

## HEMATOLOJİK MALİGNENSİLİ HASTALARIN BOĞAZ, BURUN, İDRAR, GAİTA VE KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALAR VE BUNLARIN ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI

**Ramazan ULUHAN\***, **Akgün YAMAN\*\***, **Erol AKAN\*\*\***

**Anahtar Kelimeler**Malignensi, Mikroorganizma, Antibiyotik duyarlılığı  
**Key Words:**Malignancy, Microorganism, Antibiotic susceptibility

### ÖZET

Hematolojik malignensili hastalarda görülen enfeksiyonların muhtemel etiyolojik ajanları ile bunların duyarlı oldukları antibiyotikleri tesbit etmek amacıyla 98'i erkek, 38'i kadın toplam 136 hastanın boğaz, burun, idrar, gaita ve kan kültür örneklerini mikrobiyolojik olarak inceledik.

Toplam 612 kültür örneğinin 188(% 30.72)'inden muhtemel patojen olarak Gram pozitif, 66(% 10.78)'sından Gram negatif bakteri izole edildi. 358 örnekte ise enfeksiyona işaret edebilecek bakteri izole edilemedi

En sık izole edilen Gram pozitif bakteri S.aureus ( % 39.8) olurken bu bakteriye karşı en etkili antibiyotiğin Amikacin ( % 71) en az etkili antibiyotiğin ise Penicillin (% 34) olduğu tesbit edilmiştir.

En sık izole edilen Gram negatif bakteri E.coli (% 68.18) olup en etkili antibiyotikler Aztreonam (% 72), Amikacin (% 71) ve Ofloksasin (% 71), en az etkili antibiyotikler ise Chloramphenicol (% 17) ve Amoksisilin (% 23) idi.

### SUMMARY

**The Identity and Antibiotic Sensitivities of Microorganisms Isolated From Throat, Nose, Urine, Fecal and Blood Cultures of Patients with Hematological Malignancies**

In order to determine the possible etiologic agents and their antibiotic sensitivities from patients with hematologic malignancies, throat, nose, urine, fecal and blood specimens from 98 male and 38 female patients were evaluated microbiologically. Out of a total of 612 culture specimens, the probable pathogens which were isolated, included 188 (30.72%) Gram positives and 66(10.78 %) Gram negatives. Bacteria which might have been possible cause of infection were not isolated from 358 specimens.

The Gram positive bacterium most frequently isolated was S.aureus(39.8 %) the most effective antibiotic was amikacin (71 %) and the least effective was penicillin (34 %). Out of the Gram negative bacteria, E.coli was most frequently isolated and the most

\* Çukurova Univ.Tıp Fak.Mikrobiyoloji ABD.Uz.Dr..

\*\* Çukurova Üniv.Tıp Fak.Mikrobiyoloji ABD.Yrd.Doç.Dr..

\*\*\* Çukurova Üniv.Tıp Fak.Mikrobiyoloji ABD.Prof.Dr.

effective antibiotics were aztreonam (72 %), amikacin (71 %) and ofloxacin (71 %). The least effective were chloramphenicol (17 %) and amoxycillin (32 %).

## GİRİŞ

Malignensili hastalarda oluşan enfeksiyonlar morbidite ve mortalite yönünden öneme sahiptirler. Malignensinin sebep olduğu tümöral obstrüksiyonlar, deri ve mukoza gibi temel bariyerlerin bütünlüğünün bozulması, sellüler ve humoral immün sistem defektleri, gerek hastalığa, gerek tedavi amacıyla verilen kemoterapötiklere bağlı olarak gelişen nötropeni risk faktörlerinin en önemlilerinden olup mortaliteyi önemli ölçüde artırır (1,3).

Etken mikroorganizmaların spektrumu son 30 yılda belirgin değişiklikler göstermiştir. 1950'li yılların başı ile 1960'lı yıllarda immunosüpresif hastalarda en sık karşılaşılan izolat mikroorganizmalar *S.aureus* iken  $\beta$  laktamaza dirençli antistafilokoksik penisilinlerin klinik kullanıma sunulması ile bu bakteri yerini *E.coli*, *Klebsiella*, *P.aeruginosa* gibi Gram negatif bakterilere bırakmıştır (4-6). 1970'li yıllarda ve 1980'li yılların başlarında *P.aeruginosa*'ya bağlı enfeksiyonların azaldığı görülmüş, bu da ilk uygulanan ampirik antibakteriyel tedavinin başarısı olarak kabul edilmiştir. Bunu takip eden yıllarda bazı merkezlerde Gram pozitif bakteriler yine en sık görülen izolatlar haline gelmiştir (5,7-12). *S.epidermidis*, bir dönem kontaminant olarak kabul edilmişse de özellikle hospitalize hastalarla venöz kateterlerin kullanıldığı hastalarda önemli bir patojen olarak ortaya çıkmıştır (3,7,13,14). *S.epidermidis* ve bazen de *S.aureus* ile ilgili bir problemde bunların in vitro şartlarda antistafilokoksik penisilin ve sefalosporinlere duyarlı olmasına rağmen tedaviye cevap alınamamasıdır (11,15). Önceleri minör enfeksiyonlar olarak kabul edilen *S.epidermidis* enfeksiyonlarının son çalışmalarda fatal pnömoni, endokardit ve menenjitte yol açabileceğine ait pek çok yayın bulunmaktadır (3,16).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Hematolojik malignensili hastalarda görülen enfeksiyonların etiyolojik ajanları ile duyarlı oldukları antibiyotikleri tesbit etmek amacıyla Mart 1989-Ocak 1991 ayları arasında Ç.Ü.Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen 98'i erkek, 38'i kadın toplam 136 hastanın boğaz, burun, idrar, gaita ve kan kültür örnekleri incelendi. Kan örnekleri tripticase soy agar ve tripticase soy broth'tan oluşan dizafık kan kültürü vasatına diğer meteryaller kanlı ve endo agara gaita ise, ayrıca, SS agara da ekilerek değerlendirildi. Gerek hastalığa gerekse tedaviye bağlı olarak immün sistemi bozulan bu hastalarda üreyen mikroorganizmaların normal florası bulunan bölgelerde (boğazda pneumococcus gibi) sahaya hakim olması ya da idrarda 100.000 CFU/cc. veya daha fazla üremesi gibi kriterlere göre ilaç hassasiyet testleri yapılmıştır. Antibiyogram için Mueller-Hinton agarda Kirsy-Bauer disk difüzyon metodu uygulandı.

**BULGULAR**

Hematolojik malignensili hastaların en büyük grubunu 20'si kadın, 20'si erkek hasta olmak üzere Akut Myelositik Lösemi(AML) oluştururken en az rastlanan hastalık ise bir erkek hasta ile Kronik Myelomonositik Lösemi(KMML) idi(Tablo 1).

Tablo 1:Hematolojik Malignensili Hastaların Klinik Tanımları ve Cinsiyet Gruplarına Göre Dağılımı

Hastalık Türü	Cinsiyet		TOPLAM
	Erkek	Kadın	
Akut myelositik lösemi	20	20	40
Akut lenfositik lösemi	8	2	10
Kronik myelositik lösemi	10	4	14
Kronik lenfositik lösemi	4	1	5
Hodgkin	18	-	18
Non hodgkin lenfoma	30	8	38
M.myelom	7	3	10
Kronik myelomonositik lösemi	1	-	1
Toplam	98	38	136

Malignensili hastalarda görülen ateş epizodları esnasında çoğu kez muhtemel enfeksiyonunun lokalizasyonu ile ilgili herhangi bir klinik bulgu olmadığından flora dışı elde edilen izolmanlarda bilinen potansiyel patojenler muhtemel enfeksiyonun etiyolojik ajanı olarak kabul edilmiştir. Toplam 612 kültür örneğinden muhtemel patojen olarak 188(% 30.72)'i Gram pozitif, 66(% 10.78)'sı Gram negatif bakteri olmak üzere 254 bakteri izole edilince 358 örnekte ise enfeksiyona işaret sayılabilecek bakteri izole edilmedi(Tablo 2).

Tablo 2:Hematolojik Malignensili Hastalarda Muhtemel Patojen Bakterilerin Örnek Alınan Bölgelere Göre Dağılımı

İzole Edilen Bakteri Türü	Örneklerin Alındığı Bölge					Toplam
	Boğaz	Burun	İdrar	Gaita	Kan	
β Hem.Strepto.	46	2	-	-	1	49
Pneumococcus	11	4	-	-	-	15
S.aureus	18	32	8	10	7	75
S.epidermidis	-	-	7	-	6	13
S.saprophyticus	-	-	3	-	-	3
Enterococcus	-	-	3	30	-	33
Klebsiella	-	-	-	-	1	1
P.vulgaris	-	-	1	-	-	1
P.mirabilis	2	1	-	-	-	3
P.rettgeri	-	-	1	-	-	1
E.aerogenes	2	1	3	-	-	6
Pseudomonas	2	2	-	-	2	6
Hem.E.coli	3	4	1	16	-	24
E.coli	4	3	14	-	-	21
S.paratyphi B	1	-	-	-	1	2
S.typhi	-	-	-	1	-	1
Toplam	89	49	41	57	18	254

En sık izole edilen Gram pozitif bakteri S.aureus (% 39.8) olurken, en etkili antibiyotik Amikacin (% 71), en fazla direnç görülen ise penicillin (% 66) olarak bulundu(Tablo 3).

Tablo 3:Hematolojik Malignensili Hastalardan İzole Edilen Gram Pozitif bakterilerin Antibiyotik Hassasiyetleri

Antibiyotik Duyarlılığı	S.aureus		B.H.Strep.		Pneumo-coc.		S.Epidermidis		Enterococ.		S.saproph		Toplam		
	Savı	%	Savı	%	Savı	%	Savı	%	Savı	%	Savı	%	Savı	%	
Penicillin	H	18	24	31	64	7	47	1	8	7	21	-	0	64	34
	AH	8	11	10	20	1	6	3	23	6	18	-	0	28	15
	R	49	65	8	16	7	47	9	69	20	61	3	100	96	51
Ampicillin	H	25	33	27	55	3	20	2	15	8	24	-	0	65	35
	AH	12	16	6	12	1	7	4	31	7	21	1	33	31	16
	R	38	51	16	33	11	73	7	54	18	55	2	67	92	49
Mezlocillin	H	27	36	26	53	5	33	8	62	10	30	1	33	77	41
	AH	15	20	13	27	1	7	3	23	8	24	1	33	41	22
	R	33	44	10	20	9	60	2	15	15	46	1	33	70	37
Piperacillin	H	21	28	25	52	5	33	4	31	14	42	2	67	71	38
	AH	17	23	12	24	1	7	3	23	7	21	1	33	41	22
	R	37	49	12	24	9	60	6	46	12	37	-	0	76	40
Ampicillin + Sulbactam	H	38	51	20	41	6	40	9	69	13	40	2	67	94	50
	AH	11	15	14	29	-	0	-	0	9	27	1	33	35	19
	R	26	34	15	30	9	60	4	31	11	33	-	50	59	31
Amikacin	H	65	87	32	65	7	47	11	85	16	49	2	67	133	71
	AH	6	8	10	20	1	6	-	0	9	27	1	33	27	14
	R	4	5	7	15	7	47	2	15	8	24	-	0	28	15
Cefuroxime	H	42	56	15	31	6	40	6	46	15	45	2	67	86	45
	AH	7	9	18	37	1	7	4	31	7	21	-	0	37	20
	R	26	35	16	32	8	53	3	23	11	34	1	33	65	35
Cefoperazone	H	49	65	27	54	5	33	8	62	11	33	1	33	101	54
	AH	7	9	15	31	3	20	2	15	7	21	2	67	36	19
	R	19	26	7	15	7	47	3	23	15	46	-	0	51	27
Ceftizoxime	H	42	56	21	43	6	40	8	62	12	36	2	67	91	48
	AH	2	3	13	26	1	7	2	15	5	15	-	0	23	12
	R	31	41	15	31	8	53	3	23	16	49	1	33	74	40
Ceftazidime	H	30	40	16	22	6	40	6	46	11	33	1	33	70	37
	AH	8	11	14	29	-	0	1	8	6	18	1	33	30	16
	R	37	49	19	49	9	60	6	46	16	49	1	33	88	47
Cefotaxime	H	42	56	20	41	8	53	7	54	13	40	2	67	92	49
	AH	8	11	12	24	1	7	-	0	8	24	-	0	29	15
	R	25	33	17	35	6	40	6	46	12	36	1	33	67	36
Amoxycillin + clavulanicacid	H	50	67	28	57	8	53	8	62	13	40	2	67	109	58
	AH	8	10	12	24	1	7	-	0	5	15	-	0	26	14
	R	17	23	9	19	6	40	5	38	15	45	1	33	53	28
Ciprofloxacin	H	43	57	25	52	7	47	7	54	9	27	2	67	93	50
	AH	7	10	11	21	-	0	-	0	8	24	-	0	26	14
	R	25	33	13	27	8	53	6	46	16	49	1	33	69	36
Ceftriaxone	H	40	53	24	50	7	47	8	61	14	42	2	67	95	51
	AH	12	16	14	29	1	6	-	0	7	21	-	0	34	18
	R	23	31	11	21	7	47	5	39	12	37	1	33	59	31

Gram negatif bakterilerde ise en sık izole edilen bakteri E.coli (% 68.1) olup en duyarlı antibiyotikler Aztreonam (% 72), Amikacin (% 71) ve ofloxacin (% 71), en dirençlisi ise Chloramphenicol (% 83) ve Amoxycillin (% 77) olarak bulundu (Tablo 4).

Tablo 4:Hematolojik Malignensili Hastalardan İzole Edilen Gram Negatif Bakterilerin Anübiyotik Hassasiyetleri

Antibiyotikler	K.pneumoniae		Proteus sp		E.aerogenes		Pseudomonas		Hem.E.coli		E.Coli		S.paratyphi E		F.teterei		S.typhi		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Amoxycillin	-	0	-	0	-	0	2	33	6	25	7	33	-	0	-	0	-	0	15	23
	-	0	-	0	-	0	3	50	2	8	3	14	-	0	-	0	-	0	8	12
	1	100	4	100	6	100	1	17	16	67	11	53	2	100	1	100	1	100	43	65
Mezlociline	-	0	2	50	-	0	3	50	8	33	8	38	1	50	-	0	-	0	22	33
	-	0	1	25	2	33	1	17	2	8	6	29	-	0	-	0	-	0	10	15
	1	100	1	25	4	67	2	33	14	59	7	33	1	50	1	100	1	100	34	52
Tetracycline	-	0	1	25	2	33	1	17	8	33	4	19	-	0	-	0	-	0	16	24
	1	100	-	0	2	33	-	0	4	17	3	14	-	0	-	0	-	0	10	15
	-	0	3	75	2	33	5	83	12	50	14	67	2	100	1	100	1	100	40	61
Gentamicin	1	100	2	50	1	17	1	17	4	17	6	29	1	50	-	0	-	0	16	24
	-	0	-	0	4	66	2	33	14	58	8	38	-	0	-	0	-	0	28	43
	-	0	2	50	1	17	3	50	6	25	7	33	1	50	1	100	1	100	22	33
Chloramphenicol	-	0	-	0	-	0	-	0	5	21	6	29	-	0	-	0	-	0	11	17
	1	100	-	0	1	17	1	17	4	17	3	14	-	0	-	0	-	0	10	15
	-	0	4	100	5	83	5	83	15	62	12	57	2	100	1	100	1	100	45	68
Aztreonam	-	0	3	75	6	100	2	33	20	84	14	67	1	50	1	100	1	100	48	72
	1	100	-	0	-	0	2	33	2	8	3	14	-	0	-	0	-	0	8	12
	-	0	1	25	-	0	2	33	2	8	4	19	1	50	-	0	-	0	10	16
Trimethoprim + Sulfometaksazol	1	100	1	25	3	50	-	0	5	21	5	24	-	0	-	0	1	100	16	24
	-	0	-	0	1	17	-	0	2	8	2	9	-	0	-	0	-	0	5	8
	-	0	3	75	2	33	6	100	17	71	14	67	2	100	1	100	-	0	45	68
Amikacin	1	100	2	50	4	67	3	50	21	88	15	71	1	50	-	0	-	0	47	71
	-	0	2	50	2	33	2	33	3	12	5	24	1	50	1	100	1	100	17	26
	-	0	-	0	-	0	1	17	-	0	1	5	-	0	-	0	-	0	2	3
Netilmicin	1	100	3	75	-	0	1	17	6	25	7	33	1	50	1	100	-	0	20	30
	-	0	1	25	4	67	3	50	8	33	8	38	1	50	-	0	-	0	25	38
	-	0	-	0	2	33	2	33	10	42	6	29	-	0	-	0	1	100	21	32
Ofloxacin	1	100	3	75	6	100	4	67	16	67	14	67	1	50	1	100	1	100	47	71
	-	0	-	0	-	0	2	33	1	4	3	14	1	50	-	0	-	0	7	11
	-	0	1	25	-	0	-	0	7	29	4	19	-	0	-	0	-	0	12	8
Ciprofloacin	1	100	1	25	4	67	6	100	7	29	6	29	1	50	-	0	1	100	27	41
	-	0	-	0	-	0	-	0	1	4	4	19	-	0	-	0	-	0	5	8
	-	0	3	75	2	33	-	0	16	67	9	52	1	50	1	100	-	0	34	51
Ceftazidime	1	100	2	50	3	50	3	50	9	38	13	62	1	50	-	0	-	0	32	48
	-	0	-	0	1	12	1	12	2	8	1	5	-	0	1	100	1	100	7	11
	-	0	2	50	2	33	2	33	13	54	7	33	1	50	-	0	-	0	27	41
Ceftinaxone	1	100	2	50	6	100	2	33	14	58	9	43	1	50	1	100	1	100	37	56
	-	0	-	0	-	0	2	33	1	4	3	14	-	0	-	0	-	0	6	8
	-	0	2	50	-	0	2	33	9	38	9	43	1	50	-	0	-	0	23	35

## TARTIŞMA

Malignensili hastalarda enfeksiyonlar, risk faktörlerinin en önemlilerinden olup mortaliteyi önemli ölçüde arttırlar (1-3). Nitekim Brown 1954-1971 yılları arasında lösemili hastalardaki ölüm sebeplerini incelemiş ve bu süre içerisinde kanamaya bağlı ölüm insidansının % 22'den % 11'e düşmesine karşılık enfeksiyonların yol açtığı ölüm oranının % 24'ten % 69'a çıktığını bildirmiştir (17).

Malignensili hastalarda görülen ateş epizodlarının tümünün sebebi enfeksiyon değildir. Grob bu epizodların en az 1/3'ünün nonenfektif, 2/3'ünün ise enfektif olduğunu tesbit etmiş, buna karşılık sadece 1/3 epizodda etken mikroorganizmayı mikrobiyolojik olarak izole edebilmiştir (18).

Bu gözlem literatürde etkenin tespit edildiği (enfeksiyon insidansının % 37-63 olarak gösterildiği) çalışmayla desteklenmektedir (19).

Biz malignensili hastalardan ateş epizodları sırasında enfeksiyondan sorumlu olabilecek patojen mikroorganizmaları ortaya çıkarmak amacıyla 136 hastaya ait 612 kültür örneğini değerlendirdik. Bu çalışma sonucunda 48 (% 35.3) hastada herhangi bir patojen bakteri izole edemezken, 88 (% 64.7) hastada bir veya birden fazla bölgeden enfeksiyona sebep olabilecek bakteri izole ettik. Tanı konan izolman sonuçlarımız literatürle uyum içindedir.

Rubin ve arkadaşları 550 ateş epizodundan izole edilen bakterilerin % 63.6'sının Gram pozitif, % 36.4'ünün ise Gram negatif bakterilerden oluştuğunu tespit etmişler, Gram pozitif bakteriler içerisinde de stafilokokların % 68 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada septisemi sebebi olarak ilk sırada S.epidermidis, daha sonra S.aureus yer almaktadır (10).

Awidi (22) Ürdün Üniversitesinde Ocak 1987-Aralık 1989 yılları arasında 174 kanserli hastada 319 enfeksiyon epizodu incelemiş ve etken mikroorganizma olarak % 55.7 oranında Gram pozitif, % 44.3 oranında Gram negatif mikroorganizma izole etmiştir.

Biz çalışmamızda 136 hastaya ait toplam 254 bakteri izole ettik. Bunların 188 (% 74.1)'i Gram pozitif, 66 (% 25.9)'sı Gram negatif bakterilerdir. İzole edilen bakterilerden en yüksek orana sahip olanlar başta S.aureus (% 29.4) olmak üzere Beta Hem.streptokoklar (% 19.2) ve E.coli (% 16.5) bulunurken S.epidermidis ise % 5.1 olarak tesbit edildi. Kan kültürlerinde ise S.aureus 7 (% 38.9) hastadan S.epidermidis ise 6 (% 33.3) hastadan izole edildi.

Jones ve ark. Aztreonam ve Amikacin'in yüksek bakterisidal etkisini vurgulamış, Amikacin'in toksik etkisinin daha fazla olması sebebiyle Gram negatif bakteriyel enfeksiyonların düşünüldüğü durumlarda Aztreonam'ı tavsiye etmişler ve Gram pozitiflere etkili bir antibiyotiğin eklenmesi gerektiğini de belirtmişlerdir (20).

Akalın ve ark.(21) yaptıkları çalışmada Gram negatiflere karşı Amikacin'in % 81 ile en duyarlı antibiyotik olduğunu bulmuşlar ve profilaktik tedavide Amikacin+Mezlocillin kombinasyonu önermişlerdir.

Wade ve ark.(3) *S.epidermidis*'i % 92 oranında penisilin'e dirençli bulurken, Freidman (7) yaptığı çalışmada bu oranı % 100 olarak tespit etmiştir.

Biz muhtemel patojen olarak izole ettiğimiz tüm bakterilerde invitro antibiyotik duyarlılık testlerini yaptık. Gram pozitif bakterilerde kullandığımız 14 antibiyotik içerisinde Amikacin (% 71) birinci, Amoksisilin + Klavulanik asid (% 58) ikinci, Cefoperazon (% 54) üçüncü sırayı alırken dirençli antibiyotik olarak da Penicillin (% 66)'i bulduk. Gram negatif bakterilerde ise kullandığımız 13 antibiyotikten Aztreonam (% 72) ilk sırayı alırken, Amikacin ve Ofloxacin (% 70) ikinci sırayı paylaştılar. Bu grupta en dirençli antibiyotik olarak Chloramphenicol (% 83)'ü tesbit ettik. Bu çalışmamızda Onkoloji Kliniğinin profilaktik tedavide ilk olarak kullanacağı antibiyotik kombinasyonlarını ortaya çıkarmayı amaçladık. Sonuçlarımız literatür bulgularına uygundur.

## KAYNAKLAR

- 1- Schimpff SC:Infections in the compromised host.In Mandell GS, Douglas RG, Bennett JE:Principles and Practice of Infectious Diseases. New York, John Wiley and Sons, 2258-66, 1990.
- 2- Schimpff SC:Infections in patients with cancer. Moossa AR, Robson MC, Schimpff SC.Comprehensive Textbook of Oncology, Waverly Press-Baltimore, 367-77, 1986.
- 3- Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, et al:Staphylococcus epidermidis:An increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. Ann Int. Med. 97:503-8, 1982
- 4- Hathorn JW:Empirical antibiotics for febrile neutropenic cancer patients. Eur J Cancer Clin Oncol. 25:43-51, 1989.
- 5- Pizzo PA:Evaluation of fever in the patient with cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 25:9-16, 1989.
- 6- Pizzo PA, Ladish SL, Robichaud K:Treatment of gram-positive septicemia in cancer patients. Cancer 45:206-7, 1980.
- 7- Friedman LE, Brown AE, Miller DR, et al:Staphylococcus epidermidis septicemia in children with leukemia and lymphoma AJDC. 138:715-20, 1984.
- 8- Henry SA:Chemoprophylaxis of bacterial infections in granulocytopenic. Am J Med 76:645-50, 1984.
- 9- Karp JE, Merz WG, Hendricksen C, et al:Oral norfloxacin for prevention of gram-negative bacterial infections in patients with acute leukemia and granulocytopenia. Ann Int Med 106:l-7, 1987.
- 10- Rubin M, Hathorn JW, Marshall D, et al:Gram-positive infection and use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. Ann Int Med 108:30-5, 1988.
- 11- Salman N:İmmün yetmezliklerde görülen infeksiyon ve tedavileri, Çalangu S, Eraksoy H, Özsut H. Infeksiyon Hastalıkları. "90-91", 107-18, Yüce Yayınları, İstanbul, 1990.
- 12- Sotman SB, Schimpff SC, Young VM:Staphylococcus bacteremia in patient with acute leukemia. Am J Med 69:814-18, 1980.

- 13- Meyers JD, McGuffin RW, Neiman PE, et al: Toxicity and efficacy of human leukocyte interferon for treatment of cytomegalovirus pneumonia after marrow transplantation. *J Infect Dis* 141:555-62, 1980.
- 14- Winston DJ, Dudnick DV, Chapin M, et al: Coagulase-negative Staphylococcal bacteremia in patients receiving immunosuppressive therapy. *Arch Intern Med* 143:32-36, 1983.
- 15- Myers JP, Linneman CC Jr: Bacteremia due to methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 145:532-36, 1982.
- 16- Fainstain V, Rodriguez V, Turk M, et al: Patterns of oropharyngeal and fecal flora in patients with leukemia. *J Infect Dis* 144:10-18, 1981.
- 17- Brown AE: Neutropenia, Fever and infection. *Am J Med* 76:421-29, 1984.
- 18- Grob J, Francioli P, Pecoud A, et al: Low morbidity and mortality infection in neutropenic patients, a possible result of multiple measures of infection prevention. *Schweiz Med Wschr.* 113(14):70-75, 1983.
- 19- Feld R, Bodey GP: Infections in patients with Malignant Lymphoma Treated With Combination Chemotherapy. *Cancer.* 39:1018-25, 1977.
- 20- Jones PG, Rolston KVI, Fainstain V, et al: Aztreonam therapy in neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 81:243-48, 1986.
- 21- Akalın E: Birinci Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı. 259-60, İzmir, 1987.