

Aspergilloz

Aspergillosis

Berna Aktürk*, Solmaz Çelebi**, Mustafa Hacimustafaoğlu***

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, *Uzm.Dr.,

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, **Yrd.Doç.Dr., ***Prof.Dr.

ÖZET

Aspergillus türleri, 900 den fazla türü olan, tüm dünyada çürüyen materyal üzerinde sık ve yaygın olarak bulunan saprofit bir mantar ailesidir. İnsanlarda invaziv hastalık, invaziv olmayan hastalık ve aşırı duyarlılık sendromu olmak üzere üç farklı hastalık grubuna neden olurlar. Aspergillus türleri özellikle bağışıklık sisteminde sorun olan hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olan ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların ve antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması ile önemi giderek artan enfeksiyonlara sebep olan mantarlardır. Bu yazıda özellikle invazif aspergilloz enfeksiyonunun patolojisi, patofizyolojisi, klinik tabloları, tanı ve tedavisi anlatılmaktadır. (Güncel Pediatri 2007; 5: 62-9)

Anahtar kelimeler: Aspergillosis, mantar, tedavi

SUMMARY

Ubiquitous saprophytic molds, Aspergillus species are common on decaying material throughout the world. More than 900 species are included in the genus Aspergillus. Among human beings 3 different clinical presentations including invasive disease, non-invasive disease and hypersensitivity reactions may occur due to Aspergillus species. Especially immunosuppressed patients are under the risk of invasive aspergillosis, and in consequence of extensive use of immunosuppressor medications and broad spectrum use of antibiotics, Aspergillus species gain importance among infectious diseases. In this article, pathology, pathophysiology, clinical pictures, diagnosis and treatment of invasive aspergillosis are overviewed. (Güncel Pediatri 2007; 5: 62-9)

Key words: Aspergillosis, fungus, treatment

Giriş

Aspergillus türleri özellikle bağışıklık sisteminde sorun olan hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olan ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların ve antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması ile önemi giderek artan enfeksiyonlara sebep olan mantarlardır (1).

Aspergillus türleri, 900 den fazla türü olan, tüm dünyada çürüyen materyal üzerinde sık ve yaygın olarak bulunan saprofit mantar ailesidir. İnsanlarda invaziv hastalık, invaziv olmayan hastalık ve aşırı duyarlılık sendromu olmak üzere üç farklı hastalık grubuna neden olurlar. İnsanlardaki enfeksiyonların %90'ından fazlasından Aspergillus fumigatus sorumlu iken, invazif hastalıkların %10'undan Aspergillus flavus, %2 kadarından da Aspergillus niger ve Aspergillus terreus sorumludur (2,3). Söz etmeye değer diğer türler arasında Aspergillus amstelodami, Aspergillus ave-

naceus, Aspergillus caesiellus, Aspergillus carneus, Aspergillus clavatus, Aspergillus oryzae, Aspergillus versicolor, ve Aspergillus wentii bulunur. Sinüzite en sık sebep olan tür A. flavus iken, otomikoza yol açan başlıca tür A. niger'dir.

Aspergillus türleri sadece küf şeklinde bulunur, maya şeklinde bulunmazlar, dimorf değillerdir. Aspergillus türlerinin dallanan septalı hifleri vardır. V şeklinde dallanma (dikotom) dallar yapan septalı hifler oluşturmasıyla karakterizedir. Bu hiflerden ayrılan tübüler yapılar (konidiofor) uç kısımda genişleyerek vezikül benzeri yapılar oluşturur. Burada aseksüel sporlar (konidia) üretilir. Farklı Aspergillus türleri, kültürde üreyen koloni renklerinin yanısıra konidia ve konidioforların mikroskopik görüntüleri ile de ayırt edilir (2,3).

Bulaşma havaya karışan konidya yoluyla olur. Konidya çapları oldukça küçük olduğu için (2-3 µm) kolaylıkla alt solunum yollarına girişi yapabilir. Biyopsi ör-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Berna Aktürk, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Görükle, Bursa, Türkiye

Tel.: 0224 442 87 29 Fax: 0224 442 87 49 E-mail: dr.berna@uludag.edu.tr

neklerinde dokuyu işgal eden septalı, dallanmış hifalar görülür. Kültürde konidiaların karakteristik ışın şeklinde zincirlerini taşıyan koloniler ürer. Karakteristik olarak *A. fumigatus* konidya ve konidyofor morfolojisi sayesinde ayırt edilebilir, mavi-yeşil, gri yeşil koloniler oluşturur.

Patofizyoloji

Çoğu hastada enfeksiyon giriş yeri ve enfeksiyon bölgesi solunum sistemidir. Hastalık, bireyin bağışıklık durumunun etkisiyle, solunum sisteminin etkilendiği bölge ve miçel kolonizasyonu veya invazyonunun boyutları doğrultusunda sınıflandırılır. Miçel kolonizasyonu veya invazyonu olmayan hastalarda allerjik hastalık (allerjik sinüzit, astım, alveolit) *Aspergillus* konidya veya antijenlerine tekrarlayan maruziyet sonucunda gelişir. Buna karşı, allerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), aspergilloma ve invazif aspergilloz (IA) sendromlarında vücutta miçel kolonizasyonu veya invazyonu mevcuttur.

Noninvazif aspergilloz immünkompetan bireylerde görülürken, invazif aspergilloz immünkompromize hastalarda karşımıza çıkar. Noninvazif form genellikle allerjik bronkopulmoner aspergilloz, aspergilloma ve allerjik sinüzit şeklinde klinik bulgu verirken, invazif form, pulmoner, serebral, oküler ve kütanöz şekillerde yaygın organ tutulumlu hastalık olarak görülebilir.

Patogenez

Aspergillozun klinik belirti ve bulguları organizmanın doku invazyonu ile harabiyetine ve konağın immün yanıtına bağlıdır. Konidialar solunum yollarında bir çok savunma mekanizması ile karşılaşır. Fiziksel bariyerler ve bronşiyal mukus daha büyük konidialara sahip olan tiplerde etkilidir. Örneğin *A. flavus* konidiaları sıklıkla üst hava yollarında yakalandığından *Aspergillus* sinüzitine en sık neden olan tiptir. *A. fumigatus* ise daha küçük konidiaları ile bu bariyerleri aşarak akciğerlere kolaylıkla ulaşır burada enfeksiyona neden olur (2,3). Akciğerlerde *Aspergillus* türlerine karşı ilk savunma hattı konidiaları içine alarak öldürebilen makrofajlardır. Hifler ise başlıca nötrofiller tarafından ekstrasellüler olarak öldürülür (3). Bu nedenle nötropeni veya nötrofil disfonksiyonu invazif aspergilloz için önemli risk faktörleridir. Kortikosteroidler hem makrofajların hem de nötrofillerin fonksiyonunu bozar, ancak bu etkileri granülosit ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörler ile bir dereceye kadar engellenebilir (4-6). *Aspergillus* enfeksiyonlarına karşı savunmada hücrel immünite fagositer yanıtı göre daha az önemlidir. Aspergilloz edinsel immün yetmezlik sendromlu (AIDS) hastalarda sık görülmez.

Invazif aspergilloz genellikle hematolojik ve diğer malignitelere yönelik kemoterapi alan, kemik iliği veya

solid organ aktarımı yapılan, nötropenik (doğuştan veya edinsel kemik iliği yetmezliklerine bağlı) veya nötrofil işlev bozukluğu olan (kronik granüloematöz hastalık gibi) hastalarda görülür. On günden uzun süren nötropenide risk artmış olup nötropeni süresi uzadıkça *Aspergillus* enfeksiyonunun ortaya çıkma riski de artar. Nötropenik hastalarda mortalite oranı yüksektir ve antifungal tedavinin başarısı öncelikle nötrofil sayısının normale dönmesine bağlıdır. İnvazif aspergilloz için konağa ait diğer risk faktörleri kortikosteroid kullanımı, altta yatan hastalık ve bunun tedavisi ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımındır (2,3,7).

Bağışıklık sisteminde sorunu olan hastalarda *Aspergillus* kan damarlarını invaze ederek enfarkt, nekroz ve hematojen yayılım oluşturma eğilimindedir. Etkilenen organların histopatolojik incelemesinde çok sayıda dallanan septalı hifler görülür. Allerjik bronkopulmoner aspergillozda ise lümende çok sayıda hif bulunmasına karşın bronş duvarlarına invazyon görülmez (2,3).

Klinik Bulgular

Aspergilloza bağlı klinik tablolar invazif hastalık, invazif olmayan hastalık ve aşırı duyarlılık sendromları olmak üzere üç ana gruba ayrılabilir.

1-İnvazif Aspergilloz

a. Akciğer enfeksiyonu: İnvazif pulmoner aspergilloz *Aspergillus* enfeksiyonlarının en sık rastlanan formudur. Genellikle bağışıklık sisteminde sorun olan hastalarda görülür. Nötropenik bir hastada ilk semptom sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotiklere cevap vermeyen direngen ateştir. Kuru öksürük, dispne, hemoptizi ve göğüs ağrısı görülebilecek diğer semptomlardır. Göğüs ağrısı hafiftir ancak plöritik tarzda da olabilir. Çoğu hastada başlangıçta belirgin bir fizik muayene bulgusu yoktur. Bazı hastalarda anormal dinleme bulguları olabilir. Yaygın tutulumda hipoksemi görülebilir. *Aspergillus* türleri akciğerlerden omurga, göğüs duvarı, diyafragma ve mide gibi komşu yapılara invazyon gösterebilir. Kan damarlarının tutulumu beyin, göz, kemikler ve diğer organlara yayılıma yol açabilir. En ağır ve hayatı tehdit eden komplikasyon ise büyük pulmoner damarlardan birinin tutulumu sonucu oluşan akut akciğer kanamasıdır (2,3,7,8).

Kronik granüloematöz hastalıklı çocuklarda pulmoner aspergillozun klinik bulguları diğer hasta gruplarından daha farklıdır. Başlangıç semptomu ateş olup solunum sistemi belirtileri daha az görülür. Akciğer grafisinde hematojen yayılımdan ziyade çok sayıda konidia inhalasyonuna bağlı olarak oluşan çok sayıda nodüler infiltrasyonlara rastlanır. Klinik gidiş daha sessizdir, vertebra ve kotalara lokal yayılım daha sık görülür (2,3,9).

b. Sinüzit: Sinüs enfeksiyonunun en ciddi formu invazif sinüzittir. İmmün sisteminde sorunu olan bireylerde inhale edilen *Aspergillus* konidiaları nazal kon-

kalarda yerleşip burada çoğalır ve sinüsleri invaz eder. Akut invaziv Aspergillus sinüziti kemik iliği aktarımı yapılmış çocuklarda daha sık görülür. A. flavus ve A. fumigatus en sık görülen etkenlerdir. Hifler mukosa ve kemikleri tutarak hemorajik infarkta neden olurlar. Takiben orbita ve beyin gibi önemli komşu bölgelere yayılım görülür. Febril nötropenik bir hastada yeni ortaya çıkan baş ağrısı, burun kanaması, siyah renkli burun akıntısı gibi yakınmalar mutlaka dikkate alınmalıdır. Lokal invazyon durumunda proptozis, hemiparezi, kranial sinir felçleri ve fokal nöbetler gibi bölgesel nörolojik belirtiler görülebilir (2,3,10-12).

c. Serebral enfeksiyon: İnvaziv aspergilloz vakalarının %10-20'sinde görülen ve hemen her zaman ölümcül seyreden bir tutulum biçimidir. Tek veya çok sayıda serebral apse, menenjit, epidural apse veya subdural kanama biçiminde olabilir. İntrakranial apse genellikle hematojen yayılımın bir sonucu olarak nadiren de paranazal sinüslerden direkt yayılım ile olur. Çoğu hastada serebral hemisferler ve serebellumda bir veya birden fazla odak tutulur (2,3,13,14). Aspergillus menenjiti nadir görülür, intravenöz ilaç kullanıcılarında, nötropenik, diyabetik, tüberkülozlu hastalarda ve uzun süreli kortikosteroid kullananlarda bildirilmiştir. BOS incelemesinde mononükleer hücre artışı, protein yüksekliği ve değişken derecelerde glukoz düşüklüğü görülebilir. Hastalığın kliniği ve ilerleme hızı hastanın durumuna bağlıdır. Bağışıklık sistemi ciddi biçimde baskılanmış hastalarda mental durum değişiklikleri ve konvülsiyon gibi özgül olmayan bulgular görülürken, bağışıklık sistemi daha az baskılanmış hastalar hemiparezi, kranial sinir felci ve fokal nöbet gibi bölgesel nörolojik belirtiler gösterir. Meningeal irritasyon bulguları nadirdir (3,15,16).

d. Endokardit, perikardit ve miyokardit: Aspergillus türleri hem doğal hem de prostetik kapak endokardite neden olabilir. Oluşturduğu vejetasyonlar büyük ve embolik komplikasyonlar açısından çok risklidir. Mantar kan kültüründen nadiren izole edilebilir. Perikardit yaygın enfeksiyonun nadir görülen bir komplikasyonudur. Hematojen yayılım, miyokardial apse rüptürü veya akciğerlerden direkt yayılım sonucu meydana gelebilir. Substernal ağrı, dispne ve aritmiler görülür. Hastaların üçte birinde kardiyak tamponat gelişir. Konstrüktif perikardit ve pnömoperikardiyum da bildirilmiştir. Perikardiyal sıvıda antijen tarama testleri tanıya yardımcı olabilir. Miyokardit tek başına veya perikardit ile birlikte görülebilir (2,15,17,18).

e. Kemik enfeksiyonu: Aspergillus osteomyeliti oldukça nadir görülen bir durum olup cerrahi veya travmatik bir yaradan direkt yayılımla veya uzak bir odaktan hematojen yolla gelerek oluşur. En sık vertebra tutulumu görülür. Kostaların osteomyeliti kronik granülomatöz hastalıklı çocuklarda akciğerlerden yayılım sonucu meydana gelir. Hastalarda ateş ve etkilenen bölgede ağrı ile hassasiyet vardır. Hastaların çoğunda

çevre yumuşak doku tutulumu, plevral hastalık ve paraspinal apse görülür. Vertebra osteomyelitinde klinik ve radyolojik bulgular tüberkülozda görülenler ile hemen hemen aynıdır (2,3,15,19,20).

f. Göz enfeksiyonu: Fungal endoftalmit bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda yaygın Aspergillus enfeksiyonu için önemli bir tanısal bulgudur. Çoğu hastada göz ile ilişkili semptom olmamasına karşın ağrı, fotofobi, azalmış görme keskinliği gibi semptomlar oluşabilir. Retina muayenesinde fokal retinit, vitreit ve retinal kanamaya rastlanır. Kesin tanı vitroz sıvının yayma ve kültür incelemeleri ile konabilir. Orbital selülit nadiren invaziv sinüziti takiben orbital duvarların hasar görmesi ve enfeksiyonun retro-orbital bölgeye yayılımı sonucu oluşan bir komplikasyondur. Diplopi, periorbital ödem, proptozis ve ağrı görülebilir. Fungal keratit ve episklerit nadir görülür ve genellikle sporların göze direkt inokülasyonu sonucu oluşur (2,15,20-22).

g. Deri enfeksiyonu: Bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda aspergillusla bağlı iki tip deri tutulumu bildirilmiştir. Primer enfeksiyonda lezyon genellikle intravenöz kateter giriş yeri yakınında oluşur, sıklıkla kontamine tıbbi malzemelerden kaynaklanır. Nötropeninin yanısıra kronik granülomatöz hastalık, ciddi yanıklar, organ aktarımları, graft versus host hastalığı, prematürite ve HIV enfeksiyonu primer enfeksiyonun görüldüğü durumlardır. Sekonder deri enfeksiyonu ise genellikle hematojen yayılımın bir sonucudur, yaygın hastalığın bir göstergesi olduğundan kötü prognosis ile ilişkilidir. Deri enfeksiyonlarının çoğunluğu A. fumigatus, A. flavus, A. terreus ve A. chevalieri tarafından oluşturulur. Deri lezyonları bir veya daha fazla olabilir, genellikle ekstremiteleri tutar, eritematöz bir papül şeklinde başlar, giderek püstüle dönüşür ve deriden kabarık sınırları olan, siyah skar dokusu ile kaplı santral ülserasyon geliştirir. Lezyonlar ektima gangrenozumu taklit edebilir (23-27). A.chevalieri'ye bağlı oluşan lezyonlar ise diğerlerinden farklı olarak eritematöz, hiperkeratotik ve vezikülopapülerdir (28).

h. Kulak enfeksiyonu: Dış kulak yolunun invaziv enfeksiyonu akut lösemili hastalarda ve AIDS hastalarında bildirilmiştir. Bu hastalarda otiti takiben mastoidit de görülebilir (2,15,29).

Bütün bunların dışında çok nadiren de olsa karaciğer, dalak, periton, ince ve kalın bağırsaklar gibi organların tutulduğu karıncı enfeksiyonlar, larinks-trakea-bronş enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve lenf nodu enfeksiyonları da bildirilmiştir (2,3,15).

2-İnvaziv Olmayan Aspergilloz

Aspergillozun invaziv olmayan biçimleri bağışıklık sistemi normal olan bireylerde oluşur. Hastalarda genellikle kistik fibrozis veya başka bir kronik akciğer hastalığı gibi altta yatan bir hastalık vardır.

a. Aspergillom: Aspergillom ya da mantar topları önceden varolan akciğer lezyonlarının Aspergillus türleri ile sekonder olarak enfekte olması sonucu oluşur.

şur. Bu lezyonlar sıklıkla tüberküloz, sarkoidoz, büllöz amfizem veya kaviteleşmeye yol açan diğer hastalıklara bağlıdır. Kavitedeki mantar çoğalmasına karşın damar invazyonu görülmez. Aspergillomlar fibrin veya hücre artıklarının oluşturduğu bir matriks ile korunan hiflerden ibarettir. Tipik olarak tek taraflı ve akciğerlerin üst loblarına yerleşirler. Nadiren bilateral tutulum olabilir. Hastalar sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte bazı vakalarda öksürük ve hemoptizi bildirilmiştir (2,3,15,30,31).

b. Sinüs hastalığı: İnvaziv olmayan sinonazal Aspergillus enfeksiyonu kronik sinüzit ve sinüs aspergillomu olmak üzere iki biçimde olabilir. Kronik sinüzit bir sinüse sınırlı, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen kronik sinüs enfeksiyonu olarak seyreder. Sinüs aspergillomu çocuklarda nadiren görülür. Uzun süreli burun akıntısı ile seyreder (32).

c. Otomikoz: Otomikoz daha çok tropikal ve subtropikal bölgelerde görülen kronik bir mantar enfeksiyonu olup çocuklarda nadiren karşımıza çıkar. Etken sıklıkla *A. niger*, ikinci sıklıkta ise *A. fumigatus*'tur. Vakaların üçte birinde *S. aureus* ve *Pseudomonas* türleri ile birlikte enfeksiyon görülmektedir. Çoğu hastada tutulum tek taraflıdır. Hastalarda kulak ağrısı, kaşıntı ve dolgunluk hissi başlıca yakınmalardır. Otore, işitme azlığı ve tinnitus daha az rastlanan semptomlardır. Otoskopik muayenede siyah renkli miçel yumaklarının görülmesi tipiktir (2,3,15).

3-Aşırı Duyarlılık Sendromları

a. Allerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA): ABPA patogenezinde, Aspergillus tiplerine karşı allerjik reaksiyonlar rol oynar. Aspergillus türleri, özellikle de *A. fumigatus* büyük hava yollarını kolonize ederek doku invazyonu olmaksızın akut veya kronik akciğer hastalıklarına yol açabilirler. Allerjik bronkopulmoner aspergilloz hava yolları mukozasında yerleşen *A. fumigatus*'a karşı oluşan tip 1 ve tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonları sonucu gelişir. Hastalığın patogenezi net olmamakla birlikte bu hastalarda *A. fumigatus* allerjenlerine karşı belirgin bir Th2 tipi CD4 yanıtı dikkati çeker. Spesifik HLA-DR molekülleri ile (DR-2 ve DR-5) ilişki öne sürülmektedir. Aspergillus antijenlerine karşı gelişen yoğun antikor yanıtı immün mediatörlerin salınımına ve eozinofiliye yol açar. Hava yollarında artan mukus sekresyonu sonucu bronş obstrüksiyonu gelişir, kronik obstrüksiyon sonucu bronşektazi gelişebilir. ABPA astımlı çocukların %1-2'sinde, kistik fibrozisli çocukların yaklaşık %10'unda görülür. Hastalık remisyon ve alevlenmeler ile karakterizedir. Hastalık alevlenme dönemlerinde mukopürülan sekresyonlar, ateş ve respiratuar distres nedeni ile pnömونيю taklit edebilir. İleri dönemlerde kalıcı hava yolu obstrüksiyonu ve pulmoner fibrozis nedeniyle solunum yetmezliği görülebilir. ABPA için tanı kriterleri; astım öyküsü, yineleyen akciğer infiltrasyonları, kahverengi mukus tıkaçları içeren sekresyonlar, artmış serum IgE düzeyi, periferik

kanda eozinofili, Aspergillus türlerinin balgamdan izolasyonu, immünolojik testlerde pozitiflik (Aspergillus antijenlerine karşı erken cilt reaksiyonu, serumda spesifik IgE pozitifliği), bilgisayarlı tomografide santral bronşektazi bulguları olarak sayılabilir. Tanı için tüm bu tanısıl kriterlere ihtiyaç olsa da sadece bir kaçının varolması bile hastalığa erken dönemde, kalıcı akciğer hasarı gelişmeden önce, tanı konulabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (2,3,15,33-35).

b. Allerjik sinüzit: Allerjik Aspergillus sinüziti tipik olarak allerjik rinit, nazal polipozis, astım veya yineleyen sinüzit öyküsü olan atopik genç bireylerde görülür. Hastalık sinüs boşluğu içerisindeki mikroorganizmaya karşı gelişen ve ödem, obstrüksiyon ve bazen de polipozis ile sonuçlanan immünolojik yanıt ile karakterizedir. İnflamasyon kronikleşebilir, doku hasarına yol açabilir, ancak hiflerin kemiğe invazyonu görülmez. Hastaların yakınmaları yineleyen sinüzit semptomları ile uyumludur, ayrıca burun akıntısında koyu renkli mukus tıkaçları tarif ederler. Laboratuvar bulguları ABPA ile benzerdir. Genellikle hastaların öyküsü tanıyı akla getirir, cerrahi olarak elde edilen materyalin histolojik incelemesi ile tanı kesinleştirilebilir (2,3,12).

c. Ektrensek alveolar alveolit: Ektrensek alveolar alveolit atopik olmayan bireylerde organik tozlara tekrarlayan maruziyet sonucu oluşan bir aşırı duyarlılık pnömoneisidir. Aspergillus bu sendroma yol açan birçok organik maddeden birisidir. Patogenez net olarak bilinmemekle birlikte diğer immünojenlerin yol açtığı alveolite benzer bir immün kompleks hastalığıdır. Klinik belirtiler toza maruziyetten 4-6 saat sonra başlayan ateş, öksürük ve dispnedir. Fizik muayenede hışıltı olmaksızın ronküsler duyulur. Kan ve balgam örneklerinde eozinofiliye rastlanmaz. Akciğer grafisinde diffüz interstisyel infiltrasyon görülür. Kronik maruziyet gidecek kalıcı akciğer fibrozisine yol açar (15,32).

Sıklık

İnvazif aspergilloz sıklığı altta yatan hastalığa bağlıdır. Kalp ve akciğer transplantasyonu yapılanlarda %19-26, kronik granulomatöz hastalıkta %25-40, akut lösemili hastalarda %5-24 ve kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda %3-7 olarak bildirilmiştir. ABPA insidansı bilinmemekle birlikte astım insidansında artış olmasında dolayı arttığı tahmin edilmektedir. Aspergilloma insidansı azalmaktadır.

Mortalite/Morbidite

İnvazif Aspergilloz mortalitesi %45-94 arasında değişmektedir, SSS hastalığında ölüm kaçınılmazdır.

İrk: Belirgin farklılık yok.

Cinsiyet: Belirgin farklılık yok.

Yaş: Her yaşta hastalar mevcuttur.

Tanı

Direkt mikroskopik inceleme ve histopatoloji: Klinik örneklerin KOH ve kalkoflor beyaz ile, doku örneklerinin Gomori-metenamin gümüş boyası gibi özel boyalarla incelenmesiyle hif yapısı görülebilir. Ancak sadece histopatolojik görüntü kültür üremesi olmaksızın tanı için yeterli değildir, çünkü *Aspergillus* hifleri *Fusarium*, *Scedosporium* türleri ve daha birçok nonpigmente küflerinki ile karıştırılabilecek kadar benzerlik gösterir (2,3,15,36).

Kültür: *Aspergillus* enfeksiyonlarının kesin tanısı etkenin kültürde üretilmesi ile konulabilir. *Aspergillus* türleri çoğu mantar besiyerinde üreyebilen, termofilik özelliğe sahip mantarlardır. Saboraud agarda 36-90 saat sonra yüzeyde köpüksü beyaz koloniler oluşması tipiktir. Türlerin ayırımı için 'Czapek-Dox' ve 'malt extract' gibi özel besiyerleri kullanılabilir. Vücutta enfeksiyon oluşturabileceği hemen her bölgeye ait örneklerin (kan, beyin-omurilik sıvısı, bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı, endotrakeal aspirat, idrar, kemik iliği, iç organ biyopsileri ile cilt, tırnak ve mukozal yüzeyler gibi steril olmayan bölgelere ait örnekler) kültüründen üretilebilirler. BAL sıvısının yayma, kültür ve antijen tarama yöntemleri ile tetkik edilmesi sonucu kesin tanı şansı sadece %50-60 kadardır. Çünkü bu sadece basit bir kolonizasyonun göstergesi de olabilir. Yine de uygun klinik tablo ve tekrarlayan pozitif BAL kültür sonuçları tanıya oldukça yaklaşıtır (2,3,15,36).

Seroloji: Antikor tarama testleri nötropenik hastalarda tanıya nadiren yardımcı olsa da diğer bazı hasta gruplarında tanıyı destekleyebilir. İnvaziv aspergillozlu hastalarda serum veya idrarda ELISA yöntemi ile galaktomannan ve 1-3-beta-glukan antijenleri saptanabilir (2,3,15,36).

Moleküler yöntemler: *Aspergillus* DNA'nın PCR yöntemi ile amplifikasyonu da başka bir tanı yöntemi. Ancak bu yöntem ile de, örneğin BAL sıvısında, kolonizasyon ve hastalık ayırımı net olarak yapılamamaktadır. PCR yöntemi de antijen ve antikor tarama testleri gibi henüz çalışma aşamasında olup rutinde kullanılmamaktadır (2,3,15,36).

Radyolojik incelemeler: İnvaziv pulmoner aspergillozlu hastaların akciğer grafisinde diğer enfeksiyonlar veya enfeksiyon dışı nedenlerden ayrılması çok güç olan diffüz infiltratif bir görünüme rastlanabilir. Kama şeklinde, tabanı plevraya oturan dansite ve kaviteler geç rastlanan bulgular olmasına karşın sıklıkla invaziv pulmoner aspergillozu destekler. Bilgisayarlı tomografi tanıda daha değerli bir yöntemdir, şüpheli fungal enfeksiyon durumlarında mutlaka dikkate alınmalıdır. Nötropenik hastalarda tipik lezyonlar küçük nodüler yapılar veya düşük atenüasyon alanları ile çevrelenmiş

plevra tabanlı lezyonlardır (halo belirtisi). Bu görüntü santral nekrotik nodül ve çevresindeki hemoraji alanından kaynaklanır. Nodüller zamanla, özellikle nötrofil sayısı arttıkça, kavitasyon gösterir. Enfarkte dokunun kontraksiyonu ve nodülün kenarına yakın bölge sine hava girmesi sonucu tipik yarımay görüntüsü oluşur. Bilgisayarlı tomografi, biyopsi bölgesini belirlemek gibi daha ileri invaziv tanısız tetkiklere karar vermek açısından da faydalıdır. Akciğer aspergillomunda akciğer grafisinde yuvarlak kitlenin çevresinde pulmoner kaviteye ait hava gölgesi görülür. Bu bulgular bilgisayarlı tomografi ile doğrulanabilir. (2,3,15,36).

Sinüs aspergillomu olan çocuklarda sinüs grafisi etmoid veya maksiller sinüslerde kitle lezyonunu gösterir. Ancak bilgisayarlı tomografi tanıda daha ayırdedici ve sensitif bir yöntemdir. Allerjik *Aspergillus* sinüzitinde BT ile kemik erozyonu görülebilir ancak bu invaziv *Aspergillus* sinüzitine bağlı doku invazyonu ile karıştırılmamalıdır. İnvaziv *Aspergillus* sinüzitinin tanısında sinüslerin direkt grafisi fungal ve bakteriyel enfeksiyonun ayırımı için uygun değildir. Bu hastalarda BT kemik destrüksiyonu ve çevre dokulara yayılımı gösterebilir. Manyetik rezonans görüntüleme de tanıda yardımcı olabilecek yöntemlerdendir. Fungal sinüziti olan bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda eşzamanlı akciğer enfeksiyonu görülme olasılığı yüksek olduğundan bu hastalarda BT ile akciğer görüntülenmesi de mutlaka yapılmalıdır (2,3,10,11,15,32).

Serebral aspergillozda BT ile bir veya daha fazla iyi sınırlanmış hipodens lezyon görülür. Manyetik rezonans görüntüleme de benzer lezyonların gösterilmesinde kullanılabilir ancak BT'ye üstünlüğü yoktur. Nadiren görüntüleme yöntemlerinin yardımıyla lezyondan aspirasyon veya biyopsi yapılabilir (2,3,15).

Risk Faktörleri

• Granülositopeni veya altta yatan hastalığa sekonder nötrofil fonksiyon defektleri olanlarda invazif aspergillozis açısından artmış risk mevcuttur. Diğer predispozan faktörler aşağıda görülmektedir:

- Kortikosteroid ve sitotoksik kemoterapi
- İmmünyetmezlikler (kronik granülomatöz hastalık)
- İlerlemiş AIDS
- Kemik iliği transplantasyonu
- Solid organ transplantasyonu
- Graft versus host hastalığı
- Graft reddi

- ABPA genellikle kistik fibrozis veya bronşial astım hastalarında görülür.
- Aspergilloma genellikle daha öncede pulmoner kavitesi olan hastalarda gelişir.

Ayırıcı Tanı

Allerjik rinit
Astım
Blastomikoz
Koksidioidomikoz
Kistik fibroz
Sebebi bilinmeyen ateş
Histoplazmozis
KİT sonrası enfeksiyonlar
Mukormikoz
Nokardiyoz
Paragonimiaz

Tedavi

Bağışıklık sistemi baskılanmış bir hastadaki invaziv aspergilloz tedavisi ile bağışıklık sistemi normal olan bireylerde görülen allerjik veya saprofitik tutulum durumlarındaki tedavi yaklaşımları birbirinden oldukça farklıdır. Bağışıklık sistemi baskılanmış bir hastada antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen direngen ateş olması invaziv aspergillozdan şüphe edilmesi gereken bir durumdur. Bu hastalarda hastalığın ilerleyişi oldukça hızlı olduğu için zaman kaybetmeden ampirik antifungal tedaviye başlanmalıdır (2,3,15,36).

1-Antifungal Tedavi

Amfoterisin B: Amfoterisin B oldukça etkin bir tedavi seçeneği olmasına karşın kullanımı özellikle böbrek üzerine olan ciddi yan etkileri nedeniyle sınırlanmaktadır. Amfoterisin B'nin üç farklı lipid formu daha az nefrotoksik olmasına karşın amfoterisin B deoksikolat'a göre oldukça pahalıdır. Bu preparatlar amfoterisin B deoksikolat tedavisini tolere edemeyen, nefrotoksisite açısından ciddi risk altında olan seçilmiş hastalarda tercih edilmelidir. Yapılan randomize araştırmalar invaziv aspergillozlu hastalarda lipozomal amfoterisin B kullanımının tedavi başarısı açısından amfoterisin B deoksikolat'a göre anlamlı bir üstünlüğü olmadığını göstermektedir. Amfoterisin B deoksikolat tolere edilebilen en yüksek dozda (1-1.5 mg/kg/gün) verilmeli ve serum kreatinin düzeyindeki hafif yükselmeler olsa dahi devam edilmelidir. Böbrek işlevlerindeki ciddi bozukluklarda ise lipid amfoterisin B (4-5 mg/kg/gün) kullanılmalıdır (2,3,15,37-39).

İtrakonazol: Oral itrakonazol tedavisi oral alabilen ve itrakonazol ile etkileşen başka bir ilaç kullanmayan hastalarda amfoterisin B'ye alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. İntravenöz amfoterisin B ile başlangıç tedavisini takiben hastalık kontrol altına alındıktan sonra oral itrakonazol ile tedaviye devam edilebilir. Tedavi dozu 5 mg/kg/gün'dür. Kapsül biçimi yiyeceklerle birlikte alınabilirken, oral süspansiyon biçimi alınmalıdır. Ancak oral kullanıldığında zayıf emilimi etkin doku düzeyi oluşturma açısından sorun oluşturmaktadır.

dir. Bu nedenle yeni siklodekstrin oral süspansiyon formu ve intravenöz itrakonazol geliştirilmiştir (2,3,15,32). Ancak bu iki preparat ülkemizde bulunmamaktadır.

Flusitozin: Amfoterisin B'nin kan-beyin bariyerini geçme oranı düşük olduğu için serebral aspergilloz için flusitozin ile kombinasyon tedavisi önerilmektedir (2,3,15,32). Flusitozin ülkemizde bulunmamaktadır.

Kaspofungin: Diğer tedavileri tolere edemeyen veya tedaviye yanıtız aspergillozun tedavisinde onay almıştır. Kaspofungin çocuk hastalarda kullanım için onay almamıştır. Bu nedenle çocuklarda deneyim az olmakla birlikte ilk sonuçlar ümit vericidir (40,41).

Vorikonazol: Tedaviye yakın zamanda girmiş olan azol türevi bir antifungal ilaçtır. Bazı çalışmalarda tedaviye %50'nin üzerinde komplet veya parsiyel yanıt olduğu bildirilmektedir. (42, 43)

Amfoterisin B'nin azol türevleri, flusitozin, kaspo-fungin ve rifampin gibi diğer ilaçlarla birlikte kullanımının etkili olduğu hayvan modelleri ve in vitro çalışmalarda gösterilmiş olsa da bu ilaçlar arasında antagonizma da bildirilmiştir. Ayrıca bazı hastalarda bu kombinasyonların kısıtlı da olsa başarılı olduğu bildirilmektedir, ancak invaziv aspergilloz için kombinasyon tedavilerinin etkinliği konusunda henüz yeterli bilgi yoktur (44,45).

Antifungal tedavinin süresi tartışmalıdır. Enfeksiyonun yaygınlığına, tedaviye yanıt ve altta yatan hastalığa bağlı olarak değişebilir. Tedaviye klinik ve radyolojik düzelme, kültürlerde negatifleşme ve altta yatan predispozan durumda düzelme olana kadar devam edilmesi önerilmektedir. Tedavi süresi verilen toplam ilaç dozundan çok klinik yanıtı bakılarak ayarlanmalıdır. Tedaviye yanıtı en çok etkileyen faktörler hastanın bağışıklık sisteminin durumu ve tanısında aspergillozun yaygınlığıdır (2,3,15,32,44).

2-Yardımcı Tedaviler

Granülosit transfüzyonu, koloni stimüle edici faktörler (G-CSF, M-CSF, GM-CSF gibi) ve interferon-g gibi yardımcı tedaviler bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda profilaktik veya tedavi amacıyla uygulanabilir. Ancak bu uygulamaların hastaların yaşam süresini uzattığı kanıtlanmamıştır (2,3,15,32).

Kortikosteroidler: ABPA'da kortikosteroid tedavisinin amacı akut astım ataklarını engellemek ve son dönem fibrotik akciğer hastalığının önüne geçmektir. ABPA klinik akut alevlenmesi, artan serum IgE düzeyi, radyolojik bulgularda artış ve solunum fonksiyon testlerinde kötüleşme durumunda prednizon (0.5 mg/kg/gün) kullanılmalıdır. ABPA tedavisinde inhale steroidlerin olumlu etkisi gösterilmemesine karşın yüksek doz inhale steroidlerin etkili olabileceği öne sürülmektedir. Allerjik belirtileri olan akciğer aspergillozlu hastalarda inhale steroidler ile semptomatik rahatlama sağlansa da, bu invaziv veya yaygın hastalığa yol açabileceği için risklidir (2,3,15,32).

3-Cerrahi Tedavi

İnvaziv aspergillozlu seçilmiş hastalarda cerrahi tedavi yapılabilir. İnvaziv pulmoner aspergillozda cerrahi tedavi genellikle santral yerleşimi nedeni ile ölümcül akciğer kanamasına yol açma riskine sahip lezyonlarda veya bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda miyeloablatif prosedürler öncesinde endikedir (2,3,15,32). İnvaziv Aspergillus sinüzitinde antifungal tedavi ile birlikte cerrahi debridman yapılmalıdır. Etmoid sinüs tutulumunda endoskopik cerrahi ile ön-arka etmoidektomi ve arkadaki dokuların debridmanı yapılır. Daha yaygın tutulumlarda, örneğin lateral burun duvarı, fasiyal, orbital veya intrakraniyal tutulumlarda daha ciddi yaklaşımlar gerekli olabilir. Debridman sonrasında lokal amfoterisin B sinonazal lavaj veya spray kullanımı da tedaviye katkıda bulunabilir (2,3,10-12). Aspergillus'a bağlı allerjik sinüzit tedavisi cerrahi drenaj ve sekonder bakteriyel enfeksiyonu önlemek amacıyla antibiyotik kullanımından ibarettir. Cerrahi sonrasında semptomatik rahatlama açısından nazal steroidler kullanılabilir (2,3,12). Sinüs aspergillomunda endoskopik olarak da yapılabilen kitlenin cerrahi olarak çıkarılması tercih edilen tedavi şeklidir (32). Serebral aspergillozda lezyonlar sıklıkla derin yerleşimli olduğu için cerrahi girişim oldukça risklidir (2,3,15). Kateter giriş yeri enfeksiyonlarında antifungal tedaviye ek olarak kateterin çekilmesi tedavinin ana basamağını oluşturur (2,3). Yanık enfeksiyonları ve travmaya bağlı yumuşak doku enfeksiyonlarında cerrahi debridman gerekli olabilir. Osteomyelitli hastalarda cerrahi debridman yapılmalıdır (2,3). Fungal endoftalmitte tedavide sistemik antifungal tedavinin yanısıra, vitrektomi ve intraoküler amfoterisin B önerilmektedir. Fungal keratitte ise sistemik ve topikal tedaviye karşın hastalık ilerliyor veya perforasyon tehlikesi varsa cerrahi tedavi endikasyonu vardır (2,15,20,22). Aspergillus endokarditinde amfoterisin B'nin vejetasyona penetrasyonunun yeterli olmaması ve embolik komplikasyon riski nedeniyle erken dönemde cerrahi planlanmalıdır. Perikarditli hastalara gerekli durumlarda perikardiyal drenaj ve perikardiyektomi yapılmalıdır (2,15,17,18). Akciğer aspergillomunda tedavinin gerekli olup olmadığı konusunda tartışmalar olmakla birlikte kesin tedavi cerrahi rezeksiyondur. Ancak cerrahinin de yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olması nedeniyle sadece seçilmiş küçük bir hasta grubunda uygulanması önerilmektedir (2,3,15,30,31). Otomikoz tedavisi cerrahi debridman ile dış kulak yolunun temizlenmesinden ibarettir. Topikal antifungal tedavi (klotrimazol veya ekonazol nitrat kremleri ile) de faydalı olabilir (2,3,15,32).

Prognoz

Yaşamı tehdit eden invazif pulmoner aspergillozda standart tedavi seçeneği olan amfoterisin B tedavisinde başarı oranı hasta gruplarında değişmekle birlikte

yaklaşık %34 (%17-83) olarak bildirilmektedir. İnvaziv Aspergillus sinüzitinde prognozu belirleyen en önemli faktör altta yatan nötropeniyi düzelterek veya kortikosteroid dozunu azaltarak enfeksiyona zemin hazırlayan durumu ortadan kaldırmaktır. Serebral aspergillozda prognoz tedaviye rağmen kötüdür (2,3,15,46).

Korunma

Antifungal Profilaksi

Amfoterisin B veya itraconazol ile antifungal profilaksinin etkinliği tartışmalıdır. Bu ilaçların etkili olduğunu gösteren araştırmalar olmasına karşın profilaksi alırken invaziv enfeksiyon gelişen çok sayıda hasta da bildirilmiştir (47-49). Ancak graft-versus-host hastalığı nedeni ile kortikosteroid tedavisi alan veya uzamış engraftmanı olan kemik iliği alıcıları, uzamış ağır nötropenisi olan hastalar, grafitin işlev görmediği solid organ alıcıları ve sitomegalovirus enfeksiyonu olan hastalarda antifungal profilaksi uygulanması önerilebilir (2,3). Tedavide olduğu gibi lipozomal amfoterisin B'nin seçilmiş hastalar dışında profilakside de amfoterisin B deoksikolata göre önemli bir üstünlüğü yoktur. İnhaler amfoterisin B tedavisinin yüksek riskli hastalarda profilaktik olarak kullanımı üzerinde yapılan araştırmalar da vardır (50).

Çevresel Önlemler

Aspergillus enfeksiyonlarının kontrol altına alınması için çevresel önlemlerin de büyük önemi vardır. Bağışıklık sistemi baskılanmış çocukları Aspergillus konidialarının inhalasyonundan korumak için ilk basamak bitki ve çiçeklerin odadan uzaklaştırılması, kabuklu yemiş ve baharat gibi kontaminasyon riski yüksek gıdaların yenmemesi şeklinde çevresel maruziyetlerin önlenmesidir. Etkili hava filtrelerinin (HEPA) bağışıklık sistemi baskılanmış hasta odalarında kullanımı da riski belirgin olarak azaltmaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastaları yapı-onarım faaliyetleri olan ünitelerden mümkün olduğunca uzak tutmak, eğer bu durum kaçınılmazsa hastaların bulunduğu alanlar plastik kaplama veya başka uygun yöntemler ile yalıtılarak toz ve kontamine havanın girişini en aza indirmek gereklidir (2,3,15).

Kaynaklar

1. Kontoyiannis DP, Bodey GP. Invasive aspergillosis in 2002: an update. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:161-72.
2. Blum MD, Wiedermann BL. Aspergillus infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2004:2550-60.
3. Hajjeh RA, Warnock DW. Aspergillus species. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003:1213-20.
4. Denning DW. Aspergillus species. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2674-85.

5. Roilides E, Unlig K, Venzon D, et al. Prevention of corticosteroid-induced suppression of human polymorphonuclear leukocyte-induced damage of *Aspergillus fumigatus* hyphae by granulocyte colony-stimulating factor and gamma interferon. *Infect Immun* 1993;61:4870-7.
6. Roilides E, Blake C, Holmes A, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interferon- γ prevent dexamethasone-induced immunosuppression of antifungal monocyte activity against *Aspergillus fumigatus* hyphae. *J Med Vet Mycol* 1996;34:63-9.
7. Allam MF, Del Castillo AS, Diaz-Molina C, Navajas RF. Invasive pulmonary aspergillosis: Identification of risk factors. *Scand J Infect Dis* 2002;34:819-22.
8. Muller FM, Trusen A, Weig M. Clinical manifestations and diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised children. *Eur J Pediatr* 2002;161:563-74.
9. Segal BH, DeCarlo ES, Kwon-Chung KJ, et al. *Aspergillus nidulans* infection in chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77:345-54.
10. Choi SS, Milmo GJ, Dinndorf PA, Quinones RR. Invasive *Aspergillus* sinusitis in pediatric bone marrow transplant patients: Evaluation and management. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:1188-92.
11. Kavanagh KT, Hughes WT, Parham DM, Chanin LR. Fungal sinusitis in immunocompromised children with neoplasms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:331-6.
12. Panda NK, Balaji P, Chakrabarti A, Sharma SC, Reddy CEE. Paranasal sinus aspergillosis: Its categorization to develop a treatment protocol. *Mycoses* 2004;47:277-83.
13. Green M, Wald ER, Tzakis A, et al. Aspergillosis of the CNS in a pediatric liver transplant recipient: Case report and review. *Rev Infect Dis* 1991;13:653-7.
14. Robinson MR, Fine HF, Ross ML, Mont EK, Bryant-Greenwood PK, Hertle RW, Tisdale JF, Young NS, Zeichner SL, Van Waes C, Whitcup SM, Walsh TJ. Sino-orbital-cerebral aspergillosis in immunocompromised pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1197-203.
15. Marr KA, Patterson T, Denning D. Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16:875-94.
16. Cuccia V, Galarza M, Monges J. Cerebral aspergillosis in children. Report of three cases. *Pediatr Neurosurg* 2000;33:43-8.
17. Barst RJ, Prince AS, Neu HC. *Aspergillus* endocarditis in children: Case report and review of the literature. *Pediatrics* 1981;68:73-8.
18. Kleiman MB. Echocardiography in *Aspergillus* endocarditis. *Pediatrics* 1982;69:252-3.
19. Tack KJ, Rhame FS, Brown B, Thompson RC. *Aspergillus* osteomyelitis: Report of four cases and review of the literature. *Am J Med* 1982;73:295-300.
20. Dotis J, Roilides E. Osteomyelitis due to *Aspergillus* spp. in patients with chronic granulomatous disease: Comparison of *Aspergillus nidulans* and *Aspergillus fumigatus*. *Int J Infect Dis* 2004;8:103-10.
21. Panda A, Sharma N, Das G, Kumar N, Satpathy G. Mycotic keratitis in children: Epidemiologic and microbiologic evaluation. *Cornea* 1997;16:295-9.
22. Demicco DD, Reichman RC, Violette EJ, Winn WC Jr. Disseminated aspergillosis presenting with endophthalmitis. A case report and a review of the literature. *Cancer* 1984;53:1995-2001.
23. Smith JR, Chee SP. Endogenous *Aspergillus* endophthalmitis occurring in a child with normal immune function. *Eye* 2000;14:670-1.
24. Grossman ME, Fithian EC, Behrens C, et al. Primary cutaneous aspergillosis in six leukemic children. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:313-8.
25. Walmsley S, Devi S, King S, et al. Invasive *Aspergillus* infections in a pediatric hospital: A ten-year review. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:673-82.
26. Papouli M, Roilides E, Bibashi E, Andreou A. Primary cutaneous aspergillosis in neonates: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1996;22:1102-4.
27. van Burik JH, Colven R, Spach DH. Cutaneous aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1998;36:3115-21.
28. Naidu J, Singh SM. *Aspergillus chevalieri* (Mangin) Thom and Church: A new opportunistic pathogen of human cutaneous aspergillosis. *Mycoses* 1994;37:271-4.
29. Finer G, Greenberg D, Leibovitz E, Leiberman A, Shelef I, Kapelushnik J. Conservative treatment of malignant (invasive) external otitis caused by *Aspergillus flavus* with oral itraconazole solution in a neutropenic patient. *Scand J Infect Dis* 2002;34:227-9.
30. British Tuberculosis and Thoracic Association. Aspergilloma and residual tuberculosis cavities-the results of a survey. *Tubercle* 1970;51:227-45.
31. Daly RC, Pairolero PC, Piehler JM, et al. Pulmonary aspergilloma. Results of surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:981-8.
32. Aranoff SC. *Aspergillus*. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th edition, Philadelphia, WB Saunders Co. 2004:1016-8.
33. Suzuki K, Iwata S, Iwata H. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a 9-year-old boy. *Eur J Pediatr* 2002;161:408-9.
34. Kumar R. Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis: A clinical and serologic evaluation. *Chest* 2003;124:890-2.
35. Ragosta KG, Clayton JA, Cambareri CB, Domachowske JB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis masquerading as pulmonary tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:582-4.
36. Kuştimur S. *Aspergillus*, *Fusarium* ve diğer küf mantarları. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji*, ed. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1833-40.
37. Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(Suppl. S1):31-6.
38. Bertolone SJ, Gaviria JM. Amphotericin B lipid complex injection in the treatment of severe systemic mycoses. *Int Pediatr* 2001;16:48-61.
39. Tollemar J, Klingspor L, Ringden O. Liposomal amphotericin B (Ambisome) for fungal infections in immunocompromised adults and children. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl 7):68-79.
40. Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. *Drugs* 2001;61:1121-9.
41. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391-402.
42. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
43. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: A new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003;36:630-7.
44. Arikan S, Rex JH. New agents for the treatment of systemic fungal infections-current status. *Expert Opin Emerging Drugs* 2002;7:3-32.
45. Sims-McCallum RP. Triple antifungal therapy for the treatment of invasive aspergillosis in a neutropenic pediatric patient. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60:2352-6.
46. Wright JA, Bradfield SM, Park JR, Hawkins DS. Prolonged survival after invasive aspergillosis: A single-institution review of 11 cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:286-91.
47. Gotzsche PC, Krogh Johansen H. Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia. *BMJ* 1997;314:1238-44.
48. Pandya NA, Atra AA, Riley U, Pinkerton CR. Role of itraconazole in haematology/oncology. *Arch Dis Child*. 2003;88:258-60.
49. Uhlenbrock S, Zimmermann M, Fegeler W, Jurgens H, Ritter J. Liposomal amphotericin B for prophylaxis of invasive fungal infections in high-risk paediatric patients with chemotherapy-related neutropenia: interim analysis of a prospective study. *Mycoses* 2001;44:455-63.
50. Drew RH, Dodds Ashley E, Benjamin DK Jr, Duane Davis R, Palmer SM, Perfect JR. Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerosolized antifungal prophylaxis in lung-transplant recipients. *Transplantation* 2004;77:232-7.