

## Kanserli Hastalarda Enfeksiyon ve Tedavisi

*Dilek DİNÇOL\**

*Fikri İÇLİ\*\**

*Handan KARAOĞUZ\*\*\**

Kanserli hastalarda mortaliteyi arttıran sebeplerin başında enfeksiyonlar gelir. Bu hastalarda enfeksiyonların artması ve ağır bir seyir göstermesi, hem malign hastalığın özellikleri hem de maligniteye yönelik tedavi nedeniyle, organizmanın koruyucu sistemlerinin bozulmasından ileri gelmektedir. Enfeksiyon riski hematolojik maligniteli hastalarda en fazladır, kanserli hastalarda gelişen ateş yaklaşık % 50-70 olguda enfeksiyöz bir nedene bağlıdır (12). Özellikle nötropenik (PNL sayısı mm<sup>3</sup>'de 500 un altında) olgularda ateş etyolojisinde ilk planda bir enfeksiyon düşünülmelidir.

Nötropenik hastalarda enfeksiyonların klasik semptom ve bulguları çoğunlukla görülmez. Bu nedenle ateşin ortaya çıktığı anda hasta planlı olarak değerlendirilmeli ve ardından ampirik antibiyotik tedavisine geçilmelidir.

Ateşli bir kanser hastasının değerlendirilmesi anamnez ve fizik muayene tekrarı ile başlamalıdır. Cilt muayenesi, basit bir fronkülün bile sepsise yol açabilmesi nedeniyle, oldukça önemlidir. Şüpheli cilt lezyonlarından biyopsi ve aspirasyon yapılarak incelenmelidir. Kırksekiz saatten daha uzun süre kalan katater ve sondalar değiştirilmeli ve kültür alınmalıdır. Nötropenik hastalarda akciğer enfeksiyonları sık olduğundan akciğer filmi mutlaka çekirilmelidir. Enfeksiyonlara yol açan mikroorganizmaların % 86'sı endojen floradan kaynaklandığı için burun, boğaz balgam, idrar ve gaita kültürleri ile birlikte farklı damarlardan en az iki kan kültürü de alınmalıdır (12). Bu değerlendirmelerle % 50-70 olguda bir enfeksiyon odağı saptanabilir.

Nötropenik kanserli hastalarda gelişen enfeksiyonların çoğundan bakteriler sorumludur. En sık rastlanılan enfeksiyon etkenleri E. coli, K. pneumoniae ve Ps. aeruginosa gibi Gram (—) ve S. aureus gibi Gram (+) bakterilerdir. Son zamanlarda birçok mer-

kezde psödomonas enfeksiyonlarında azalma saptanırken, Gram (+) mikroorganizmalarla (özellikle S. aureus) gelişen enfeksiyonlarda artış izlenmektedir (13). A.Ü. Tıp Fakültesi hastanelerinde yapılan bir çalışmada hematolojik maligniteli hastaların boğaz florasından % 31,68 oranında Gram (-), % 26,73 oranında da Gram (+) bakteri üretilmiştir (2). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanelerinde yapılan diğer bir çalışmada da lenfomalı hastalarda enfeksiyon etkeni olarak en sık Gram (—) basiller (% 88,13) izole edilmiştir (8). Gram (-) basiller içinde de E. coli başta gelmektedir (% 52,5). Aynı çalışmada Psödomonas ve S. aureus % 5,1 ve % 5,1 oranında izole edilmiştir. Bu mikroorganizmaların duyarlı oldukları antibiyotikler ise gentamisin, sefalotin ve trimetoprim-sulfametoksazol olarak bildirilmiştir. Fungal enfeksiyonlar da son yıllarda giderek artmaktadır. Yedi günden daha uzun süre devam eden nötropeni durumları ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanılması fungal enfeksiyonların gelişmesini kolaylaştırmaktadır.

Ateşli ve nötropenik hastalarda ilk değerlendirme yapıldıktan hemen sonra geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisine başlanarak, enfeksiyona bağlı mortalite % 50'nin üzerindeki değerlerden % 20'nin altına indirilebilmiştir (12). Ampirik antibiyotik seçiminde şu noktalar gözönünde tutulmalıdır:

1. Aynı hastane ortamında en sık izole edilen majör patojen mikroorganizmaya etkili bir ilaç kombinasyonu olmalıdır.
2. Sinerjistik veya aditif etkili ilaçlardan oluşan bir kombinasyon uygulanmalıdır.
3. Antibiyotik kombinasyonunda en az bir bakterisid etkili ilaç bulunmalıdır.
4. Mümkünse kullanılan antibiyotığın serum

\* A. Ü. İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

\*\* A.Ü. İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

\*\*\* A.Ü. İbn-i Sina Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Tablo — I

Ateş ve Nötropeni Olan Kanser Hastalarında Sıklıkla Kullanılan Antibiyotikler ve Özellikleri

ANTİBİYOTİK	GÜNLÜK DOZ (IV)	ÖZELLİK VE YAN ETKİLERİ
<b>A mitioglukoz kiler</b>		
Gentamisin	3-6 mg/kg (6-8 saatte bir)	Tüm aminoglikozidler penisilin veya sefalosporinler ile birlikte verildiklerinde psodomonas, enterokok staf, ve strep.lere karşı sinerjistik etki gösterirler Hepsinin nefrotoksik ve otu ok sik etkileri vardır.
Tobramisin	3-6 mg/kg (6-8 saatte bir)	
Amikasin	1â mg/kg (8-12 saatte bir)	
<b>Sefaiosporinler</b>		
Sefalotin	1 70 mg/kg (4 saatte bir) max 12 gr/g	Gram (+) mikroorganizmalara karşı aktivitesi en fazla oları sefalosporindir.
Sefazolin	50 mg/kg (6 saatte bir) max 6 gr/g	
<b>3. Kuşak Sefaiosporinler</b>		
Sefotaxime	4 8 gr/g (8-12 saatte bir) max 12 gr/g	3. kuşak sefaiosporinler in vitro antipsödomonas etkiye sahiptirler. Ancak ırk başlarına kullanılırlarsa kısa sürede direnç gelişir.
Sefoperazon	2-4 gr/g (1 2 saatte bir)	
<b>Penisilin Grubu Antibiyotikler</b>		
<b>Antipsödomonas Etkili Olanlar</b>		
Karbenisilin	500 mg/kg (4 saatte bir) max. 36 gr/g	Gentamisin ile birlikte psödomonaslara karşı sinerjistik etkilidir. Sodyum yüklenmesi ve hipokalemi yapar.
<b>Penisilinaza Dirençli Olanlar</b>		
Metisilin	1-300 mg/kg (4 saatte bir) max. 12 gr/g	Ender olarak nefrit yapabilir.
<b>Ampisiltin ve Türevleri</b>		
Ampisilin	2-4000 mg/kg (4 saatte hır)	Diyare yapabilir. Entrkoklara karşı .aminoglikozidlerle birlikte sinerjistik etki gösterir.
Mezlosillin	6-15 gr/g (8-12 saatte bir)	Klebsiella türlerine karşı karbemsifinden daha etkilidir.
Piperasilin	100-350 mg/kg/g (4-6 saatte bir)	
<b>Diğerleri</b>		
Trimethoprim-Sulfometoksazol	10-20 mg/kg (trimetoprim) (8-12 saatte bir) (Max. 960 mg/g)	Pnömosistitis carinii enfeksiyonlarının profilaksisinde de etkilidir.

düzeyleyi sık aralıklarla işlenerek uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

Bugün pek çok merkezde ikili veya üçlü ilaç kombinasyonları tercih edilmektedir. Bu kombinasyonlar genellikle bir sefalosporin (sefazolin, sefalotin vb.) ve/veya bir semisentetik penisilin (karbenisilin, tikarsilin vb.) ile bir aminoglikozid grubu antibiyotikten (gentamisin, tobramisin, amikasin vb.) oluşmaktadır. Yeni penisilin türevleri ile üçüncü kuşak sefaiosporinler (moxalaktam, seftazidim, sefotaksim sefoperazon vb.) ve trimetoprim-sulfametoksazol + tikarsilin gibi yeni kombinasyonlar da seçenekleri arttırmaktadır. Bu yeni antibiyotiklerden ampisilin türevi olanlar (azlosilin, mezlosilin, piperasilin vb.) geniş spektrumlu ve aktif antibiyotiklerdir. Klebsiella türlerine karşı karbenisilin ve tikarsiline göre daha fazla

etkindirler. Hepsi de beta laktamaza duyarlıdır. Tek başlarına kullanılmalarından ziyade aminoglikozid veya sefalosporin grubu ile kombinasyonları önerilir (12, 22) (Tablo - I). Aminoglikozid grubu antibiyotiklerin penisilin türevleri veya sefalosporinlerle yapılan kombinasyonları terapötik açıdan birbirinden belirgin bir farklılık göstermemektedir. Ancak Zinner ve arkadaşları Azlosilin + Amikasin kombinasyonu ile elde edilen sonucun diğer kombinasyonlara göre biraz daha iyi olduğu ileri sürmüşlerdir (3, 22). Üçlü kombinasyonların ikili kombinasyonlara üstünlüğü yoktur (6). Sefalosporin + Gentamisin kombinasyonlarında nefrotoksik etki artmaktadır (5).

### KANSERLİ HASTALARDA SEPSİS

Nötropenik kanserli hastalarda gelişen ateşli dönemlerin yaklaşık 1/5'i sepsise bağlıdır. Sepsis-

lerde mortalité % 20-40 arasında değişir. Sepsisli hastalarda başlangıçta uygulanan ampirik tedavinin ardından izole edilen mikroorganizmaya yönelik antibiyotik tedavisine geçilir. Gram (-) sepsislerde genellikle aminoglikozid grubu ile semisentetik penisilin kombinasyonlarına iyi yanıt alınır. Son yıllarda immünolojik bir yaklaşımla bir E. coli mutanti olan J5 susuna karşı oluşan antikörler tedavide kullanılmış ve etkili olduğu görülmüştür. Ancak ağır nötropeni durumlarında profilaktik değeri kanıtlanamamıştır (20). Gram (+) sepsislerin tedavisinde bir sefalosporin ve penisilinaze dirençli bir penisilin kombinasyonu ile iyi sonuç alınır. Eğer hastada granülositopeni düzeyli ve sepsise bağlı organ tutulumu görülmezse 2-3 haftalık bir antibiyotik tedavisi yeterlidir. Organ komplikasyonu (derin doku selülit, osteomyelit gibi) ile birlikte olan sepsislerde tedavinin 4-6 hafta sürdürülmesi gereklidir. Gram (+) sepsisli hastaların bir kısmında antibiyotik tedavisine ek olarak granülosit transfüzyonu yapmak da yararlı olabilir. Ancak mevcut granülosit toplama teknikleri ile uygun miktarda (yetişkin için günde ortalama  $10^{10}$  hücre) ve fonksiyonel granülosit elde etmek güçtür. Bu durum, uygulamanın etkinliğini azaltmaktadır (3, 6, 14, 19).

### KANSERLİ HASTALARDA AKCİĞER ENFEKSİYONLARI

Kanserli hastalarda görülen ciddi enfeksiyonların en sık yerleştiği organ akciğerlerdir. Non-nötropenik olgularda görülen lokalize akciğer infiltrasyonlarının nedeni normal popülasyondan çok farklı değildir. S. pneumoniae, H. influenza, Mycobacteria gibi bakterilere, RSV, Parainfluenza, Adenovirus gibi virüslere ve Mycoplasmalara bağlı olabilir. Nekrotizan pnömoni ve akciğer abselerinin çoğu anaerob bakterilere bağlı olup penisilin ya da kloramfenikol ile tedavisi gerekir.

Mikobakteriyel akciğer enfeksiyonları sıklıkla immüno-supressif tedaviyi takiben ortaya çıkmakta olup, hem M. tuberculosis hem de atipik mikobakteriler ile gelişebilir. Kanserli hastalarda tüberkülozun mortalitesi % 17-50 arasında değişmektedir. Radyolojik görüntü altta yatan maligniteye bağlı infiltrasyonlar ve Busulfan, Bleomisin, Siklofosfamid gibi kanser ilaçlarına sekonder gelişen infiltrasyonlar ile karışabileceği için tanı güç olabilir. Tedavide en az ikili bir antitüberkülo şemanın 18-24 ay süreyle uygulanması gerekir. Profilaksi için kanser tedavisinden önce hastalara PPD yapılmalı, eğer pozitif ise INH ile yaklaşık bir yıl profilaksi uygulanmalıdır.

Nötropenik hastalarda görülen lokalize akciğer infiltrasyonlarında Klebsiella, Psödomonas gibi Gram (-) bakterileri de düşünmeli ve geniş spektrumlu bir antibiyotik başlanmalıdır. İlaça yanıtın 48-72 saat içinde alınmadığı durumlarda transtrakeal aspirasyon, bronkoskopi, perkutan iğne biyopsisi hatta torakotomi ile akciğer biyopsisi yapılabilir. Geniş spek-

trumlu antibiyotik tedavisi altında gelişen yeni ya da progressif akciğer infiltrasyonlarında fungal enfeksiyonlar düşünülmelidir. Kesin tanı için histopatolojik inceleme gerekir. Kanserli hastalarda en sık görülen mantar enfeksiyonu olan candidiasis, oral mukoza ve özofagus ile birlikte akciğerleri de sıklıkla tutar. Aspergillus enfeksiyonu, hızla ilerleyen nekrotizan bronkopnömoni ile karakterizedir. Damar invazyonu sık görülen bir özelliği olduğu için pulmoner arter ve venlerde trombusla birlikte giden hemorajik enfeksiyonlar da gelişebilir.

Kanserli hastalarda üçüncü sıklıkla görülen mantar enfeksiyonu, vasküler invazyon ve nekrotizan pnömoni tablosu ile seyreden fikomiset (özellikle mucor ve rizopus) enfeksiyonlarıdır. Ayrıca miliyer pulmoner infiltrasyon gösteren Histoplazmosis, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans ve Candida glabrata da ağır pnömoni ve dissémine enfeksiyonlara neden olurlar.

Fungal enfeksiyonlarda kullanılan en etkin ilaç Amfoterisin B olup, toksik etkileri de fazladır. Bulantı-kusma, daha seyrek olarak bronkospazm, hipotansiyon, hipokalemi, eritropoiezde baskılanma görülebilir. Nefrotoksik etkiye sahiptir. Günlük doz 0.5 mg/kg dır ve 8-12 saat içinde verilir. 5-Fluorocytosine (5 FC) oral verilebilen bir antifungal ilaçtır. Tek başına kullanılmaz, Amfoterisin-B ile birlikte verilirse hem ilacın etkinliğini artırır hem de yan etkilerini azaltır. 5 FC'in yan etkileri bulantı, kusma ve kemik iliği depresyonudur.

Pneumocystis carinii pnömonisi, kanserli hastalarda en sık görülen diffüz interstisiyel akciğer infiltrasyonudur. Sık görülen belirtileri: ateş, öksürük ve interkostal retraksiyonlarla birlikte olan takipnedir. Fizik muayenede rai genellikle duyulmaz. Akciğer grafisinde bilateral alveoler infiltrasyona bağlı puslu bir görüntü olup hilustan periferde doğru yayılır. Klinik seyir sinsi ya da fulminandır. Tedavi edilmezse % 100 fatal seyreder. Tanı için histolojik ve sitolojik tetkik gerekir. Son zamanlarda günde 20 mg/kg dozda Trimetoprin-Sulfametoksazol (TMP-SMZ) ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir. TMP-SMZ'a yanıt alınamazsa tedavi Pentamidine İsothionate (4 mg/kg/g) ile değiştirilir.

Sitomegalovirus enfeksiyonları da % 65 fatal seyreden ağır interstisiyel pnömonilere yol açabilir.

### KANSERLİ HASTALARDA KARDİOVASKÜLER ENFEKSİYONLAR

Endokardit pek görülmez. Kandidiazise bağlı myokardial mikroapseler, virus ya da protozoalarla gelişen myocarditler daha sıktır.

### GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Oral mukozitis ve özofajitis en sık C. albicans ile gelişir. Yüzeysel bir enfeksiyon olmakla birlikte kan-

şerli hastalarda sistemik invazyon riski taşır. Tedavide oral Nistatin pek etkili değildir. Kısa süreli Amfoteresin-B tedavisi gerekir. Yeni bir ilaç olan Ketokanazole de mukokütanöz kandidiazis tedavisinde etkilidir. Oral mukozit ve özofajitis bakterisi ve viruslarla (H. Simplex) da gelişebilir.

Hepatit, kanserli hastalarda primer (Hepatitis A, B, non-A non-B) ya da sekonder (Sitomegalovims, Ebstein-Barr virus, H. simplex, Toxoplasma enfeksiyonları) olarak gelişebilir.

Tifilitis, çekumun nekrotizan selülitisi olup genellikle sağ alt kadranda ağrısı ile gelişen akut karın tablosu oluşturur. En sık rastlanan etken Psödomonas gibi Gram (—) basillerdir. Uygun antibiyotik tedavisi ile birlikte nekrotik dokunun da eksizyonu gerekir.

Anorektal mukozadaki yırtık ve ülserler, genellikle Gram (—) ajanların neden olduğu perirektal selülitte yol açabilir. Geniş spektrumlu antibiyotikler uygulanır. Abse gelişirse drene edilir.

### KANSERLİ HASTALARDA ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Tümöre bağlı tıkanma, mesane atonisi ve sık sonda uygulanması sonucu oluşur. Bakteriye! ve fungal ajanlarla da oluşmaktadır.

### KANSERLİ HASTALARDA CİLT ENFEKSİYONLARI

Bu hastalarda çok sayıda enjeksiyon, biyopsiler, cerrahi girişimler, radyoterapi ve kemoterapiye bağlı olarak cildin sağlığı ve bütünlüğü bozulur. Lokal cilt enfeksiyonları, immün sistemi baskılanmış hastalarda kolayca sistemik enfeksiyon haline dönüşebilir. Bu nedenle cilde yapılacak girişimlerde asepsi-antisepsi kurallarına dikkat etmelidir.

Cilt enfeksiyonlarının önemli bir kısmı H. simplex virüsü ile gelişen viral enfeksiyonlardır. Yaygın ve ağırlı orofaringeal ülserasyonlar, trakea yoluyla ak-

ciğerlerde fokal nekrotizan pnömoni oluşturabileceği gibi kan yoluyla diğer organlara da yayılabilir. Tedavide en önemli ilaç Acyclovir dir (750 mg/g x 7 gün, IV).

Varicella Zoster Virüsü (VZV) pediatrik kanser hastalarında primer varicella (su çiçeği) enfeksiyonuna yol açar ve mortalite % 7 civarındadır. Erişkinlerde ki VZV enfeksiyonunda mortalite az olmakla birlikte olguların % 50-67'sinde orijinal dermatom dışına yayılıp organ tutulmalarına yol açabilir. Vidarabine lezyonların iyileşmesini hızlandırıp visserai komplikasyonları azaltabilir (15, 17). Tedavide bir hafta süre ile 1500 mg/m<sup>2</sup> Ig dozda IV Acyclovir in de etkili olduğu ve hatta Vidarabine e tercih edilebileceği gösterilmiştir (1,15). Erken dönemde uygulanan interferon ile elde edilen sonuçlar da olumludur (11). Profilakside Zoster İmmünglobulin (ZİG) önemlidir (12).

### KANSERLİ HASTALARDA SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARI

Bu hastalarda menenjit pek sık görülmemekle birlikte baş ağrısı, desorientasyon, meningismus gibi durumlar geliştiğinde hemen lomber ponksiyon yapmak gerekir. Lösemi ve lenfomalılarda Listeria monocytogenes ve OpytocoGcus neofomans ile gelişen menenjitler daha siktir. Splenektomi menenjit riskini artırır. Listeria menenjitinde IV ampisillin veya karbenisilin tedavisi uygulanır, Kriptokok enfeksiyonlarında sinsi bir seyir izlenir. BOS da hafif bir mononükleer pleositoz ve şeker düşüklüğü vardır. Olguların % 94'ünde serum ve BOS'da kriptomokkal antikorlar gösterilebilir. Tedavide Amfoteresin-B (0,3 mg/kg/g, IV) ve 5-FC (150 mg/kg/g, 6 saatte bir, PO) kullanılır. HSV, VZV ve kızamık virüsü viral ensefalit etkeni olabilirler. HSV ensefalitlerinde Acyclovir ile sağlanan başarı Vidarabin ile elde edilenden daha üstündür (18). Toxoplasma gondii de ensefalite yol açabilir. Enfeksiyon SSS'de lokalize olmayıp jeneralizedir. Tedavide primetamin ve üçlü sulfonamid en az bir ay süreyle kullanılır.

1. Balfaur HH, B Bean, OL Laskin, et al.: Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocomprised patients. N. Engl. J. Med. 308: 1448-1453, 1983.
2. Bitirgen M, M Onul: Lösemili ve lenfomalı hastaların aerop bakteriyel ve fungal boğaz florası. Tez Çalışması. Ankara, 1985.
3. Clinics in Haematology-Infection in Haematology. Oct. 1984.
4. Coker DD, DMW Morris, et al.: Infection among 210 patients with surgically staged Hodgkin's Disease. A. M. J. Med. 75:97-108, 1984.
5. EORTC International antimicrobial therapy project group. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. J. Inf. Dis. 137: 14-29, 1978.
6. EORTC, International antimicrobial therapy project group. Protocol for a cooperative trial of empirical antibiotic treatment and early grnlocyte transfusions in febrile neutropenic patients. European Journal of Cancer. 13:617-621, 1977.
7. Hann IM, HG Prentice, HA Blackloak, et al.: Acyclovir prophylaxis against herpes virus infections in severely immunocompromised patients: Randomized double-blind trial. Br. Med. J. 287-388, 1983.
8. Haşçelik G, A Günalp: Lenfomalı hastalarda görülen bakteriyel enfeksiyonlar. TKİ Tıp Bilimleri Araşt. Dergisi, 1: 1-5, 1983.
9. Kramer BS, DJ Larr, HR Kennith, PA Pizzo, et al.: Prophylaxis of fever and infection in adult cancer patients. Cancer 53: 329-335, 1984.

10. Lagast H, F Meunier-Carpantier and J Klustersky: Treatment of gram-negative bacillary septicemia with cefoperazone. *European J. of Microbiology* 2: 554-558, 1983.
11. Merigan TC, KM Rond, RB Pollard, et al.: Human leukocyte interferon for the treatment of herpes zoster in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.* 298: 981-987, 1978.
12. Pizzo PA, RC Young: Management of infections of the cancer patients De vita VT Jr, S Hellman, SA Rosenberg (eds): *Cancer, Principles and practice of Oncology*. JB Lippincott Company, Philadelphia-Toronto, p. 1677-1697, 1982.
13. Pizzo PA, SL Ladisch, Gill, et al.: Increasing incidence of gram positive sepsis in cancer patients. *Med. Ped. Oncol.* 5: 241-244, 1978.
14. Pizzo PA: Granulocytopenia and cancer therapy. *Cancer* 54: 2649-2661, 1984.
15. Sheep DH, PS Dankliker, JD Meyers: Treatment of varicella-zoster virus infection in severely immunocompromised patients. *N. Engl. J. Med.* 314: 208-212, 1986.
16. Whitley RJ, S Spruance, FG Hayden, et al.: Vidarabine therapy for mucocutaneous herpes simplex virus infections in the immunocompromised host. *Journal Infectious Diseases.* 149: 1-8, 1984.
17. Whitley RJ, SJ Soong, R Delin, et al: Early vidarabine therapy to control the complications of herpes zoster in immunosuppressed patients. *N. Engl. J. Med.* 307:971-975, 1982.
18. Whitley RJ, AAC Alford, et al.: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *N. Engl. J. Med.* 314: 144-149, 1986.
19. Young LS: Infections in cancer patients. *Cancer Treatment.* Haskell CM. 851-863, 1985.
20. Ziegler EJ, JA Mc Cutchan, J Fierer, et al.. Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant. *E. coli.* *N. Engl. J. Med.* 307: 1225-2301, 1982.
21. Zinner SH and J Klustersky Strategies and prospects for beta-lactam antibiotic combinations in therapy. In *Beta-lactam Antibiotics: Mode of Action, New Development and Future Prospects* (Ed) Milton Solton. pp: 535-543. New York Academic Pres.
22. Zinner SH, J Klustersky, H Goya, et al.: In vitro and in vivo studies of three antibiotics combinations against gram negative bacteria and staphylococcus aureus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 20: 464-469, 1981.