

---

# Hematolojik Maligniteli Hastalarda Febril Nötropenik Atakların Değerlendirilmesi

**Kemalettin AYDIN\***, **Mustafa YILMAZ\*\***, **Mehmet SÖNMEZ\*\***, **Firdevs AKSOY\***,  
**Gürdal YILMAZ\***, **Elif AKDOĞAN\*\***, **Ebru SÖZEN\***, **H. Rahmet ÇAYLAN\***, **Ahmet DURMUŞ\*\***,  
**Nurgun SUCU\***, **İftihar KÖKSAL\***, **Serdar Bedii OMAZ\*\***, **Ercüment OVALI\*\***

\* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
\*\* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı, TRABZON

## ÖZET

Hematolojik maligniteli nötropenik hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni infeksiyonlardır. Bu hastalarda antibiyotik tedavisinin geciktirilmesi mortaliteyi arttıracığı için hızlı bir fizik muayene, klinik ve mikrobiyolojik değerlendirmenin ardından ampirik olarak geniş spektrumlu, bakterisidal etkili, yüksek doz antibiyotik başlanması gereklidir. Bu çalışmada Mart 2003-Kasım 2005 tarihleri arasında, prospektif olarak Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde izlenen 133 hematolojik maligniteli hastada gelişen 217 febril nötropeni atağı değerlendirilmiştir. Bu atakların 102'sinde piperasilin/tazobaktam, 91'inde ise sefepim amikasinle kombine edilmiş olup, diğerlerinde değişik kombinasyonlarla tedaviye başlanmıştır. Atakların %18.4'ü mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyon, %27.6'sı klinik olarak tanımlanmış infeksiyon, %53.9'u orijini bilinmeyen ateş olarak sınıflandırılmıştır. Piperasilin/tazobaktam ile amikasin kombinasyonundaki başarı oranı 43/102 (%42.1), sefepimle amikasin kombinasyonundaki başarı oranı 46/91 (%50.5) olarak bulunmuştur. Yapılan modifikasyonlar sonrasında piperasilin/tazobaktam ile amikasin kombinasyonundaki başarı oranı %90.1, sefepimle amikasin kombinasyonundaki başarı oranı %85.7 idi. Her iki tedavi grubu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p=0.266$ ).

Anahtar Kelimeler: Hematolojik malignite, Febril nötropenik, Tedavi

## SUMMARY

### The Evaluation of Febrile Neutropenic Episodes in Patients with Hematologic Malignancies

Infections remain the major cause of morbidity and mortality among neutropenic patients with hematologic malignancies. As the delay of antibiotic treatment in such patients increases mortality, it is necessary, after clinical and microbiological assessment and physical examination, to administer empirical antimicrobial agents. The antibiotic must be with high dosage, wide spectrum and bactericidal effect. One hundred thirty three consecutive neutropenic patients with hematologic malignancies were admitted to the Department of Hematology of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine between March 2003 and November 2005. A total of 217 febrile neutropenic episodes were treated; 102 febrile episodes with piperacilline-tazobactam plus amikacin, and 91 episodes with cefepime plus amikacin were treated. Microscopically documen-

ted infections were found in 18.4%, other clinically documented infections in 27.6%, and fever of unknown origin in 53.9% of the febrile episodes. Piperacilline-tazobactam plus amikacin was successful in 43 of 102 episodes (42.1%), and cefepime plus amikacin was successful in 46 of 91 episodes (50.5%). After modifications, piperacilline-tazobactam plus amikacin success rate was 90.1%, cefepime plus amikacin success rate was 85.7%. The empirical regimen of cefepime plus amikacin was equivalent to piperacillin-tazobactam plus amikacin in febrile adult hematology patients with severe neutropenia ( $p= 0.266$ ).

**Key Words:** Hematologic malignancies, Neutropenia, Febrile, Treatment

Nötropenik hastalarda ateş-infeksiyon ilişkisi ilk olarak 1960'lı yıllarda tanımlanmıştır. Başlangıçta daha nadir rastlanılan bu ilişki, sitotoksik ilaçların daha yaygın ve yoğun kullanılmasından sonra ciddi bir klinik tablo olarak tanımlanmış ve geliştirilen kılavuzlar sayesinde tedavi edilmeye başlanılmıştır.

Nötropenik ateş; kemoterapi alan, kök hücre nakli yapılan hastalarda veya immünyetmezlik durumlarında ölümcül komplikasyonlara yol açabilen bir durumdur. Tüm nötropenik hastalarda ateşin kaynağı infeksiyonlar olmamakla birlikte; bu hasta grubunda ateş, infeksiyonun en önemli hatta bazen tek bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Konak savunmasındaki defektler nedeniyle infeksiyona neden olan mikroorganizmalara karşı yeterli inflamatuvar yanıtın olmaması, normalde ortaya çıkması beklenen infeksiyona ait belirti ve bulguların bu hastalarda saptanamamasına neden olmaktadır<sup>[1-4]</sup>.

Nötropeni; periferik kanda mutlak nötrofil düzeyinin  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması veya  $500-1000/\text{mm}^3$  arasında olup, 48 saat içinde  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlanmıştır. Nötropenin şiddeti ve süresi infeksiyon riskini belirgin olarak etkilemektedir<sup>[1-4]</sup>. Derin nötropeni (nötrofil düzeyi  $< 100/\text{mm}^3$ ), nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü, nötropeni süresinin 10 günden uzun olması nötropenik hastada infeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak arttıran faktörlerdir<sup>[1-6]</sup>. Yine hastanın hastanede yatış süresinin uzunluğu ve altta yatan primer hastalığı da infeksiyon gelişimini etkileyen diğer faktörlerdir<sup>[7-8]</sup>.

Nötropenik hastalarda oral veya aksiller tek sefer  $38.3^\circ\text{C}$  ve üstü veya bir saat süreyle  $38.0-38.2^\circ\text{C}$  arası sıcaklık ölçümü nötropenik ateş olarak tanımlanmıştır<sup>[1-4]</sup>. Ajan patojenler sıklıkla endojen kaynaklı ve polimikrobiyal olduğundan, nötropenik hastalarda genellikle infeksiyon odakları veya etkenleri tespit edilememektedir<sup>[5-10]</sup>.

Çalışmamızda hematolojik maligniteli hastalardaki febril nötropenik ataklar; mikrobiyolojik olarak dokümanite edilen infeksiyon, klinik olarak tanımla-

nan infeksiyon ve nedeni bilinmeyen ateş olarak üç grupta toplandı. Bu çalışmada infeksiyon odakları ve etkenleri, ampirik başlanan piperasilin/tazobaktam ve sefepimin amikasinle kombinasyon tedavisine yanıt oranları, tedavi modifikasyonları ve bu modifikasyonlara alınan yanıtlar açısından ileriye yönelik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### **MATERYAL ve METOD**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'ne, yatırılan hematolojik maligniteli hastalarda Mart 2003-Kasım 2005 tarihleri arasında gelişen febril nötropenik ataklar ve ateş tespit edildiğinde İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından konsülte edildi.

İlk değerlendirmede; hastaların anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldıktan sonra; en az iki adet kan kültürü, idrar ve infeksiyon odağı düşünülen tüm odaklardan (boğaz, balgam, yara vs.) kültürler alındı, kan sayımları, biyokimyasal parametreleri çalışıldı ve akciğer grafileri çekildi. Hastalar protokol haline getirilen piperasilin/tazobaktam ile amikasin (grup A) ve sefepim ile amikasin (grup B) kombinasyonlarının kullanılacağı iki grup olarak planlandı. Hangi hastanın hangi tedavi protokolüne dahil olacağı önceden randomize edilerek listeler halinde belirlendi. Bu planlama doğrultusunda çalışmaya dahil edilen hastaların kan sayımları ve biyokimyasal parametreleri (böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler) günlük olarak takip edildi, haftada bir kez yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi çekildi. Ateşi kontrol altına alınamayan hastaların ara dönemlerde kan kültürleri ve infeksiyon odağı düşünülen odaklardan alınan kültürleri tekrarlandı. Endikasyonu olduğunda hastalardan invaziv yöntemlerle (bronkoalveoler lavaj, endoskopi, drenaj) materyal alınarak kültür yapıldı.

Mikrobiyolojik olarak dokümanite edilen infeksiyon, klinik olarak tanımlanan infeksiyon ve nedeni bilinmeyen ateş olarak üç grupta değerlendirilen febril nötropenik ataklar, ampirik tedavi başlandıktan sonra 3, 5 ve 14. günlerdeki ateş yanıtıyla ateşi

kontrol altına alınamayan veya ateşi 72. saat ve/veya beşinci gün kontrol altına alınıp yeniden ateşi yükselen hastalarda yapılan tedavi modifikasyonları açısından değerlendirildi. Yetmiş ikinci saatte ateşi kontrol altına alınamayanlarda tedavi endikasyon oluştuğunda (beklenen ağır nötropeni süresi on günden fazla olan hastalarda ek olarak ağır mukozid, önceden uygulanmış kinolon profilaksisi, belirgin kateter infeksiyonu ve hipotansiyon varsa ) bir glikopeptid eklendi. Beşinci gün ve sonrasında ateşi devam eden hastaların tedavisine antifungal eklendi<sup>[3]</sup>. Rehberlere uymayan tedaviler veya zorunluluktan doğan farklı modifikasyon uygulanan hastalar karşılaştırma grupları dışında bırakıldı.

İstatistiksel analiz ki-kare testi kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  olduğunda anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda 69'u erkek 64'ü kadın 133 hematolojik maligniteli hastada gelişen 217 febril nötropeni atağı değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 38.37 (15-82) yıl, ortalama nötropeni süreleri 14.7 gün (6-44) arasında idi (Tablo 1). Altta yatan hastalıklardan ilk sırayı lösemiler (%63.9) almaktayken; ikinci sıklıkta lenfomalar (%20.3) gelmekteydi. Diğer hematolojik malignitelerin (multipl miyeloma, aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom, KML, KLL) oranı ise %15.7 idi. Hastaların 74'ünde bir, 35'inde iki, 15'inde üç ve 7'sinde dört febril nötropenik atak gözlemlendi. Her iki hasta grubunda cinsiyet, yaş ortalaması ve altta yatan hastalıklar açısından istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 1). Hastaların toplam olarak 133 hasta olmasına rağmen aynı hastanın değişik zamanlarda gelişen febril nötropeni atağında farklı gruba dahil edilmesi nedeniyle total hasta sayısı fazla gibi görünmektedir.

Hastalarda saptanan 217 febril nötropenik atak incelendiğinde; %18.4 (40/217)'ünde mikrobiyolojik olarak dokümanite edilmiş infeksiyon, %27.6 (60/217)'sında klinik olarak tanımlanmış infeksiyon, %53.9 (117/217)'un da nedeni bilinmeyen ateş tespit edildi. Mikrobiyolojik olarak dokümanite edilen infeksiyonların %62.5'ini, toplam atakların %11.5 (25/217)'ini bakteremiler oluşturmaktaydı (Tablo 2).

Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalardan %36 (9/25)'sı gram-pozitif, %36 (9/25)'sı gram-negatif ve %28 (7/25)'i fungustu (Tablo 3).

Atakların 102'sinde piperasilin/tazobaktam (4 x 3.375 g/gün) amikasinle (15/mg/kg/gün) (grup A), 91'inde ise sefepim (2 x 2 g/gün) amikasinle (grup B) kombine edilmiş olup, geri kalan 24 atakta plan-

**Tablo 1. Her iki grup hastanın demografik özelliklerinin dağılımı\***

	A grubu n= 102	B grubu n= 91	Toplam n= 193	
• Febril nötropenik atak sayısı	102	91	193	
• Yaş ortalaması	38.4	38.2	38.37	
• Kadın/Erkek	1.1	0.9	0.9	
<b>Altta yatan hastalık (n)</b>			<b>Toplam n</b>	<b>%</b>
AML	36	46	62	46.6
ALL	15	19	23	17.2
NHL	9	12	18	13.5
HL	6	3	9	6.7
Diğer	13	10	21	15.7
• Nötropeni süresi	14.8	14.9		

\*  $p > 0.05$ .

AML: Akut miyeloblastik lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, NHL: Nonhodjin lenfoma, HL: Hodgkin lenfoma.

**Tablo 2. 217 febril nötropeni atağının ateş nedenlerinin dağılımı**

	Atak sayısı	%
• Mikrobiyolojik olarak dokümanite infeksiyon	40	18.4
Bakteremi	25	62.5
Diğer	15	37.5
• Klinik olarak tanımlanan infeksiyon	60	27.6
• Nedeni bilinmeyen ateş	117	53.9

lanmış protokol dışı tedavi ve tedavi modifikasyonları uygulandı. A grubunda %42.1 (43/102), B grubunda %50.5 (46/91) oranında herhangi bir tedavi modifikasyonu yapılmadan ateş kontrol altına alındı. Ateşi kontrol altına alınamayan A grubundaki 14 hastaya glikopeptid eklendiğinde %55.8, B grubundaki 7 hastaya glikopeptid eklendiğinde %58.2 oranında ateş kontrol altına alındı ( $p > 0.05$ ). Glikopeptid modifikasyonu ile ateş yanıtı alınmayan A grubundaki 22 atağa antifungal eklendiğinde başarı oranı %77.4'ye, B grubundaki 14 atakta antifungal modifikasyonu ile başarı oranı ise %73.6'ya yükseldi ( $p > 0.05$ ). A grubunda %4.9 (5/102), B grubunda ise %7.6 (7/91) oranında ateş kontrol altına alınamadı.

**Tablo 3. Kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar**

	Atak sayısı	
	n	%
<b>• Gram-negatif mikroorganizmalar</b>	<b>9</b>	<b>36</b>
<i>Escherichia coli</i>	3	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	8
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	4
<b>• Gram-pozitif mikroorganizmalar</b>	<b>9</b>	<b>36</b>
MSSA	2	8
<i>Enterococcus faecium</i>	1	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	8
MR-KNS	1	4
<i>Staphylococcus anginosus</i>	1	4
MRSA	1	4
C grubu streptokok	1	4
<b>• Funguslar</b>	<b>7</b>	<b>28</b>
<i>Candida spp.</i>	3	12
<i>Candida tropicalis</i>	2	8
<i>T. asahii</i>	1	4
<i>Candida krusei</i>	1	4

MSSA: Metisiline duyarlı *S. aureus*,  
MR-KNS: Metisiline dirençli-koagülaz negatif stafilokok,  
MRSA: Metisiline dirençli *S. aureus*.

A grubundaki hastaların %4.9'u, B grubundaki hastaların %6.5'inde mortalite oldu (Tablo 4). Her iki tedavi grubu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p= 0.266).

## TARTIŞMA

Nötropenik ateşli hastaların ampirik tedavisinde yıllardır önerilen bir beta-laktam ile bir aminoglikozid antibiyotiğin kombinasyonudur. Oluşturulmuş çeşitli kılavuzlar; febril nötropenik hasta grubunda gram-negatif infeksiyonları, özellikle yüksek mortaliteye sahip *Pseudomonas spp.* infeksiyonlarını göz önünde tutarak, ampirik antibiyotik başlanacaksa bir antipsödomonal beta-laktam (penisilin, sefepim, seftazidim veya karbapenem) ve bir aminoglikozid kombinasyonunu önermektedir<sup>[1-10]</sup>. Hastaların tedavisi başladıktan sonra klinik takipleri ve günlük fizik muayeneleri iyi yapılmalı, ampirik tedaviye cevapsızlık durumunda, uygun modifikasyonlar yapılarak ampirik tedavinin başarısı artırılmaya çalışılmalıdır<sup>[2,5,7,8,9,11]</sup>. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kombine tedavi rejimlerinin yanında, antipsödomonal etkili beta-laktamlar ile monoterapi uygulanan tedavi rejimleri de söz konusudur<sup>[12-13]</sup>. Biz çalışmamızda bir beta-laktam ve bir aminoglikozidden oluşan kombine antibiyotik tedavisini uyguladık.

Karahocagil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; akut lösemili 84 febril nötropenik atağın 44'ünde sefepim amikasinle kombine edilmiş, 72. saatte %52.4 oranında ateş kontrolü sağlanmış olup, modifikasyonla yanıt oranı %75 olarak tespit edilmiştir<sup>[14]</sup>. Sefepimin amikasinle kombine edildiği başka bir çalışmada ateşi kontrol altına alma oranı %47.5 olarak bildirilmiştir<sup>[15]</sup>. Şerefhanoglu ve arkadaşlarının yaptığı, hematolojik maligniteli 60 hastalık çalışmada; 89 febril nötropenik atağın 30'unda piperasilin/tazobaktam + amikasin kombinasyonu ile %30 yanıt alınırken, modifikasyonla bu oran %63.3'e yükselmiştir<sup>[16]</sup>. Rossini ve arkadaşları hematolojik

**Tablo 4. Febril nötropenik atakların tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi**

	Piperasilin/tazobaktam +				Toplam	
	Amikasin		Sefepim + Amikasin		n	%
	n	%	n	%		
• Atak sayısı (n)	102	91	193			
• Başlangıç tedavisi ile 72. saatteki yanıt oranı	43	42.1	46	50.5	89	46.1
• Glikopeptid modifikasyonu ile yanıt oranı	14	55.8	7	58.2	21	57.1
• Antifungal modifikasyonu ile yanıt oranı	22	77.4	14	73.6	36	75.5
• Diğer modifikasyonlar	13	90.1	11	85.7	24	88.1
• Ateş kontrolü yok	5	4.9	7	7.6	12	6.2
• Ölüm	5	4.9	6	6.5	11	5.7

maligniteli 252 febril nötropenik atağın 121'inde piperasilin/tazobaktamı amikasinle kombine ederek %52.9 oranında başarı elde etmiştir<sup>[17]</sup>. Marie ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada aynı kombinasyon tedavisiyle başarı oranı %60.6 olarak bildirilmiştir<sup>[18]</sup>. Saba ve arkadaşları akut lösemili hastalardaki 94 febril nötropeni atağında başlangıç tedavisi ile başarı oranını %19, modifikasyonlarla başarı oranını %75 olarak bildirmişler<sup>[19]</sup>. Sanz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; 984 febril nötropenik atağın 432'sinde sefepim + amikasin, 435'inde piperasilin/tazobaktam + amikasin kombinasyonu uygulanmış ve yanıt oranı sırasıyla %49 ve %51 oranlarıyla eşdeğer olarak belirtilmiştir<sup>[20]</sup>. Olgularımızda başlangıç tedavisine cevap oranı, piperasilin/tazobaktam + amikasin grubunda %42.1 (43/102), sefepim + amikasin grubunda %50.5 (46/91) olarak belirlenmiştir. Modifikasyonlarla ampirik tedaviye cevap oranları ise sırasıyla %77.4 ve %73.6 olarak gerçekleşmiştir. Yapılan modifikasyonlar sonrasında elde ettiğimiz sonuç literatürle benzerlik göstermekte olup, febril nötropenik hasta grubunda, doğru zamanda başlangıç tedavisine eklenen ampirik glikopeptid ve/veya antifungal tedavi ateşin kontrol altına alınmasına önemli katkıda bulunmaktadır.

"Infectious Diseases Society of America (IDSA)" ve "European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)"in verilerine göre, kan kültürlerinde 1970'li yıllarda gram-negatif bakteriler sık izole edilirken, 1990'lı yıllarda gram-pozitif bakteriler %60-70 gibi yüksek oranda ilk sıraya yerleşmişlerdir<sup>[3-9]</sup>. Daha önce hastanemizde Volkan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kan kültürlerinde gram-pozitif bakterilerin izole edilme oranı %45 [en sık *Staphylococcus epidermidis* (%23)], gram-negatiflerin izole edilme oranı %40 olarak tespit edilmiştir [en sık *Escherichia coli* (%18)]<sup>[21]</sup>. Karahocagil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kan kültürlerinde 4/7 oranında gram-pozitif, 3/7 oranında gram-negatif bakteriler izole edilmiştir<sup>[14]</sup>. Bizim çalışmamızda gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin kan kültürlerinde izole edilme oranı eşit olup, mantarların izole edilme oranında (%28) önemli bir artış gözlenmiştir. Gram-pozitif mikroorganizmalardan metisiline duyarlı *S. aureus* ve *Streptococcus pneumoniae*; gram-negatif mikroorganizmalardan *E. coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* en sık izole edilen bakterilerdi. En sık izole edilen fungal patojen ise *Candida* spp. idi. Kandidanın en sık izole edilen mantar olması literatürle benzerlik göstermekteydi<sup>[3-5,9,10]</sup>.

Hematolojik maligniteli hastalarda postmortem yapılan çalışmalarda; *Candida* ve *Aspergillus* oranının bu hastalarda, gram-negatif ve gram-pozitif mikroorganizmalardan daha sık etken olduğu gösterilmiştir. Donhuijsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lösemi ve lenfomalı, 1053 hastaya otopsi yapılmış; %17 oranında derin mantar infeksiyonu bulunmuştur<sup>[22]</sup>. Jehn yaptığı çalışmada nötropenik maligniteli hastalarda postmortem *Candida* spp.'nin majör patojen olduğunu belirterek, bu hasta grubunda invaziv fungal infeksiyonların erken teşhis ve tedavisinin önemini vurgulamıştır<sup>[23]</sup>. Hindistan'da 72 hematolojik maligniteli hastanın otopsi materyalinde %51 oranında (47/72) infeksiyon dokümanite edilmiş olup, bunların %27'sinde bakteriyel infeksiyon, %29'unda sistemik fungal infeksiyon tespit edilmiştir<sup>[24]</sup>.

Bizim çalışmamızın sonuçlarında da mantarların kan kültüründe üreme oranı fazla olup; ateşi başlangıç tedavisiyle kontrol altına alınamayan hastalarda, tedavi modifikasyonu yapılacağı zaman, olası fungal patojenler ve invaziv fungal infeksiyonlar göz önüne alınarak, ilk tercih edilecek antimikrobiyal ajanın antifungal olması gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Flora 2004;9:5-28.
2. Akova M, İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda infeksiyonlar. Temel İç Hastalıkları 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996:2149-52.
3. 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;34:730-51.
4. Cheng DL. Guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with febrile neutropenia in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2005;38:455-7.
5. Akova M, Paesmans M, Calandra T, et al. A European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Group Study of secondary infections in febrile, neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2005;15:239-45.
6. Akova M. Kanser hastalarında bakteriyel infeksiyonlara yaklaşım ve empirik antimikrobiyal tedavi. Flora 1998;3 (Ek 1):1-13.
7. Jarque I, Salavert M, Sanz MA. Management of febrile neutropenic patients. Enferm Infec Microbiol Clin 2005;23:24-9.
8. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. J Postgrad Med 2005;51:42-8.
9. Tamura K. Clinical guidelines for the management of neutropenic patients with unexplained fever in Japan: Validation by the Japan Febrile Neutropenia Study Group. Int J Antimicrob Agents 2005;26(Suppl 2):123-7.

10. Viscoli C, Castagnola E. Prophylaxis and empirical therapy for infection cancer patients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:3442-62.
11. D'antonio D, Staniscia T, Piccolomini R, et al. Addition of teicoplanin or vancomycin for the treatment of documented bacteremia due to gram-positive cocci in neutropenic patients with hematological malignancies: Microbiological, clinical and economic evaluation. *Chemother* 2004;50:81-7.
12. Montalar J, Segura A, Bosch C, et al. Cefepime monotherapy as an empirical initial treatment of patients with febrile neutropenia. *Med Oncol* 2002;19:161-6.
13. Bohme A, Shah PM, Stille W, Hoelzer D. Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients: A prospective randomized pilot study. *Eur J Med Res* 1998;20:324-30.
14. Karahocagil MK, Buzgan T, Irmak H ve ark. Akut lösemili hastalarda nötropenik ateş ataklarının değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi* 2002;9:104-8.
15. Tamura K, Imajo K, Akiyama N, et al. and the Japan Febrile Neutropenia Study Group; Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 1):15-24.
16. Şerefhanoglu K, Ersoy Y, Şerefhanoglu S, et al. Clinical experience with three combination regimens for the treatment of high-risk febrile neutropenia. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35:11-7.
17. Rossini F, Terruzzi E, Verga L, et al. A randomized clinical trial of ceftriaxone and amikacin versus piperacillin tazobactam and amikacin in febrile patients with hematological neoplasia and severe neutropenia. *Support Care Cancer* 2005;13:387-92.
18. Marie JP, Vekhoff A, Cony-Makhoul P, et al. Piperacilline/tazobactam + amikacin versus ceftazidime+amikacin in patients with neutropenia and fever. An open multicenter study. *Groupe d'etude des Aplasies Febriles. Presse Med* 1995;24:397-401.
19. Saba R, Kurtoğlu E, Günseren F ve ark. Akut lösemili hastalarda febril nötropeni atakları: Akdeniz Üniversite Hastanesi Deneyimi. *İnfeksiyon Dergisi* 2000;14:469-73.
20. Sanz MA, Lopez J, Lahuerta JJ, et al. and Isidro Jarque for the Spanish PETHEMA Group: Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: Results of an open, randomized, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:79-88.
21. Volkan S, Aydın K, Aydın F ve ark. Hematolojik maligniteli hastalarda nötropenik ateş ataklarının değerlendirilmesi ve bakteriyemi etkenlerinin dağılımı. *THOD* 1999;9:90-5.
22. Donhuijsen K, Pfaffenbach B, Samandari S, Leder LD. Autopsy results of deep mycoses in hematologic neoplasms (1053 patients). *Mycoses* 1991;34(Suppl 1):25-7.
23. Jehn U. Managing fungal and viral infection in the immunocompromised host. *Recent Results Cancer Res* 1988;108:61-70.
24. Srivastava VM, Krishnaswami H, Srivastava A, Dennison D, Chandy M. Infections in haematological malignancies: An autopsy study of 72 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996;90:406-8.

#### Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Kemalettin AYDIN

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

TRABZON

e-mail: kemalettinaydin@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 11.09.2006

Kabul Tarihi: 09.02.2007