
Perbandingan Efektivitas Kombinasi Ceftazidime + Amikasin dan Ceftazidime sebagai Antibiotik Empiris Demam Neutropenia pada Keganasan

Agustinus William,* Rini Purnamasari,* Yulia Iriani,* Theodorus**

* Departemen Ilmu Kesehatan Anak, ** Unit Penelitian Kedokteran Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/ RS Moh. Hoesin, Palembang

Latar belakang. Terapi antibiotik empiris spektrum luas merupakan standar pengobatan demam neutropenia pada keganasan karena morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan sepsis bakterial. Pilihan antibiotik empiris awal, tetapi tetap kontroversial.

Tujuan. Membandingkan efektivitas kombinasi ceftazidim + amikasin dan ceftazidime dalam mengatasi demam neutropenia pada keganasan di RSMH Palembang.

Metode. Uji klinis acak buta ganda dilakukan sejak Desember 2012 hingga Juli 2013 di Bangsal Hematologi Anak RSMH Palembang. Subjek dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok yang mendapat ceftazidime + amikacin dan ceftazidime. Pada anak dengan keganasan yang mengalami suhu aksila $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ disertai *absolute neutrophil count* $< 1000/\mu\text{L}$, periode bebas demam dalam 3 x 24 jam setelah pemberian regimen antibiotik awal dievaluasi untuk menilai efektivitas terapi. Data dianalisis dengan uji kai kuadrat dan *Fisher exact*, serta program SPSS 18.0.

Hasil. Tigapuluh satu anak berusia 1-15 tahun dengan keganasan yang mengalami 46 episode demam neutropenia terdistribusi homogen pada setiap kelompok (masing-masing 23 episode). *Microbiologically documented infection*, *clinically documented infection* dan *unexplained fever* ditemukan pada 29, 6, dan 11 episode demam neutropenia. Proporsi keberhasilan pemberian ceftazidime + amikacin dalam mengatasi demam hingga hari ketiga pemantauan adalah 82,6%, sedangkan ceftazidime 56,5% ($p=0,055$; IK 95%: 0,975-2,190).

Kesimpulan. Pemberian kombinasi ceftazidime + amikacin memiliki angka keberhasilan yang lebih baik dibandingkan ceftazidim dalam menurunkan demam hingga hari ketiga, meskipun secara statistik tidak berbeda bermakna. **Sari Pediatri** 2014;16(4):241-7.

Kata kunci: demam neutropenia, keganasan, ceftazidime, amikacin

Alamat korespondensi:

Dr. Agustinus William. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK Universitas Sriwijaya/RS Mohammad Hoesin Palembang. Jl. Jenderal Sudirman Km 3,5 Palembang 30126. E-mail: williamsupargo@yahoo.com

Infeksi merupakan penyebab utama peningkatan morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan sepsis bakterial pada pasien keganasan hematologi dengan demam neutropenia. Oleh karena itu, pemberian terapi antibiotik empiris pada

pasien dengan demam neutropenia sudah menjadi keharusan.¹ Lee dkk² dan Freifeld dkk³ menyatakan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara terapi antibiotik monoterapi maupun kombinasi pada berbagai studi acak. Pedoman Pelayanan Medis IDAI memberikan berbagai pilihan antibiotik empiris, meliputi monoterapi (cefepime, ceftazidime, imipenem, meropenem, piperacillin) atau kombinasi (pilihan monoterapi ditambahkan aminoglikosida atau vancomycin).⁴

Ceftazidime dianjurkan sebagai monoterapi untuk demam neutropenia terutama karena aktivitasnya yang berspektrum luas, termasuk terhadap *Streptococcus*, *P. aeruginosa*, dan enterik Gram negatif, tetapi kurang efektif terhadap *Staphylococcus* dan *E. faecalis*.^{2,5,6} Amikacin efektif terhadap *Staphylococcus* sensitif metisilin serta *P. aeruginosa* dan *Enterobacteriaceae sp*, tetapi tidak efektif terhadap *Streptococcus* sehingga tidak dianjurkan sebagai monoterapi pada penderita demam neutropenia.^{2,5,7}

Pemikiran penggunaan terapi kombinasi didasari oleh adanya efek sinergisme yang meningkatkan potensi bakterisidal.^{6,7} Duoterapi amikacin dengan sefalosporin antipseudomonal seperti ceftazidime telah dianjurkan banyak peneliti. Pemberian kombinasi antibiotik ini didasarkan atas tiga hal, yaitu memperluas cakupan antibakterial, berpotensi menghasilkan efek sinergistik, serta mengurangi kemungkinan resistensi.^{2,4,6}

Pilihan antibiotik monoterapi atau kombinasi untuk demam neutropenia pada pasien keganasan didasarkan pada kebijakan institusi masing-masing. Di rumah sakit Moh. Hoesin, Palembang, belum tersedia data pemberian antibiotik empiris yang efektif pada pasien keganasan dengan demam neutropenia. Dari data tersebut maka penelitian ini bertujuan membandingkan efektivitas ceftazidime + amikacin dan ceftazidim pada pasien keganasan dengan demam neutropenia di Bagian Anak RSMH Palembang.

Metode

Penelitian ini merupakan uji klinis acak buta ganda yang membandingkan efektivitas ceftazidime + amikacin dan ceftazidime terhadap semua kejadian demam neutropenia pada pasien keganasan. Penetapan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*. Penelitian dilakukan di Bangsal Hematologi Anak RSUP

Mohammad Hoesin Palembang sejak bulan Desember 2012 hingga Juni 2013.

Sampel adalah seluruh episode demam neutropenia pada pasien keganasan tanpa gangguan fungsi ginjal dan tidak sedang mendapatkan antibiotik. Sampel dibagi menjadi kelompok yang mendapat ceftazidime + amikacin dan ceftazidime yang ditentukan dengan randomisasi blok. Pemberian dosis ceftazidim adalah 100 mg/kg/hari, amikacin 15 mg/kg/hari. Batas kemaknaan 5% dan *power test* 80% didapatkan besar sampel 21 untuk masing-masing kelompok sehingga jumlah sampel minimal adalah 42.

Pada hari sejak dimulainya demam neutropenia (H_0) dilakukan pemeriksaan hitung darah lengkap dan fungsi ginjal yang diulang kembali pada hari ketiga (H_3) dan ketujuh (H_7) sejak antibiotik empiris dimulai, serta kultur darah dan urin. Setiap pasien kemudian disuntik dua preparat (kelompok ceftazidime juga mendapat suntikan plasebo) yang jumlah dan frekuensi pemberiannya disamakan tanpa diketahui peneliti dan pasien. Suhu tubuh diukur setiap enam jam. Efektivitas antibiotik (periode bebas demam) dievaluasi setelah tiga hari pemberian antibiotik. Pengobatan disebut berhasil apabila terdapat periode bebas demam (keadaan suhu aksila $<37,8^{\circ}\text{C}$) tanpa adanya gejala infeksi dan tanpa intervensi lain, dalam 3x24 jam setelah pemberian regimen antibiotik awal, dan dipertahankan minimal selama 7x24 jam. Apabila tidak terdapat perbaikan, antibiotik empiris ditambah atau dikombinasikan dengan antibiotik lain, atau dipertimbangkan juga pemberian antifungal, antivirus, atau G-CSF sesuai keadaan klinis pasien.

Infeksi penyebab demam neutropenia dikelompokkan menjadi *microbiologically documented infection* (MDI), *clinically documented infection* (CDI), dan *unexplained fever* (UF). *Clinically documented infection* merupakan keadaan demam neutropenia yang berhubungan dengan inflamasi lokal, seperti pneumonia, infeksi kulit, atau selulitis, tetapi mikroba patogennya tak dapat dibuktikan atau tidak dapat diperiksa. *Microbiologically documented infection* merupakan keadaan organisme infeksius terdeteksi pada kultur darah atau kultur urin tanpa ditemukannya pembengkakan, rasa nyeri, kemerahan, hangat, dan gangguan fungsi (tidak ada fokus klinis), atau infeksi lokal tercatat secara mikrobiologis dengan apusan (*swab*) jaringan dengan atau tanpa kultur darah yang positif. *Unexplained fever* merupakan kejadian demam neutropenia dengan demam sebagai satu-satunya

gejala klinis sehingga tidak memenuhi kategori *clinically documented infection* ataupun *microbiologically documented infection*.⁸

Penelitian ini telah mendapatkan sertifikat persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSMH dan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang. Proses *entry* data menggunakan program SPSS 18.0. Keberhasilan antibiotik empiris dalam mengatasi demam pada penderita keganasan dengan demam neutropenia dianalisis menggunakan uji kwi kuadrat dan *Fisher exact*.

Hasil

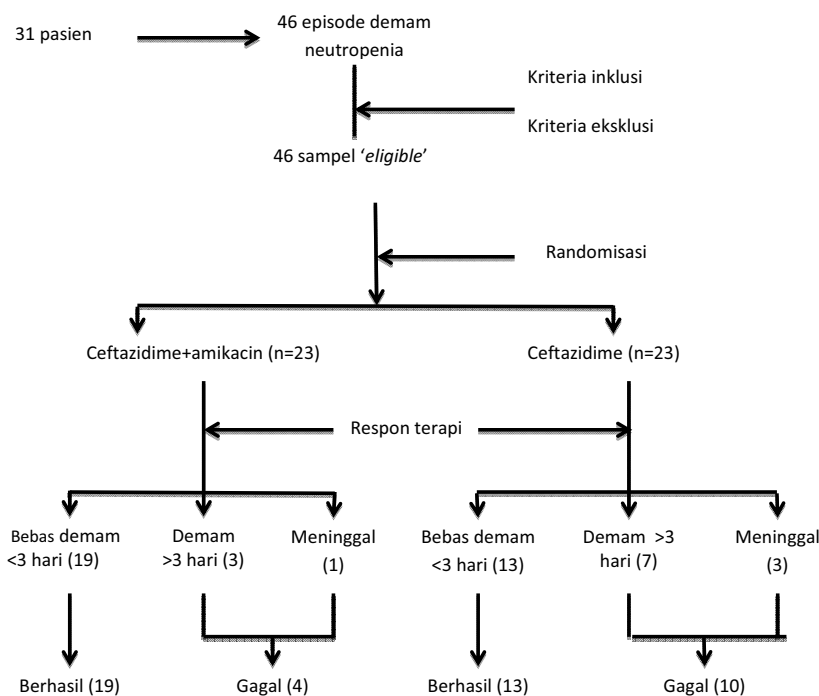
Selama periode penelitian, dari 31 pasien keganasan berusia 1-15 tahun yang memenuhi kriteria inklusi, terdapat 46 episode demam neutropenia ditetapkan sebagai sampel penelitian. Subjek kemudian dibagi menjadi dua kelompok secara acak (Gambar 1). Sebelas dari 31 pasien mengalami lebih dari satu episode demam neutropenia, satu mengalami empat episode, dua mengalami tiga episode, dan delapan mengalami dua episode. Setelah randomisasi, enam

pasien menerima rejimen antibiotik yang berbeda dan lima pasien mendapatkan rejimen antibiotik yang sama untuk episode demam neutropenia yang berbeda.

Secara statistik, masing-masing kelompok pengobatan, karakteristik sampel tidak berbeda bermakna dalam usia, jenis kelamin, status gizi, hasil laboratorium, dan rerata jumlah absolut neutrofil (Tabel 1). Hasil pemeriksaan hemoglobin, leukosit, trombosit, dan ANC pada saat demam neutropenia ditegakkan tidak berbeda bermakna di antara kedua kelompok. Leukemia akut merupakan penyakit dasar terbanyak dengan jenis tersering *acute lymphoblastic leukemia*.

Ceftazidim + amikacin dapat mengatasi demam hingga hari ketiga pada 19 dari 23 sampel (82,61%), sedangkan ceftazidim 13 dari 23 sampel (56,52%). Pemberian ceftazidime + amikacin memiliki keberhasilan 1,46 kali dalam mengatasi demam hingga hari ketiga dibandingkan pemberian ceftazidime, dengan *number needed to treat* 3,83 ($p=0,055$; IK95%: 0,975-2,190).

Perubahan ANC dipantau pada kedua kelompok hingga hari ketiga dengan rata-rata ANC pada kelompok ceftazidime + amikacin pada H_0 dan H_3



Gambar 1. Alur pengamatan subjek sampai hari ketiga demam

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik	Ceftazidime + amikacin (n=23)	Ceftazidime (n=23)
Jumlah pasien	18	19
Episode demam neutropenia	23	23
Rerata usia	6,52	7,08
Jenis kelamin		
Laki-laki	11	17
Perempuan	12	6
Status gizi		
Kurang	10	10
Baik	11	11
Lebih	2	2
Hasil laboratorium (H ₀)		
Hemoglobin, rerata (SD) g/dl	9,7 (2,19)	9,2 (2,39)
Leukosit, rerata (SD)/mcl	1,420 (1,319)	1.595,65 (663)
Trombosit, rerata (SD)/mcl	59,130 (55,041)	98.478 (99,069)
ANC, rerata (SD)/ μ L	243,70 (226,58)	358,13 (318,25)
Diagnosis		
ALL-HR	10	12
ALL-SR	5	5
Limfoma Burkitt	2	2
ALCL	1	2
AML	2	0
Karsinoma sel embrional	1	1
NHL	1	0
Retinoblastoma	1	0
Rhabdomiosarkoma	0	1

Keterangan: ALL-HR: *Acute Lymphoblastic Leukemia – High Risk*, ALL-SR: *Acute Lymphoblastic Leukemia, Standard Risk*, ALCL: *Anaplastic Large Cell Lymphoma*, AML: *Acute Myeloblastic Leukemia*, NHL: *Non Hodgkin Lymphoma*

Tabel 2. Mikroorganisme penyebab demam neutropenia

Spesimen	Mikroorganisme	Ceftazidime + amikacin	Ceftazidime
Urin			
Gram positif	<i>S. aureus</i>	1	0
Gram negatif	<i>P. aeruginosa</i>	1	1
	<i>K. pneumoniae</i>	4	2
	<i>E. coli</i>	1	1
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	2
	<i>E. faecalis</i>	1	0
Dua bakteri	<i>P. aeruginosa</i> ; <i>P. mirabilis</i>	0	1
	<i>P. aeruginosa</i> ; <i>S. aureus</i>	0	1
	<i>K. pneumoniae</i> ; <i>S. aureus</i>	1	0
	<i>E. coli</i> ; <i>S. aureus</i>	1	0
	<i>E. coli</i> ; <i>K. oxytoca</i>	1	0
Jamur	<i>S. bovis</i> ; <i>C. tropicalis</i>	1	0
Darah	<i>S. aureus</i>	4	2
Gram positif	<i>S. epidermidis</i>	1	2
	<i>S. saprophytic</i>	0	1
Gram negatif	<i>P. aeruginosa</i>	1	0
	<i>K. pneumoniae</i>	2	1
Jamur	<i>C. glabrata</i>	0	1

berturut-turut 243,70/ μ L dan 643,50/ μ L, sedangkan kelompok ceftazidime berturut-turut 358,13/ μ L dan 601,20/ μ L. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada ketiga hari tersebut ($p=0,168$ dan $0,808$).

Berdasarkan data mengenai pola pertumbuhan mikroorganisme pada darah dan urin di bagian anak RSMH Palembang⁹ (Tabel 2), penyebab demam neutropenia dikelompokkan menjadi MDI, CDI, dan UF (Gambar 2). Dua puluh satu dari 46 sampel mengalami bakteriuria dan 16 sampel mengalami bakteremia, MDI merupakan jenis infeksi terbanyak. Kultur darah didominasi oleh *Staphylococcus sp.* dan *Klebsiella pneumoniae* dan merupakan kuman yang paling sering didapatkan dari hasil kultur urin selama penelitian. Keberhasilan tiap kelompok terapi empiris dalam mengatasi demam berdasarkan jenis infeksi tidak berbeda secara bermakna (Tabel 3).

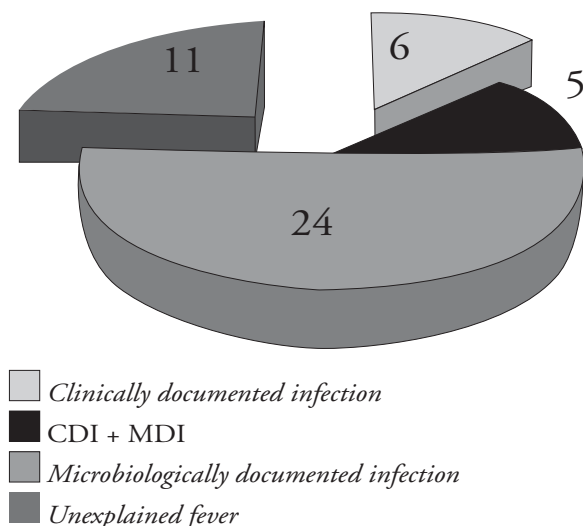
Pembahasan

Penelitian ini bertujuan membandingkan perbedaan efektivitas antibiotik empiris ceftazidime + amikacin dan ceftazidime pada pasien keganasan dengan demam neutropenia. Selama penelitian didapatkan distribusi yang homogen antar kedua kelompok. Pada penelitian ini, distribusi jenis kelamin, usia, status gizi, dan diagnosis keganasan yang dijumpai tidak banyak berbeda dari penelitian sebelumnya.¹⁰⁻¹⁵ Predominannya status gizi baik menunjukkan bahwa episode demam neutropenia dapat terjadi pada status gizi manapun dan tidak berhubungan dengan malnutrisi. Rerata hemoglobin menunjukkan bahwa kebanyakan pasien sedang mengalami anemia saat demam neutropenia ditegakkan. Rerata ANC kelompok ceftazidime + amikacin pada H_0 demam lebih rendah dibanding

Tabel 3. Perbandingan efektivitas antibiotik empiris berdasarkan klasifikasi infeksi

Jenis infeksi	Berhasil atau gagal	Ceftazidime + amikacin	Ceftazidime	p
<i>Microbiologically documented infection*</i>	Berhasil	13	7	0,219
	Gagal	3	6	
<i>Clinically documented infection**</i>	Berhasil	3	2	1,000
	Gagal	1	0	
<i>Unexplained fever**</i>	Berhasil	3	4	0,236
	Gagal	0	4	

* Uji χ^2 , nilai $p=0,05$; ** Uji Fisher exact, nilai $p=0,05$



Gambar 2. Klasifikasi infeksi pada tiap episode demam neutropenia

kelompok ceftazidime, tetapi peningkatan ANC pada H_3 lebih pesat pada kelompok ceftazidime + amikacin, meskipun tidak berbeda secara bermakna.

Belum pernah ada penelitian yang membandingkan efektivitas kedua kelompok antibiotik empiris ini secara langsung, tetapi telah cukup banyak yang membandingkan efektivitas pengobatan monoterapi dibandingkan dengan duoterapi, dan juga perbandingan efektivitas golongan sefalosporin generasi ketiga dengan aminoglikosida. Dari hasil penelitian ini, dapat ditarik kesimpulan bahwa cukup banyak penelitian yang berani menyatakan bahwa monoterapi sama efektifnya dengan duoterapi sehingga banyak peneliti yang menganjurkan hanya memakai satu antibiotik sebagai terapi empiris.^{11,13,15-19}

Perbedaan temuan jenis infeksi sebagai penyebab demam neutropenia pada penelitian lain menunjukkan bahwa tidak ada kecenderungan tertentu dalam jenis infeksi sebagai penyebab demam neutropenia.^{10,11,16}

Dengan banyaknya MDI (29/46) dan sedikitnya CDI menegaskan bahwa pasien demam neutropenia seringkali tidak memberikan gejala klinis atau asimtomatik. Dengan demikian, pada demam neutropenia, pengambilan sampel darah dan urin atau spesimen lainnya untuk biakan mikroorganisme merupakan langkah penting dalam mencari penyebab infeksi.

Dengan banyaknya golongan *Staphylococcus sp.* pada hasil kultur darah dan *Klebsiella pneumoniae* pada hasil kultur urin selama penelitian, secara teoretis diperlukan antibiotik yang poten untuk mengatasi baik golongan *Staphylococcus sp.* dan *Enterobacteriaceae*. Namun, penelitian ini tidak mendapatkan perbedaan antara kedua kelompok. Hal tersebut mungkin terjadi karena telah terjadi resistensi (mikroorganisme tersebut memproduksi *extended spectrum β -lactamase* (ESBL) atau *multiresistant* (MRSA).

Kemungkinan lainnya adalah adanya kontaminan dalam kultur urin, (enam dari 21 sampel kultur urin yang positif memiliki pertumbuhan dua mikroorganisme), adanya infeksi *Candida sp.*, adanya bakteriuria *P. aeruginosa* pada AML, suatu keganasan dengan prognosis yang buruk, dan timbulnya resistensi pada *Pseudomonas* karena pasien ini telah dirawat inap dalam jangka waktu yang lama. Selanjutnya, kemungkinan resistensi atau adanya infeksi baru dengan bakteriuria *E. faecalis* yang mengalami kejadian timbulnya demam kembali. Tidak ada pasien dengan hasil kultur *Staphylococcus sp.* yang gagal diterapi dengan ceftazidime dan amikacin. Sebelum dipikirkan adanya resistensi harus diyakinkan bahwa spektrum antibiotik telah mencakup mikroorganisme yang tumbuh, tidak terdapat infeksi baru, dan penyakit dasarnya tidak memperberat perjalanan penyakit.

Jumlah pasien yang berhasil diterapi dengan ceftazidime + amikacin lebih besar. Hal tersebut kemungkinan disebabkan efek sinergistik (khususnya terhadap *P. aeruginosa*) dan aditif yang menyebabkan bertambah besarnya cakupan mikroorganisme yang dapat diatasi.⁶ Oleh karena itu, pemberian ceftazidime + amikacin sebagai antibiotik empiris pada pasien keganasan dengan demam neutropenia dapat dipertimbangkan karena pemberian ceftazidime + amikacin memiliki angka keberhasilan lebih baik dibanding ceftazidime. Selain itu juga, dikarenakan mortalitas yang lebih sedikit dan peningkatan ANC pada H₃ lebih pesat pada kelompok ceftazidime + amikacin dan temuan *Staphylococcus sp.* yang cukup

banyak pada kultur darah dan urin. Sebaliknya, ceftazidime telah diketahui kurang efektif terhadap *Staphylococcus sp.* dan tidak ada pasien dengan hasil kultur yang menunjukkan pertumbuhan *Staphylococcus sp.* yang gagal diterapi dengan ceftazidime dan amikacin.

Kesimpulan

Pemberian ceftazidime + amikacin memiliki angka keberhasilan yang lebih baik dibandingkan ceftazidim dalam menurunkan demam hingga hari ketiga, meskipun secara statistik tidak berbeda bermakna. Penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas antibiotik lain pada pasien demam neutropenia diperlukan guna mencari antibiotik empiris yang lebih efektif.

Daftar pustaka

1. Dalal S, Zhukovsky DS. Pathophysiology and management of fever. J Support Oncol 2006 4:9-16.
2. Lee DG, Kim SH, Kim SY, Kim CJ, Park WB, Song YG, dkk. Evidence-based guidelines for empirical therapy of neutropenic fever in korea. Korean J Intern Med 2011; 26:220-52.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis 2011; 52:56-93.
4. Tim Hematologi dan Onkologi IDAI. Tatalaksana demam neutropenia pada keganasan. Dalam: Pudjiadi AH, Hegar B, Handryastuti S, penyunting. Pedoman Pelayanan Medis Ikatan Dokter Anak Indonesia. Edisi kedua. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2011.h.285-7.
5. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. The sanford guide to antimicrobial therapy 2010. Edisi 40. Sperryville: Antimicrobial Therapy, Inc.; 2010.
6. Pakai R, Iacob D. Empiric antibacterial therapy during granulocytopenia in febrile child, induced by acute lymphoblastic leukemia (ALL). Jurnalul Pediatrului 2010;13:10-6.
7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer; Clin Infect Dis 2002;34:730-51.

8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.
9. Ervina L. Spektrum kuman dan kesesuaian antibiotika pada demam neutropenia penderita keganasan hematologi di bagian anak RSMH Palembang [Tesis]. Palembang: Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 2013.
10. Gunes D, Mutafoğlu K, Cetinkaya H, Arslan H, Cakir D, Olgun N. Febrile neutropenic episodes in children with lymphoma and malignant solid tumors. *J Pediatr Inf* 2010;4:1-8.
11. Agaoglu L, Devecioglu O, Anak S. Cost-effectiveness of cefepime plus netilmicin or ceftazidime plus amikacin or meropenem monotherapy in febrile neutropenic children with malignancy in turkey. *J Chemother* 2001;13:281-7.
12. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001;32:36-43.
13. Tomlinson RJ, Ronghe M, Goodbourne C. Once daily ceftriaxone and gentamicin for the treatment of febrile neutropenia. *Arch Dis Child* 1999;80:125-31.
14. Sung L, Lange BJ, Gerbing RB, Alonzo TA, Feusner J. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood* 2007;110:3532-9.
15. Duzova A, Kutluk T, Kanra G, dkk. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with piperacillin plus amikacin as empiric therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors. *Turk J Pediatr* 2001;43:105-9.
16. Hung KC, Chiu HH, Tseng YC. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empirical therapy for neutropenic fever in children with malignancy. *J Microbiol Immunol Infect* 2003;36:254-9.
17. Jacobs RF, Vats TS, Pappa KA, Chaudhary S, Kletzel M, Becton DL. Ceftazidime versus ceftazidime plus tobramycin in febrile neutropenic children. *Infection* 1993;21:223-8.
18. Kebudi R, Gorgun O, Ayan I, Gurler N, Akici F, Toreci K. Randomized comparison of cefepime versus ceftazidime monotherapy for fever and neutropenia in children with solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:434-41.
19. Corapcioglu E, Sarper N. Cefepime versus ceftazidime + amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia in children with cancer: a prospective randomized trial of the treatment efficacy and cost. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22:59-70.