

NÖTROPENİK HASTALARDA PROFİLAKTİK ANTİBİYOTİK VE ANTİFUNGAL TEDAVİNİN YERİ

Ömrüm UZUN

The impact of antibacterial and antifungal prophylaxis in granulocytopenic patients.

Son 20 yıl içinde malign hastalıkların tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiş, sonuçta hastaların yaşam süresi uzamıştır. Yaşam süresinin uzamasının bedeli ise, konakçı savunmasında önemli defektler taşıyan geniş bir hasta popülasyonunun ortaya çıkması olmuştur. Bu hastalarda yaşamı tehdit eden infeksiyonlar, primer hastalığın tedavisi için uygulanan kemoterapi, radyoterapi veya diğer girişimlerin komplikasyonu olarak karşınıza çıkmaktadır. Ciddi infeksiyona katkıda bulunan risk faktörlerinin daha iyi anlaşılması, infeksiyon etkenlerinin oldukça geniş bir dağılım gösterdiğinin belirlenmesi ve nötropenik hastanın ateşi çıktığı zaman geniş spektrumlu empirik antibiyotik tedavisine hemen başlanmasıyla morbidite ve mortalitenin azaltılması, bu alandaki önemli gelişmelerdir. Bütün bu gelişmelere karşın, infeksiyonlar hâlâ önemli bir sorun olma özelliğini korumaktadır. Doğrudan morbidite ve mortalitesinin yanı sıra infeksiyon, kanserli bir hasta da veya organ transplant alıcısında sitotoksik tedaviden ödün verilmesine ve sonuçta primer hastalığın yetersiz tedavisine de neden olmaktadır. Bütün bu nedenlerle, infeksiyöz komplikasyonların önlenmesine yönelik çalışmalar hız kazanmış, son yirmi yılda bu konuda önemli ilerlemeler sağlanmıştır.

Etkili bir koruyucu strateji geliştirmek için başlıca şu konularda yeterli bilgi sahibi olmak gerekir:

- A. Olası infeksiyon etkenlerinin spektrumu,
- B. Olası infeksiyon kaynakları,
- C. Konakçının durumu,
- D. Profilaktik rejimin etkinliği ve spektrumu.

A. OLASI İNFEKSİYON ETKENLERİNİN SPEKTRUMU

Hemen her mikroorganizma nötropenik konakçıda infeksiyona neden olabilir ve ideal bir profilaktik rejim bu etkenlerin herbirini kapsamalıdır. Öte yandan, nötropenin süresi ve derecesine bağlı olarak, birçok etken ya aynı anda ya da ardarda infeksiyona yol açabilir.

İnfeksiyondan sorumlu organizmaların spektrumu, alta yatan hastalık ve tedavisinin yarattığı immunolojik defisitine bağlıdır. Örneğin, Hodgkin hastalığında mikobakteriler ve mantarlar ilk sıraları alırken, humoral savunma mekanizmasının ileri derecede bozulduğu kronik lenfositik lösemi ve multipl myelomada ise kapsüllü bakterilerle infeksiyonlar sık görülür(2,30). Nötropeni geliştikten sonra alta yatan hastalık ne olursa olsun, infeksiyonların büyük bir kısmından Gram-negatif enterik çomaklar sorumludur. Sitotoksik tedavinin yoğunluğu da infeksiyon sıklığını ve türünü etkiler. Kortikosteroidler ve siklosporin, herpesvirus ve fungal infeksiyon ve *Pneumocystis carinii* pnömonisi riskini artırır.

B. OLASI İNFEKSİYON KAYNAKLARI

İnfeksiyon, konakçının endojen florasına (Ör: *Enterobacteriaceae*), virulan organizmanın çevreden alınmasına (Ör: *Aspergillus*), ya da latent bir organizmanın reaktivasyonuna (Ör: *Cytomegalovirus*, *P. carinii*) bağlı olabilir.

İnfeksiyonların büyük çoğunluğunun hastanın endojen florasından kaynaklandığı bilinmektedir. Ancak endojen florayı oluşturan ve infeksiyona yol açan bu mikroorganizmalar çevreden kazanılır ve hastane koşullarında hastayı kolonize eder(2,17). Etkili bir profilaksi ile hem hastanın endojen florası ortadan kaldırılmalı, hem de yeni organizmaların kolonizasyonu engellenmelidir. Konakçının alta yatan hastalığına ya da tedavisine bağlı olarak mukozadaki reseptörlerde oluşan değişiklikler kolonizasyonu etkiler. Su, besinler gibi çeşitli çevresel kaynaklar da kolonizasyonda rol oynar.

Profilaksiste dikkate alınması gereken bir diğer nokta, solunum sistemi, orofarinks ve peri-

anal alan dahil gastrointestinal kanal ve derinin yoğun bir şekilde kolonize olduğu ve bu vücut yüzeylerinden organizmaların eradikasyonunun büyük güçlük taşıdığıdır(23).

C. KONAĞININ DURUMU

Kanser hastalarında infeksiyondan sorumlu organizmalar, hastanın malignitesinin evresine ve tedavi durumuna göre değişir. Kemoterapiye yanıt veren malignitelerin sayısı arttıkça, solid tümörlü hastalara daha yoğun kemoterapi rejimleri uygulanmakta ve bu şemalar, hematolojik malignitelerde olduğu gibi, indüksiyon, konsolidasyon, intensifikasyon ve idame tedavilerinden oluşmaktadır. İmmunosupresyonun derecesi ve nötropeninin derinliği ve süresi, indüksiyon tedavisinde en büyük boyutlara ulaşır. İndüksiyon tedavisi veya yoğun kemoterapi uygulanan hastalarda nötropeni süresi genellikle iki haftayı aşar; bu dönemde ateş gelişme olasılığı çok yüksektir. Febril nötropenik bir episodun başlangıcında bakteriyel infeksiyonlar sık görülür; buna karşın, nötropeni dönemi uzadıkça invaziv mantarlar başta olmak üzere sekonder infeksiyonlar kendini gösterir. Bu nedenle, indüksiyon tedavisi alan hastalarda uygulanacak profilaktik rejim, bakterileri ve mantarları kapsmalıdır. Konsolidasyon veya idame tedavisi gibi daha az yoğun kemoterapi alan hastalarda bakteriyel ve fungal infeksiyonlara daha seyrek rastlanır; profilaksi, hastaya uygulanan kemoterapötik rejime göre değişkenlik gösterir ve esas olarak virüsler ve parazitlere yönelik olmalıdır.

D. PROFİLAKTİK REJİMİN ETKİNLİĞİ VE SPEKTRUMU

Profilaktik bir rejimin etkin olabilmesi için, bu genel kuralların yanısıra, hastanın tedavi edildiği merkezdeki mikrobiyal flora bilinmelidir. Nitekim, 1960 ve 1970'lerdeki profilaktik stratejiler, esas olarak infeksiyon etkenlerinin başında gelen Gram negatif aerop bakterilere yönelik olmuştur. Son 10 yıl içinde Gram pozitif organizmalar giderek önem kazanmıştır. Sadece organizmaların bilinmesi yeterli değildir; antibiyotik duyarlılık paternleri de dikkate alınmalıdır. Bu, hem profilaksi hem de tedavi için kullanılacak antibiyotiklerin seçimini etkileyecektir.

Genel olarak, koruyucu bir stratejinin etkinliğini değerlendirirken bazı noktalar dikkate alınmalıdır. Bunların başında araştırma dizaynı gelir; araştırmanın randomize ve kör yapıp yapılmadığı elde edilen sonuçların yorumlanmasında önemlidir. Bir diğeri, araştırmaya alınan hasta sayısıdır. Bir çok araştırmanın az sayıda hastayla yapılması, sonuçların istatistiksel olarak geçerli bir anlamlılık düzeyinde olmasını güçleştirmektedir. Ayrıca, hasta popülasyonu alta yatan hastalıklarına, uygulanan sitotoksik tedaviye ve infeksiyon riski ve derecesine göre tam olarak tanımlanmalıdır. Hastanın profilaktik rejime kompliansının değerlendirilmesi, bunun monitörize edilmesi ve kompliansın profilaktik rejimin etkinliğini değiştirip değiştirmediği de belirtilmelidir. Bazı profilaktik ajanların absorbe olarak kan düzeylerine ulaştığı ve bu nedenle sistemik profilaktik etki ve hatta erken terapötik etki gösterebileceği dikkate alınmalıdır.

Öte yandan, profilaksiye bağlı yan etkiler ve dirençli organizmaların ortaya çıkıp çıkmadığı incelenmelidir. Uygulanan yöntemin maliyeti, göz önüne alınması gereken bir diğer konudur.

Profilaktik rejimin sonuçlarının başarısı mikrobiyolojik ve klinik olarak değerlendirilebilir(23). Mikrobiyolojik değerlendirme, konağın mikrobiyal florasını ne ölçüde değiştirdiğine, yani yeni organizmaların alınmasının ve konağın endojen florasının baskılanmasının ne ölçüde gerçekleştiğine bağlıdır. Klinik değerlendirmede, ateş veya infeksiyon episodlarında azalma olup olmadığı saptanmalıdır. Bunun yanısıra, hasta nötropeniye girdikten sonra ateşin çıkmasına dek geçen sürenin uzaması, empirik antimikrobiyal tedavi süresinin kısaltılması, ya da empirik antibiyotik rejimine eklemeler yapma gereğinin azaltılması, koruyucu stratejinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ek kriterler olarak ele alınabilir.

Nötropenik konağda infeksiyonların önlenmesine yönelik önlemler iki genel başlık altında toplanabilir: Yeni organizmaların çevreden alınmasını baskılayan ve/veya konağın endojen florasını ortadan kaldıran önlemler ve konağın savunmasını arttırmaya yönelik önlemler (Tablo 1).

Tablo 1. Nötropenik konakçıda profilaktik stratejiler(23)

Yeni organizmaların alınmasının ve/veya endojen floranın ortadan kaldırılması	Konakçı savunma mekanizmalarının düzeltilmesi veya değiştirilmesi
İzolasyon	İmmünizasyon
Basit veya revers izolasyon	Aktif (<i>Pseudomonas</i> , <i>S.pneumoniae</i>)
HEPA filtrasyonla izolasyon	Pasif (J5 kor glikolipid, pooled Ig, spesifik)
Profilaktik antibiyotikler	Hücre komponentlerinin yerine konulması
Absorbe olmayan antibiyotikler	Lökosit transfüzyonları
TMP-SMX	Granülosit "recovery"nin hızlandırılması
Selektif dekontaminasyon	Lityum
Kinolonlar	GM-CSF
Profilaktik antiviral ajanlar	
Asikloguanozin	
Amantadin	
Profilaktik antifungal ajanlar	
Nistatin	
İmidazoller	
Profilaktik antiparaziter ajanlar	
Tiabendazol	
TMP-SMX	
Kombinasyon	
Total "protected" izolasyon	

1. İZOLASYON

Standard İzolasyon

Nötropenik hastada bu önlem yıllarca infeksiyonun önlenmesi için uygulanmıştır. Hastanın genellikle polimorfonükleer lökosit sayısı 1000/ μ l altına düşünce revers izolasyona alınması, nötropeni gelişene dek potansiyel infeksiyon etkenleriyle karşılaşmasını ve kolonize olmasını engellemektedir. Bu nedenle, revers izolasyonun hastanın hastaneye yattığı andan itibaren uygulanması daha akılcı bir yaklaşımdır. Bu yöntemle hastane personeli yoluyla organizmaların hastaya geçişi azaltılmış olmakla birlikte, odaya giren su ve yiyeceklere genellikle dikkat edilmemekte, kolonizasyon su ve besinler yoluyla meydana gelmektedir(21).

HEPA Filtrasyonla İzolasyon

Revers izolasyonda en basit ama en etkili yöntem laminar hava akımlı odadır. Standard bir hastane odasının havasında 1000 fentolitreda 3000 potansiyel patojen olduğu gösterilmiştir(3). Bu yöntemde odanın bütün bir duvarı "high-frequency particulate air" (HEPA) filtrelerinden oluşur. Hava laminar tarzda ya da en azından tek yönlü filtreden geçerek dağılır. Filtreler, 0,3 μ m'den büyük partikülleri, yani bütün bakterileri, mantarları ve bazı büyük virüsleri tutar. Brownian hareketle bazı küçük virüs partikülleri de ortamdan uzaklaştırılır. Sonuçta havası steril olan ve sürekli yenilenen bir oda yaratılır. Bu tekniğin yararlı olabilmesi için odaya getirilen bütün maddelerin steril olması ya da mümkün olan en az sayıda bakteri içermesi gerekir. Hastane personeli odaya eldiven, maske, steril gömlek ve galoşla girmelidir.

HEPA filtrasyonla izolasyonun çevreden mikroorganizma alınmasını % 50 oranında azalttığı gösterilmekle birlikte, bu araştırmaların çoğunda birlikte profilaktik antibiyotik uygulaması da söz konusudur(18,27,36).

Total "protected" İzolasyon

1960'larda benimsenen total "protected" izolasyon, HEPA filtreli laminar hava akımlı oda ve bütün yüzeylerin dezenfeksiyonunu kapsar. Odaya giren bütün eşyalar ısıyla, kimyasal olarak ya da gazla sterilize edilir. Besin ve suyun mikrobiyal yükü azaltılır. Bununla birlikte, deri yüzeyinin ve gastrointestinal kanalın topikal ve absorbe edilmeyen antibiyotiklerle dekontaminasyonu

yapılır. Günlük dekontaminasyon ve dezenfeksiyon işlemleri, absorbe edilmeyen antibiyotiklerin gastrointestinal yan etkileriyle birleşince bu yöntemin başarısında kompliansın en büyük sorun olduğu ortaya çıkmaktadır. Pizzo(23)'nın 40 hastayı kapsayan araştırmasında, total "protected" izolasyon uygulamasında infeksiyon sıklığının azaldığı, ancak ikinci haftanın sonunda kompliansın yarıya düştüğü izlenmiştir. Komplians değişikliği gösteren hastalarda standard hastane odasında yatan hastalara göre infeksiyon sıklığında belirgin artış olmuştur. Kullanılan araç ve gerecin maliyeti de yüksektir.

Yapılan kontrollü çalışmalarda total "protected" izolasyonun nötropeni geliştikten sonra değil de kemoterapi verilirken uygulandığında ciddi infeksiyon sıklığının azaldığı gösterilmiştir(23). Günümüzde nötropenik hastalarda infeksiyöz komplikasyonların tedavisinde ilerlemeler sağlanmış olması ve çeşitli yöntemlerle (GM-CSF, otolog kemik iliği transplantasyonu) nötropeni süresinin kısaltılması, bu yöntemin yerinin gözden geçirilmesine neden olmuştur.

2. PROFİLAKTİK ANTİBİYOTİKLER

Absorbe Olmayan Ajanlar

Gastrointestinal flora potansiyel patojenlerin en önemli rezervuarıdır. Bu görüşten yola çıkarak, izolasyon gerekliliğini ortadan kaldırmak ve profilaksi amacıyla absorbe olmayan antibiyotikler denenmiştir. En sık uygulanan kombinasyonlar GVN (gentamisin, vankomisin, nistatin), FRACON veya NEOCON (framisetin veya neomisin, kolistin ve nistatin) olmuştur. Prospektif randomize çalışmalarda, absorbe olmayan antibiyotiklerin ek antimikrobiyal tekniklerle birlikte veya tek başına etkinliği incelenmiş, ancak çelişkili sonuçlar alınmıştır(7,18,27,36).

Absorbe olmayan antibiyotik uygulamasının dezavantajları şöyle sıralanabilir: 1) Gastrointestinal kanal dışındaki vücut yerlerinde flora baskılanmamaktadır. 2) Komplians düşüktür. 3) Direnç gelişimi söz konusudur. Özellikle aminoglikozid direnci, bu rejimlerin uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır. 4) Maliyet yüksektir. GVN rejiminin günlük maliyeti 100 doları geçmektedir.

Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX)

Hughes'in *P. carinii* profilaksisi için TMP-SMX uygulaması sırasında bakteriyel infeksiyonların azaldığını gözlemlemesi, antibakteriyel profilakside bu kombinasyonu gündeme getirmiştir(15). O zamandan bu yana, TMP-SMX'i plasebo ile, oral absorbe olmayan antibiyotiklerle veya diğer ajanlarla kombine olarak karşılaştıran araştırmalar yapılmıştır.

Plasebo ile TMP-SMX'i karşılaştıran araştırmaların çoğunda, dökümanite edilen infeksiyon insidansında azalma izlenmiştir(9,10,11,13,16,28). Ancak, febril episod sayısında azalma olmamıştır. Oral absorbe olmayan ajanlarla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Watson ve ark.(32), TMP-SMX artı nistatin alan grupta infeksiyonların NEOCON alan gruba göre az olduğunu bildirmiştir. Buna karşın, Wade ve ark.(31), TMP-SMX artı nistatin ile gentamisin artı nistatin rejimlerini karşılaştırmış, infeksiyon ve bakteremi insidansında fark bulmamıştır.

Günümüzde TMP-SMX ile antibakteriyel profilaksi gözden düşmüştür. Bunun başlıca nedenleri, etkinliğinin geniş araştırmalarda gösterilememesi, başta kemik iliği supresyonu olmak üzere istenmeyen etkileri ve dirençli bakterilerle infeksiyon gelişme riskinin artmasıdır.

Antibakteriyel profilakside artık bir rolü kalmamış olmasına karşın TMP-SMX'in *P. carinii*'ye karşı koruyucu rolü tartışmalıdır.

Selektif Dekontaminasyon

Temel olarak, aerop bir organizmayla konakçının kolonizasyonu, gastrointestinal kanalın anaerop florası değiştirildiğinde daha kolay meydana gelmektedir(5). Yani, "kolonizasyon direnci", konakçının anaerop florasının korunmasını gerektirir. Absorbe olmayan antibiyotiklerden polimiksin, kolistin ve amfoterisin-B, absorbe olan antibiyotiklerden TMP-SMX, nalidiksik asid ve kinolonlar aerop florayı baskılayarak anaerop florayı korurlar.

Selektif dekontaminasyonu teorik ve deneysel olarak destekleyen veriler olmasına ve ilk araştırmaların iyi sonuç vermesine karşın, bu rejimin nasıl bir rol oynayacağı henüz belirsizdir(12,28).

Kinolonlar

Kinolon grubu ilaçların keşfi, in-vitro etki spektrumu ve farmakolojisinin bilinmesi, nötropenik hastalarda antibiyotik profilaksisine yeni yaklaşımlar kazandırmıştır. Kinolonların gastrointestinal kanalda anaerop florayı koruyarak konakçının kolonizasyon direncini pek bozmadığı bilinmektedir. Ancak etkilerini terapötik kan ve doku düzeylerine ulaşarak göstermeleri daha olasıdır. Bu nedenle kinolonlar sadece basit bir selektif dekontaminant olarak değil, "sistemik profilaksi" yoluyla etkili ilaçlar şeklinde ele alınmalıdır. Şimdiye dek norfloksasin, ofloksasin, siprofloksasin ve pefloksasin nötropenik hastalarda profilaktik amaçla kullanılmıştır(1,19,20,25,29,34). Bazı çalışmalarda febril nötropeni episod sayısında azalma görülmemesi, profilaksi ile infeksiyonların maskelenmesine ve böylelikle "nedeni açıklanamayan ateş" episodlarının artmış olmasına bağlı olabilir.

Bütün bu cesaret verici sonuçlara karşın, bazı noktalar göz önünde tutulmalıdır. Bu rejimlerdeki en önemli sorun, Gram pozitif mikroorganizmalarla infeksiyon sıklığının artmasıdır. Öte yandan, dirençli Gram negatif bakterilerin ortaya çıkabileceği de düşünülmelidir.

Antifungal Profilaksi

Candida türlerinin normal insan florasında sıklıkla saptanması ve başta özofagus olmak üzere immunokompromize konakçıda invazyon gösterdiğinin anlaşılması, endojen *Candida*'nın baskılanmasının bu tip infeksiyonların insidansını azaltacağı düşüncesini doğurmuştur. Başlangıçta oral absorbe edilmeyen ajanlar kullanılmıştır. Çoğu retrospektif olan bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir(4,6,24). Prospektif bir araştırmada nistatin profilaksisinin bir yararı gösterilmemiştir(33).

Klotrimazol atuşmanlarının etkinliği çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada araştırılmış, renal transplant alıcıları ve solid organ tümürlü hastalarda yararlı olduğu saptanmış, akut lösemili hastalarda ise etkinliği saptanmamıştır(22).

Yeni sistemik imidazollerin keşfi, antifungal profilakside yeni bir dönemi belirlemektedir. Ketokonazolun profilaktik olarak kullanıldığı çalışmalarda bu ilacın gastrointestinal *Candida* kolonizasyonunu engellemediğini; buna karşın, dirençli mantarlarla (*Torulopsis glabrata*, *Aspergillus*) kolonizasyonunu arttığını göstermiştir(14,30). Bir triazol bileşiği olan flukonazolun klinik uygulama alanına girmesiyle antifungal profilaksi ile ilgili araştırmalar hız kazanmıştır(8,26). Ancak profilaksi konusundaki klinik araştırmalar henüz az sayıda hastayı kapsamaktadır, bu nedenle dirençli mantarlarla infeksiyon riski hakkında henüz kesin bir bilgi yoktur(35).

KAYNAKLAR

- 1- Arning M, Wolf H H, Aul C, Heyll A, Scharf R E: Infection prophylaxis in patients with acute leukemia: A randomized, comparative study with ofloxacin, ciprofloxacin and cotrimoxazole/colistin, *J Antimicrob Chemother* 26: S137 (1990).
- 2- Bodey G P: Infection in cancer patients. A continuing association, *Am J Med* 81 (Suppl 1A):11 (1986).
- 3- Bodey G P, Johnson D: Microbiological evaluation of protected environments during patient occupancy, *Appl Microbiol* 22: 828 (1971).
- 4- Carpenter U, Haggard M E, Lockhart L H, Gustavson L P, Box Q T, West E F: Clinical experience in prevention of candidiasis by nystatin in children with acute lymphocytic leukemia, *J Pediatr* 92:593 (1978).
- 5- Clasener H A L, Vollaard E J, van Saene H K F: Long-term prophylaxis of infection in leukopenia and mechanical ventilation, *Rev Infect Dis* 9:295 (1987).
- 6- DeGregorio M W, Lee W M F, Ries C A: Candida infections in patients with acute leukemia: Ineffectiveness of nystatin prophylaxis and relationship between oropharyngeal and systemic candidiasis, *Cancer* 50:2780 (1982).
- 7- Deitrich M, Gaus W, Vossen J, Waaij D, Wandt F: Protective isolation and antimicrobial decontamination in patients with high susceptibility to infection: A prospective cooperative study of gnotobiotic care in acute leukemia patients. I. Clinical results, *Infection* 5:107 (1977).
- 8- Dekker A W: A comparative trial of fluconazole and oral polyenes in prophylaxis of oral candidiasis in leukemia patients, *Symposium on Fluconazole: New Approaches to Fungal Prophylaxis* (Abstract), Nice (1990).

- 9- Dekker A W, Rozenberg-Arska M, Sixma J J, Verhoef J: Prevention of infection by trimethoprim-sulfamethoxazole plus amphotericin-B in patients with acute nonlymphocytic leukemia, *Ann Intern Med* 95:555 (1981).
- 10- Estey E, Maksymiuk A, Smith T, Fainstein V, Keating M, McCredie K B, Freireich E J, Bodey G P: Infection prophylaxis in acute leukemia: Comparative effectiveness of sulfamethoxazole and trimethoprim, ketoconazole, and a combination of the two, *Arch Intern Med* 144:1562 (1984).
- 11- Gualtieri R J, Donowitz G R, Kaiser D L, Hess C E, Sande M A: Double-blind randomized study of prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole in granulocytopenic patients with hematologic malignancies, *Am J Med* 74:934 (1983).
- 12- Guiot H F L, van den Broek P J, van der Meer J W M, van Furth R: Selective antimicrobial modulation of the intestinal flora of patients with acute nonlymphocytic leukemia. A double-blind, placebo-controlled study, *J Infect Dis* 147:615 (1983).
- 13- Gurwith M J, Brunton J L, Lank B A, Harding G K M, Ronald A R: A prospective controlled investigation of prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole in hospitalized granulocytopenic patients, *Am J Med* 66:248 (1979).
- 14- Hann I M, Prentice H G, Corringham R, Blacklock H A, Keaney M, Shannon M, Noone P, Gascoigne E, Fox J, Boesen E, Szawatkowski M, Hoffbrand A V: Ketoconazole versus nystatin plus amphotericin-B for fungal prophylaxis in severely immunocompromised patients, *Lancet* 1: 826(1982).
- 15- Hughes W T, Kuhn S, Chaudhary S, Feldman S, Verzosa M, Aur R J A, Pratt C, George S L: Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis, *N Engl J Med* 297:1419 (1977).
- 16- Kauffman C A, Liepman M K, Bergman A G, Mioduszewski J: Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in neutropenic patients, *Am J Med* 74:599 (1983).
- 17- Klastersky J: Concept of empiric therapy with antibiotic combinations. Indications and limits, *Am J Med* 80 (Suppl 5C):2 (1986).
- 18- Levine A S, Siegel S E, Schreiber A D, Hauser J, Preisler H, Goldstein I M, Scidler F, Simon R, Perry S, Bennett J E, Henderson E S: Protected environments and prophylactic antibiotics. A prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia, *N Engl J Med* 288:477 (1973).
- 19- Liang RH S, Yung RWH, Chan T-K, Chau P-Y, Lam W-K, So S-Y, Todd D: Ofloxacin versus co-trimoxazole for prevention of infection in neutropenic patients following cytotoxic chemotherapy, *Antimicrob Agents Chemother* 34:215 (1990).
- 20- Meunier F: Prevention of infections in patients with pefloxacin, *J Antimicrob Chemother* 26:S69 (1990).
- 21- Nausef W M, Maki D G: A study of the value of simple protective isolation in patients with granulocytopenia, *N Engl J Med* 304:448 (1981).
- 22- Owens N J, Nightingale C H, Schweizer R T, Schauer P K, Dekker P T, Quintilliani R: Prophylaxis of oral candidiasis with clotrimazole troches. *Arch Intern Med* 144: 290 (1984).
- 23- Pizzo P A: Considerations for the prevention of infectious complications in patients with cancer, *Rev Infect Dis* 11 (Suppl 7):S1551 (1989).
- 24- Pizzuto J, Conte G, Avilés A, Ambriz R, Morales M: Nystatin prophylaxis in leukemia and lymphoma, *N Engl J Med* 299:661 (1978).
- 25- Rozenberg-Arska M, Dekker A, Verdonck L, Verhoef J: Prevention of bacteremia caused by alpha-hemolytic streptococci by roxithromycin (RU-28965) in granulocytopenic patients receiving ciprofloxacin, *Infection* 17:240 (1989).
- 26- Samonis G, Rolston K, Karl C, Müller P, Bodey GP: Prophylaxis of oropharyngeal candidiasis with fluconazole, *Rev Infect Dis* 12:S369 (1990).
- 27- Schimpff S C, Greene W H, Young V M, Fortner C L, Jepsen L, Cusack N, Block J B, Wiernik P H: Infection prevention in acute nonlymphocytic leukemia. Laminar air flow room reverse isolation with oral, nonabsorbable antibiotic prophylaxis, *Ann Intern Med* 82:351 (1975).
- 28- Sleijfer D T H, Mulder N H, de Vries-Hospers H G, Fidler V, Nieweg H O, van der Waaij D, van Saene H K F: Infection prevention in granulocytopenic patients by selective decontamination of the digestive tract, *Eur J Cancer* 16:859 (1980).
- 29- Verhoef J, Rozenberg-Arska M, Dekker A: Prevention of infection in the neutropenic patient, *Rev Infect Dis* 11:S1545 (1989).
- 30- Wade J C, Schimpff S C: Epidemiology and prevention of infection in the compromised host, "RH Rubin, L S Young (eds): *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, 2. baskı" kitabında s 5-40, Plenum Publ Co, New York (1988).
- 31- Wade J C, Schimpff S C, Hargadon M T, Fortner C L, Young W M, Wiernik P H: A comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole plus nystatin with gentamicin plus nystatin in the prevention of infections in acute leukemia, *N Engl J Med* 304: 1057 (1981).

- 32- Watson J G, Jameson B, Powles R L, McElwain T J, Lawson D N, Judson I, Morgenstern G R, Lumbe H, Kay H E: Co-trimoxazole versus non-absorbable antibiotics in acute leukemia, *Lancet* 1:6 (1982).
- 33- Williams C, Whitehouse J M A, Lister T A, Wrigley P F: Oral anticandidal prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for acute leukemia, *Med Pediatr Oncol* 3:275 (1977).
- 34- Winston D J, Ho W G, Bruckner D A, Gale R P, Champlin R E: Ofloxacin versus vancomycin/polymyxin for prevention of infections in granulocytopenic patients, *Am J Med* 88:36 (1990).
- 35- Winston D J, Islam Z, Buell D N, Acute Leukemia Study Group: Fluconazole prophylaxis of fungal infections in acute leukemia patients: Results of a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial (Abstract), *31th Interscience Congress of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Chicago, Sep.29-Oct.2 (1991).
- 36- Yates J W, Holland J F: A controlled study of isolation and endogenous microbial suppression in acute myelocytic leukemia patients, *Cancer* 32: 1490 (1973).