

## FEBRİL NÖTROPENİK KANSER HASTALARINDA GÖZLENEN İNFEKSİYONLAR VE TEDAVİ BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Özlem KANDEMİR\*, Elif ŞAHİN\*, Naci TİFTİK\*\*, Ali KAYA\*

\* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, MERSİN

\*\* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, MERSİN

### ÖZET

*Bu çalışmada Nisan 2004-Aralık 2005 arasında izlenen nötropenik ateş tanılı kanser hastalarında gözlenen infeksiyonlar, bu hastaların özellikleri ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.*

*Seksenbir febril nötropenik hasta değerlendirilmiştir. Her hastanın sadece ilk atağı incelemeye alınmıştır. Risk grubunu belirlemede The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) skorum sistemi kullanılmıştır. Hastalardaki ateşli ataklar mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyonlar, klinik olarak tanımlanmış infeksiyonlar ve nedeni bilinmeyen ateş (NBA) olarak kategorize edilmiştir.*

*Tedavinin sonuçları “tedavi başarılı” veya “modifikasyonla başarılı/veya başarısız” olarak gruplandırılmıştır.*

*Olguların 37’si kadın, 44’ü erkek ve yaş ortalamaları  $44.76 \pm 16.8$  (16-85) idi. Elli altısında altta yatan primer hastalık hematolojik malignansi, 25’inde solid tümördü. MASCC skorum sistemine göre atak sırasında hastaların 44’ü düşük risk, 37’si yüksek riskli grupta yer almaktaydı. Hastaların 25’inde (% 31) ateşin nedeni bulunamamış, 33’ünde (% 41) tanı klinik olarak, 23’ünde (% 28) mikrobiyolojik olarak konmuştur. Bu hasta grubundan etken olarak en sık Gram negatif mikroorganizmalar (% 50) izole edilmiştir.*

*Empirik tedavide monoterapi olarak en sık karbapenemler (47 olguda) kullanılmıştır.*

*Tedavi başarısı genel olarak değerlendirildiğinde 46 hastada (% 57) başarılı, 9’unda (% 11) modifikasyonla başarılı, 26’sında (% 32) başarısızlık saptanmıştır.*

*MASCC skor indeksi (risk grubu), nötropeni süresi, ateşin devam etme süresi, infeksiyon kategorisi tedavi başarısını etkileyen faktörler olarak tespit edilmiştir.*

**Anahtar sözcükler:** kanser ve infeksiyon, nötropenik ateş

### SUMMARY

#### Evaluation of Infections and Factors Affecting Treatment Success in Febrile Neutropenic Cancer Patients

*In this study, we aimed to evaluate the infections, their characteristics and the predictors of treatment success in febrile neutropenic cancer patients, consulted between April 2004-December 2005.*

*Eighty-one febrile neutropenic patients were evaluated. Only first attacks of each patient were included in the study. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) scoring system was used to determine the risk group. The febrile attacks were categorized as “microbiologically” and “clinically documented” infections and “fever of unknown origin (FUO)”. The results of treatment were grouped as “successful” or “successful only after modification of treatment/failure”.*

*Of these patients 37 were female, 44 were male and the mean age was  $44.7 \pm 16.8$  years. The underlying diseases*

*were hematological malignancies in fifty-six and solid tumors in twenty-five patients. Forty-four of the patients were in the low risk group and thirty-seven in the high risk group during attacks according to MASCC scoring system. The etiology of fever was undetected in 31 % patients, the infection was clinically documented in 41 %, and microbiologically documented in 28 %.*

*Of the pathogens, Gram negative microorganisms were the most frequent ones (50 %). Carbapenems were the most commonly used antimicrobial agents for the ampicillin monotherapy. Response to treatment was successful in 46 (57 %) of the patients with neutropenic fever, whereas modification of the treatment regimen was required for success in 9 patients (11 %) and treatment failed in another 26 (32 %).*

*The MASCC score index, the duration of neutropenia and fever, the category of infection were the factors which affected the success of therapy.*

**Keywords:** cancer and infection, febrile neutropenia

## GİRİŞ

Çeşitli nedenlerle immun sistemi baskılanmış hastalarda mortalite ve morbiditeden sorumlu en önemli faktör infeksiyonlardır. Periferik kanda polimorfonükleer lökositlerin (PNL) mutlak sayısının  $500/\text{mm}^3$  altına düşmesiyle karakterize nötropeni, kanser ve diğer immun sistemi baskılanmış kişilerde infeksiyonların kolayca gelişmesine zemin hazırlar<sup>(2)</sup>. Özellikle nötropenin derin olması ( $<100/\text{mm}^3$ ) ve nötropeni süresinin uzun olması ( $>10$  gün) infeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak artırır. Bunun yanı sıra bu grup hastalarda fagositik savunma işlevlerindeki bozukluklar, hücrel ve humoral immun yanıt bozukluğu, çeşitli nedenlerle anatomik bariyerlerde ortaya çıkan harabiyet, primer hastalığa bağlı obstrüktif olaylar, merkezi sinir sistemi disfonksiyonu, hastalara uygulanan çeşitli medikal ve enstrümental girişimler de infeksiyon kazanımı açısından önemli risk faktörleridir<sup>(16)</sup>. Nötropenik hastalarda infeksiyon ve inflamasyon beklenenden daha sili klinik belirti ve bulgu ile seyrederek. Bunlarda genellikle ateş infeksiyonun tek bulgusu olarak saptanır. Ancak yüksek ateşin infeksiyöz olup olmadığı da her zaman kolayca ayrılamaz. Olguların yaklaşık % 60 kadarında ateşin nedeni klinik veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanabilmektedir<sup>(15)</sup>. Hastalarda mortalite yüksek oranda, altta yatan hastalıklardan değil, infeksiyonlardandır. Bu nedenle ateşi yükselen tüm nötropenik hastalara laboratuvar sonuçları beklenmeden geniş spektrumlu antibiyoterapinin hemen başlanması gerekmektedir.

Ateşi olan nötropenik maligniteli hastalarda gözlenen infeksiyonları, hasta özelliklerini ve tedavi başarısını etkileyen faktörleri bilmek bir yandan tedavi etkinliğini arttırmak, diğer yandan da ölüm riskini azaltmak açısından önemlidir. Bu çalışmada Nisan 2004-Aralık 2005 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde yatan, infeksiyon hastalıkları ünitesi tarafından izlenen nötropenik ateş tanımlı kanser hastalarında gözlenen infeksiyonlar, bu hastaların özellikleri ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Nisan 2004-Aralık 2005 tarihleri arasında hastanemizde yatırılarak izlenen toplam 81 febril nötropenik hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların takipleri döneminde 165 febril nötropenik atak gözlenmiştir. Ancak bu ataklardan sadece aynı hastanın ilk atağı incelenmeye alınmıştır. Verilere infeksiyon hastalıkları hasta takip formlarından ulaşılmıştır. Tüm olgularda risk grubunu belirlemede The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) skorlama sistemi kullanılmıştır<sup>(17)</sup>. Hastalardaki ateşli ataklar mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyonlar, klinik olarak tanımlanmış infeksiyonlar ve nedeni bilinmeyen ateş (NBA) olmak üzere üç grupta incelenmiştir<sup>(9)</sup>.

Çalışmada başlanan empirik tedaviler, tedavide yapılan değişiklikler tedavi başarısı ve bu başarıyı etkileyen faktörler araştırılmıştır. Tedavinin başarısı analizlerde 'tedavi başarılı' veya 'tedavi başarısız (modifikasyonla başarılı veya başarısız)' olarak iki grupta incelenmiştir. Klinik olarak başarılı tedavi: tedavi öncesi infeksiyon hastalığına ilişkin tüm belirti ve bulguların başka antibiyotik tedavisine gerek duyulmadan kaybolması; mikrobiyolojik olarak başarılı tedavi: tedavi öncesi infeksiyon hastalığına ilişkin tüm belirti ve bulguların kaybolması, etken mikroorganizmanın eradike edilmesi; nedeni bilinmeyen ateşli olgularda tedavi başarısı: başlangıç tedavisi ile ateşin düşmesi ve tedavi kesildikten yedi gün sonrasına kadar tekrarlamaması olarak tanımlanmıştır. Gruplara göre başarısızlık ise sırayla, ateşin devamı nedeniyle tedaviye başka bir antibakteriyel ajan veya ampirik amfoterisin-B eklenmesi veya hastanın infeksiyon nedeniyle ölmesi (klinik başarısızlık); primer infeksiyon etkenini eradike edebilmek amacıyla tedaviye başka bir antibakteriyel ajan eklenmesi veya hastanın infeksiyon nedeni ile ölmesi (mikrobiyolojik başarısızlık); ateşin devamı veya tekrarlamaması nedeniyle tedaviye başka bir antibakteriyel ajan veya ampirik amfoterisin-B eklenmesi veya hastanın infeksiyon nedeniyle ölmesi (nedeni bilinmeyen ateşli olgulardaki başarısızlık) olarak tanımlanmıştır.

Tedavi başarısını etkileyen faktörler olarak hastaların yaşı, cinsiyeti, altta yatan hastalığı (solid tümörler, hematogen malignansiler), infeksiyon kategorisi (klinik tanı, mikrobiyolojik tanı, nedeni bilinmeyen ateş), ateş süresi, MASCC skoru, nötropeni süresi ve nötrofil sayısı ile tedavi şekli (tek ilaçla tedavi, kombine tedavi) ele alınmıştır.

MASCC skorlamasına göre 21 ve üzerinde puan alan olgular düşük riskli grup, altında puan alanlar ise yüksek riskli grup olarak değerlendirilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesinde independent-T, ki kare ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Hesaplamalarda SPSS (ver. 11.5) paket programından yararlanılmış ve sonuçlarda  $p \leq 0.05$  ise sonuç istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Nisan 2004-Aralık 2005 tarihleri arasında hastanemizde yatan ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından izlenen toplam 81 febril nötropenik hasta incelenmiştir. Hastaların 37'si kadın, 44'ü erkek ve yaş ortalamaları  $44.76 \pm 16.8$  (16-85) idi. Elli altı hastada (% 69) altta yatan primer hastalık hematolojik malignansi, 25'inde (% 31) solid tümördü. MASCC skorlama sistemine göre atak sırasında hastaların 44'ü (% 54) düşük risk, 37'si (% 46) yüksek riskli grupta yer almaktaydı. Hastaların 33'ünde (% 41) tanı klinik olarak, 23'ünde (% 28) mikrobiyolojik olarak konurken, 25'inde (% 31) ateşin nedeni bulunamamıştır. Klinik ve mikrobiyolojik olarak konulan tanılar ve hasta sayıları tablo 1'de verilmiştir. Mikrobiyolojik olarak tanı konulan 23 hastada infeksiyon etkeni 36 mikroorganizma ise tablo 2'de belirtilmiştir (3 hastada 3 farklı bölgede 3 farklı mikroorganizma, 7 hastada 2 farklı bölgede 2 farklı mikroorganizma, 13 olguda tek mikroorganizma üremesi olmuştur). Tabloda da görüldüğü gibi hastalarımızdan en sık Gram negatif mikroorganizmalar (% 50) izole edilmiştir. Gram pozitif mikroorganizmaların oranı % 30, mantarların oranı ise % 19 olarak bulunmuştur.

**Tablo 1:** Klinik ve mikrobiyolojik olarak konan tanılar ve hasta sayıları.

Tanı yöntemi	Cilt-yumuşak doku infeksiyonu			Perianal infeksiyon	Bakteriyemi	Özefagial kandida infeksiyonu	Orofarengeal kandida infeksiyonu	Peritonit	Pulmoner tüberküloz	Toplam	
	ASYİ	ÜSYİ	İYİ								
Klinik	12	10	5	5	1					33	
Mikrobiyolojik	4		3		3	9	1	1	1	1	23

ASYİ; alt solunum yolu infeksiyonu, ÜSYİ; üst solunum yolu infeksiyonu, İYİ: idrar yolu infeksiyonu

**Tablo 2:** İzole edilen mikroorganizmaların sıklığı.

Etken	Sayı	%
MRKNS	5	14
MRSA	3	8
E.coli	10	28
C.albicans	4	11
C.glabrata	3	8
Pseudomonas spp.	3	8
K.pneumoniae	3	8
Enterococcus spp.	2	6
Acinetobacter spp.	1	3
S.pneumoniae	1	3
M.tuberculosis	1	3
Toplam	36	

MRKNS: Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok,

MRSA:Metisiline dirençli S.aureus.

Hastaların 10'unda ateşli atak takibi sırasında sekonder bir infeksiyon gelişmiştir. Bu infeksiyonlar; 3 hastada cilt-yumuşak doku infeksiyonu, 3 hastada oral herpetik infeksiyon, 1 hastada oral kandida infeksiyonu, 1 hastada hepatosplenik kandidiyaz, 1 hastada fungal splenik abse ve 1 hastada da kandida özefajiti şeklinde olmuştur.

Empirik tedavide monoterapi olarak en sık karbapenemler (47 olguda), 3 hastada ise sefepim tek başına kullanılmıştır. Diğer hastalarda kullanılan empirik tedaviler ve hasta sayıları tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo 3:** Ateşli ataklar sırasında kullanılan antibiyotiklerin dağılımı.

Kullanılan antibiyotik	Hasta sayısı	%
Karbapenemler	47	58
Sefepim	3	4
Seftazidim+amikasin	5	6
Piperasilin/tazobaktam+amikasin	4	5
Sefepim+vankomisin	15	19
İmipenem+teikoplanin	2	2
Piperasilin/tazobaktam+teikoplanin+asiklovir	1	1
Meropenem+vankomisin	1	1
Sefepim+amikasin	1	1
Piperasilin/tazobaktam+amfoterisin-B	2	2
Toplam	81	

## TARTIŞMA

Glikopeptidler, antifungal ve anti-viral ilaçlar, hastalarda endike olduğu için başlangıç tedavisinde yer almıştır. Tedavi başarısı genel olarak değerlendirildiğinde 46 hastada (% 57) başarılı, 9'unda (% 11) modifikasyonla başarılı, 26'sında (% 32) başarısız olarak saptanmıştır.

Bu hastalarda modifikasyon tedavisi için glikopeptid, amfoterisin-B ve asiklovir uygulanmıştır. Olgularımızın 4'ü kaybedilmiştir.

Tedavi başarısını etkileyen faktörler incelendiğinde; yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, nötrofil sayısı, empirik olarak uygulanan tedavi tipi ile (tek ilaç veya kombine ilaçla tedavi) tedavi başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken, MASCC skor indeksi (risk grubu), nötropeni süresi, ateşin devam etme süresi, infeksiyon kategorisi ile anlamlılık bulunmuştur. Hastalara ait özellikler ve tedavi başarısı arasındaki ilişkiler tablo 4'de görülmektedir. Düşük riskli grupta yer alan hastalarda tedavi başarı oranı yüksek bulunurken yüksek riskli olan grupta başarısızlık oranı daha yüksek olarak gözlenmiştir. Ayrıca empirik başlanan tedavi sonrası nötropeniden çıkış süresi ve ateşin normale dönme süresinin tedavinin başarılı olduğu grupta diğer gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir. İnfeksiyon kategorisi incelendiğinde ise mikrobiyolojik olarak tanı konulan grupta tedavi başarısızlığının diğer 2 gruptan daha yüksek olduğu, klinik olarak tanı alan ve nedeni bilinmeyen ateşli hasta grubunda ise tedavi başarı oranlarının benzer olduğu gözlenmiştir. Altta yatan hastalığın türü her ne kadar istatistiksel olarak tedavi başarısını etkilemede anlamlı bir parametre gibi gözlenirse de hasta sayısının artması ile solid tümör tanıli olgularda tedavi başarısının daha yüksek olabileceği düşünülmüştür.

**Tablo 4:** Febril nötropenik hastalarda risk faktörlerinin tedavi başarısıyla ilişkisi.

Risk faktörleri	Başarılı	Başarısız	p
Yaş (yıl)	46±17	35±19	0.228
Cinsiyet			
Erkek	26	18	0.649
Kadın	20	17	
Ateş süresi (gün)	3.54±1.44	10.4±5.53	0.0001
Nötropeni süresi (gün)	6.1±3.13	11.6±5.53	0.0001
Nötrofil sayısı (/mm <sup>3</sup> )	169±212	130±201	0.143
Altta yatan hastalık (%): Hematojen malignite	28 (61)	28 (80)	0.065
Solid tümör	18 (39)	7 (20)	
MASCC skoru (%): Düşük	32 (70)	12(34)	0.002
Yüksek	14(30)	23(66)	
İnfeksiyon kategorisi (%): Nedeni bilinmeyen	18 (39)	7 ( 20)	0.028
Mikrobiyolojik tanı	8 (17)	15(43)	
Klinik tanı	20 (43)	13 (37)	
Tedavi (%): Monoterapi	27(59)	24(69)	0.362
Kombine tedavi	19 (41)	11(31)	

Febril nötropenik hastalarımızda gözlenen infeksiyonlar ve bu grupta tedavi başarısını etkileyen faktörleri araştıran bu çalışmada olguların çoğunda tanının klinik olarak konduğu ve bunların da genelini ASYİ ve ÜSYİ'nin oluşturduğu gözlenmiştir. Mikrobiyolojik olarak tanı alan olgu oranımız % 28 olup bu oran diğer çalışmalarda verilen oranlarla uyumlu bulunmuştur<sup>(8,14)</sup>. Ayrıca çalışmada mikrobiyolojik olarak en sık Gram negatif mikroorganizmalar etken olarak izole edilmiştir. Nötropenik ateşli hastalarda infeksiyon etkeni mikroorganizmaların spektrumu son 20-30 yılda değişkenlik göstermiş ve 1970'li yıllarda Gram negatifler infeksiyondan daha sıklıkla sorumlu iken, Gram pozitif kok infeksiyonlarında 1980'li yılların ortalarına doğru bir artış saptanmıştır. Ancak günümüzde yapılan çalışmalar Gram negatif infeksiyon oranında tekrar artan bir eğilimi göstermektedir<sup>(1,8,11)</sup>. Febril nötropenik hasta grubunda ateş nedenleri irdelendiğinde olguların yaklaşık % 40'ını infeksiyon dışı nedenler veya nedeni bilinmeyen ateş grubu oluşturur. Bu çalışmada tüm olgularda bu oran literatür <sup>(2,16)</sup> verileriyle uyumlu (% 31) bulunmuştur.

Empirik antibiyotik tedavisinde genellikle monoterapi tercih edilmiş ve en sık karbapenem monoterapisi kullanılmıştır. Çeşitli araştırmalarda bu tedavi şeklinin febril nötropenik olgularda en az kombine tedavi kadar başarılı olduğu ve başlanacak empirik antibiyotik tedavisinde tercih edilebileceği gösterilmiştir<sup>(3,4,6,12)</sup>. Bununla birlikte olgularımızın bir kısmında başlangıç tedavisinde yer aldığı gözlenen asiklovir, glikopeptid ve antifungal tedavi endike olduğu durumlarda empirik tedaviyle birlikte başlanmıştır. Genel olarak tedavi başarımız % 57 olarak bulunmuştur. Bu oran daha önce ülkemizden yapılan benzer çalışmalardaki oranlardan biraz daha yüksektir<sup>(5,8)</sup>. Bunun nedeni düşük riskli gruptaki hasta sayısının daha fazla olması olabilir.

Tedavi başarısını etkileyen faktörlerden MASCC skor indeksi (risk grubu), nötropeni süresi, ateşin devam etme süresi, infeksiyon kategorisi tedavi başarısı ile ilişkili bulunmuştur. Güven ve ark.<sup>(8)</sup>'nin benzer bir çalışmasında tedavi başarısını etkileyen faktörler olarak infeksiyon kategorisi ile vankomisin ve amfoterisin-B kullanılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İnfeksiyon kategorilerini incelediklerinde mikrobiyolojik tanı alan grupta tedavi başarısını daha yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada diğer çalışmadaki bulgunun aksine tedavi başarısının en düşük olduğu grup (% 28) mikrobiyolojik tanı alan grup olmuştur. Bunun olası nedeni mikrobiyolojik tanı alan grupta etkene yönelik olarak tedavi modifikasyonunun daha fazla yapılması ve başlangıç tedavisinde yapılan modifikasyonun da tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmesi olabilir.

Başlangıçta verilen geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen bu olgularda ateş devam ediyorsa tedavinin etkili olamadığı etkenlerle bir infeksiyon gelişmiş olabileceği düşünülmeli ve tedavide değişiklikler yapılmalıdır. Aynı şekilde hastanın nötropeniden çıkma süresi uzadıkça (özellikle iki haftadan uzun süren nötropenilerde) yeni sekonder infeksiyonlar kazanma riski artacağından başlangıç tedavisinde başarısızlıklar gözlenebilecektir<sup>(7,13)</sup>. Bu nedenle nötropeniden çıkma süresi ve ateşin tedavi sonrası düşme süresi tedavi başarısını belirleyen faktörler olarak kabul edilebilir. MASSC skorlaması; hastalığın semptomlarının derecesi, hipotansiyon, KOAH, alta yatan hastalığın solid veya hematogen tümör olması, fungal infeksiyon varlığı, dehidratasyon, ateşin başlama yeri (hastane veya hastane dışı) ve hastanın yaşı göz önüne alınarak yapılan bir skorlama sistemidir. Buna göre 21 ve üzerinde puan alan olgular düşük riskli grup olarak nitelendirilmektedir<sup>(10)</sup>. Hastalarımızın düşük riskli grupta olanlarında tedavi başarısının daha fazla olmasının nedeni büyük olasılıkla bu skorlamada yer alan risk faktörlerinden birçoğuna sahip olmamalarıydı.

Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uygulanmasına rağmen bu ilaçlara dirençli mikroorganizmalarla yeni bir infeksiyon gelişimi nötropenik ateşli olgularda gözlenebilmektedir. Nitekim takiplerimiz sırasında 10 hastamızda sekonder bir infeksiyon geliştiği belirlenmiştir.

Sonuç olarak nötropenik ateşli hasta grubu, gerek tedavi yaklaşımında gerekse klinik izlemde özel öneme sahip bir hasta grubudur. Bu olguların özelliklerini ve tedavi başarısını etkileyen faktörleri iyi bilmek, bu olgulara yaklaşım şeklimizi belirlemede önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Akova M: Etiology of bacterial infections in cancer patients in Europe: An ever changing scenario, *Clin Microbiol Infect* 2002;8(Suppl 1):50.
2. Akova M, Akalin E: Nötropenik hastalarda ateş, *Hacettepe Tıp Derg* 1988;21(1):71-87.
3. Cometta A, Calandra T, Gaya H et al: Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus aminoglycoside as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer, *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(5):1108-15.
4. Duzova A, Kutluk T, Karna G et al: Monotherapy with meropenem versus combination therapy with piperacillin plus amikacin as empiric therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors, *Turk J Pediatr* 2001;43(2):105-9.
5. Erman M, Akova M, Akan H et al: Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: A prospective, randomized, multicenter study, *Scand J Infect Dis* 2001;33(11):827-31.
6. Furno P, Bucanever G, Del Favero A: Monotherapy or aminoglycoside containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis, *Lancet Infect Dis* 2002;2(4):231-42.
7. Giamarellou H: Empiric therapy for infections in the febrile neutropenic, compromised host, *Med Clin North Am* 1995;79(3):559-80.
8. Güven GS, Çakır B, Zarakolu P ve ark: Febril nötropenik kanser hastalarında tedavi başarısını etkileyen faktörlerin incelenmesi, *Flora Derg* 2004;9(4):246-51.
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al: 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, *Clin Infect Dis* 2002;34(6):730-51.
10. 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 cancer patients, *J Clin Oncol* 2000;18(16):3038-51.
11. Koll BS, Brown AE: The changing epidemiology of infections at cancer hospitals, *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 2):322-8.
12. Kutluk T, Kurne O, Akyuz C et al: Cefepim vs. meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors, *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(3):284-6.
13. Pizzo PA: Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia, *N Engl J Med* 1993;328(18):1323-32.
14. Ramphal R, Gucalp R, Rotstein C, Cimino M, Oblon D: Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient, *Am J Med* 1996;100(Suppl 6A):83-9.
15. Rintala E: Incidence and clinical significance of positive blood cultures in febrile episodes of patients with hematological malignancies, *Scand J Infect Dis* 1994;26(1):77-84.
16. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L: Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a retrospective, two center validation of a prediction rule, *J Clin Oncol* 1991;10(2):316-22.
17. Uys A, Rapoport B, Anderson R: Febrile neutropenia: a prospective study to validate the multinational association of supportive care of cancer risk-index score, *Support Care Cancer* 2004;12(8):555-60.