

Febril Nötropenik Olguların İrdelenmesi

Serdar Özer¹, Nuray Oltan¹, Taflan Salepçi², Serap Gençler¹

Özet: 33 kanserli hastadaki 43 febril nötropenik atak, neden olan infeksiyonlar ve protokolümüzün etkinliği yönünden incelendi. 7 (%16) hastada mikrobiyolojik, 6 (%14) hastada klinik olarak infeksiyon saptanırken, 17 (%40) hastada olası infeksiyon düşünüldü. Etkeni belirlenebilen infeksiyonlardan izole edilen bakteriler, *Escherichia coli* (3 olgu), *Enterobacter sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus sp.* ve *Enterococcus sp. idi*. En sık klinik olarak pnömoni (4 olgu) ve mikrobiyolojik olarak üriner infeksiyon (4 olgu) görüldü. Etken olarak üretilen 6 Gram-negatif suştan 3'ü antibiyograma uygun olarak karbapenem tedavisine ihtiyaç duydu. 4 hasta yitirildi.

Anahtar Sözcükler: Febril nötropeni.

Summary: Evaluation of febrile neutropenic episodes. 43 episodes in 33 cancer patients with fever and neutropenia were evaluated in order to determine the proportion of infections and effectiveness of our protocol. Infections were identified microbiologically in 7 (16%) patients, clinically in 6 (14%) patients and were thought as probable in 17 (40%) patients. Bacteria from infections of which causative agents could be determined were *Escherichia coli* (3 cases), *Enterobacter sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus sp.* and *Enterococcus sp.* The most commonly seen clinical and microbiological infections were pneumonia (4 cases) and urinary infection (4 cases), respectively. Three of six Gram-negative isolates were susceptible only to carbapenems. Mortality was seen in 4 cases.

Key Words: Febrile neutropenia.

Giriş

Son yıllarda kanser tedavisinde çok ilaçlı kemoterapi protokollerinin gelişmesi ve daha yüksek dozların kullanılması bir yandan tedavi başarısını artırmakta, öte yandan da ortaya çıkan immünoşüpresyon ve özellikle nötropeni, hastaları ağır ve atipik seyirli infeksiyonlara yatkın hale getirmektedir. Üstelik infeksiyonlar, en önemli mortalite nedeni olma özelliklerini de korumaktadırlar. Nötrofil sayısı 500/mm³'ün altında olan ve ateş gelişen hastalarda %60'ın üstünde infekte olma riski vardır. Ancak son veriler mikrobiyolojik olarak dokümente edilmiş infeksiyon oranını %30-50 arasında ortaya koymaktadır (1-6). Nötropenik hastalarda infeksiyon, sıklık sırasına göre gastrointestinal sistem, solunum yolları ve ciltten kaynaklanmaktadır (7). İnfeksiyon etkeni olarak Gram-negatif bakteriler en sık iken son yıllarda Gram-pozitif bakterilerin daha sık olduğu ve fungal infeksiyon insidansının da arttığı bildirilmektedir (1,2,8-10).

Febril nötropenik hastalarda antibiyotik tedavisinin geciktirilmesi mortaliteyi artıracığı için hızlı bir fizik muayene ve mikrobiyolojik değerlendirmenin ardından empirik olarak geniş spektrumlu, bakterisid etkili, yüksek doz antibiyotik kullanılması önerilmektedir. Bu çalışmada bir yıllık süre içinde Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde izlenen kanserli hastaların febril nötropeni atakları, ateşe yol açan infeksiyonlar ve protokolümüzün etkinliği yönünden araştırılmıştır.

Yöntemler

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Servisi Onkoloji Bölümü'nden takip edilen, fakat nötropeni veya ateşi olduğu için İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'ne yatırılan hastalar, nötrofil sayıları 500/mm³ veya altındayken tek bir oral vücut ısısı 38.3°C (aksiller 37.8°C)'yi geçtiğinde veya 24 saatlik periyod içinde en az 4 saat aryla en az iki kez 38°C (aksiller 37.5°C)'nin üzerinde olduğunda febril nötropenik hasta tanı ve tedavi protokolüne alınmaktadırlar. Protokolümüze göre kan ürünleri veya transfüzyona bağlı ateş bu tanımın dışındadır. Bu çalışmada Haziran 1997-Mayıs 1998 tarihleri arasında İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'nde bu protokole alınan hastalar incelenmiştir.

Bütün hastalardan infeksiyon odağını araştırmak üzere ayrıntılı bir öykü alınıp tam fizik inceleme yapılmış; tedavi öncesinde en az iki kez ayrı venlerden kan, idrar, boğaz kültürü için ve infeksiyon odağı olabilecek öteki bölgelerin kültürleri için örnekler alınmış; akciğer grafileri çekilmiş; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, tam idrar tetkiki, kan biyokimya değerleri (üre, kreatinin, elektrolitler, ALT, AST, alkalen fosfataz) belirlenmiştir. Kültür için örnekler alındıktan sonra hastalara empirik olarak seftazidim 3x2 gr/gün İV + amikasin 1x1 gr/gün İV başlanmıştır. Tedavi sırasında izole edilen yeni patojenlere uygun şekilde gerekli tedavi değişiklikleri yapılmış ve 5-7 günde ateşi düşmeyen ya da klinik olarak mantar infeksiyonu düşünülen hastalarda tedaviye anti-fungal olarak flukonazol eklenmiştir. Ateşin düşmesinden ve infeksiyona ait klinik belirtilerin kaybolmasından sonra uygun zamanlarda antibiyotikler kesilmiştir.

Hematoloji hastalığı (akut lösemi, lenfoma gibi)

(1) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Cevizli-İstanbul

(2) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, Onkoloji Bölümü, Cevizli-İstanbul

olan, nötropeni süresi ≥ 10 gün ve bu dönemin büyük kısmında nötrofil sayısı $\leq 100/\text{mm}^3$ olan ve ciddi mukoziti, diyaresi, pnömonisi, kardiyopulmoner yetersizliği, hipotansiyonu veya belirgin organ disfonksiyonu bulunan genel durumu kötü hastalar, yüksek riskli; bu gruba girmeyen nötropeni süresi <10 gün ve nötrofil sayısı $>100/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $> 75\ 000 /\text{mm}^3$ olan genel durumu iyi hastalar düşük riskli olarak değerlendirilmiştir (10,11).

Hastalardaki febril ataklar 5 grupta incelenmiştir (7,12): [I] bakteriyemili enfeksiyonlar (kan kültürlerinde üreme olanlar); [II] bakteriyemisiz bakteriyel enfeksiyonlar (kan dışındaki kültürlerde üreme olanlar); [III] klinik olarak saptanan enfeksiyonlar; [IV] olası enfeksiyonlar (empirik antibiyotik tedavisine 4 gün içinde cevap verenler); [V] enfeksiyon dışı nedenler (primer hastalık ve nedeni bulunamayan ateş).

Sonuçlar

Bir yıllık sürede kemoterapi alan 33 hastadaki 43 febril nötropeni atağı bu çalışma kapsamına alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 51 (14-80 arasında) olup 21'i erkek, 12'si kadındı. Hastaların habis hastalıklarının ve bunlar arasındaki atak sayılarının dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

43 ataktan 26 (%61)'sında başlangıçta, 11 (%26)'inde seyir sırasında ağır nötropeni ($\leq 100/\text{mm}^3$) görülürken sadece 6 atakta nötropeni hiçbir zaman $100/\text{mm}^3$ 'ün altına inmemiştir. Ortalama nötropeni süresi 6 gün olmuş, sadece 2 hastada 10 günden uzun sürmüştür. Ayrıca 26 (%61) atakta yüksek risk sayılabilecek en az bir bulgu tespit edilmiştir.

Hastalarda saptanan 43 febril nötropeni atağının nedenlerine göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastalarımızın 13'ünde (%30) mikrobiyolojik veya klinik enfeksiyon odağı bulunmuştur. Empirik tedavi başlangıcında ateş dışında belirti saptanmayan ve alınan kültürlerde üreme görülmeyen, ancak empirik antibiyotik tedavisiyle 4 gün içinde ateşleri düşen 17 hastada olası bakteriyel enfeksiyon düşünülmüştür.

Klinik olarak 4 hastada pnömoni tespit edilmiş, mik-

Tablo 1. Hastaların Habis Hastalıklarının ve Atak Sayılarının Dağılımı

	Hastalık (n=33)	Atak Sayısı (n=43)
Akciğer kanseri	13	15
Lenfoma	6	9
Mide-kolon kanseri	3	4
Meme kanseri	2	3
Endometriyum kanseri	2	2
Testis kanseri	1	4
Prostat kanseri	1	1
Multipl myelom	1	1
Osteosarkom	1	1
Tiroid kanseri	1	1
Larinks kanseri	1	1
Nazofarinks kanseri	1	1

Tablo 2. 43 Febril Nötropeni Atağının Nedenlerine Göre Dağılımı

	Sayı	(%)
Bakteriyemili enfeksiyon	2	(5)
Bakteriyemisiz bakteriyel enfeksiyon	5	(12)
Klinik olarak saptanan enfeksiyon	6	(14)
Olası enfeksiyon	17	(40)
Enfeksiyon dışı nedenler	13	(30)
Primer hastalık	5	(12)
Nedeni bulunamayan ateş	8	(19)

robiyolojik olarak 1 hemokültürde ve 2 ayrı idrarda *Escherichia coli*, 2 ayrı idrarda da *Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus sp.*, bir periton sıvısında *Enterobacter sp.* ve 1 hemokültürde de *Enterococcus sp.* üretilmiştir. Ayrıca bir boğaz kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* ve bir insizyon yeri akıntısından metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) üretilmiş; ancak bu ikisi, ateş nedeni olabilecek enfeksiyon etkeni olarak değil, kolonizasyon olarak değerlendirilmiştir. Enfeksiyon etkeni olarak izole edilen 7 suşun 6 (%85)'sı Gram-negatif olup en sık *E.coli* (%43) üretilmiştir. Enfeksiyon odağı olarak en sık akciğer (%31) ve üriner sistem (%31) bulunmuştur (Tablo 3).

Mikrobiyolojik olarak enfeksiyon odağı tespit edilen 7 hastadan 3'ünde (*K.pneumoniae*, *Proteus sp.*, *Enterobacter sp.*) antibiyotik duyarlılıklarına uygun olarak karbapenemli monoterapiye geçilmiştir. 3 hastada uzayan ateş cevabı nedeniyle 7. günde empirik olarak karbapenemli monoterapiye geçilmiş ve ertesi gün ateşleri düşmüştür. 2 hastada renal fonksiyon bozukluğu nedeniyle aminoglikozid kullanmamak için karbapenemli monoterapiye geçilmiştir. Selülitli hastada ateş ve nötropenin kontrol altına alınması ve başka bir enfeksiyon odağının tespit edilmemesi üzerine ampisilin/sulbaktam ile tedaviye devam edilmiştir.

7 hastanın (%16) oral kandidiyazı olduğu için başlangıç tedavilerinde flukonazol yer almıştır. Empirik antibiyotik tedavisi sırasında 2 hastada *Candida*'ya bağlı oral mukozit geliştiği ve 2 hastada da ateşi sürdüğü için empirik olarak 7. günde tedaviye flukonazol eklenmiştir. Oral mukozitli hastaların 4'ünde mikrobiyolojik olarak *Candida sp.* izole edilmiştir.

Antibiyotik tedavileri başarıyla tamamlanan 39 hastamızda ateş cevabı ortalama 5 gün olmuştur. Hepsisi akciğer kanserli ve başlangıç nötrofil sayısı $\leq 100/\text{mm}^3$ olan 4 hastamız yitirilmiştir. Bunlardan birinin ateşi 2. günü kontrol altına alınmasına rağmen genel durumunun bozuk olması ve nötropenisinin derin olarak devam etmesi üzerine, 8. günde bir karbapeneme geçilmişse de 7. güne ait hemokültüründe *Enterococcus sp.* üremiş ve uygun antibiyotiğe geçilemeden hasta 12. gün kaybedilmiştir. Bir diğer hasta septik şok tablosunda interne edilmiş ve 9. saatte multipl organ yetmezliği ile kaybedilmiştir. Bu hastanın kültürlerinde üreme olmamıştır. Olası enfeksiyon düşünülen, ateş ve nötropenileri düzelmesine rağmen genel durumları bozuk olan diğer 2 has-

tadan biri, pulmoner emboli nedeniyle; diğeri altta yatan hastalıktan 4. ve 5. günlerinde kaybedildiler.

İrdeleme

Kanser hastalarında kemoterapi sırasında karşılaşılan en ciddi komplikasyon, nötropeni ve buna eşlik eden ateş olup %50-80 nedenini infeksiyonlar oluşturmaktadır (1,7,9,13). İnfeksiyonlar en önemli mortalite nedeni olduğu için ateş, aksi ispat edilene kadar yaşamı tehdit eden ciddi bir infeksiyonun belirtisi olarak kabul edilmelidir. Bu durum böyle hastalara hızla özel bir yaklaşımı gerekli kılmaktadır. Tanıda en önemli güçlük nötrofil sayısındaki yetersizlik nedeniyle inflamatuvar yanıtın yeterince oluşmaması ve bu nedenle ateş dışında infeksiyona ilişkin bulgu ve belirtilerin ortaya çıkamamasıdır. Bu tip hastalarda antibiyotik tedavisi öncesi tam bir fizik muayene ve tüm uygun bölgelerden kültür alınması tanı şansını artırmaktadır. Nötrofil sayısı 100/mm³'ün altında olan olgularda hiçbir infeksiyon bulgusu olmadan da %20'ye varan oranlarda bakteriyemi saptanabilir (1,14).

Akova ve arkadaşları (7)'nin 218 ataklı serilerinde mikrobiyolojik ve klinik olarak %56; Yaylacı ve arkadaşları (15)'nin 25 hastayı kapsayan çalışmasında mikrobiyolojik olarak %52, klinik ve mikrobiyolojik olarak %72; Çetin ve arkadaşları (14)'nin 100 akut lösemili hastalarından 55'inde mikrobiyolojik olarak infeksiyon saptanmıştır. Öte yandan %20 kadar hastada kesin olarak kanıtlanamamakla birlikte ateş nedeninin muhtemel bir infeksiyon olduğu düşünülmektedir.

Erken başlanan empirik tedavinin düşük derecedeki bakteriyemi süprese etmesinden dolayı bakteriyel orijinli olan gizli infeksiyonların saptanamadığı görüşünü destekleyen çeşitli bulgular mevcuttur. Sonuçta gizli bakteriyel ve fungal infeksiyonların da katılmasıyla nötropenik hastalarda ateş nedeni olarak infeksiyonun görülme oranı yaklaşık %75'e yükselmektedir. Akova ve arkadaşları (7)'nin serisinde olası infeksiyonlar ile birlikte infeksiyonun payı %83 bulunmuştur (7). Bizim olgularımızın %16'sında mikrobiyolojik, %14'ünde klinik olmak üzere %30'unda infeksiyon tespit edilmiş; %40 olası infeksiyonlarla birlikte infeksiyonun payı %70 olmuştur. Bizim oranlarımız düşük gibi görülse de bazı

noktalara dikkat edilmelidir. Yaylacı ve arkadaşları (15)'nin çalışmasında infeksiyon dışı nedenler başlangıçta ekarte edilmiştir. Çetin ve arkadaşları (14) ise sadece lösemili, yani yüksek risk grubundaki hastalarda çalışmışlardır. Üstelik çabuk antibiyotik başlanması ve hatta profilaktik antibiyotik kullanımının infeksiyonu maskeleymesinden dolayı son 10-15 senede birçok yurtdışı yayında vakaların sadece %25-30'unda ateş nedeninin tanınabildiği de bildirilmektedir (1,3,6).

Ateş genellikle bir infeksiyon belirtisi olmakla beraber infeksiyon olmaksızın hastalığın bizzat kendisine bağlı olabilir. Bizim de 5 olgumuzda nötropeniden önce başlayan ve antibiyotiğe rağmen devam eden ateşler primer hastalığa bağlanmış ve naproksen ile kontrol altına alınmıştır.

Nötropenik hastalarda infeksiyonların yarısından çoğu bakteriyel kökenlidir. Gastrointestinal sistem florasından köken alan Gram-negatif basiller (*E.coli*, *Klebsiella* sp., *P. aeruginosa* gibi) nötropenik hastalarda 1980 öncesinde en sık patojenler olmuştur (2,3). 3. kuşak sefalosporinlerin sık kullanılması sonucunda kromozomal β -laktamaz üretimine bağlı olarak çoğul dirençli Enterobacter türlerinin insidansı da artmaktadır (10). Ancak son 10 yılda Gram-pozitif organizmalar (*Staphylococcus epidermidis*, MRSA, α -hemolitik streptokoklar gibi) artan sıklıkla önemli patojenler olarak ortaya çıkmışlardır. Hatta bazı çalışmalarda Gram-pozitif sıklığı %63-70'lere kadar çıkmıştır (1,16). GATA'da 1994 yılında %54, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde %62 Gram-pozitif insidansı bulunmuştur (14,15). Ancak bu insidanslar merkezden merkeze değişiklik göstermektedir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1986-1988'de %16 olan gram-pozitif insidansı 1990-1993'te %32'ye yükselmiştir (10). 1995-1996 yıllarında ülkemizde 5 merkezde yapılan bir çalışmada bakteriyemilerde %69 Gram-pozitif insidansı bulunmuştur (9). Öte yandan Gram-negatif basillerin yeniden artan şekilde önem kazandığını gösteren seriler de bulunmaktadır (17). Yine de şu anda Gram-negatifler yarıya yakınından sorumludur (9). Bizim çalışmamızda mikrobiyolojik olarak gösterilen 7 infeksiyon etkeninden 6 (%85)'sı Gram-negatif olmuştur. En sık *E.coli*'ye rastlanırken infeksiyon etkeni olarak *P.aeruginosa*'ya rastlanmamıştır. Peritonit etkeni olan *Enterobacter* sp. laparotomi sonrası edinilmiştir. Hastalarımızın çoğunluğunun poliklinikten takipleri sırasında yatırılmaları ve uzun süreli hospitalizasyon, kateter kullanımı ve profilaktik antibiyotik kullanımı gibi özelliklerinin olmaması Gram-pozitif insidansımızın düşüklüğünü açıklayabilir. Ancak biri infeksiyon etkeni olmak üzere ürettiğimiz 2 Gram-pozitif suşun enterokok ve MRSA oluşu dikkat çekmektedir.

Febril nötropenik hastalarda empirik tedavi olarak değişik antibiyotik kombinasyonları önerilmiştir. Bunlar arasında en yaygın kabul görenlerden bir tanesi bir aminoglikozid antibiyotiğin anti-*Pseudomonas* bir sefalosporinle kombinasyonudur. Bizim hastalarımızda da seftazidim+amikasin kullanılmıştır. Empirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin her hastanede en sık görülen bakterilerin duyarlılık paternleri dikkate alınarak seçilmeleri zorunludur. İzole ettiğimiz 9 suşumuzdan 3'ünün (*K.pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Proteus* sp.) sadece

Tablo 3. Saptanan 13 İnfeksiyonun Dağılımı

	Sayı	(%)
Pnömoni*	4	(31)
Üriner infeksiyon	4	(31)
<i>Escherichia coli</i>		2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1
<i>Proteus</i> sp.		1
Sepsis	2	(15)
<i>Escherichia coli</i>		
<i>Enterococcus</i> sp.		
Septik şok*	1	(8)
Peritonit	1	(8)
<i>Enterobacter</i> sp.		
Selülit*	1	(8)

*Klinik olarak saptanan infeksiyon

karbapenemlere, 2'sinin (*Enterococcus* sp., MRSA) sadece glikopeptidlere duyarlı olması protokolümüzde bir değişiklik yapılabileceğini düşündürebilir. Ancak pnömonili 4, üriner infeksiyonlu 2, sepsisli bir ve olası bakteriyel infeksiyon düşünülen 17 olgumuz klasik tedavimize kısa sürede çok iyi yanıt vermiştir. Enterokok sepsisli hastamızın kaybedilmesi, bir hastanın insizyon yerinden infeksiyon etkeni olmasa da MRSA üretilmesi Gram-pozitif insidansımız düşük bile olsa glikopeptidlerin önemini düşündürmektedir.

Bizim bu ilk serimizde olgu sayımızın az olması ve çoğunluğunu solid tümörlü, ayaktan kemoterapi alan, hospitalizasyon ve kateter kullanımı olmayan düşük riskli sayılabilecek hastaların oluşturması nedeniyle genellemeler yapmak doğru olmayacaktır. Ancak burada amacımız protokolümüzün ilk uygulama sonuçlarını toplamak ve değerlendirmek olmuştur. Nitekim bu değerlendirme, bu özel hasta grubunun izleminde ve tedavisinde başarılı olmanın ilk şartının etyolojiyi aydınlatmak olduğunu bir kez daha göstermektedir. Özellikle mikrobiyolojik etkenleri izole edebildiğimiz ve antibiyotik duyarlılıklarını ortaya koyabildiğimiz oranda tedavide daha başarılı olmak mümkündür. İleride daha geniş sayıda ve daha heterojen ve komplike özellikler taşıyan hastalardan elde edilecek veriler, merkezimizin özelliğini, en sık izolatları, antibiyotik duyarlılıklarını ve dolayısıyla protokolümüzde yapılması gereken değişiklikleri belirleyecektir.

Kaynaklar

- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, *et al.* 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25:551-73
- Hathorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 2): S256-65
- Donowitz GR. Fever in the compromised host. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10:129-48
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, *et al.* Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 161:381-96
- Rolston KVI, Berkey P, Bodey GP, *et al.* A comparison of imipenem to ceftazidim with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:283-91
- Chanock SJ, Pizzo PA. Fever in the neutropenic host. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10:777-95
- Akova M, Akalın HE, Çatakoğlu N, *et al.* Ateşli nütropenik hastalarda infeksiyonların dağılımı: 218 ateşli atağın incelenmesi. *Hacettepe Tıp Derg* 1989; 22:227-40
- Philpott-Howard J. Management of infection in neutropenic patients. *Curr Opin Infect Dis* 1997; 10:255-61
- Akova M. Kanser hastalarında bakteriyel infeksiyonlara yaklaşım ve empirik antimikrobiyal tedavi. *Flora* 1998; 3(Ek 1):3-13
- Akova M. Nütropenik hastalarda infeksiyonlar ve korunma. *Aktüel Tıp Derg* 1996; 1:485-90
- Rolston KVI, Rubenstein EB, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10:223-37
- Akova M, Akalın H. Nütropenik hastalarda ateş. *Hacettepe Tıp Derg* 1988; 21:71-87
- Hess U. Meeting highlights: Second International Symposium on Febrile Neutropenia, Brussels, 14-16 December 1995. *Eur J Cancer* 1996; 32A(7):1123-4
- Çetin M, Keskin A, Tombuloğlu M, *et al.* Akut lösemilerde bakteriyel infeksiyonlar ve tedavisi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1994; 24:54-8
- Yaylacı M, Gül S, Öztürk A, *et al.* Febril nütropenik hastalarda ajan patojen profili ve tedavi sonuçları. *Klimik Derg* 1996; 9:87-8
- Rubin M, Hathorn JW, Marshall D, *et al.* Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Ann Intern Med* 1988; 108:30-5
- Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR, *et al.* The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:140-3