) ile gerek hastanede, gerek ayaktan tedavi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (17,29). Preis ve ark. (33) ise ayaktan i.v. seftriakson ile tedaviye başlanan çocuklarda C-reaktif protein yüksek veya düşmeyen ateş varsa teikoplanin eklenerek etkin sonuçlar bildirmişlerdir.

Paeruginosa sıklığı düşük olan (% 1-1.5) bu merkezlerde seftriakson tedavisi etkin bulunmuştur (17,29,33). Ancak ülkemizde birçok merkezde *Paeruginosa* sıklığı halen yük-

sektir, bu merkezlerde ampirik tedavide seftriakson seçimi uygun değildir.

Hastanede i.v. tedavi başlanıp, kemik iliği değerlerinde artış varsa, $MNS > 500/mm^3$ olmadan tedavinin kesilip erken taburcu etme ile ilgili çalışmalar vardır. Bash ve ark (3) hastanede i.v. seftazidim tedavisi gören, 24 saattir ateşsiz, 48 saatte kültürlerde üreme saptanmayan, genel durumu iyi, lokal infeksiyonu en az bir gündür kemik iliği değerlerinde (lökosit, MPS, MNS, trombosit) düzelme saptanan, ancak $MNS 500/mm^3$ altında olan 70 pediatrik ateşli nötropenik atakta i.v. tedaviyi kesip hastaları taburcu etmişler ve 69 atakta başarılı olduklarını bildirmişlerdir. Kemik iliği değerlerinde yükselme olmayan 8 hastanın ise ancak ikisi düzelmiş, 6'sı tekrar hastaneye yatma gereksinimi göstermiştir. Griffin ve Buchanan (12), Cohen ve ark. (5) hastanede tedaviye başlanıp, yukarıda belirtilen şartlarda, kemik iliği göstergelerinde yükselme saptanan hastalarda tedaviyi kesip, erken taburcu ettikleri hastalarda başarılı sonuçlar bildirmişlerdir. Klaasen ve ark. (22) ise febril nötrope-ni için hastanede i.v. tedavisi başlanan ve benzer koşullara sahip 73 çocukta tedaviyi erken kesip taburcu edilmeleri ile evde oral kloksasilin ve sefiksim kullanımını randomize şekilde karşılaştırmışlar ve iki kol arasında başarı yönünden anlamlı fark saptamamışlardır. Bu çalışmalarda infeksiyona bağlı ölüm olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmalara dahil edilen hastaların düzenli hastaneye kontrole geldikleri ve acil durumda hemen hastaneye ulaşabilecek hastaların seçildiği bildirilmiştir. Tedavinin erken kesimi ile ilgili çalışma sayısı ve çalışılan atak sayısı bu tedavinin yaygın kullanımı için henüz yetersizdir.

Hastanede yatarak intravenöz antibiyotik tedavisi başlanan hastalarda 3.günden sonra veya hastanede ilk doz i.v. tedavi yapıp kısa bir gözlemden, sonra tablo 1'de belirtilen şartlara sahip hastalarda evde tedavi programları ile intravenöz antibiyotik tedavisinin devamı veya hergün ayaktan hastaneye gelerek i.v. tedavinin devamı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (17,28,29,33,36). Ülkemizde evde tedavi programı rutinde yoktur. Ayaktan hastanede günlük intravenöz tedavi, hastaneye yakın oturan, tedaviye uyumlu, ateş ve diğer infeksiyon belirtilerini ve infeksiyon riskinin önemini anlayacak aileye sahip, seçilmiş hastalarda uygulanabilir.

Düşük riskli hastalarda son yıllarda denenen diğer bir tedavi seçeneği de hastanede yatarak intravenöz tedaviyi takiben veya hastanede kısa süreli gözlemden tutulup tablo 1'de belirtilen şartlara sahip hastalarda evde oral antibiyotikle tedaviye devam etmektir.

Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) Uygulama Kılavuzu Komitesi hastaneye yatışları sırasında sepsis bulguları (üşüme, hipotansiyon, sıvı, resüsitasyon gereksinimi) olmayan, 48. saatte ateşsiz hale geçen ve nötrofil sayısı $\geq 100/mm^3$ olan hastaları komplikasyon açısından düşük riskli olarak tanımlamaktadır. Bu hastaların tedaviye oral antibiyotikle (sefiksim/kinolon) devam etmek üzere taburcu edilmeleri önerilmektedir (15).

Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Organizasyonunun (EORTC) 5'i çocuk olan 312 düşük riskli ateşli nötropenik yatan hastada yürütülen çalışmasında günde tek doz intravenöz seftriakson ve amikasin ile oral siprofloksasin ve amoksisilin klavulanat kullanımı randomize edilerek karşılaştırılmıştır. İki grupta sırasıyla % 77 ve % 80 oranında tam başarı elde edilmiş ($p=0.03$) ve düşük riskli hastada siprofloksasin ve amoksisilin klavulanat oral tedavisinin, intravenöz tedavi kadar etkili olduğu bildirilmiştir (21). MD Anderson Kanser merkezinden Mullen ve ark. (28) randomize çalışmalarında çocuklarda düşük riskli 73 ateşli nötropenik atakta solid tümörlü ve kliniği iyi olan hastalarda bir doz seftazidim tedavisini takiben ayaktan i.v. seftazidim ile oral siprofloksasin tedavisini karşılaştırmışlardır. Yüzde 86 oranında başarı, % 33 atakta modifikasyon gereksinimi bildirilen bu çalışmada iki grup arasında başarı yönünden anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.

Lau ve ark. (25) 23 pediatrik ateşli nötropenik atakta hastanede 3 günlük i.v. tedaviyi takiben tablo 1'de belirtilen şartlara uygun hastalarda evde oral sefiksım ve kloksasilin ile % 87 oranında başarı elde etmişlerdir. Klaasen ve ark (22) ise düşük riskli 73 atakta hastanede yatarak i.v. tedaviyi takiben 3.günde uygun şartlara haiz düşük riskli hastalarda tedaviyi kesip izlem ile oral kloksasilin ve sefiksım tedavisini randomize olarak karşılaştırmışlardır. İki kolda sırasıyla % 98 ve % 86 olarak bildirilen başarı oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.43). Aquino ve ark. (1) hastanede bir doz i.v. seftazidim ve kısa süreli gözlemi takiben, evde siprofloksasin tedavisi alan 45 atakta %89 oranında başarı bildirmişlerdir.

Freifeld ve ark. (7) randomize çalışmalarında çocuk ve erişkin kanser hastalarını içeren 116 febril nötropenik atakta hastanede yatarak uygulanan i.v. seftazidim ve p.o. siprofloksasin ve amoksisilin klavulanatı karşılaştırmışlar ve modifikasyonsuz başarı yönünden eşdeğer etkinlik bildirmişlerdir (p=0.48).

Malik (27) Pakistan'da yürüttüğü çalışmalarda kemoterapi kürleri aralarında hastaneye gelebilecek kadar uzakta oturan, devamlı hastanede kalması olanaksız sosyoekonomik durumu kötü olan hastalara ateş 38°C'un üzerine çıkınca evde oral ofloksasin veya siprofloksasin verilmesi ile başarılı sonuç alındığını bildirmiştir.

Oral fluorokinolonlar (siprofloksasin ve ofloksasin) geniş spektrumları ve iyi emilimleri nedeniyle son yıllarda erişkinlerde düşük riskli ateşli nötropenide tek veya klindamisin/amoksisilin-klavulanik asit ile birlikte kullanılmaktadır. Siprofloksasin *P.aeruginosa*'ya karşı da etkindir. Juvenil deney hayvanlarında saptanan eklem toksisitesi nedeniyle, uzun süre kinolonlar çocuklarda yaygın kullanılmamıştır. Yakın zamanda yürütülen az sayıda ve kısıtlı sayıda çocuk hasta içeren çalışmalarda oral siprofloksasinin düşük riskli ateşli nötropenide etkin olduğu; ancak gerek etkinlik, gerek toksisitenin (en sık diare, bulantı, kusma; daha az artralji) tolere edilebilir düzeyde olduğu bildirilmiştir (8,13,30).

Ülkemiz koşullarında düşük riskli ateşli nötropenik çocuklarda hastanede yatarak intravenöz tekli tedavi halen standard yaklaşım olmalıdır. *P.aeruginosa* ve dirençli *Klebsiella* infeksiyonu sıklığı fazla olan merkezlerde ikili tedavi seçilebilir. *P.aeruginosa* infeksiyonu sıklığı az olan merkezlerde i.v. tek doz seftriakson tedavisi denenebilir.

Düşük riskli ateşli nötropenide ayaktan tedavi gerek ekonomik olması, gerek hayat kalitesini artırması yönünden tercih edilebilir. Ancak, bu tedavi şekli, tedaviye uyumu çok iyi olan, istenilen zamanda hastaneye gelen, evde bakım şartları uygun olan, acil gelişmeleri farkedecek ve acil durumda çok kısa zamanda hastaneye gelebilecek sosyoekonomik koşullara sahip hastalarla sınırlıdır. Ülkemiz koşullarında ayaktan tedavi rutin olarak önerilemez; ancak koşulları uygun sınırlı sayıda hastada ve merkezde pilot çalışma planlanabilir. Ateşli nötropenide en ufak bir ihmal veya gecikmenin mortaliteye yol açabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Aquino VM, Herrera L, Sandler ES, Buchanan GR: Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer, *Cancer* 88:1710 (2000).
- 2- Ayan İ, Kebudi R, Görgün Ö et al: A randomized comparison of cefoperazone/sulbactam versus ceftazidime in febrile neutropenic patients with solid tumours (abstract), *Med Pediatr Oncol* 31: 329 (1998).
- 3- Bash RO, Katz JA, Cash JV, Buchanan GR: Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia, *Cancer* 74:189 (1994).

- 4- Charnas R, Luthi AR, Ruch W: Once daily ceftriaxone plus amikasin vs. three times daily ceftazidime plus amikasin for treatment of febrile neutropenic children with cancer, *Pediatr Infect Dis J* 16:346 (1997).
- 5- Cohen KJ, Laamer K, Odam L, Greffe B, Stark L: Cessation of antibiotics regardless of ANC is safe in children with febrile neutropenia, *J Pediatr Hematol/Oncol* 17:325 (1995).
- 6- Fainstein V, Bodev CP, Elting L: A randomized study of ceftazidime compared to ceftazidime and tobramycin for the treatment of infections in cancer patients, *J Antimicrob Chemother* 12 (Suppl A):101 (1983).
- 7- Freifeld A, Maschigianni D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, Hiemenz S, Hicks JE, Gill E, Steinberg SN, Pizzo PA: A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy, *N Engl J Med* 341:305 (1999).
- 8- Freifeld A, Pizzo P: Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients, *Pediatr Infect Dis J* 16:140 (1997).
- 9- Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, et al: Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: A randomized comparison of ceftazidime versus imipenem, *J Clin Oncol* 13:165 (1995).
- 10- Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA: Infectious complications in the pediatric cancer patients, "Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 3.baskı" kitabında s.1069, JP Lippincott, Philadelphia (1997).
- 11- Görgün Ö, Ayan İ, Kebudi R, Gürler N, Çamlıca H, Akıcı F, Töreci K: Solid tümörlü febril nötrojenik hastalarda sefoperazon-sulbaktam ile seftazidimin karşılaştırılması, *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 9:151 (1999).
- 12- Griffin TC, Buchanan GR: Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: Implications for discontinuation of antibiotics and early discharge from the hospital, *J Pediatr* 121:28 (1992).
- 13- Hampel B, Hullmann R, Schmidt H: Ciprofloxacin in pediatrics: Worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report, *Pediatr Infect Dis J* 16:127 (1997).
- 14- Hann L, Viscoli C, Paesmans M, Goya H, Glauser M and IATCG of EORTC: A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies, *Brit J Haematol* 99:580 (1997).
- 15- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown A, Edwards J, Feld R, Pizzo P, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS: 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever, *Clin Infect Dis* 25:551 (1997).
- 16- Jones GR, Konslet GK, Pusek SN: Infection risk factors in febrile, neutropenic children and adolescents, *Pediatr Hematol Oncol* 13:217 (1996).
- 17- Kaplinsky C, Drucker M, Goshen J, Tamary H, Cohen IJ, Zaizov R: Ambulatory treatment with ceftriaxone in febrile neutropenic children, *Isr J Med Sci* 30:649 (1994).
- 18- Kebudi R: Febril nötrojenili çocuklarda empirik tedavi yaklaşımı, *ANKEM Derg* 12:360 (1998).
- 19- Kebudi R, Ayan İ, Doğan S, Görgün Ö, Tokuç G: Febril nötrojenide seftazidim ve büyüme faktörleri, *ANKEM Derg* 10:409 (1996).
- 20- Kebudi R, Görgün Ö, Ayan İ, Gürler N, Akıcı F, Töreci K: A randomized comparison of cefepime versus ceftazidime monotherapy for fever and neutropenia in children with solid tumors, *Med Pediatr Oncol* (2001) (baskıda).
- 21- Kern WV, Cometta A, de Bock R, Langenacken J, Paesmans M, Gaya H for the IATCG of EORTC: Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy, *N Engl J Med* 341:312 (1999).

- 22- Klaassen RJ, Allen U, Doyle JJ: Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in pediatric oncology patients at low-risk for fever and neutropenia, *J Pediatr Hematol Oncol* 22:405 (2000).
- 23- Klaassen RJ, Goodman R, Pham B, Doyle JJ: "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients, *J Clin Oncol* 18:1012 (2000).
- 24- Klastersky J: Therapy in infections in cancer patients,"Klastersky J, Schimpff SC, Senn HJ (eds): *Handbook of Supportive Care in Cancers*" kitabinda s.1, Marcel Dekker Inc, New York (1995).
- 25- Lau RC, Doyle JJ, Freedman MH, King SM, Richardson ST: Early discharge of pediatric febrile neutropenic cancer patients by substitution of oral for intravenous antibiotics, *Pediatr Hematol Oncol* 11:417 (1994).
- 26- Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G: The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis, *Cancer* 77:791 (1996).
- 27- Malik IA: Outpatient management of febrile neutropenia in indigent pediatric patients, *Am Acad Med Singapore* 26:742 (1997).
- 28- Mullen CA, Petropoulos D, Roberts VM: Outpatient therapy of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients, *Cancer* 86:126 (1999).
- 29- Mustafa MM, Aquino VM, Pappo A, Tkaczewski I, Buchanan GR: A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia, *J Pediatr* 28:847 (1996).
- 30- Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC, Tanaka C, Ginani VC, Seber A: Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients, *Med Pediatr Oncol* 34:87 (2000).
- 31- Petrilli AS, Melaragno R, Barros KVT, Silvo AAM, Kusunno E, Ribeiro R, Bianchi A: Fever and neutropenia in children with cancer: a therapeutic approach related to the underlying disease, *Pediatr Infect Dis J* 12:916 (1993).
- 32- Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz JW et al: A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia, *N Engl J Med* 315:552 (1986).
- 33- Preis S, Jurgens H, Friedland E, Oudekotte A, Thomas L, Göbel U: Ceftriaxone alone or in combination with teicoplanin in the management of febrile episodes in neutropenic children and adolescents with cancer on an outpatient basis, *Klin Pediatr* 205:295 (1993).
- 34- Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PP: Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia, *J Clin Oncol* 14:919 (1996).
- 35- Roinston KV, Berkey P, Bodey GP: A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients, *Arch Intern Med* 152:283 (1992).
- 36- Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, Loewy V, Escalante C, Manzullo E, Hughes P, Moreland B, Fender A, Kennedy K, Holmes F, Elting L, Bodey GP: Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer, *Cancer* 71:3640 (1993).
- 37- Rubin MM, Hathorn JW, Pizzo PA: Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients, *Cancer Invest* 6:167 (1988).
- 38- Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L: Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two cancer validation of a prediction rule, *J Clin Oncol* 10:316 (1992).
- 39- The Meropenem Study Group of Leuven, London and Nijmegen: Equivalent efficacies of meropenem and ceftazidime as empirical monotherapy of febrile neutropenic patients, *J Antimicrob Chemother* 36:185 (1995).