

ATEŞLİ NÖTROPENİDE ORAL ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDE GELİŞMELER***Rejin KEBUDİ**

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Son yıllarda düşük riskli hastalarda; ateşli nötropenide standard tedavi olan hastanede yatarak, i.v. antibiyotik tedavisine alternatif olabilecek, tedavi olasılıkları araştırılmaya başlanmıştır. Erişkinlerde çok sayıda olan bu çalışmalar çocuklarda sınırlıdır. Bu alternatif tedavilerden biri de, hastaneye yatışları sırasında düşük riskli kabul edilen, ek komplikasyonları olmayan, 3. günde ateşsiz olup, nötrofil sayısı $\geq 100/\text{mm}^3$ olan hastaların tedavisine oral antibiyotikle devam edilmesi veya baştan oral tedavi verilmesidir. Erişkinde en sık kullanılan oral ajanlar siprofloksasin \pm amoksisilin-klavulanat, çocukta ise sefiksimdir. Düşük riskli ateşli nötropenide oral tedavi gerek ekonomik olması, gerek hayat kalitesini artırması yönünden tercih edilebilir. Ancak, bu tedavi şekli, tedaviye uyumu çok iyi olan, acil durumda çok kısa zamanda hastaneye gelebilecek sosyoekonomik koşullara sahip hastalarla sınırlıdır. Ülkemiz koşullarında, özellikle çocuklarda, ayaktan tedavi rutin olarak önerilemez.

Anahtar sözcükler: ateşli nötropeni, oral antibiyotik

SUMMARY**Oral Antibiotics for Treatment of Febrile Neutropenia**

The use of oral antibiotics have been suggested as an alternative treatment to the standard treatment of i.v. antibiotics in the hospital, in low risk febrile neutropenia, initially or on the third day if fever has subsided, absolute neutrophil count $\geq 100/\text{mm}^3$ and there are no additional complications. In adults ciprofloxacin \pm amoxicillin-clavulanic acid, in children cefixime are the most widely used oral agents. Although, oral antibiotics are cheaper and lead to a better quality of life; their use should be restricted to patients who may reach the hospital in a short time and have a good compliance. In our circumstances, the use of oral antibiotics should not be recommended for children.

Key words: febrile neutropenia, oral antibiotics

Ateşli nötropeni tanımı, risk faktörleri, düşük risk tanımı

Ateşli nötropeni mutlak nötrofil sayısının (MNS) $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olup, 1 kez aksiller yoldan 38.5°C veya 4 saat arayla 2 veya daha fazla sayıda 38°C üstünde ateş saptanması olarak tanımlanır^(14,27). Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ateşli nötropeniye, nötropeni eşliğinde, bir kez oral yoldan 38.3°C 'nin üstünde veya bir saatten uzun süren 38°C ateş saptanması olarak tanımlanmaktadır^(15,16). 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^(9,27).

Ateşli nötropeni acil tedavi gerektiren bir durumdur. Tüm ateşli nötropenik hastalarda 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, geniş spektrumlu, spektrumu *P.aeruginosa*'yı da içeren antibiyotik tedavisine başlamaktır^(9,15,16,19,27).

Ateşli nötropenide empirik antibiyotik tedavisi için ideal bir rejim olmamakla birlikte, bu hastalardaki risk faktörleri değerlendirilerek farklı tedavi yaklaşımları uygulanabileceği

Yazışma adresi: Rejin Kebudi. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, İSTANBUL
Tel:(0212) 534 80 78 - (0532) 445 90 38
e-posta:rejinkebudi@hotmail.com

*5. Febril Nötropeni Simpozyumu'nda sunulmuştur (20-23 Şubat 2003, Antalya).

konusu son yıllarda önem kazanmıştır. Bu amaçla hastalar düşük ve yüksek riskli olarak iki grupta ele alınmaktadır. Ateşli nötropenik hastalarda infeksiyon riskini etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bunlar:

- 1- Nötropenin 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 (9, 17, 26, 27, 30, 36, 37, 39, 40, 45).

Nötropenin derinliği ve süresi infeksiyon riski yönünden önemlidir^(9,24). MNS $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastaların riski daha yüksektir. Nötropeni 7 günden kısa sürmesi beklenenler düşük, uzun sürmesi beklenenler ise yüksek risk grubundadırlar. Bir çalışmada nötropeni 7 günden kısa süren hastaların % 30'unda, daha uzun sürenlerin ise yaklaşık % 100'ünde ateş veya diğer infeksiyon bulguları saptanmıştır⁽⁹⁾. Bazı araştırmacılar nötropenin 10 günden kısa sürmesi beklenen hastaları düşük risk grubuna almaktadırlar^(8,15,16,41). 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.⁽⁴⁵⁾ 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.

Onaltı yaş üstü hastalar için, semptomların yaygınlığı; hipotansiyonun, kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA), dehidratasyonun, fungal infeksiyonun varlığı, hasta yaşı, başvuru öncesinde hospitalizasyon gerektirmemesi, solid tümör tanısı kriterlerine dayanan bir skorlama indeksi geliştirilmiştir (The Multinational Association for Supportive Care in Cancer-MASCC kriterleri). Maksimum 26 üzerinden, skorun 21 ve üzerinde olması, düşük risk olarak öne sürülmüştür⁽²⁸⁾ (Tablo 1). Klaasen ve ark.⁽²⁶⁾ 16 yaş altındaki çocuk hastalarda mutlak monosit sayısının mm^3 'de 100'ün üstünde olması, komorbidite olmaması, akciğer grafisinin normal olmasını düşük risk kriterleri olarak değerlendirmişlerdir.

Erişkin ve çocuklarda çeşitli kontrollü çalışmalarda; mutlak nötrofil sayısının (MNS) $> 100/\text{mm}^3$ olması, mutlak monosit sayısının (MMS) $> 100/\text{mm}^3$ olması, beklenen nötropeni süresinin 7-10 günden kısa olması, klinik durumun

iyi olması; şok, hipoksi, karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, sellülit, pnömoni, nörolojik bozukluk, karaciğer ve böbrek disfonksiyonu, intravenöz kateter infeksiyonu olmaması; hastalığın remisyonunda olması, en yüksek kaydedilen ateşin $< 39^\circ\text{C}$ olması, fungal infeksiyon öyküsü olmaması, kemik iliği parametrelerinde düzelme olması **düşük riskli düşündürülen faktörler** olarak bildirilmiştir^(8, 9, 15, 16, 27, 36, 37, 41, 42, 43). Bu hastaların çoğu yoğun da olsa konvansiyonel tedavi alan, solid tümör, erken evre non-Hodgkin lenfoma veya erişkinde kronik lösemi tanılı hastalardır^(15,16,36,37).

Tablo 1: Ateşli nötropenide başvuruda düşük risk için skorlama indeksi (MASCC kriterleri, >16 yaş için önerilmiştir)⁽²⁸⁾.

Semptomların yaygınlığı	Skor
Asemptomatik	5
Hafif semptom	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom	0
Hipotansiyon yok (Sis.TA < 90 mmHg)	5
KOAH yok	4
Solid tümör/fungal infeksiyon yok	4
Dehidratasyon yok	3
Başvuruda hastane dışında olma	3
Yaş < 60	2

Max. skor 26, ≥ 21 düşük risk

Düşük riskli hastalarda ampirik tedavi seçenekleri

Son yıllarda düşük riskli hastalarda; ateşli nötropenide standard tedavi olan hastanede yatarak, i.v. antibiyotik tedavisi başlanıp, ateş düşüp, infeksiyon bulgu ve belirtileri kaybolana ve MNS $> 500/\text{mm}^3$ olana dek kullanılmasına alternatif olabilecek, daha kolay uygulanabilen, hayat kalitesini artıran ve daha ucuza mal olan tedavi olasılıkları araştırılmaya başlanmıştır. Erişkinlerde çok sayıda olan bu çalışmalar çocuklarda sınırlıdır.

Düşük riskli ateşli nötropenide diğer tedavi seçenekleri şöyle sıralanabilir:

- 1- Hastanede i.v. ampirik antibiyotik tedavisi (tekli/ikili*) başlayıp, üçüncü gün değerlendirmesinde 48. saatte kültürlerde üreme olmayan, en az 24 saatte ateşi düşen, MNS $> 100/\text{mm}^3$ üstünde, genel durumu iyi, sepsis veya kanıtlanmış infeksiyon bulguları veya ek rahatsızlığı olmayan, tedaviye uyumlu ve her an hastaneye kontrole gelebilecek şartlara sahip hastaların
 - a-intravenöz antibiyotik tedavisinin evde devamı
 - b-evde **oral** antibiyotik tedavisinin devamı
 - c-kemik iliği parametrelerinde (MNS, MMS, trombosit sayısı) düzelme varsa, tedavinin kesilip, eve taburcu edilmeleri.

2- Hastanede muayene edilip, kültürler alınıp, ilk doz i.v./oral antibiyotik dozu başlanarak kısa bir gözlemden sonra evde i.v. veya oral tedavilerinin devamı.

3- Hastanede veya evde baştan oral antibiyotik tedavisi. [*Tekli tedavi: 3.kuşak sefalosporinlerden seftazidim, sefepim, sefooperazon-sulbaktam, karbapenemlerden imipenem ve meropenem tek olarak kullanımda etkin bulunmuşlardır (2,6,10,11,15,16,19-23,37,41,46). İkili tedavi: Antipsödomonal 3.kuşak bir sefalosporin (seftazidim,sefooperazon-sulbaktam, sefepim) veya antipsödomonal bir penisilin (mezlosilin, piperasilin) ile bir aminoglikozid (amikasin, gentamisin, tobramisin, netilmisin, isepamisin gibi) kombinasyonu(6,9,15,16,27,38,41). 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 (9,15,16,19,27)].

Hastanede i.v. tedavi başlanıp, kemik iliği değerlerinde artış varsa, MNS > 500/mm³ olmadan tedavinin kesilip erken taburcu etme ile ilgili sınırlı çalışma vardır(3,5,12,25). 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 kullanımını için henüz yetersizdir.

Hastanede yatarak intravenöz antibiyotik tedavisi başlanan hastalarda 3.günden sonra veya hastanede ilk doz i.v. tedavi yapıp kısa bir gözlemden, yukarıda birinci maddede belirtilen şartlara sahip hastalarda evde tedavi programları ile intravenöz antibiyotik tedavisinin devamı veya her gün ayaktan hastaneye gelerek i.v. tedavinin devamı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (4,18,29,33,39,42). Ülkemizde evde intravenöz tedavi programı rutinde yoktur. Ayaktan hastanede/evde günlük intravenöz tedavi veya evde oral tedavi; genel durumu iyi, sepsis veya kanıtlanmış infeksiyon bulgusu olmayan, ek rahatsızlığı olmayan, hemodinamisi stabil, hastaneye yakın oturan, hemen hastaneye ulaşabilen, tedaviye uyumlu, ateş ve diğer infeksiyon belirtilerini ve infeksiyon riskinin önemini anlayabilecek (çocukta öyle aileye sahip), seçilmiş hastalarda uygulanabilir.

Düşük riskli ateşli nötropenide oral antibiyotik tedavisi

Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2002 Uygulama Kılavuzunda(16) hastaneye yatışları sırasında düşük riskli kabul edilen, ek komplikasyonları olmayan, 3. günde ateşsiz olup, nötrofil sayısı 100/mm³ olan hastaların tedaviye oral antibiyotikle (erişkinde siprofloksasin + amoksisilin-klavulanat, çocukta sefiksim) devam edilebileceği bildirilmektedir. Düşük riskli erişkinlerde yukarıda belirtilen şartlar uygunsuzsa, baştan oral tedavi verilebileceği bildirilmiştir (16). Avrupa Kanseri Tedavi ve Araştırma Organizasyonunun

(EORTC)(24) 5'i çocuk olan 312 düşük riskli ateşli nötropenik hastanede yatan hastada yürütülen uluslararası, çok merkezli çalışmasında günde tek doz intravenöz seftriakson ve amikasin ile oral siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanat kullanımını randomize edilerek karşılaştırılmıştır ve düşük riskli hastada siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanat oral tedavisinin, intravenöz tedavi kadar etkili olduğu bildirilmiştir. 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 (Tablo 2).

Tablo 2. Düşük riskli ateşli nötropenide oral tedavi yöntemleri (hastanede yürütülen, çok merkezli, randomize çalışmalar).

Kaynak	n	Başarı	Tedavi kolları
Freifeld ve ark. 1999(7)	232 (16 çocuk)	%67	i.v. seftazidim vs.
		%71	p.o. amoksisilin-klavulanat + siprofloksasin
Kern ve ark. 1999(24)	312 (5 çocuk)	%77	i.v. seftriakson+amikasin v.s.
		%80	p.o. siprofloksasin+amoksisilin - klavulanat

Erişkinlerde tek merkezli bir çalışmada i.v. seftazidim, amikasin, karbenisilin, oral siprofloksasin ve penisilin V ile randomize edilmiş(47) ; iki kol arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 3). Rubenstein ve ark.(42)'nin çalışmasında ise i.v. aztreonam ve klindamisin, oral siprofloksasin ve klindamisin ile randomize edilmiş, her iki kolda etkinlik benzer iken (p>0.05), oral kombinasyon daha ucuz (p<0.0001) ancak daha nefrotoksik bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 3).

Tablo 3: Erişkinlerde hastanede i.v. ve p.o. tedavi karşılaştırılması.

Kaynak	n	Başarı	Tedavi kolları
Velasco ve ark. 1995(47)	55/48	% 94.5	p.o.siprofloksasin+penisilin V
		% 93.8	i.v.amikasin+karbenisilin/seftazidim
		a.d.	
Rubenstein ve ark. 1993(42)		% 95	i.v. aztreonam+klindamisin
		% 88	p.o.siprofloksasin+klindamisin

Malik(31) Pakistan'da yürüttüğü çalışmalarda kemoterapi kürleri aralarında hastaneye gelemeyecek kadar uzakta oturan, devamlı hastanede kalması olanaksız, sosyoekonomik durumu kötü olan hastalara ateş 38°C'nin üzerine çıkınca evde oral ofloksasin veya siprofloksasin verilmesi ile başarılı sonuç alındığını bildirmiştir.

Çocuklarda düşük riskli febril nötropenik hastalarda, hastanede i.v. tedavi başlanıp, daha sonra evde oral tedavi devamı ile ilgili sınırlı çalışma vardır. Paganini ve ark.(35)

randomize çalışmalarında bir kola 7 gün i.v. seftriakson ve amikasin uygularken, diğer kola aynı kombinasyonu 3 gün kullanmışlar ve tedaviye evde 4 gün oral sefiksimle devam etmişler ve iki kol arasında fark saptanmadığını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar sonraki çalışmalarında, 3 gün i.v. seftriakson ve amikasin, 4 gün evde sefiksim şemasını, 1 gün i.v. seftriakson ve amikasin, 6 gün evde siprofloksasin şeması ile randomize etmişler ve iki kol arasında başarıda fark saptamamışlardır⁽³⁴⁾. Shenep ve ark.⁽⁴⁴⁾ ise i.v. tedavi alan kol ile i.v. tedavi sonrası 3 gün sefiksimle geçilen kol arasında başarıyı benzer bulmuşlardır (Tablo 4). MD Anderson Kanseri merkezinden Mullen ve ark.⁽³²⁾ 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.⁽²⁹⁾ 23 pediatrik ateşli nötropenik atakta hastanede 3 günlük i.v. tedaviyi takiben daha önce belirtilen şartlara uygun hastalarda evde oral sefiksim ve kloksasilin ile % 87 oranında başarı elde etmişlerdir. Klaasen ve ark.⁽²⁵⁾ ise düşük riskli 73 atakta hastanede yatarak i.v. tedaviye takiben 3.günde uygun şartlara haiz düşük riskli hastalarda tedaviyi kesip izlem ile oral kloksasilin ve sefiksim 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.

Petrilli ve ark.^(36,37)'nin çocuklarda i.v. seftriakson ile oral siprofloksasini karşılaştırdıkları çalışmada da benzer başarı elde edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Çocuklarda hastanede i.v. tedavi sonrası, evde p.o. tedavi devamı.

Kaynak	n	Başarı	Tedavi kolları (randomize)
Paganini ve ark. 2000 ⁽³⁴⁾	154 (74/80)	% 97 % 98	seftriakson+amikasin 7 gün seftriakson+amikasin 3 gün+sefiksim 4 gün
Paganini ve ark. 2001 ⁽³⁵⁾	93 (45/48)	% 52 % 59	seftriakson+amikasin 3 gün+sefiksim 4 gün seftriakson+amikasin 1 gün/siprofloksasin 6 gün
Petrilli ve ark. 2000 ⁽³⁶⁾	116	% 75 % 83	i.v.seftriakson p.o.siprofloksasin
Shenep ve ark. 2001 ⁽⁴⁴⁾	200 (100/100)	% 73 % 72	i.v. tedavi i.v.+48 saat p.o.sefiksim

Oral fluorokinolonlar (siprofloksasin ve ofloksasin) geniş spektrumları ve iyi emilimleri nedeniyle son yıllarda erişkinlerde düşük riskli ateşli nötropenide tek veya klindami-

sin/amoksisilin-klavulanat/penisilin V ile birlikte kullanılmaktadır. Siprofloksasin *P.aeruginosa*'ya karşı da etkilidir. 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; toksisitenin (en sık diyare, bulantı, kusma; daha az artralji) tolere edilebilir düzeyde olduğu bildirilmiştir^(8,13,36). Çocuklarda sefiksim, sefiksim+kloksasilin oral kullanılan diğer ajanlardır^(16,34, 35). Çocuklarda oral tedavi çalışmaları ve endikasyonları çok sınırlı olmakla birlikte, bu durumda sefiksim tercih edilmektedir.

Düşük riskli ateşli nötropenide oral tedavi gerek ekonomik olması, gerek hayat kalitesini artırması yönünden tercih edilebilir. Ancak, bu tedavi şekli, özellikle ayaktan uygulanacaksa, 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, özellikle çocuklarda, ayaktan tedavi rutin olarak önerilemez; ancak koşulları uygun sınırlı sayıda hastada ve merkezde uygulanabilir. 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* 2000;88:1710-4.
2. Ayan İ, Kebudi R, Görgün Ö, Gürlü N, Çamlıca H, Akıcı F, Töreci K: A randomized comparison of cefoperazone/sulbactam versus ceftazidime in febrile neutropenic patients with solid tumours (abstract), *Med Pediatr Oncol* 1998;31:329.
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* 1994;74:189-96.
4. Charnas R, Luthi AR, Ruch W: Once daily ceftriaxone plus amikacin vs. three times daily ceftazidime plus amikacin for treatment of febrile neutropenic children with cancer, *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:346-53.
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 Hematology/Oncology* 1995;17:325-30.
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* 1983;12 (Suppl A):101.
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* 1999;341:305-11.

8. Freifeld A, Pizzo P: Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients, *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:140-6.
9. 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).
10. 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* 1995;13:165.
11. Görgün Ö, Ayan İ, Kebudi R, Gürler N, Çamlıca H, Akıcı F, Töreçi K: Solid tümörlü febril nötropenik hastalarda sefoperazon-sulbaktam ile seftazidimin karşılaştırılması, *Türk Hematol Onkol Derg* 1999;9:151-8.
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* 1992;121:28-33.
13. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H: Ciprofloxacin in pediatrics: Worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report, *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:127-9.
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* 1997;99:580-8.
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, *Infectious Disease Society of America, Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.
16. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown A, Edwards J, Feld R, Pizzo P, Rolston KVI, Shenep JL, Young LS: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
17. Jones GR, Konslet GK, Pusek SN: Infection risk factors in febrile, neutropenic children and adolescents, *Pediatr Hematol Oncol* 1996;13:217-29.
18. Kaplinsky C, Drucker M, Goshen J, Tamary H, Cohen IJ, Zaizov R: Ambulatory treatment with ceftriaxone in febrile neutropenic children, *Isr J Med Sci* 1994;30:649-51.
19. Kebudi R: Febril nötropenili çocuklarda empirik tedavi yaklaşımı, *ANKEM Derg* 1998;3:360-4.
20. Kebudi R: Düşük riskli ateşli nötropenik çocuklarda empirik tedavi, *ANKEM Derg* 2001;15:508-14.
21. Kebudi R: Kanserli hastalarda nozokomiyal enfeksiyonlar ve kontrolü, *Aktüel Tıp Derg* 2002;7:55-60.
22. Kebudi R, Ayan İ, Doğan S, Görgün Ö, Tokuç G: Febril nötropenide seftazidim ve büyüme faktörleri, *ANKEM Derg* 1996;10:409-14.
23. Kebudi R, Görgün Ö, Ayan İ, Gürler N, Akıcı F, Töreçi K: A randomized comparison of cefepime versus ceftazidime monotherapy for fever and neutropenia in children with solid tumors, *Med Pediatr Oncol* 2001; 36:434-41
24. Kern WV, Cometta A, de Bock R, Langenack 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* 1999;341:312-8.
25. Klaasen 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* 2000;22:405-41.
26. Klaasen RJ, Goodman R, Pham B, Doyle JJ: "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients, *J Clin Oncol* 2000;18:1012-9.
27. Klastersky J: Therapy in infections in cancer patients, "Klastersky J, Schimpff SC, Senn HJ (eds): Handbook of Supportive Care in Cancers" kitabında s.1, Marcel Dekker Inc, New York (1995).
28. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al: The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic patients, *J Clin Oncol* 2000;18:3038-51.
29. 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* 1994;11:417-21.
30. 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* 1996;77:791-8.
31. Malik IA: Outpatient management of febrile neutropenia in indigent pediatric patients, *Am Acad Med Singapore* 1997;26:742-6.
32. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts VM: Outpatient therapy of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients, *Cancer* 1999; 86:126-34.
33. 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* 1996;28:847-9.
34. Paganini H, Rodriguez-Brieschke T, Zubizarreta P, Latella A, Firpe V, Casimir L, Armada A, Fernandez C, Caceres E, Debbag R: Oral ciprofloxacin in the management of children with cancer with lower risk febrile neutropenia, *Cancer* 2001;15:1563-7.
35. Paganini H, Sarkis CM, De Martino MG, Zubizarreta P, Casimir L, Fernandez C, Armada AA, Rodriguez-Brieschke T, Caceres E, Debbag R: Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer, *Cancer* 2000;15:2848-52.
36. 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* 2000;34:87-91.
37. Petrilli AS, Melaragno R, Barros KVT, Silvo AAM, Kusano E, Ribeiro R, Bianchi A: Fever and neutropenia in children with cancer: a therapeutic approach related to the underlying disease, *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:916-21.
38. 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* 1986;315:552.
39. 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* 1993;205:295-9.

40. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PP: Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia, *J Clin Oncol* 1996;14:919-24.
41. 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* 1992;152:283.
42. 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* 1993;71:3640-6.
43. Rubin MM, Hathorn JW, Pizzo PA: Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients, *Cancer Invest* 1988;6:167-84.
44. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, Hetherington SV, Hudson MM, Hughes WT, Patrick CC, Robertson PK, Sandlund JT, Santana VM, Sixberg JW, Slobod KS: Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer, *Clin Infect Dis* 2001;32:36-43.
45. 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* 1992;10:316-22.
46. 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* 1995; 36:185-200.
47. Velasco E, Costa MA, Martins CA, Nucci M: Randomized trial comparing oral ciprofloxacin plus penicillin V with amikacin plus carbenicillin or ceftazidime for empirical treatment of febrile neutropenic cancer patients, *Am J Clin Oncol* 1995;18:429-35.