

KEMİKİLİĞİ TRANSPLANTASYONUNDA ANTİFUNGAL PROFLAKSİ

ANTİFUNGAL PROPHYLAXIS IN BONE MARROW TRANSPLANTATION

Adile ÇEVIKBAŞ* - Candan JOHANSSON**

SUMMARY

Deep fungal infections in recipients of bone marrow transplantation remains as a significant cause of morbidity and mortality. Prolonged neutropenia is a major factor of invasive fungal disease. *Candida* and *aspergillus* species remain the two most common pathogens. Prophylaxis against these organisms with the oral polyene nistatin and amphotericin B has been disappointing. Systemic amphotericin B is too toxic for prophylactic use. It remains the mainstay of therapy for deep fungal infections. Ketokonazole is contraindicated in patients receiving cyclosporine prophylaxis against Graft Versus - Host Disease. This paper reviews results of antifungal prophylaxis and discusses new measures and agents likely to be of value in the prevention of fungal infection in bone marrow transplantation.

Key words : Antifungal prophylaxis, marrow transplantation

ÖZET

Kemik iliği transplant alıcılarında derin fungal infeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmayı sürdürmektedir. Uzun süreli nötropeni invaziv mantar hastalığının önemli bir etkenidir.

Candida ve *aspergillus* türleri sık görülen iki önemli patojen olma özelliğini sürdürmektedir. Bu organizmalara karşı profilakside oral poliyen nistatin ve amfoterisin B hayal kırıcı sonuç vermiştir. Sistemik amfoterisin B kullanımı profilaksi için çok fazla toksiktir. Amfoterisin B derin fungal infeksiyon tedavisinde ana tedavi dayanağıdır. Ketokonazol graft reddini Versus Host hastalığı engellemek üzere siklosporin A alan hastalarda kontrendikedir. Bu yazı antifungal profilaksi sonuçlarını gözden geçirmekte ve kemik iliği transplantasyonunda fungal infeksiyonu önlemede yarar olabilecek yeni yöntemler ve etkenleri tartışmaktadır.

Anahtar kelimeler : Antifungal profilaksi, kemik iliği transplantasyonu.

* Department of Farmasotical Microbiology, Faculty of Pharmacy, Marmara University, Haydarpaşa - İstanbul.

** Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Marmara University, Haydarpaşa, İST.

GİRİŞ

Tüm modern tedavi yöntemleri içinde organ transplantasyonu ve özellikle habis hematolojik hastalık için uygulanan kemik iliği transplantasyonu (KİT) büyük oranda immunosupresyona neden olarak yüksek invaziv mantar infeksiyonu riski taşır.

Kemik iliği transplantasyonunda görülen savunma mekanizması bozukluğuna yol açan birçok etken vardır. Akut lösemi en sık KİT indikasyonu olma özelliğini sürdürmektedir. Bu hastalarda yalnızca invaziv mantar infeksiyonu ölümlerin en çok % 30 kadarına neden olur (6).

Martin ve ark. (30), postmortem incelemede 160 KİT alıcısından 48'inde (% 30) 55 fungal infeksiyon vakası bildirmişlerdir. Milliken ve ark. larının biriminde KİT alıcısı olup ölenlere yapılan 85 otopsinin 22 sinde (% 26) 23 fungal infeksiyon saptamışlardır. Bu 22 hastanın 15'inde mantar infeksiyonu direkt ölüme neden olmuştur. Yine de, ölen tüm KİT alıcılarında postmortem inceleme yapılmamıştır. KİT hastalarında çeşitli ölüm nedeni mevcuttur. Yine aynı transplantasyon biriminde 524 hastanın 31'i (% 6) mantar infeksiyonu sonucu ölmüşlerdir (34). KİT alıcılarında diğer bildirilen invaziv mantar infeksiyon oranları da % 14 - 18 arasında değişmektedir (53 - 42).

Uzamış nötropeni KİT hastalarını invaziv mantar hastalığına hazırlayan önemli bir etkidir. Hastaların % 40'tan fazlasında 20 günden daha uzun süre nötropeni (nötrofil sayısı $< 0.5 \times 10^9/L$) sürerse mantar infeksiyonu gelişmektedir.

KİT alıcıları için diğer immunosuppressive hastalarda olduğu gibi, Candida ve Aspergillus türleri en sık görülen fırsatçı mantar patogeni olma özelliğini sürdürmekte ise de çoğu mantar türünün infeksiyona neden olduğu bildirilmiştir (19, 21, 20).

İnsan gastrointestinal sistemi candida türleri için rezervuardır. Aspergillus fumigatus ile infeksiyon patlamaları immun sistemi tehlike anında olan hastalarda büyük tehlike oluşturmaktadır (43, 27, 2).

Bu etkenler ağır biçimde immun sistemi baskılanan hastalarda koruyucu bir yaklaşımı gerekli kılmıştır. KİT ve akut lösemi tedavisinde, profilaktik yöntemler ile elde edilen sonuçlar sınırlıdır. KİT'nin antifungal profilaksisinde yeni gelişmeleri kısaca özetlemeye çalışalım :

Önleyici Yöntemler

Hastaların genel sağlık korunmasıdır, Hastaneler ve hastane personeli temizlik ve ilgili yeterli ve gerekli eğitimi olmalıdır. Hijyenik koşulların sağlanması ile potansiyel patojenlerin hastaya geçişi engellenecektir. İnvaziv tekniklerin uygulanmasında kesin asepsi şarttır (23). Tozdan arınmış çevrenin düzenli temizliği ve bunun sürekli olarak sağlanması hastayı bulaşıcı hastalıklardan koruyacaktır.

Özgün Kandida Proflaksisi

Nonabsorbe polyenler ile antifungal tedavi sonuçları hayal kırıcı olmuştur. Nistatin, düşük düzeylerde günümüzde kabul edilen doz ile (2- 3 milyon 1 U/gün) orofaringal ya da dissemine kandidiyazın önlenmesinde plasebodan biraz daha iyi görünmektedir (9,10). Sindirim sisteminin mantardan temizlenmesinde en etkili minimal dozun 4,5 milyon 1U/gün olduğu bildirilmekle birlikte 30 milyon 1U/gün kadar yüksek dozlar bile etkisiz kalmıştır (54,51).

Amfoterisin B (200 mg/gün/oral) otopside saptanan kandidiyazı önlemede plasebodan daha üstün gibi gözükmektedir (15). Ancak 460 mg/gün kadar yüksek dozlarda tedavi başarısızlıkları bildirilmiştir (13). 1.500 mg/gün 'den yüksek dozların hasta dışkısının mantardan arındırılması için gerekli olduğu bildirilmektedir (31,54). Yine bu dozda tedavi başarısızlığı bildirilmiştir (31).

Amfoterisin B pastillerinin düzenli kullanımı günde (4 kez 10 mg) lösemili hastalarda candida türleri ile olan oral kolonizasyonu önemli derecede azaltır gibi gözükmektedir (11).

Nistatin (3 milyon IU/gün) ve amfoterisin B (800 mg/gün) kombinasyonları hayal kırıcı olmuştur. Nistatin (2.2. milyon 1U/gün, ağız yıkama tableti) ile proflaksi uygulanan hastalarda sonuçlarda hayal kırıcı olmuştur (10,18).

İmidazol grubu bileşiklerin uygulanması KİT da sınırlıdır. Günlük 600 mg'lık doz ile ketokonazolün candida türlerini elimine etmek için etkili olabildiği, kullanım sonucu *Torulopsis glabrata*'nın ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (31).

400 mg / günlük ketokonazol dozlarının düşük doz amfoterisin B+nistatin kombinasyonundan daha etkili olduğu görülmektedir (18). Ancak hala önemli tedavi başarısızlıkları görülmektedir (13).

Ketokonazol siklosporin ile tehlikeli etkileşime girdiğinden KİT'da kullanılmasının güç olduğu ve ketokonazolun emilimi için gastrik ortamın asidik olması gerektiği bildirilmektedir (18,36). Mikanozol profilaksisinin çoğu candida türünü yok etmede etkisiz gibi görüldüğü bildirilmektedir (31).

Klotrimazol dil altı tabletlerinin oral kolonizasyonun ve kandidiyazın önlenmesinde, neoplastik hastalığı olan hastalarda ya da böbrek transplantasyonu uygulanacak hastalarda etkili olduğu halde, lösemili hastalarda etkisiz olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir (37).

Flusitosinin kemik iliği supresyonu yapması ve fungal direncin çabuk gelişmesine neden olmasından yararlı bir proflaktik etken olmadığı bildirilmektedir (14).

Özgün Aspergilloz Profilaksisi

Aspergillus'lar her yerde bulunabilen hava kaynaklı mikroorganizmalardır ve hastayı hemen rekolonize edebilir, özellikle üst solunum yollarını tutarlar. Oral pastiller önemli oranda emilmez ve bu nedenle solunum sistemini korumaz. Ketokonazol'un bu organizmaya karşı sınırlı etkisi vardır ve sistemik amfotersin B'ye karşı direnç oluşmasına neden olabilir.

Hastanın çevresinden bu patogeni elimine etmede en etkili yöntem yüksek duyarlılık hava filtrelerinin kullanılmasıdır (41,44).

Ateşin Denetlenmesi

Israrlı ateş KİT'un uygulanan hastalarda olduğu kadar çeşitli nedenler ile nötropeni olan hastalarda da oluşur ve sıklıkla nötropeni düzelineye ya da hasta ölüncüye değin sürer. Bu durumda ampirik sistemik tedavi uygundur. Çok çeşitli değişik antibakteriyel etkene yanıt vermeyen ısrarlı ateşi olan hastalarda özellikle nötropeni süresi 10 günü aştığında sistemik antifungal tedavi uygulanmalıdır (32,39).

Amfoterisin B bu tip olgularda tercih edilecek tedavi ajanı alma özelliğini korumaktadır.

Yeni gelişmeler

Fungal infeksiyon profilaksisinde başarılı olma konusunda birçok yeni yaklaşım önerilmektedir. Bu yaklaşımlar kabaca 3 grupta toplanabilir :

- 1- Mevcut antifungallerin yeni kullanım şekli
- 2- Transplantasyon işleminde sitokinlerin uygulanması
- 3- Yeni özgün antifungal ilaçların geliştirilmesi

1- Mevcut antifungallerin yeni kullanım şekli

Amfotersin B'nin uygulanmasında ve kullanımında 2 yeni yaklaşım önerilmektedir. Birincisi liposomal amfoterisin B nin kullanılması ile yüksek dozlar daha az toksik olabilir (28). Erken ampirik sistemik lipozomal amfoterisin B kullanımı klinik çalışmalar için daha güvenilir ve çarpıcı bir yöntem olacaktır.

İkincisi; Aspergillus türlerinin nazal taşınımını ortadan kaldırmak için amfoterisin nazal sprey şeklinde kullanımını dikkat çekmektedir. Klinikyenlerin ön çalışmalarında olumlu sonuçlar almaları yüz güldürücüdür (31).

2- Transplantasyon işleminde sitokinlerin uygulanması

Bu yaklaşımda; α globulin preparasyonlarının kullanımınıdır. KİT hastaları ile ilgili yeni bir çalışmada hastalarda düzenli olarak oral veya intravenöz immunoglobulin tedavisi uygulanmış, fungal ve bakteriyel sepsis sıklığında düşüş saptanmıştır (47). Bu bulgular çalışma kontrolsüz yapıldığı için dikkatlice değerlendirilmelidir. Yine de bu tür yaklaşımlar ileri araştırmaları gerektirmektedir.

Diğer bir yaklaşım da; allogenic KİT hastalarına büyüme faktörlerinin uygulanmasıdır. Bu glikoprotein molekülleri granülosit ve monosit sayısının belirgin artışını stimüle ederler (48). Nötropeni süresi kısalarak fungal ve diğer infeksiyonların sıklığında azalma görülür yeni çalışmalar hemopoietik yanıt ve toksisite değerlendirilmesi üzerinde yoğunlaşmaktadır. İnfeksiyon profilaksisi gibi alanlar araştırmaya açıktır.

Lenfomalı hastalarda projenitor hücrelerinin artırılması için myelotoksik ilaçlar, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM - CSF) granülosit koloni stimüle edici faktör (G - CSF) inter lökin 3 ve stem hücre faktörü (SCF) gibi ajanlar tek başına kullanılmaktadır. Sonuçlarda genel olarak hastaliksız yaşam süresinde uzama ve olog kemikiliğinde (O KİT) total aplazi ile hospitalizasyon periodunda kısalma görülmesi tedavide ümit vericidir (48).

KİT sonrası granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM - CSF) uygulanması sonucu GM - CSF pansitopenik dönemin kısaltılması ve bununla ilişkili komplikasyonların önlenmesinin yararlı olacağı bildirilmektedir (49). Araştırmacılar çalışmalarda GM - CSF uygulanan ve uygulanmayan hastaları karşılaştırdıklarında GM - CSF uygulanan KİT hastalarında nötrofil toparlanma zamanında kısalma saptamışlar, trombosit toparlanma sürelerinde fark görmemişlerdir. Graft Versus Host Hastalığı (GVHH)'nin daha sık görüldüğünü ve ilaca bağlı toksisitenin gözlenmediğini bildirmişlerdir (49).

Ünal ve ark. pediatrik malignitelerde rekombinant granülosit koloni stimüle edici faktör (rG -CSF)'ün antineoplastik kemoterapilerden sonra meydana gelen granülositopeni ve infeksiyonların gelişimini önlemede ve tedavilerinde etkilerini araştırmışlar. 5 µg/ kg/ gün İ. V. veya İ.M 5 günlük tedavi sonucu hastaların nötropenisinin hızla düzeldiğini ve infeksiyonlarının süresinin azaldığını ve infeksiyonlarının süresinin azaldığını ve infeksiyondan kaybedilen hasta olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar çalışmalarında pediatrik hastalarda rG -CSF uygulamasının antineoplastik kemoterapide ikincil nötropenilerin süre ve şiddetini azaltmada ve infeksiyon hastalıklarının önlenmesinde etken olduğunu göstermiştir (50).

Aydoğan ve ark. ları solid tümörlü hastalarda yoğun terapinin yol açtığı nötropenili bir grup hastaya rh -G-CSF uygulamışlar ortalama nötropeni süresini 3,5 gün bulmuşlardır. Hastalarda bu tedaviye bağlı komplikasyon gelişmemiştir. Ağır infeksiyon gözlenmemiştir. rh- G - CSF uygulamasını ile kemoterapiye bağlı nötropeni azalmıştır. Buna bağlı olarak yoğun kemoterapi protokollerinin kısa aralıklarla hastaya uygulanması sağlanmıştır. Bu çalışmada rh - G - CSF kanserli hastanın yaşam süresinin uzatılmasını vurgulamaktadır (3).

Diğer önemli bir profilaksi gelişme alanı; yeni özgün antifungal ilaçların geliştirilmesidir. Yeni azol türevleri, klinik çalışmalarda kullanılmaya başlamıştır.

Itrakonazol aspergillus türlerini kapsayan antifungal aktivitesi çok geniş olan oral bir etkidir (14). Yarılanma ömrü ketakonazole göre daha uzundur. Dolaşımdaki protein bağlama özelliğinden dolayı KİT yapılan hastalarda kullanımını kısıtlamaktadır. KİT da itrakonazol ile ilgili bulgular yoktur.

Flukonazol suda çözünen aquöz bir moleküldür. Bu nedenle gastro-intestinal sistemden hemen emilir. Vücut sıvılarında çabuk dağılır. Yüksek dozları çoğu dokunun, vücut sıvılarının içine tükürük ve omurilik sıvısına göre böbreklerden değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Candida türlerine karşı in vitro aktivitesi mükemmeldir. Oysa aspergillus türlerine karşı aktivitesi sınırlıdır. Flukonazol siklosporin A ile etkileşmediğinden (25) transplantasyon hastaları için güvenilir bir ilaçtır; Oral dozları çok iyi emilir (33). Flukonazol'un son iki yılda immunokompromise hastaların tedavisinde ve doku transplantasyonlarından önce proflaktik olarak kullanımında başarılı sonuçların alınması ümit vericidir.

Son yıllarda KİT da proflakside kullanımının (100 - 400 mg / gün / İ.V.) 52 günlük bir uygulamadan sonra % 71 oranında başarılı olması, böbrek ve kalp TRP'dan sonra oluşan kandidiyazın önlenmesinde ve böbrek TRP yapılan hastalarda C. neoformans'ın oluşturduğu retinit'in tedavisinde çok başarılı sonuçlar alınması dikkat çekicidir (1,22,35,40).

Flukonazol KİT da proflaktik olarak kullanımında klinik vakalarda çok iyi sonuç alınmış olunmasına karşın bazı vakalarda dirençli C. krusei suşlarının görülmesi de unutulmamalıdır (52).

TRP 'dan sonra oluşan kriptokok ve kandida enfeksiyonlarında flukonazol'un amfoterisin B den daha iyi sonuçlar verdiğini klinik çalışmalar doğrulamaktadır (5, 7, 12, 16, 17, 24, 26, 29, 38, 40, 46, 52). Sonuç olarak;

KİT alıcılarında fungal enfeksiyon ile mücadeleyi kazanma, terapistler için halâ savaşım alanıdır. Günümüz antifungal terapisinde polyenler, siklosporin A almayan hastalarda ketokonazolun ve özellikle son yıllarda sağladığı başarıdan dolayı flukonazolün proflakside ve sistemik enfeksiyonların erken dönemlerinde kullanılması önerilmektedir (24, 38, 45, 40, 52). ancak bu arada tedavi başarısızlıklarda da kaçınılmazdır (4,8).

Yeni antifungallerin bulunması ve bilinen antifungallerin geliştirilmesi, hastaya büyüme faktörlerinin uygulanması ve önceden var olan tedavilerin yeni kullanımları problemlerin ortadan kaldırılması için umut verici olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Agarwal, A., Gupta, A., Sakhiya, V., Talwar, P., Joshi, K., Chuqi, K. S. : *Acta ophthalmol* (Copenh) **69** (3), 402 - 405 (1991).

- 2- Aisner, J., Schimoff, SC, Bennett, J.E., Young, V. M., Wiernik, PH. : *Jama* **235**, 411 - 412 (1976).
- 3- Aydoğlan, G., Salcıoğlu, Z., Akıcı, F., Özbek, S. Sayılan, H. : *23. Ulusal Hematoloji Kongresi Özet Kitabı, Bildiri Sayısı* 277 (1993).
- 4- Bava, A. J., Negroni, R. : *Eur. J. Epidemiol* **8** (3), 442 - 426 (1992).
- 5- Berry, A. J., Rinaldi, M. G., Graybil, J. R. : *Antimicrob. Agents. Chemother.* **36** (3) : 690 - 692 (1992).
- 6- Bodey, G. P. : *Am. J. Med.* **81** (Suppl 1A) 11 - 26 (1986).
- 7- Bolignano, G., Chindemi, G., Criseo, G. : *Mycoses* **34** (1,2) 63 - 65 (1991).
- 8- Coker, R.J., Harris, J. R. : *J. Infect.* **23** (1), 101 - 103 (1991).
- 9- De Gregorio, MW., Lee WMF, Ries, C. a. : *Cancer* **50**, 2780 -2784 (1982).
- 10- Dekker, A. W., Rozenberg - Arska, M., Sixma, J. J., Verhoef, J. : *Ann. Intern. Med.* **95** : 555 - 559 (1981).
- 11- Devries - Hospers, H. G., Mulder, N. H., Sleifer, DT., Van saene HKF : *Infection*, **10**, 71- 75 (1982).
- 12- Diaz, M., Negroni, R., Montero, G. F., Castro, L. G., Sampaio, S. A., Borelli, D., Restrep, A., Franco, L., Bran, J. L., Arathoon E. G., et al. : *Clin. Infect. Dis.* **14** (1), 68 - 68 - 76 (1992).
- 13- Donnelly, J. P., Starke, I. D., Galton, D. A., Catovsky, D., Goldman, J. M., Darrel, J. H. : *J. Hosp. Infect* **5**, 83 - 91 (1984).
- 14- Drouhet, E., Dupont, B. : *Rev. Infect Dis* **9** (Suppl 1) 4-14 (1987).
- 15- Ezdinli, E. Z., O'Sullivan, D.D., Wasser, L. P., Kim, U. - Stutzman, L., *Jama*, **242**; 258 - 260 (1979).
- 16- Finke, R. : *Mycoses* **33**, 42- 54 (1990).
- 17- Flannary M. I., Simmons, D. B., Saba, H., Atus, P., Wallach, P. M., Adelman H. M. : *Intern. Med.* **152** (2). 406 - 408 (1992).
- 18- Hann, I. M., Prentice, H. G., Corringham, R., Blacklock, H. A., Keaney, M., Shannon, M. Noone, P., Gascoigne, E., Fox, J., Bomesen, E., Szawastkowski, M., Hoffbrand, A. V. : *Lancet* **1**, 826 - 829 (1982).
- 19- Hart, P. D., Russell, E. Jr, Remington, J. S. : *J. Inf. Dis.* **120**, 169 - 91 (1969).
- 20- Hawkin, C., Armstrong, D. : *Clin. Haematol.* **13**, 599 - 630 (1984).
- 21- Ho, W. G., Winston, D. J. : *Clin. Haematol.* **15**, 873 -904 (1986).
- 22- Izzo E, Piccinino R, Caruso I, Bisogno A, Pesce G, Libertia A, *Sci. Med. Farmacol.* **13** (3-4) 173 -177 (1991).
- 23-Jensen, D. P., Smith, D. L. : *Arch. Intern. Med.*, **136**, 332 - 333 (1976).
- 24-Kawasaki, K., Matsumura, Y., Ogawa, M., Tsuji, A., Matsunaga, T., Goto, S. : *J.Antibiot.* **44** (5) 552 - 561 (1991).
- 25-Kruger, H. U., Schuler, U., Zimmerman, R., Ehninger, G. : *Bone Marrow Transplantation.* **3**, (Suppl 1) 271 (1988).
- 26-Laroche R., Dupont, B., Touze, J. E., Taelman, H., Bogaerts, J., Kadio, A. M., Pele, P., Latif, A., Aubry, P., Durbec, J. P. : *J. Med. Vet. Mycol.* **30** (1) 71 - 78 (1992).
- 27-Lentino, J. R., Rosenkranz, M. A., Michaels, J. A., Kurup, V. D., Rose, H. D., Rytel, M. W. : *Am. J. Epidemiol.* **116**, 430 - 437 (1982).
- 28-Lopez - Berestein, G., Fainstein, V., Hopfer, R., Mehta, K., Sullivan, MP., Keating, M., Rosenblum, M. G., Mehta, R., Luna, M., Hersh, E. M., Reuben, J., Juliano, R. L., Bodey, G. P. : *J. Infect. Dis.* **151**, 704 - 710 (1985).
- 29-Marrow, J. D. : *Am. J. Med. Sci.* **302** (2). 129 - 132 (1991).
- 30-Martin, D. H., Counts, G. W., Thomas, E. D. : (Abstract No : 406) In : Program and abstracts of the 17th inter Science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New York American Society for Microbiology (1977).
- 31-Meunier, F. : *Rev. Infect. Dis.* **9**, 408 - 416 (1987).

- 32-Meyers, J. D., Atkinson, K. : *Clin. Haematol.* **12**, 791 - 811 (1983).
- 33-Milliken, S., Helenglass, G., Powles, R. : *Bone Marrow Transplantation.* **3** (Suppl 1) 324 - 325 (1988).
- 34-Milliken, S. T. and Rowles, R. L. : *Reviews of Infectious Diseases* **12**, (Suppl. 3) 374 - 379 (1990).
- 35-Mistlbergen, A., Graft, B. : *Klin. Monatsbl Augenheilk* **109** (6), 446 - 449 (1991).
- 36-Morganstern, G. R., Powles, R., Robinson, B., Mc. Elwain T. J. : *Lancet* **2**, 1342 (1982).
- 37-Owens, N. J., Nigtingale, CH., Schweizer, R. T., Schauer, P. K. : *Arch. Intern. Med.* **144**, 290 - 293 (1984).
- 38-Patterson, T. F., George, D., Minitzer P., Andriole V. T. : *J. Infect. Dis* **164** (3) 575 - 580 (1991).
- 39-Prentice, H. G., Hann, I. M., In : Hoffbrand A. V. , ed. *Recent advances in hematology.* New York : Churchill Livingstone, 4. 199 - 219 (1985).
- 40-Quabeck K., Muller K. D., Beelen D. W., Dermoumi, H., Kolbel, M., Kraft, J., Schaefer, U. W. : *Mycoses*, **33**, 19 - 26 (1990).
- 41-Rhama, F. S., Streifer, A. J., Kersey, J. H. Jr. Mc Glave, P. B. *Am. J. Med*, **76** (Suppl 5A) 42 - 52 (1984).
- 42-Rogers, T. R., Barnes, R. A. : In : Pounder, R. E., Chiodini P. L. , eds. *advanced medicine* 23. Philadelphia : W. B. Saunders, 246 - 256 (1987).
- 43-Rotstein, C., Cumings, K. M., Tidings, J., Killion, K., Powell, E., Gustafson T. L., Higby D. : *Infect Control* **6**, 347 - 355.
- 44-Schimpff, S., Young, V. : In : Rubin R., Young L., eds : *Clinical approaches to infection in the compromised host.* New York : Plenum, 5- 33 (1981).
- 45-Schweigart, U., Allescher, H. D. : *Mycoses*. **33**, 37 - 41 (1990).
- 46-Tausch I. Pertschy J. Reinke, P., Ziegler - Bohme, H. : *Mycoses* **33**. (Supl. 1) 27 - 31, (1990).
- 47-Tutschka, P. J., Copelan E. A., Kapoor N. : In : *Proceedings of the 22 nd. Congress of the International Society of Hematology.* 37 (1988).
- 48-Uysal, A., Akan, H., Gürman, G., Konuk, N., Beksaç, M., Koç, H., İlhan, O., Sardaş, O. S. : *23. Ulusal Hematoloji Kongresi Özet Kitabı. Bildiri no. 60* (1993).
- 49-Uysal, A., Akan, H., Gürman, G., Konuk, N., Beksaç, M., Koç, H., İlhan, O., Sardaş, O. Ş. : *XXIII. Ulusal Hematoloji Kongresi, Özet Kitabı, Bildiri No : 56* (1993).
- 50-Ünal, E., Çavdar, A. O., Gözdaşoğlu, S., Babacan, E., Yavuz, G., İkinçioğulları, A., Tekin, M., Pamir, A., Reislı, I., Bildirici Y., : *XXIII. Ulusal Hematoloji Kongresi Özet Kitabı, Bildiri No. 278* (1993).
- 51-Wade, J. C., Schimpff S.C. , Hargadon, M. T. Fortner, C. L., Young, V. M., Wiernik, P. H. : *N. Engl. J. Med*, **304**, 1057 - 1062 (1981).
- 52-Wingard, J. R., Mreg, W. G., Rinaldi, M. G., Johnson, T.R., Karp, J. E., Saral, R. : *N. Eng. J. Med.* **325** (18) 1274 - 1277 (1991).
- 53-Winston, D. W., Gale, R. P., Meyer, D. V., Young, L. S. : *Medicine (Baltimore)* **58**, 1 - 31 (1979).
- 54-Vander Waaij, D., Vossen, J. M., Hartgrink, CA., Niewig, HO : In: Van der Waaij D, Verhoef J, eds. : *New criteria for antimicrobial therapy : manitenance of digestive tract colonization resistance.* Amsterdam : *Excerpta Medica*, 135 - 144 (1979).

(Received December 25, 1993)