

Nötropenik Hastalarda Gelişen İshallerin İnfeksiyöz Nedenleri

Infectious Etiology of Diarrhea Occurring in Neutropenic Patients

Çiğdem Kader¹, Alpaz Azap², Ayşegül Yeşilkaya³, İsmail Balık², Hamdi Akan⁴

¹Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Çalışmamızda kemoterapi sonrası nötropeniye giren ve ishal gelişen hematolojik maligniteli hastaların dışkılarında infeksiyöz ishal etkenlerini araştırmayı ve bu hastalardaki ishal insidansını ve klinik önemini belirlemeyi amaçladık.

Yöntemler: Kemoterapi sonrası nötropeni gelişen 100 hasta prospektif olarak takibe alınarak abdominal semptomlar (karın ağrısı ve ishal) ve ateş yönünden takip edildi ve 56 hastada abdominal semptomlar gelişti. Hastalardan dışkı örnekleri alındı, hastalara ait klinik veriler oluşturulan bir form aracılığı ile toplandı ve istatistiksel analizler SPSS 11.5 bilgisayar paket programı kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: İki (%3.6) örnekte *Cryptosporidium* oocist pozitifliği saptandı. Yedi (%12.5) örnekte *Entamoeba histolytica* antijeni pozitif ve trofozoitle birlikte bol eritrosit görüldü. Dışkı kültüründe herhangi bir üreme tespit edilmedi. Karın ultrasonu yapılan 16 hastanın 10'unda tiftitle uyumlu barsak duvar kalınlığı (>4 mm) tespit edildi. Ancak bu hastaların dışkı örneklerinde nötropenik ishallerin klasik etkenleri saptanmadı.

Sonuçlar: Nötropenik hastalarda gelişen ishaller nadiren infeksiyöz nedenlerden kaynaklanmaktadır. Nötropenik hastalarda ishallerin etyolojisinin belirlenmesi için tanı testlerine yönelik gereksiz ve pahalı istemlerden kaçınılmasını önermekteyiz.

Klinik Dergisi 2011; 24(2): 108-11.

Anahtar Sözcükler: Nötropeni, ishal.

Abstract

Objective: The aim of this study is to investigate the incidence, clinical importance and etiologic agents of infectious diarrhea in patients with hematological malignancies undergoing neutropenia after chemotherapy.

Methods: One hundred patients who developed neutropenia after chemotherapy were followed and monitored for abdominal symptoms (abdominal pain and diarrhea) and fever, prospectively. Stool samples were taken from 56 patients who developed diarrhea, and clinical data were collected by a structured survey. Statistical analysis was performed by SPSS 11.5 software.

Results: Two (3.6%) samples were positive for *Cryptosporidium* oocysts, seven (12.5%) samples for *Entamoeba histolytica* trophozoites and antigen. Stool cultures were negative for enteric pathogens. Abdominal ultrasound was performed in 16 patients and thickening (>4 mm) of the bowel wall was detected in 10 patients. However, no classic pathogen of neutropenic enterocolitis was detected in stool samples of these patients.

Conclusions: Infectious agents are rarely reported as the cause of diarrhea in neutropenic patients. Thus, it is not necessary to perform complicated and expensive diagnostic procedures in order to identify the etiology of diarrhea in patients with neutropenia. *Klinik Dergisi 2011; 24(2): 108-11.*

Key Words: Neutropenia, diarrhea.

Giriş

Günümüzde yaşam süresinin uzamasına paralel olarak kanserli hasta sayısında artış gözlenmektedir. Gelişen tıpla birlikte kanser hastalarına uygulanan kemoterapi tedavide başarı sağlarken aynı zamanda yol açtığı

immünoşüpresyon nedeniyle pek çok komplikasyona da neden olmaktadır.

Nötropenik hastalarda infeksiyon/sepsis başlıca ölüm nedenidir. Kemoterapi sonrası nötropeni gelişen hematolojik ve onkolojik maligniteli hastalarda hayatı tehdit

XIV. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2009, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Presented at the XIVth Turkish Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (25-29 March 2009, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Çiğdem Kader, Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

Tel./Phone: +90 354 212 70 60 Faks/Fax: +90 354 217 71 50 E-posta/E-mail: dr_cigdemtr@yahoo.com

(Geliş / Received: 23 Şubat / February 2011; Kabul / Accepted: 5 Mayıs / May 2011)

doi:10.5152/kd.2011.26

eden komplikasyonlardan biri de abdominal infeksiyonlardır. Abdominal infeksiyonlar sadece mukozayı tutan basit mukozitten %20-80 ölümlü sonlanan nötropenik enterokolite kadar değişen bir spektrumda karşımıza çıkabilmektedir (1). İshal ve/veya karın ağrısı, ateş, sık görülen semptomlar olup infeksiyöz ve noninfeksiyöz nedenlerden kaynaklanabilmektedir. İnfeksiyöz ve noninfeksiyöz nedenlerin birbirinden ayrılması tedavi planlanmasında önem taşımaktadır.

Çalışmamızda nötropenik hasta dışıkları serolojik testler, boyalı ve boyasız mikroskopik incelemeler ve kültüre dayalı yöntemlerle araştırılmış, etkenler belirlenerek infeksiyöz etkenlerin nötropenik hastalardaki insidansı ve klinik önemi belirlenmeye çalışılmıştır.

Yöntemler

Çalışma popülasyonu Ocak 2007-Haziran 2007 tarihleri arasında 6 aylık dönemde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında akut myelositer lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), kronik myelositer lösemi (KML), myelodisplastik sendrom (MDS), non-Hodgkin lenfoma (NHL), Hodgkin lenfoması (HL), aplastik anemi (AA), multipl myelom (MM) tanıları ile kemoterapi uygulanan ve beklenen nötropeni süresi 5 günden uzun olan 100 erişkin hastadan oluşmaktadır. Hastalar, kemoterapi aldıkları günden, nötropeniden çıktıktan 5 gün sonrasına kadar abdominal semptomlar (karın ağrısı ve ishal) ve ateş yönünden takip edildiler. Çalışma etik kurul izniyle yapıldı ve hastalardan her aşamada aydınlatılmış onam alındı. Takip sırasında karın ağrısı ve ishal gelişen 56 hasta çalışmaya dahil edildi. Abdominal atak, ateşle birlikte karın ağrısı ve ishal semptomlarından en az birinin veya birkaçının olması olarak tanımlandı.

Nötropeni, nötrofil sayısının $<500/\text{mm}^3$ olması, ateş aksiller bölgeden ölçülen vücut sıcaklığının bir saat boyunca 38°C olması veya bir defa $\geq 38.3^\circ\text{C}$ ölçülmesi olarak tanımlandı.

Abdominal atak gelişen hastalardan dışkı örnekleri alındı. Alınan dışkı örnekleri bakteriyoloji laboratuvarında boyalı ve boyasız mikroskopik incelemeler ve rutin kültür işlemleri için günlük çalışıldı. Mesai saati dışında Cary-Blair transport besiyeriyle gelen dışkı örneklerinin kültürleri ertesi gün çalışılıncaya kadar $+4^\circ\text{C}$ 'de muhafaza edildi. Dışkı örnekleri *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio* spp. için %5 koyun kanlı agar ve Columbia kanlı agar, eozin metilen mavisi (EMB), SS (*Salmonella*, *Shigella*) agarı ve *Escherichia coli* O157:H7 için, sorbitollü MacConkey agarına (Oxoid, Birleşik Krallık) ekilerek 37°C 'de 18-24 saat inkübe edildi. *Salmonella*, *Shigella* ve *E. coli* O157:17 üremesi olması halinde monovalan ve polivalan antiserumlar ile lam aglütinasyon testi yapılarak kesin tiplendirme yapılması planlandı. *Yersinia* spp. tespiti için dışkı örnekleri sefsulodin-ırgasan-novobiyosin (CIN) agarına (Oxoid, Birleşik Krallık) ekim yapılarak 25°C 'de 18-24 saatlik inkübasyon süresi sonrasında değerlendirildi. *Campylobacter* spp. tespiti için, *Campylobacter* Skirrow Growth Supplement (SR 0069, Oxoid, UK) içeren besiyerine ekim yapıldı. Plaklar Campygen® (Oxoid, Birleşik Krallık) kiti kullanılarak hazırlanan anaerob ortamda 42°C 'de 48 saat inkübe edildi. *Cryptosporidium parvum* oookistlerinin incelenmesinde kullanılacak modifiye Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyasıyla dışkının bo-

yalı ve boyasız incelemelerinde kullanılacak mikroskop bakteriyoloji laboratuvarından sağlandı. *Clostridium difficile* toksin A, Rapid Immunoassay *C. difficile* Toxin A (TD0970, Oxoid, Birleşik Krallık) kullanılarak bakıldı. Dışkı örneklerinde enzim immünoessey (EIA) yöntemiyle, *Giardia lamblia* (Generic, Almanya), *Entamoeba histolytica* (Cellabs, Avusturya), adenovirus (R-Biopharm, Almanya) ve rotavirus (R-Biopharm, Almanya) antijenleri 2-4 haftada toplu şekilde çalışıldı. Örnekler çalışma yapıncaya kadar -20°C 'de muhafaza edildi.

Çalışmaya alınan hastalara, abdominal atağın ilk 24 saati içinde abdominal ultrasonografi uygulanması planlandı. Ultrasonografide barsak duvar kalınlığı ölçümü, karaciğer, safra yolları ve dalak parenkimi değerlendirilmesi planlandı.

Çalışmamız prospektif kohort olarak planlandı. Veriler oluşturulan bir anket formu aracılığı ile toplandı ve SPSS 11.5 bilgisayar paket programı kullanılarak değerlendirildi.

Tablo 1. Hastaların Epidemiyolojik, Demografik ve Klinik Özellikleri

	Hasta Sayısı n (%)
Yaş (minimum-maksimum)/ortalama	16-65/38.8
Cinsiyet	
Erkek	37 (66.1)
Kadın	19 (33.9)
Tanı	
AML	26 (46.4)
MM	8 (14.3)
HL	6 (10.7)
NHL	5 (8.9)
ALL	5 (8.9)
MDS	3 (5.4)
KML	2 (3.6)
AA	1 (1.8)
Nötropenide kalış süresi (minimum-maksimum)/ortalama	7-180/28.8
Tiflit (nötropenik enterokolit)	10 (62.5)*
Dışkıda <i>C. parvum</i>	2 (3.6)
Dışkıda direkt mikroskopik inceleme	
Normal	44 (78.6)
Bol eritrosit + lökosit	3 (5.5)
<i>Entamoeba</i> trofozoiti + bol eritrosit	7 (12.5)
Dışkıda antijen varlığı	
<i>E. histolytica</i> antijeni	7 (12.5)

AML: akut myelositer lösemi, MM: multipl myelom, HL: Hodgkin lenfoması, NHL: non-Hodgkin lenfoma, ALL: akut lenfoblastik lösemi, MDS: myelodisplastik sendrom, KML: Kronik myelositer lösemi, AA: aplastik anemi.

*Hastaların 16'sına karın ultrasonografisi yapılmıştır.

Bulgular

Takip edilen 100 hastanın 56'sında abdominal atak gelişti. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Yaş ortalaması 38.8 (16-65), cinsiyet dağılımı ise 37 (%66.1) erkek ve 19 (%33.9) kadın olarak bulunmuştur. Hastaların 26 (%46.4)'sı AML, 8 (%14.3)'i MM, geri kalan kısmı ise KML, ALL ve lenfoma tanıları ile izlenmekteydi. Hastaların nötropenide kalış süreleri 7-180 (ortalama 28.8) gün arasında değişmekteydi.

Dışkı örneklerinin direkt mikroskopik incelemesinde 44 (%78.6) dışkı örneği normal olarak değerlendirildi. Yedi (%12.5) örnekte *Entamoeba* trofozoitiyle birlikte bol eritrosit görüldü. Dışkı örneklerinin modifiye EZN ile boyanması sonucunda 2 (%3.6) hastada *C. parvum* oökistleri görüldü. *C. parvum* oökisti görülen dışkı örneklerinin direkt mikroskopilerinde lökosit ve eritrosit görülmedi. *C. difficile* toksin A hiç bir hastada pozitif bulunmadı.

Dışkı kültürlerinde *Salmonella*, *Shigella*, enterohemorajik *E. coli* (EHEC) O157:H7, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Vibrio* spp. üremeleri tespit edilmedi. *Entamoeba* trofozoiti görülen yedi örneğin tamamında EIA testiyle bakılan *E. histolytica* antijeni pozitif tespit edildi. *G. lamblia*, adenovirus ve rotavirus antijenleri bütün örneklerde negatif olarak tespit edildi.

Genel durumu ünite dışına çıkarılabilecek kadar iyi olan 16 hastaya ultrasonografi yapılabildi. Bu hastalardan 10 (%62.5) tanesinde barsak duvar kalınlığında artış (>4 mm) tespit edildi ve nötropenik enterokolit tanısı kesinleşti. Bu hastaların tümünün tanısı AML idi ve kemoterapi olarak sitozin arabinozid-idarubisin (IDA/Ara-C) protokolünü almışlardı. Nötropenik enterokolit tanısı konan hastalar karbapenem, glikopeptid ve metronidazol ile tedavi edildi. Dokuz hasta bu tedaviye yanıt verdi. Bir hastada nötropeni süresinin ve abdominal atak kriterlerinin uzaması nedeniyle yapılan abdominal bilgisayarlı tomografi değerlendirmesinde çekum duvar kalınlığı 10 mm olarak ölçüldü. Bu hasta, nötropeni süresinin 180. gününde eksitus oldu. Nötropenik enterokolitle uyumlu radyolojik bulgusu olan 10 hastanın dışkı incelemeleri sonucunda nötropenik ishahin klasik etkenleri saptanmadı (Tablo 1).

İrdeleme

Hematolojik malignitelerde kemoterapiye bağlı olarak gelişen nötropeni çok geniş bir komplikasyon yelpazesine yol açmaktadır (1). Nötropenik hastalarda, ishal ve/veya karın ağrısı sık görülen semptomlar olup, infeksiyöz ve noninfeksiyöz nedenlerin birbirinden ayrılması tedavi planlamasında önem taşımaktadır (2-4).

İnfeziyöz ishaller dünya genelinde morbidite ve mortalitenin ikinci en sık nedenidir (2). Abdominal infeksiyonlarda en sık karşılaşılan semptom ishal olup, klasik bakteriyel ishal etkenleri olan *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* ve *Campylobacter* (SSYC) genellikle toplum kökenli infeksiyona neden olsalar da, literatürde hematolojik maligniteli hastalarda sepsise kadar varan ciddi infeksiyona yol açtıkları bildirilmektedir (1). Nozokomiyal infeksiyon olarak gelişen ishahde en sık karşılaşılan mikroorganizma *C. difficile*'dir (5,6). Bu mikroorganizma aynı zamanda hastanede yatan akut lösemili hastalardan da sık izole edilir (5). Bizim çalışmamızda hiçbir hastada *C. difficile* toksin A pozitif bulunmadı. Ülkemizden yapılan bir

çalışmada bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Aksoy ve arkadaşları (7) Hacettepe Üniversitesi erişkin hastanesinde 215 maligniteli ve nötropenik hastada 56 nötropenik epizoda gelişen ishal etkenlerine baktıklarında *C. difficile* toksin A'yı bir hastada pozitif tespit etmişlerdir.

Cox ve arkadaşları (6) da 150 akut ishal epizodu geçiren 126 hastadan yedi tanesinde *C. difficile* ve *Aeromonas*, 12 hastada ise adenovirus, rotavirus, astrovirus ve sitomegalovirus tespit etmişlerdir.

Ciddi immünosüpresyonu olan akut lösemi hastalarında gelişen nozokomiyal ishallerin etyolojisinde SSYC mikroorganizmalarının sıklığı 6 yılı kapsayan prospektif bir çalışmada incelenmiş ve kültürlerin %0.25'inde *S. enteritidis* izole edilmiştir (3).

Hastanede yatış süresi üç günden fazla olan ishahli hastalarda SSYC patojenleri açısından dışkı kültürlerinin alınması tavsiye edilmemektedir (3). Ancak bu yaklaşımın akut lösemili nötropenik hastalarda geçerli olup olmayacağı bilinmemektedir (5). Bizim çalışmamızda 56 örneğin hiçbirinde SSYC ürememesi bu öneriyi desteklemektedir.

Nötropenik hastalardaki hayatı tehdit eden komplikasyonlardan en önemli olanı nötropenik enterokolittir (8-12). Kolestit ve hepatosplenik kandidiyaz ise daha az sıklıkla görülmektedir (1). Tiflit olarak da adlandırılan bu tablo ilk olarak Wagner ve arkadaşları (13) tarafından 1970 yılında ilerlemiş evre lösemili bir çocukta çekumda lokalize olan nekrotizan enterokolit olarak tanımlanmıştır. Kemoterapi alan lösemi ve solid organ tümörü olan hastalarda görülebilir (9). Aynı zamanda sitotoksik tedavi almayan sıklık nötropeni veya AA'sı olan bireylerde de gelişebilmektedir (10).

Kemoterapiye bağlı nötropeniye giren hastalarda abdominal infeksiyon insidansı ve nedenlerinin araştırıldığı 6 aylık prospektif bir çalışmada 62 nötropenik epizod geçiren 36 hasta değerlendirilmiş, abdominal infeksiyon insidansı %17.7 olarak bulunmuştur (2). Dört (%6.5) hastada nötropenik enterokolit gelişmiş (barsak duvar kalınlığı >4 mm) ve bu hastalardan iki tanesi eksitus olmuştur (2). Bizim çalışmamızda abdominal atak gelişme oranı %56 olarak bulunmuş, nötropenik enterokolit ise ultrasonografi yapılabilen 16 hastanın 10 (%62.5) tanesinde tespit edilmiştir. Nötropenik enterokolit gelişen hastalardan bir tanesi eksitus olmuştur. Yine Gorschlüter ve arkadaşları (2)'nin yaptıkları prospektif çalışmada 3 (%4.8) hastada *C. difficile*, 1 (%1.6) hastada *Campylobacter jejuni*'ye bağlı enterokolit (barsak duvar kalınlığı <4 mm) geliştiği tespit edilmiştir. Ayrıca enterik patojenlerden SSYC, viruslar, *Aeromonas*, *Vibrio* türleri, EHEC ve *Cryptosporidium* infeksiyöz ishal nedenleri olarak araştırılmış, ancak hiçbir atakta saptanmadığı belirtilmiştir (2). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular da bu bilgilerle uyum göstermektedir.

Cartoni ve arkadaşları (14) yaptıkları retrospektif çalışmada barsak duvar kalınlığının derecesinin önemli bir prognostik faktör olduğunu ve hastalığın seyriyle ters orantılı olduğunu yayımlamışlardır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekleyecek şekilde eksitus olan tek tiflit olgumuzun barsak duvar kalınlığı ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografiyle 10 mm olarak tespit edilmiş, iyileşen hastaların hiçbirinde barsak duvar kalınlığı 7 mm'yi geçmemiştir.

Çalışmamızda dikkat çeken bir nokta direkt mikroskopide *Entamoeba* trofozoitleri tespit edilen yedi hastanın tamamında ELISA yöntemiyle bu trofozoitlerin *E. histolytica* trofozoitleri olduğunun tespit edilmesidir. Bu bulgu direkt mikroskopide görülen amip trofozoitlerinin büyük çoğunluğunun *E. dispar* olduğu bilgisiyle çelişmektedir. Bu çelişkinin çalışmamızda olgu sayısının az olmasından kaynaklandığı kanısındayız.

Çalışmamız, olgu sayısının az olmasının yanı sıra başka bazı eksiklikler de içermektedir. Öncelikle abdominal atak tespit edilen hastaların sadece %30'unda abdominal görüntüleme yapılabilmektedir. Bunda hastaların genel durumunun bozuk olmasının yanı sıra merkezin yerleşimi nedeniyle hastaların radyoloji ünitesine götürülmesinin zor olması da etkili olmuştur. Çalışmanın bir eksiği de *C. difficile* tanısında sadece toksin A tespitinin esas alınmış olması, kültür ve toksin B tayini yapılmamasıdır. Zira çalışmamızda kullandığımız kitin duyarlılığı %72 olarak bildirilmektedir (15). Bu durum bazı olguların atlanmış olabileceğini düşündürse de merkezimizde çalışma sonrası dönemde kullanıma giren toksin A/B testlerinde hematoloji ünitesinde yatan hasta örneklerinde pozitiflik saptanmaması ve ülkemizde hematolojik kanseri olan hastalarda sporadik *C. difficile* infeksiyonlarının az sayıda olması bulgumuzun güvenilirliğini artırmaktadır (7). Çalışmamızın bir diğer eksiği ise nötropeni süresi, derinliği ve kanser tedavisinde kullanılan ajanların abdominal atak sıklığı üzerine etkisinin tespit edilmemiş olmasıdır. Abdominal semptomları olan nötropenik hastalarda viral, paraziter, bakteriyel etkenlere bağlı infeksiyöz ajanların nötropeni süresi, nötropeniye yol açan kemoterapötiklerin cinsi, dozu ve uygulama süresi ile ilişkisinin irdelenmesi araştırmaya değer bir konudur. Bu konuda daha çok olguyu içeren araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, gerek bizim çalışmamız gerekse literatürdeki çalışmalar ishal gelişen nötropenik hastalarda infeksiyöz etkenlerin sıklığının düşük olduğunu göstermektedir. Bu nedenle ishal gelişen nötropenik hastalarda infeksiyöz etkenlerin tanısına yönelik zor ve pahalı işlemlerin yapılmasına gerek olmadığı kanısındayız.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Gomez L, Martino R, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. *Clin Infect Dis*. 1998; 27(4): 695-9. [Crossref]
2. Gorschlüter M, Marklein G, Höfling K, et al. Abdominal infections in patients with acute leukaemia: a prospective study applying ultrasonography and microbiology. *Br J Haematol*. 2002; 117(2): 351-8. [Crossref]
3. Gorschlüter M, Hahn C, Ziske C, et al. Low frequency of enteric infections by Salmonella, Shigella, Yersinia and Campylobacter in patients with acute leukemia. *Infection*. 2002; 30(1): 22-5. [Crossref]
4. Büyükaşık Y, Özcebe OI, Haznedaroğlu İC, et al. Neutropenic enterocolitis in adult leukemias. *Int J Hematol*. 1997; 66(1): 47-55.
5. Yolken RH, Bishop CA, Townsend TR, et al. Infectious gastroenteritis in bone-marrow-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1982; 306(17): 1010-2. [Crossref]
6. Cox GJ, Matsui SM, Lo RS, et al. Etiology and outcome of diarrhea after marrow transplantation: a prospective study. *Gastroenterology*. 1994; 107(5): 1398-407.
7. Aksoy DY, Tanrıover MD, Uzun O, et al. Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis. *Ann Oncol*. 2007; 18(1): 183-9. [Crossref]
8. Shamberger RC, Weinstein HJ, Delorey MJ, Levey RH. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer*. 1986; 57(3): 603-9. [Crossref]
9. Dosik GM, Luna M, Valdivieso M, et al. Necrotizing colitis in patients with cancer. *Am J Med*. 1979; 67(4): 646-56. [Crossref]
10. Wade DS, Nava HR, Douglass HO Jr. Neutropenic enterocolitis. Clinical diagnosis and treatment. *Cancer*. 1992; 69(1): 17-23. [Crossref]
11. Steinberg D, Gold J, Brodin A. Necrotizing enterocolitis in leukemia. *Arch Intern Med*. 1973; 131(4): 538-44. [Crossref]
12. Song HK, Kreisel D, Canter R, Krupnick AS, Stadtmauer EA, Buzby G. Changing presentation and management of neutropenic enterocolitis. *Arch Surg*. 1998; 133(9): 979-82. [Crossref]
13. Wagner M, Rosenberg H, Fernbach D, Singleton E. Typhlitis: a complication of leukemia in childhood. *Am J Roentgenol Radiol Ther Nucl Med* 1970; 109(2): 341-50.
14. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. *J Clin Oncol*. 2001; 19(3): 756-61.
15. Settle CD, Wilcox HM. Comparison of the Oxoid Clostridium difficile toxin A detection kit with cytotoxin detection by a cytopathic effect method examined at 4, 6, 24 and 48 h. *Clin Microbiol Infect*. 1999; 5(11): 698-701. [Crossref]