

Febril Nötropenik Hastalarda Bakteriyemi Etkeni Olabilecek Patojenler, Direnç Durumu ve Hastaların Özellikleri

Organisms Isolated from Blood Cultures, Their Antimicrobial Susceptibilities and Patient Characteristics in Patients with Febrile Neutropenia

Aziz A. Hamidi¹, Seniha Başaran¹, A. Atahan Çağatay¹, Halit Özsüt¹, Kadri Atay², Necati Avşar², Reyhan Diz-Küçükkaya², Haluk Eraksoy¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Nötropenik hastalarda infeksiyonların uygun ve hızlı bir şekilde tedavisi morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Etkenlerin sıklığını bilmek büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada hematolojik malignitesi olan hastaların febril nötropeni atağı sırasında kan kültürü (KK)'nde üreyen etkenlerin dağılımı, direnç durumu ve hastaların klinik özelliklerinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmada, hastanemizde hematolojik malignitesi olan febril nötropenik hastalar retrospektif olarak incelendi. KK'ler için üremeyi sinyalle saptayan otomatize BacT/ALERT® 3D (bioMérieux, Fransa) sistemi kullanıldı. Etkenlerin antibiyotik duyarlılık testleri disk difüzyon yöntemiyle Clinical Laboratory Standards Institute önerilerine göre yapıldı. Bakteriyemi nedeni olan infeksiyonlar, üriner sistem infeksiyonu, kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu, pnömoni, yumuşak doku infeksiyonu ve primer kan dolaşımı infeksiyonu olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmaya 37 hastadaki 45 bakteriyemi atağı alındı. Çalışmada bakteriyemi etkenlerinin %73'ünü Gram-negatif çomaklar ve %27'sini Gram-pozitif koklar oluşturmaktaydı. Patojenlerin sıklığı, sırasıyla *Escherichia coli* (%34), *Klebsiella pneumoniae* (%30), koagülaz-negatif stafilokoklar (%16), *Staphylococcus aureus* (%11), *Enterobacter* spp. (%4), *Serratia* spp. (%2) ve diğer Gram-negatif enterik çomaklar (%2) olarak saptandı. Bakterilerin en yüksek dirençli siprofloksasin ve piperasilin-tazobaktam, en düşük dirençli ise amikasin ve karbapenemlere karşı gösterdiği saptandı.

Sonuçlar: En sık saptanan etkenler, *E. coli* ve *K. pneumoniae* olup bakteriyemi nedenleri arasında üriner sistem infeksiyonu ilk sırayı aldı. Bu hastaların empirik antibiyotik tedavisinde üropatojenlerin ve onların direnç oranlarının göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna varıldı.

Klinik Dergisi 2009; 22(3): 88-91.

Anahtar Sözcükler: Febril nötropeni, bakteriyemi, kan kültürü, üropatojenler.

Abstract

Objective: Appropriate and prompt treatment of infections in patients with neutropenia influences the morbidity and mortality. For this purpose, information about etiological agents is of great importance. The objective of this study is to detect the organisms isolated from blood cultures, their antimicrobial susceptibilities, and patient characteristics in patients with haematological malignancy during their febrile neutropenic episodes.

Methods: Febrile neutropenic patients with hematologic malignancies were evaluated retrospectively. The automated BacT/ALERT® 3D (bioMérieux, France) system was used for blood cultures. Antimicrobial susceptibility testing was performed as recommended by the Clinical Laboratory Standards Institute using disk diffusion method. Infections causing bacteremia were defined as primary bloodstream infections, urinary tract infections, soft tissue infections, nosocomial pneumonia, and catheter-related bloodstream infections.

Results: 45 bacteremic episodes in 37 cancer patients with febrile neutropenia were evaluated in this study. Overall, 73% of the episodes were caused by Gram-negative bacilli, and 27% by Gram-positive cocci. The isolates were *Escherichia coli* (34%), *Klebsiella pneumoniae* (30%), coagulase-negative staphylococci (16%), *Staphylococcus aureus* (11%), *Enterobacter* spp. (4%), *Serratia* spp. (2%), and other Gram-negative enteric bacilli (2%) in order of frequency. Causative agents showed the highest rate of antimicrobial resistance to ciprofloxacin and piperacillin-tazobactam. The lowest rate of antimicrobial resistance were observed to amikacin and carbapenems.

Conclusions: The most frequent isolates were *E. coli* and *K. pneumoniae*, and the most frequent infection was urinary tract infection in patients with febrile neutropenia. Therefore, a particular consideration has to be given to the uropathogens and their antimicrobial susceptibilities in empirical treatment. *Klinik Dergisi* 2009; 22(3): 88-91.

Key Words: *Febrile neutropenia, bacteremia, blood culture, uropathogens.*

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

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

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Aziz A. Hamidi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel./Phone: +90 212 414 23 57 Faks/Fax: +90 212 635 78 66 E-posta/E-mail: azizahmadhamidi@gmail.com

Giriş

Kanserli hastalarda granülositopeni gelişimi infeksiyon riskini önemli derecede artırmaktadır. Granülosit sayısı $500/\text{mm}^3$ altında iken infeksiyon riski artmaktadır. Bu sayı $100/\text{mm}^3$ ün altında ise bakteriyemi daha sık ortaya çıkmaktadır (1,2). Bu infeksiyonlar etkili ve hızlı bir biçimde tedavi edilmediklerinde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır (2). İnfeksiyonun başlangıcında genellikle bakteriyel etken bilinmemektedir. Bu hastalarda etkenlerin sıklığını bilmek büyük önem taşımaktadır (3). Febril nötropeni ataklarının yarısından fazlasında etken izole edilemediğinden, infeksiyon kaynağı saptanmasa bile bu hastalara hemen, en uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanmasının mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (4,5). Başlangıç antimikrobiyal tedavisinin uygun olmasıyla gelişen infeksiyonun mortalitesi arasında yakın ilişki vardır. Bu nedenle her merkez, olası patojenler ve antimikrobik duyarlılıkları gibi lokal epidemiyolojik verilere sahip olmalıdır.

Bu çalışmada hematolojik malignitesi olan hastaların bakteriyemi atakları incelenmiştir. Üreyen patojenlerin dağılımı, duyarlılık durumu ve hastaların klinik özelliklerinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Ocak 2008-Ocak 2009 tarihleri arasında izlenen ve kemoterapi alan nötropenik (nötrofil $\leq 500/\text{mm}^3$) hastalarda ateş $\geq 38.3^\circ\text{C}$ olduğu sırada her hasta için 30 dakika arayla en az 2 şişe kan kültürü (KK) alındı. Santral venöz kateteri (SVK) olan hastalardan, biri kateterden olmak üzere farklı periferik venlerden 3 şişe kan kültürü alındı. KK'ler için üremeyi sinyalle saptayan otomatize BacT/ALERT® 3D (bioMérieux, Fransa) sistemi kullanıldı. Etkenlerin antibiyotik duyarlılık testleri disk difüzyon yöntemiyle Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) önerilerine göre yapıldı. Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) üreten Gram-negatif enterik çomaklar (GNEÇ) (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*), çift disk sinerji testiyle veya CLSI ölçütlerine göre ESBL yapımı kuşkusu söz konusu olduğunda seftazidim ve seftazidim-klavulanatlı E-test® ile doğrulanarak saptandı (6). KK'de birden çok patojen üreyen örnekler ve tekrarlayan izolatlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların bakteriyemi atağı sırasında alınan diğer kültür örnekleri, klinik ve laboratuvar özellikleri retrospektif olarak incelendi. Hastalar, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tanımlamalarına uygun olarak primer kan dolaşımı infeksiyonu, kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu, üriner sistem infeksiyonu, nozokomial pnömoni ve yumuşak doku infeksiyonu olarak tanımlandı (7).

Tablo 2. Gram-Negatif Çomakların Dağılımı ve Direnç Oranları

Bakteri (n=33)	Toplam n (%)	PTZ* n (%)	SCF† n (%)	CIP‡ n (%)	AN§ n (%)	IMP¶ n (%)	ESBL¶ n (%)
<i>E. coli</i>	15 (45)	11 (69)	9 (56)	12 (75)	2 (13)	0 (-)	9 (56)
<i>K. pneumoniae</i>	14 (42)	8 (57)	5 (36)	8 (57)	2 (13)	0 (-)	5 (36)
<i>Enterobacter</i> spp.	2 (6)	2 (100)	2 (100)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
<i>Serratia</i> sp.	1 (3)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Gram-negatif çomak	1 (3)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

*PTZ: Piperasilin-tazobaktam, †SCF: Sefoperazon-sulbaktam, ‡CIP: Siprofloksasin, §AN: Amikasin, ¶IMP: İmipenem, ¶ESBL: Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz

Bulgular

Kan kültürü alınan 228 hastadan, her biri en az 2 şişeden oluşan 850 set KK örneği elde edildi. 37 hastadaki toplam 45 bakteriyemi atağı çalışmaya dahil edildi. Patojenlerin %33'ü *E. coli*, %31'i *K. pneumoniae*, %16'sı koagülaz-negatif stafilkoklar (KNS), %11'i *Staphylococcus aureus*, %4'ü *Enterobacter* spp., %2'si *Serratia* sp. ve %2'si GNEÇ olarak saptandı (Tablo 1). *E. coli* suşlarında direnç oranı piperasilin-tazobaktama (PTZ) %69, sefoperazon-sulbaktama (SCF) %56, siprofloksasine (CIP) %75, amikasin (AN) %13 idi. ESBL üretme oranı %56 idi. *K. pneumoniae* suşlarında direnç oranı PTZ'ye %57, SCF'ye %36, CIP'e %57, AN'ye %13 idi. ESBL üretme oranı ise %36 idi. *Enterobacter* spp. suşları PTZ ve SCF'ye dirençli, CIP ve AN'ye duyarlıydı. GNEÇ ve *Serratia* sp. suşlarında PTZ, SCF, CIP ve AN'ye karşı direnç saptanmadı. *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* spp., GNEÇ ve *Serratia* sp. suşlarının tümü karbapenemlere duyarlı idi (Tablo 2). KNS suşlarının 4'ünde (%57) metisiline direnç saptanırken *S. aureus* suşlarında metisiline direnç saptanmadı.

Hastaların ortalama yaşı 39.8, kadın-erkek oranı 20/17 idi. Bakteriyemi atağı olan hastaların klinik özellikleri Tablo 3'te gösterilmiştir. En çok bakteriyemiyle seyreden hematolojik malignitelerin başında akut myeloid lösemi (AML) geliyordu. Bakteriyemi ataklarının %23'ünde üriner sistem infeksiyonu, %8'inde alt solunum yolu infeksiyonu, %13'ünde kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu ve %4'ünde yumuşak doku infeksiyonu saptandı. Atakların %42'sinde infeksiyon odağı belirlenemedi ve primer kan dolaşımı yolu infeksiyonu olarak değerlendirildi. %25'inde (n=11) bakteriyemi atağı sırasında antibiyotik kullanımı vardı ve en çok kullanılan antibiyotik PTZ (%45) idi. Bu bakteriyemi atakları sırasında hiçbir hasta kaybedilmedi.

Tablo 1. Bakteriyemi Etkenlerinin Dağılımı

Etken (n=45)	Sayı	(%)
<i>Escherichia coli</i>	15	(33)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	(31)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	(11)
Koagülaz-negatif stafilkoklar	7	(16)
<i>Enterobacter</i> spp.	2	(4)
<i>Serratia</i> sp.	1	(2)
Gram-negatif çomak	1	(2)

Tablo 3. Bakteriyemi Atağı Olan Hastaların Klinik Özellikleri

Altta Yatan Hastalıklar	Sayı	(%)
Akut myeloid lösemi	12	(32)
Multipl myelom	10	(27)
Akut lenfoblastik lösemi	9	(24)
Kronik myeloid lösemi	3	(8)
T hücreli lösemi	1	(3)
Burkitt lenfoması	1	(3)
Non-Hodgkin lenfoma	1	(3)
Atakta İnfeksiyon Odağı		
Üriner sistem infeksiyonu	10	(23)
Nozokomiyal pnömoni	8	(17)
Yumuşak doku infeksiyonu	2	(4)
Kateterle ilişkili kan dolaşımı infeksiyonu	6	(13)
Primer kan dolaşımı infeksiyonu	19	(42)
Atak Sırasında Antibiyotik		
Almayan	34	(75)
Alan	11	(25)
Piperasilin-tazobaktam	5	(45.2)
Siprofloksasin	3	(25.2)
Diğer	3	(25.2)

İrdeleme

Febril nötropeni hastalarında, bakteriyel infeksiyon etkenleri 1980'li yıllara kadar Gram-negatif patojenler daha sık olduğu halde 1980'den sonra KNS başta olmak üzere Gram-pozitif kokların sıklığında artış olduğu bilinmektedir (2-5). Ülkemizde 2000'li yıllarda yapılan çalışmaların çoğunda Gram-negatif çomakların belirgin bir şekilde ön planda olduğu görülmektedir (4,5,8,9). Çalışmamızda da bakteriyemilerin %73'ünde Gram-negatif, %27'sinde ise Gram-pozitif patojenler saptanmıştır. Hastanemizde 2001 yılında yapılan benzer çalışmada, bakteriyemisi olan febril nötropeni hastalarının kan kültürlerinden, başta *E. coli* olmak üzere Gram-negatif patojenler daha sık izole edilmiştir (4). Çalışmamızdaki bakteriyemi etkenlerinin dağılımı önceki çalışmayla benzerlik göstermekle birlikte, farklı olan yanı, etkenler arasında *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. suşlarının saptanmamasıdır. Yakın zamanda nötropenik hastalarda yapılan çalışmalarda patojen dağılımında *E. coli* suşları ilk sırayı almaktadır (3,5,8). Nötropenik hastalarda 462 bakteriyemi atağının değerlendirildiği bir çalışmada, Gram-negatif patojenlerin ön planda olduğu ve çalışma sürecinde de Gram-negatif patojenlerin Gram-pozitiflere oranının 1.7'den 2.3'e yükseldiği saptanmıştır. Bu çalışmada da en sık saptanan etken *E. coli* olarak belirlenmiştir (10). Çalışmamızda da benzer şekilde Gram-negatif ve Gram-pozitif patojenler arasındaki oran 2.8 iken *E. coli* en sık saptanan patojen olarak belirlendi. Farklı olarak Celkan

ve arkadaşları (11) tarafından yapılan bir çalışmada, pediyatrik febril nötropeni hastalarının kan kültürlerinin %62'sinde Gram-pozitif bakteriler, %34'ünde ise Gram-negatif bakteriler üretilmiştir. Savaş ve arkadaşları (12) tarafından yapılan benzer bir çalışmada, febril nötropeni ataklarının %75.9'unda Gram-pozitif, %17.2'sinde Gram-negatif bakterilerin ürediği saptanmıştır. Bu çalışmada 29 bakteriyemi atağının 20'sinde stafilokoklar saptanmıştır.

Nozokomiyal patojenlerin küresel olarak izlendiği bir süveyans çalışması olan MYSTIC programının 2000 yılında Türkiye'deki dokuz üniversite hastanesinde yürütülen bölümünde, daha önce çalışmaya katılan iki merkezdeki sonuçlara bakarak, Gram-negatif çomaklardaki duyarlılıkların azalmakta olduğuna dikkat çekilmiştir (13). Ülkemizde çok merkezli Gram-negatif süveyans çalışması olan HİTİT-2 çalışmasının sonuçlarına göre de en sık saptanan patojenler, sırasıyla *E. coli* ve *K. pneumoniae* olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada *E. coli* suşlarındaki yüksek ESBL pozitiflik oranı ve artan kinolon direnci dikkati çekmektedir (14). HİTİT-2 çalışmasında *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında PTZ'ye karşı direnç sırasıyla %18 ve %25.4 olarak saptanırken çalışmamızda bu oranlar sırasıyla %69 ve %57 olarak saptandı. Hastalarımızın tekrarlayan febril nötropeni atakları geçirmesi ve bu ataklarında sıklıkla PTZ tedavisi kullanılması, bu antibiyotiğe karşı yüksek oranda direnç saptanmasının nedeni olabilir. Febril nötropeni hastalarına yaklaşımda başlangıç empirik antibiyotik tedavisinin mortalite üzerine etkisinin oldukça önemli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bölgesel epidemiyolojik veriler ve direnç oranlarının bilinmesi gerekmektedir. Hastanemizde daha önce yapılan çalışmada, Gram-negatif patojenlerin ESBL pozitifliği ve kinolonlara direnç oranı daha düşük bulunmuştur (4). Çalışmamızda *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarında ESBL oranı ve kinolonlara karşı direncin oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Ancak eski yıllardaki gibi *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. ve MRSA'nın saptanmaması dikkat çekicidir. Ayrıca suşların tamamı karbapenemlere duyarlıydı ve amikasin direnç oranı sadece %13 idi.

Hematolojik malignitesi olan hastaların, altta yatan hastalığı ve yapılan terapötik müdahaleler sonucunda, bağışıklığı baskılanmıştır. Akut lösemili hastalarda, kantitatif ve fonksiyonel nötropeni sonucunda ağır Gram-negatif çomak infeksiyonu riski artmıştır. Kronik lenfositer lösemi ve multipl myelom vakalarında ise stafilokoklar, streptokoklar ve özellikle pnömokoklar gibi invazif bakterilere karşı duyarlılık artmıştır. Bunun tersine lenfoma hastalarında hücrel immünite hasarlı olduğundan viral ve fungal infeksiyon riski artmıştır (15). Çalışmamızda bakteriyemiyle birlikteliği en sık olan hastalıklar, AML, multipl myelom ve akut lenfoblastik lösemi olarak göze çarpmaktadır. Hastaların sadece %6'sı lenfoma ve %8'i kronik myeloid lösemiydi. Bakteriyemi saptandığı sırada sadece 11 hasta antibiyotik kullanmaktaydı. PTZ kullanan 5 hastanın 3'ünde PTZ'ye dirençli Gram-negatif çomak ve 2'sinde metisiline dirençli KNS üredi. Ayrıca oral siprofloksasin profilaksisi alan 3 hastada da bu antibiyotiğe dirençli Gram-negatif çomaklar üredi. Diğer 4 hasta ise farklı antibiyotikler kullanmaktaydı.

Bakteriyemi sırasında en sık karşılaşılan infeksiyonun üriner sistem infeksiyonu olduğu görülmektedir. Hastalarımızda

kadın cinsiyetinin ön planda olduğu ve uzun süre hastanede yatış öyküleri olduğu göz önünde bulundurulduğunda nozokomiyal üriner sistem infeksiyonlarının sıklığı olağan dışı olarak karşılanmadı. Ancak sonuçlarımızın bu hastaların empirik antibiyotik tedavisi seçiminde üropatojenleri ve onların direnç oranlarını göz önünde bulundurmamız için uyarıcı olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte nötropenik hastaların eğitimi ve infeksiyon kontrol önlemlerinin dikkatle uygulanması konusunda azami titizliğin gösterilmesi gerekmektedir. Ek olarak hastalardan elde edilen etkenlere ilişkin verilerin sürekli olarak izlenmesine gereksinim vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının söz konusu olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Yaylacı M, Gül S, Öztürk A, *et al.* Febril nötropenik olgularda ajan patojen profili ve tedavi sonuçları. *Klimik Derg.* 1996; 9(2): 87-8.
2. Öztürk A, Günay A, Üskent N. Febril nötropenide tedavi yaklaşımı: 53 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 1997; 10(1): 30-2.
3. Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, *et al.* A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scand J Infect Dis.* 2005; 37(6): 455-64.
4. Çağatay AA, Punar M, Nalçacı M, *et al.* Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötropeni etkenleri. *Klimik Derg.* 2001; 14(1): 7-9.
5. Demiraslan H, Yıldız O, Kaynar L, Altuntaş F, Eser B, Aygen B. Febril nötropenik hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları: 2005 yılı verileri. *Erciyes Tıp Derg.* 2007; 29(5): 376-80.
6. Clinical Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Testing. Seventeenth Informational Supplement (M100-S16).* Wayne, PA: CLSI, 2007.
7. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control.* 1988; 16(3): 128-40.
8. Arıkan AÖ. Microorganisms isolated from blood cultures of febrile neutropenic patients in Ibn-i Sina Hospital. *Turk J Haematol.* 2003; 20(4): 227-31.
9. Özer S, Oltan N, Salepci T, Gençer S. Febril nötropenik olguların irdelenmesi. *Klimik Derg.* 1999; 12(1): 32-5.
10. Paul M, Gafter-Gvili A, Leibovici L, *et al.* The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988–2004. *Isr Med Assoc J.* 2007; 9(6): 424-9.
11. Celkan T, Diren Ş, Özyılmaz İ, *et al.* 2000-2004 yılları arasında takip edilen febril nötropeni ataklarındaki kültürlerde üreme oranları, üreyen etkenler ve antibiyotik dirençleri. *Ankem Derg.* 2006; 20(1): 4-9.
12. Savaş L, Yıldırım T, Önlen Y, *et al.* Febril ve afebril nötropenik hastalarda kan kültürlerinin değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 2005; 19(1): 32-5.
13. Eraksoy H, Basustaoglu A, Korten V, *et al.* Susceptibility of bacterial isolates from Turkey – a report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Program. *J Chemother.* 2007; 19(6): 650-7.
14. Gür D, Haşçelik G, Aydın N, *et al.* Antimicrobial resistance in Gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 surveillance study of 2007. *J Chemother.* 2009; 21(4): 383-9.
15. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med.* 2005; 51(1): 42-8.