

Febril Nötropenik Çocuk Hastalarda İmipenem-Silastatin

Sema Doğan Vural, Nafiye Urgancı, H. Mine Öztürk, Nimet Kayaalp

Özet: Febril nötropenin ampirik tedavisinde tek başına kullanılan imipenem-silastatinin etkinlik ve güvenirliliğinin belirlenmesi amaçlandı. Akut lösemi (n=8) ve solid tümör (n=8) tanısı olan 2-12 yaşları arasındaki toplam 16 hastada gelişen 37 febril nötropenik atakta 60 mg/kg/gün imipenem-silastatin başlandı. Nötropeni süresi 3-22 gün (medyan 8 gün) arasında değişti. Atakların 17'sinde (%46) ağır nötropeni (nötrofil < 100/µl) vardı. İnfeksiyon ataklarının 2'si (% 5.4) mikrobiyolojik olarak (her ikisinde de Gram-negatif patojen izole edildi) 18'i (%48.6) yalnız klinik olarak dökümanite edildi. Atakların 17'sinde (%45.9) ateş nedeni bulunamadı. Antibiyotik kullanım süresi 7-27 gün arasında (medyan 14 gün) değişti. Toplam başarı %100 idi. Atakların %59.5'inde modifikasyon gerekti. Modifikasyonsuz başarı ise %40.5 idi. Tedaviye bağlı önemli bir yan etki gözlenmedi. Sonuç olarak, imipenem-silastatin febril nötropenin ampirik tedavisinde etkili ve güvenli bulundu.

Anahtar Sözcükler: Febril nötropeni, imipenem-silastatin.

Summary: Imipenem-cilastatin in febrile neutropenic children. Acute leukemia (n=8) and solid tumors (n=8) presenting with 37 episodes of febrile neutropenia in 16 children with ages between 2-12 years were initially treated with imipenem (60 mg/kg/day) to evaluate its efficacy and safety as empirical monotherapy in febrile neutropenia. Median duration of neutropenia was seven days (1-22 days). Severe neutropenia (<100/mm³) was observed in 17 episodes (46%). The infections were documented microbiologically in 2 episodes (46%) (two Gram-negative bacterial isolates), and clinically only in 18 episodes (48.6%). The origin of fever was not found in 17 episodes (45.9%). The median duration of antibiotic treatment was 14 days (7-27 days). Overall success rate of the febrile episodes was 100%. Modification was necessary in 59.5% of the episodes. Success rate without antibiotic modification was 40.5%. No major adverse effects occurred. This study confirms that monotherapy with imipenem-cilastatin for the empiric treatment of febrile neutropenia in children is effective and safe.

Key Words: Febrile neutropenia, imipenem-cilastatin.

Giriş

Yoğun kemoterapi protokollerinin uygulanması onkoloji hastalarında sağkalımı artırırken oluşturdukları ağır myelosüpresyon ciddi bir destek tedavisi gerektirir. Zamanında ve uygun tedavi yapılmazsa kemoterapi komplikasyonları hastanın ölümüne neden olabilmektedir. Tedavi sonrası gelişen nötropeni, kanserli hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan infeksiyonların gelişiminden birinci derecede sorumlu etkindir. Febril nötropenili bir hastada ateş kaynağı her zaman bulunamayabilir. İnfeksiyon odağı saptanmasa da acilen geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Ampirik antibiyotik tedavisinde çeşitli antibiyotikler kullanılmıştır. Geçmiş yıllarda bir β-laktam antibiyotik bir aminoglikozid ile birlikteliği en sık kullanılan protokolü oluşturuyordu. Geniş spektrumlu sefalosporinlerin, karbapenemlerin geliştirilmesi ile etkili, ucuz ve daha az yan etkisi olan ampirik tekli antibiyotik kullanımı gündeme gelmiştir (1). Ampirik tedavi için standard ya da ideal kabul edilebilecek bir tedavi yoktur. Her merkezin kendi mikrobiyolojik sonuçları ve klinik başarısına göre tedavi protokolü oluşturması gerekir. Monoterapide kullanılan antibiyotiklerden biri olan imipenem/silastatin, karbapenem sınıfından bir β-laktam antibiyotik olup, Gram-negatif ve Gram-pozitif patojenlere, aerop ve anaeroplara etkilidir (2). Bu yazıda servismizde kemoterapi gören lösemi, len-

foma ve solid tümörlü çocuklardaki febril nötropeni ataklarında imipenem-silastatin ile elde edilen sonuçlar sunulmaktadır.

Yöntemler

1999-2000 Ekim arasında Şişli Etfal Hastanesi 1. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi'nde akut lösemi veya solid tümör tanısı ile kemoterapi alıp febril nötropeni saptanan hastalar çalışmaya grubunu oluşturdu. Genel durumu çok bozuk, septik şokta olanlar, 48 saat öncesinde antibiyotik kullanmış olanlar çalışmaya alınmadı.

Febril nötropeni tanımı: Nötrofil sayısının 500/mm³'ün altında olup vücut sıcaklığının (oral) bir kez 38.3°C veya 12 saat boyunca en az iki kez >38°C saptanması febril nötropeni olarak tanımlandı (3).

Tetikler: Her hastanın fizik muayenesi yapıldı, antibiyotik başlanmadan önce kan, idrar kültürleri ve infeksiyon odağı olabilecek uygun lezyonlardan kültür alındı. Akciğer grafisi çekildi. Bakteriyemi saptanan veya ateşi süren hastalarda tedavi süresince ve sonrasında kültürler tekrarlandı.

Tedavi: Kültürler alındıktan sonra imipenem-silastatin 60 mg/kg/gün İV dört dozda başlandı. Tedavi yanıtı için 48-72. saatlerde yapılan değerlendirmede tedaviye yanıt alınmayan ve kültürlerinde üremesi olan hastalarda antibiyogram uygun antibiyotiğe geçildi. Kültürlerinde üremesi olmayıp ampirik antibiyotiğe klinik yanıt elde edilemeyen hastalara netilmisin, 96. saatte yine yanıt alınmayanlara ise teikoplanin eklendi. Bir haftanın sonunda ateşi düşmeyenlere veya tekrar yükselenlere amfoterisin B başlandı. Tedavi-

Tablo 1. Hasta Özellikleri

Hasta sayısı	16
Yaş dağılımı (medyan)	2-10 yaş (5 yaş)
Cinsiyet (kız/erkek)	7/9
Primer hastalık	
Akut lösemi	3
Lenfoma	5
Solid tümör	8
Nötrofil sayısı/mm ³	
Medyan (dağılım)	200 (0-490)
100/mm ³ 'ün altındaki atak sayısı	17 (%46)
Nötropeni süresi (gün)	
Medyan	8
10 günün üzerinde olan atak sayısı	9 (%24)

nin herhangi bir döneminde mikrobiyolojik dökümantasyon ve klinik gidişe göre gerekli modifikasyon yapıldı.

Febril atakların sınıflandırılması: Febril ataklar EORTC'nin sınıflamasına göre mikrobiyolojik olarak dökümantate, klinik olarak dökümantate ve açıklanamayan ateş olarak kaydedildi (4).

Yatıtın değerlendirilmesi: Ampirik antibiyotik tedavisinin başarısını değerlendirmede Pizzo ve arkadaşları (5)'nin yanıt kriterleri kullanıldı. İlk başlanan antibiyotik ile iyileşme modifikasyonsuz başarı, tedaviye başka bir antibiyotik veya antifungal eklenmesi ile iyileşme modifikasyonlu başarı, infeksiyona bağlı ölüm ise başarısızlık olarak değerlendirildi.

Tedavi süresi: Antibiyotik tedavisi en az yedi gün olmak üzere ateş düşüp nötrofil sayısı iki gün üst üste 500/mm³'ün üstünde olana, mikrobiyolojik eradikasyon ve klinik iyileşme sağlanana kadar sürdürüldü. Bir haftanın sonunda nötropeni düzelmeyenlerde ateşliyse amfoterisin B eklendi. Ateşi düşüp nötropeni sürenlere bir hafta daha antibiyotik verilip ateş ve infeksiyon bulgusu yoksa tedavi kesildi. Antifungal eklenen ancak sistemik mantar infeksiyonu gösterilemeyen hastalarda klinik değerlendirme normal ise nötropeni düzelince tedavi kesildi (1).

Sonuçlar

1999-2000 Ekim arasındaki 12 aylık sürede 16 pediyatrik onkoloji hastasındaki 37 febril nötropenik atakta ampirik antibiyotik olarak imipenem-silastatin kullanıldı.

Hastaların özellikleri: Çalışma grubunu oluşturan 16 hastanın (9 erkek, 7 kız) tanıları akut lösemi, solid tümör, lenfoma olup yaşları 2-12 (medyan 5) yaş arasında değişiyordu. Başlangıç nötrofil sayısı 0-490 (medyan 100) olup, nötropeni 3-22 gün (medyan 8 gün) devam etti. Atakların 17'sinde (%46) nötrofil sayısı 100'ün altında bulundu. Dokuz atakta (%24) nötropeni süresi 10 günden uzundu (Tablo 1).

Febril atakların dökümü: Toplam 37 atağın 3'ü lösemi, 8'i solid tümörlü, 5'i lenfomalı hastalarda gelişti. Atakların 2'si (%5.4) mikrobiyolojik olarak, 18'si (%48.6) yalnız klinik olarak dökümantate edilirken 17 atakta (%46) ateş kaynağı belirlenemedi. Atakların sadece ikisinde birer patojen izole edilmiş olup, üretilen tüm patojenler Gram-negatif idi (Tablo 2).

Tablo 2. İnfeksiyonların Dökümü

Dökümantate atak sayısı	20 (%54)
Mikrobiyolojik olarak dökümantate atak sayısı	2 (%5.4)
Gram-negatif	2 (%100)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
Klinik olarak dökümantate atak sayısı	18 (%48.6)
Mukozit	14
Akut gastroenterit	3
Pnömoni	2
Açıklanamayan ateş	17 (%46)

Tedavi süresi: Hastalara 7-27 gün (median 14 gün) arasında antibiyotik uygulandı.

Tedavi yanıtı: Monoterapi başlanan atakların 22'sinde başka bir antibiyotik eklenmeden tedavi sonlandırılırken, 15 atakta tedavi değiştirildi. Atakların 16'sına aminoglikozid, 16'sına teikoplanin, 8'ine antifungal eklendi. İnfeksiyon nedeni ile ölen olmadı. Tüm grupta toplam başarı %100, modifikasyonsuz başarı %40.5, modifikasyonlu başarı %59.5 olarak hesaplandı (Tablo 3). Lösemilerin %2'sinde, solid tümörlerin %5'inde, lenfomaların %29'unda modifikasyon gerekti.

Yan etki: İmipenem-silastatin tüm hastalarda iyi tolere edildi. Belirgin yan etki gözlenmedi.

İrdeleme

Febril nötropenide erken ve etkin tedavi yaşam kurtarıcı olup ampirik antibiyotik tedavisi için en iyiyi bulma arayışları sürmektedir. Geniş spektrumlu anti-*Pseudomonas* sefalosporinler veya karbapenemler ile komplikasyonsuz febril nötropeni ataklarında iyi sonuçların alınması, daha önce kullanılan kombinasyonlardan daha ekonomik ve daha az toksik olması monoterapiyi çekici kılmıştır. Monoterapi olarak en eski kullanımı olan antibiyotikler, sefalosporinlerden seftazidim ve karbapenemlerden imipenemdir. Her ikisi ile de yeterli bakterisid etki ve geniş spektrum elde edilmiş, kombinasyon tedavisinden daha ekonomik bulunmuştur (1-15).

Monoterapi ile yapılan ilk önemli çalışmalardan biri ABD Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) tarafından 550 atakta yürütülmüştür. Bu çalışmada tek başına seftazidim ile sefalotin, karbenisilin ve netilmisin kombinasyonu karşılaştırılmış ve başarı oranlarında anlamlı fark bulunamamıştır (Toplam başarı her iki grupta %98, modifikasyonsuz başarı ise %78 ve %77 idi) (5). Fainstein ve arkadaşları (6) tek başına seftazidimin, seftazidim + tobramisin kadar etkili olduğunu göstermişlerdir. 1997-1998'de yaptığımız bir çalışmada seftazidim ile toplam başarılarımız %100, modifikasyonumuz %42 idi (16).

Monoterapiye sık kullanılan diğer bir antibiyotik olan imipenem ile yapılan çalışmalarda %70-100'e ulaşan tedavi başarısı bildirilmiştir (2). Seftazidimle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda seftazidimle elde edilenlere benzer veya daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (8-14,17-19). Bu iki ajanı karşılaştıran ilk büyük çalışmada 750 febril atakta imipenemin başarısı %79, seftazidiminki ise %59 bulunmuştur (18). Freifeld ve arkadaşları (17)'nin çalışmasında

Tablo 3. Tedavi Sonuçları

Modifikasyonsuz başarı	%40.5
Modifikasyonlu başarı	%59.5
Toplam başarı	%100

ise seftazidim ile imipenem karşılaştırılmış; toplam başarı (%98) ve modifikasyonsuz başarı (%80) yönünden fark bulunmamıştır; ancak imipenem grubunda bulantı-kusma nedeni ile hastaların %10'unda tedavi kesilmiştir. Bizim serimizde bir yaşın altındaki bir hastadaki iki febril atağın imipenem ile tedavisinde kusma saptanmıştır. Atakların birinde kusmanın fazla olması nedeni ile tedavi değiştirilmiştir. Diğer hastalarda ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. İmipenem ile imipenem + vankomisin kombinasyonunu karşılaştıran diğer bir çalışmada ise imipenem (başarı oranı, imipenem ile %82, kombinasyon ile %59) daha üstün bulunmuştur (20). Modifikasyonsuz başarıyı artırabileceğimizi düşünerek seçtiğimiz imipenem ile febril nötropeni ataklarının % 40.5'inde başarı elde ettik.

Son yıllarda yeni bir karbapenem olan meropenem (21-23), dördüncü kuşak sefalosporin sefepim (24-27) ve sefopeazon/sulbaktam (28-30) ile de başarılı sonuçlar alınmıştır.

Onkoloji hastalarında görülen öldürücü infeksiyonların çoğu bakteriyel olup eski yıllarda Gram-negatif bakterilerle infeksiyon ağırlıklı iken, son on yıldır Gram-pozitif infeksiyonlarda belirgin bir artış olmuştur (31). Gram-pozitif bakterilerin çoğalma nedenlerinin arasında kalıcı kateter kullanımını vardır (32). Ülkemizde de son zamanlarda dökümanate ataklardaki Gram-pozitif organizmaların oranının %40-70'lere ulaştığı belirlenmiştir (33). Buna rağmen, halen Gram-negatif bakteriyel infeksiyonlar önem taşımaktadır. Serimizde de Gram-negatif bakteriyel infeksiyonlar ağırlıklı olup mikrobiyolojik olarak dökümanate atakların %100'ünü oluşturmaktadır. Hastalarımızda Gram-pozitif etkenlerin hiç olmaması hiçbirinde kalıcı kateter bulunmaması ile açıklanabilir. Tedavi protokolümüzde 72-96. saatlerde ateşi düşmeyenlere ampirik olarak teikoplanin eklenmiştir.

Gram-negatif mikroorganizmaların en sık karşılaşılanlarından olan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* son yıllarda tüm üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç geliştirmeye başlamıştır (18). Daha önceki çalışmamızda Gram-negatif infeksiyonların ikisinde mikrobiyolojik direnç nedeni ile karbapenem grubuna geçmek gerekmişti (16). Görülme sıklığında azalma bildirilmekle birlikte yine de önemini korumakta olan diğer bir Gram-negatif etken olan *Pseudomonas* infeksiyonlarının sık görüldüğü merkezlerde seftazidimin tek başına kullanılması uygun değildir (18). Serimizde *Pseudomonas aeruginosa* ve *K. pneumoniae* infeksiyonu birer atakta saptandı ve imipeneme iyi yanıt alındı. Ancak tek başına imipenemin de bazı *Pseudomonas* infeksiyonlarında yeterli olamayacağı akılda tutulmalıdır (2).

Günümüzde febril nötropeni tedavisinde hedeflenen, en az toksisite ve maliyet ile en iyi sonuçların alınmasıdır. Bu amaçla özellikle erişkin hastalarda risk grupları oluşturup ampirik tedaviyi riske göre seçme eğilimi belirmiştir. Risk grubunu belirleyen en önemli faktörler, nötropeninin ağırlığı, süresi ve komplikasyonların varlığıdır. Nötropeni süresi erişkinlerde 10 günden uzun sürerse ağır nötropeni olarak

tanımlanır. Özellikle lösemiler kemik iliği süpresyonları daha derin ve uzun sürdüğü için düşük risk grubunda fazla yer alamazlar ve bu gruba monoterapi önerilmez (32). Çocuklarda 7 günden uzun süren nötropeni, ağır nötropeni olarak tanımlanır (1) ve erişkindeki kadar monoterapiyi kısıtlayan bir faktör olarak kabul edilmemiştir. Kliniğimizde genel durumu çok bozuk, septik şoktaki hastalar dışındaki tüm hastalara 1996 yılından itibaren monoterapi verilmektedir. Bu çalışmamızda da nötropeninin derinliği ve süresi hasta seçimimizi etkilememiştir. Daha önceki çalışmamızda febril nötropeni ataklarının 36'sı (%67) lösemili hastalarda görülmüş ve monoterapi ile etkili sonuçlar alınmıştır (16). İmipenem çalışmamızda hastalarımızın çoğunu solid tümörler oluşturmuştur. Olgularımızda modifikasyon oranımız %59.5 bulunmuş olup, bu oran lenfomalarda %29.7, solid tümörlerde %5.4, lösemilerde ise %2.7'dir. Ancak lösemi ve solid tümörler küçük bir grubu oluşturmaktadır. Nötropenisi 100/mm³'ün altında olan ve/veya 10 günden fazla süren ataklardaki modifikasyon oranımız % 55.5 olup diğerlerinden belirgin olarak farklı değildi. Çocukların erişkinlerden farklı özelliklere sahip olduğu göz önüne alınarak, çocuklar için risk grubu ve tedavi modellerini belirleyecek çalışmalar yapılmalıdır.

Febril nötropenide standard kabul edilebilecek bir protokol yoktur. Her merkezin dökümanate edilmiş klinik ve mikrobiyolojik sonuçlarına göre başlangıç tedavisi belirlenmesi gerekmektedir. Seçilecek protokol etkili, ekonomik ve kolay uygulanabilir olmalıdır. Başlangıç tedavisi ne olursa olsun hastalar yanıtızlık, ikincil infeksiyon, yan etki açısından dikkatle izlenmeli, başarısızlık karşısında tedavi modifikasyonunda gecikilmemelidir.

Çalışmamızda imipenem ile toplam başarılarımız %100, modifikasyonumuz %59.5 bulundu. Böylece ampirik monoterapi verilerek yoğun kemoterapi ile çeşitli nefrotoksik ajanlar alan bu hastaların %16 kadarına aminoglikozid, glikopeptid gibi nefrotoksitesisi yüksek ajanlar verilmemiş oldu.

Sonuç olarak, bu çalışmada çocukluk çağı kanserlerinde gelişen febril nötropenide ampirik imipenem monoterapi etkili ve güvenilir bulunmuştur.

Kaynaklar

- Freifeld AG, Hathorn JW, Pizzo PA. Infectious complications in the pediatric cancer patient. In: Pizzo PA, Poplac DG, eds. *Principles and Practices of Pediatric Oncology*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:1069-114
- Buckley MM, Brogden RN, Barradell LB, Goa KL. Imipenem/cilastatin: a reappraisal of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1992; 44: 408-44
- Hughes WT, Pizzo PA, Wade JC, Armstrong D, Young LS. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of febrile episodes in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1992; 15 (Suppl 1): 206-15
- EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Single versus multiple daily doses of amikacin combined with ceftriaxone or ceftazidime for empirical therapy of fever in granulocytopenic cancer patients [Abstract]. In: *Program and Abstracts of the Thirty-First Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, (September 29-October 2, 1991 Chicago, IL) Washington, DC: American Society for Microbiology, 1991: 128
- Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz JW, Browne M, Commers J,

- Cotton D, Gress J, Longo D, Marshall D, McKnight J, Rubin M, Skelton J, Thaler M, Wesley R. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315: 552-8
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. Kebudi R, Ayan I, Doğan S, Görgün Ö, Tokuç G. Febril nötrope seftazidim ve büyüme faktörleri. *Ankem Derg* 1996; 10: 409-14
 8. Raad I, Abi-Said D, Rolston KV, Karl CL, Bodey GP. How should imipenem-cilastatin be used in the treatment of fever and infection in neutropenic cancer patients. *Cancer* 1998; 82: 2449-58
 9. Deaney NB, Tate H. A meta-analysis of clinical studies of imipenem-cilastatin for empirically treating febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:975-86
 10. Engervall P, Gunter G, Ljungman P, Lonngvist B, Hast R, Stiernstedt G. Imipenem-cilastatin monotherapy as salvage treatment in febrile neutropenic patients. *J Chemother* 1996; 8: 382-6
 11. Cometta A, Glauser MP. Empiric antibiotic monotherapy with carbapenems in febrile neutropenia. *J Chemother* 1996; 8:375-81
 12. Leyland MJ, Bayston KF, Cohen J. A comparative study of imipenem versus piperacillin plus gentamicin in the initial management of febrile neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:843-54
 13. Liang R, Yung R, Chiu E, Chau P, Chan T, Lam W, Todd D. Ceftazidime versus imipenem-cilastatin as initial monotherapy for febrile neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1336-41
 14. Aparicio J, Oltra A, Llorca C, Montalar J, Herranz C, Gomez-Codina J, Pastor M, Munnarriz B. Randomized comparison of ceftazidime and imipenem as initial monotherapy for febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1996; 32: 1739-43
 15. Dietrich ES, Patz E, Frank U, Baschner FD. Cost-effectiveness of ceftazidime or imipenem/cilastatin versus ceftriaxone+aminoglycoside in the treatment of febrile episodes in neutropenic cancer patients in Germany. *Infection* 1999;27:23-7
 16. Doğan S, Meral G, Urganç N, Çetin B, Kayaalp N. Febril nötrope seftazidim. *Türk Onkol Derg* 2000; 15(3):103-6
 17. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, Janet G, Steinberg SM, Rubin M, Jarosinski P, Gill V, Young RC, Pizzo PA. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13: 165
 18. Giamarellou H. Empiric therapy for infections in the febrile, neutropenic, compromised host. *Med Clin North Am* 1995; 79:559-80
 19. Perkkio M, Hovi L, Rajantie J, et al. A randomised comparison of ceftazidime and piperacillin, both in combination with flucloxacillin for treatment of febrile episode in neutropenic children. Finnish three-centre study. *Scand J Infect Dis* 1990; 22:209-18
 20. Riikonen P. Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:918-23
 21. Rolston KV. Expanding the options for risk-based therapy in febrile neutropenia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 31(2): 411-6
 22. Shan PM, Heller A, Fuhr HG, Halir S, Schaumann R, Jung B, Kohler A, Lips-Schulte C, Stille W. Empirical monotherapy with meropenem versus imipenem/cilastatin for febrile episodes in neutropenic patients. *Infection* 1996; 24(6): 480-4
 23. Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1108-15
 24. Kebudi R, Ayan İ, Görgün Ö, Gürler N, Töreci K. Randomized comparison of cefepime versus ceftazidime in febrile neutropenic patient with solid tumors [Abstract]. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 233
 25. 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): 83S-9S
 26. Bohme A, Shan 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; 3(7):324-30
 27. Yamamura D, Gucalp R, Carlisle P, Cimino M, Roberts J, Rotstein C. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1704-8
 28. Ayan I, Kebudi R, Görgün Ö, Gürler N, Töreci K. A randomized comparison of cefoperazone/sulbactam versus ceftazidime in febrile neutropenic patients with solid tumors [Abstract]. *Med Ped Oncol* 1998; 31(4):329
 29. Chandrasekar HP. Safety and efficacy of cefoperazone plus sulbactam versus ceftazidime in empiric treatment of febrile neutropenia. *J Pharm Technol* 1998; 14:63-9
 30. Winston DJ, Bartoni K, Bruckner DA, Schiller GJ, Territo MC. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 576-83
 31. Klastersky J. Therapy of infections in cancer patients. In: Klastersky J, Schimpff SC, Senn HJ, eds. *Handbook of Supportive Care in Cancer*. New York: Marcel Dekker, 1995:1
 32. Gaya H, Klastersky JA. Nötropenik hastalardaki bakteriyel infeksiyonlarda empirik tedavi. In: Akova M, ed. *Febril Nötropenik Hastaların Tedavisinde Yeni Ufuklar*. İstanbul: Zeneca İlaç, 1998: 5-16
 33. Akova M, Hayran M, Ünal S. Characteristics of infectious agents in adult cancer patients with neutropenia and fever [Abstract]. In: *Abstract Book of 13th Meeting of the International Society of Haematology* (September 3-8, 1995, İstanbul, Turkey) Abstract no. 225