

Çocuklarda *Aspergillus* Enfeksiyonları

Aspergillus Infections in Children

Eda Ayberkin, Ergin Çiftçi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Aspergillus türleri doğada yaygın olarak bulunurlar. İnsanlarda invaziv hastalık, invaziv olmayan hastalık ve aşırı duyarlılık sendromu olmak üzere üç farklı hastalık grubuna neden olurlar. Çok sayıda türü olmasına karşın insanlardaki enfeksiyonlardan başlıca *Aspergillus fumigatus* ve *Aspergillus flavus* sorumludur. Özellikle bağışıklık sisteminde sorun olan hastalarda ortaya çıkan invaziv enfeksiyonların mortalitesi yüksektir. Antibiyotiklere yanıt vermeyen ateş genellikle ilk klinik bulgudur. Tanı mantarın kültürde üretilmesi, dokuda tipik hif yapısının gösterilmesi veya serolojik testler ile konulabilir. Tedavide amfoterisin B, itraconazol ve flusitozin en sık kullanılan ilaçlardır. Kaspofungin ve vorikonazol gibi yeni ilaçlar çocuk hastaların tedavisinde umut vericidir. (*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: 118-25)

Anahtar Sözcükler: *Aspergillus*, çocuk, tedavi

Abstract

Aspergillus species are widespread in nature. They cause three different diseases, including invasive disease, non-invasive disease and hypersensitivity syndromes. Although they have many species, *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus* are mainly responsible for human infections. Invasive infections in the immunocompromised patients cause particularly high mortality. Persistent fever not responding to antibiotics is usually the first clinical finding. The diagnosis can be established by the isolation of the fungus in culture, the demonstration of typical hyphae in the tissue samples, or serological tests. Amphotericin B, itraconazole, and flucytosine are the most commonly used drugs for the therapy. New drugs such as caspofungin and voriconazole are promising for the treatment of the pediatric patients.

(*J Pediatr Inf* 2009; 3: 118-25)

Key Words: *Aspergillus*, children, therapy

Giriş

Aspergillus türleri özellikle bağışıklık sisteminde sorun olan hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olurlar. Bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların ve antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması bu enfeksiyonların önemini giderek artırmaktadır (1).

Bugüne kadar *Aspergillus* cinsine ait 900'den fazla tür bildirilmiş olmasına karşın bunların çok az bir kısmı insanlarda hastalık oluşturur. İnsanlardaki enfeksiyonlardan en sık *Aspergillus fumigatus* ve ikinci sıklıkta da *Aspergillus flavus* sorumludur. Daha nadir görülen patojenler *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger* ve *Aspergillus terreus*'tur (2,3).

Aspergillus türlerinin dallanan septalı hifleri vardır. Bu hiflerden ayrılan tübüler yapılar (konidiofor) uç kısımda genişleyerek vezikül benzeri yapılar oluşturur (Şekil 1). Burada aseksüel spor-

lar (konidia) üretilir. Farklı *Aspergillus* türleri, kültürde üreyen koloni renklerinin yanı sıra konidia ve konidioforların mikroskopik görüntüleri ile de ayırt edilir (2,3).

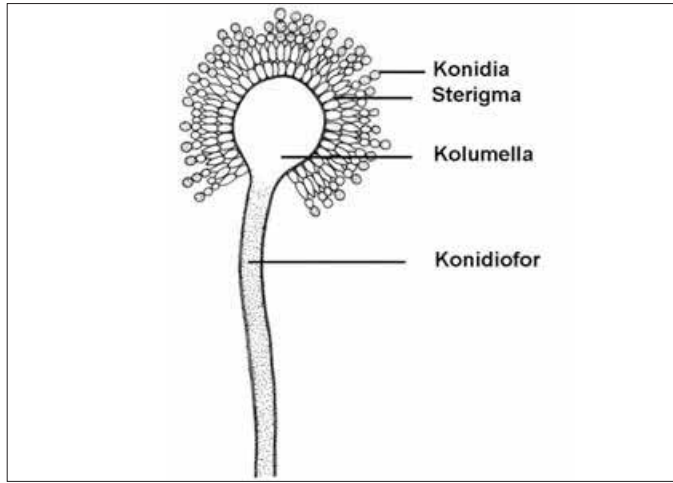
Epidemiyoloji

Aspergillus türleri doğada yaygındır. Özellikle toprakta, gübrede, bitkilerde ve ayrışan organik bileşikler üzerinde bulunurlar. Küçük ve hafif sporları havada kolaylıkla asılı kalıp çevreye yayılabilirler. *Aspergillus* enfeksiyonları genellikle bu sporların solunum yolu ile alınması ile bulaşır. Hastanede yatan bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklar etkeni sıklıkla kontamine havadan inhalasyon yolu ile alırlar. Birçok yayında *Aspergillus* enfeksiyonlarının hastanede inşaat-onarım işlemleri ile ve bozuk hava filtrasyon sistemleri ile ilişkili olduğu

Geliş Tarihi: 15.02.2009
Kabul Tarihi: 31.03.2009

DİP NOT: Bu çalışma sadece bir sayı yayınlanıp yayından kaldırılan, artık yayın hayatında bulunmayan ve indekslenmemiş olan bir lokal dergide yayınlanmıştır.

Yazışma Adresi:
Correspondence Address:
Dr. Ergin Çiftçi
Ankara Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 595 63 76
E-posta:
erginciftci@doctor.com



Şekil 1. *Aspergillus flavus*'un şematik görünümü

bildirilmiştir. Ancak hastaneye başvuru anında nötropenik olan hastalarda sporların daha önceden alınmış olma ihtimali daha yüksektir. Sporlar dokuda büyüüp hif formuna dönüşerek doku invazyonuna ve yaygın enfeksiyona neden olurlar (2-4).

Patogenez

Aspergillozun klinik belirti ve bulguları organizmanın doku invazyonu ile harabiyetine ve konağın immün yanıtına bağlıdır. Konidialar solunum yollarında birçok 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 invaziv 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 (5,6). *Aspergillus* enfeksiyonlarına karşı savunmada hücrel immünite fagositer yanıtı göre daha az önemlidir. Aspergilloz edinsel immün yetmezlik sendromlu (AIDS) hastalarda sık görülmez.

İnvaziv 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 artmakla birlikte 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. İnvaziv asper-

gilloz için konağa ait diğer risk faktörleri kortikosteroid kullanımı, altta yatan hastalık ve bunun tedavisi ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımıdır (2,3,7).

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

Klinik Bulgular

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

İnvaziv Aspergilloz

Akciğer enfeksiyonu. İnvaziv 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 hayati 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 kostalara lokal yayılım daha sık görülür (2,3,9).

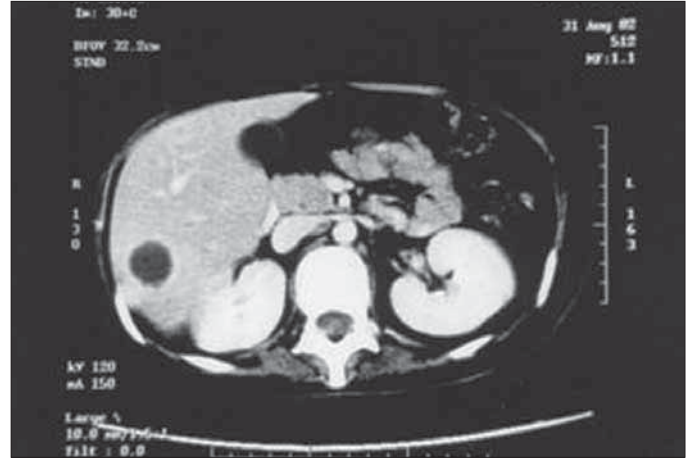
Sinüzit. Sinüs enfeksiyonunun en ciddi formu invaziv sinüzittir. İmmün sisteminde sorunu olan bireylerde inhale edilen *Aspergillus* konidiaları nazal konkalarda yerleşip burada çoğalır ve sinüsleri invaze eder. Akut invaziv *Aspergillus* sinüziti kemik iliği aktarımı yapılmış çocuklarda daha sık görülür. *A. flavus* ve *A. fumigatus* en sık görülen etkenlerdir. Hifler mukoza ve kemikleri tutarak hemorajik enfarkta 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).

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).

Endokardit, perikardit ve miyokardit. *Aspergillus* türleri hem doğal hem de prostetik kapak endokarditine neden olabilir. Oluşturduğu vejetasyonlar büyüktür 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 tanıda yardımcı olabilir. Miyokardit tek başına veya perikardit ile birlikte görülebilir (2,15,17,18).

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 granümatöz 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).

Göz enfeksiyonu. Fungal endoftalmis 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 vitröz 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, peri-orbital ödem, propitozis ve ağrı görülebilir. Fungal keratit ve episklerit nadir görülür ve genellikle sporların göze direkt inokülasyonu sonucu oluşur (2,15,20,22).



Şekil 2. *Aspergillus fumigatus*'a bağlı karaciğer apsesi. Sol renal ven düzeyinden geçen kontrastlı abdomen BT kesitinde segment VI yerleşimli belirgin duvar opaklaşması gösteren yaklaşık 2.5 cm çaplı abse ile uyumlu lezyon izlenmektedir. (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Arşivi)

Deri enfeksiyonu. Bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda *Aspergillus* a bağlı iki tip deri tutulumu bildirilmiştir. Primer enfeksiyonda lezyon genellikle intravenöz kateter giriş yeri yakınında oluşur, sıklıkla kontamine tıbbi malzemelerden kaynaklanır. Nötropenin yanı sıra kronik granümatöz 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 prognoz 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 (24-27). *A. chevalieri*'ye bağlı oluşan lezyonlar ise diğerlerinden farklı olarak eritematöz, hiperkeratotik ve vezikülopapülerdir (28).

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 (Şekil 2), 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).

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.

Aspergillom. Aspergillom ya da mantar topları önceden varolan akciğer lezyonlarının *Aspergillus* türleri ile sekonder

olarak enfekte olması sonucu oluşur. Bu lezyonlar sıklıkla tüberküloz, sarkoidoz, büllöz amfizem veya kaviteleşmeye yol açan diğer hastalıklara bağlıdır. Kavitedeki mantar çoğalmasına karşın damar invazyonu görülmez. Aspergillomlar fibrin veya hücreli artıkların 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).

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).

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).

Aşırı Duyarlılık Sendromları

Alerjik bronkopulmoner aspergilloz. *Aspergillus* türleri, özellikle de *A. fumigatus* büyük hava yollarını kolonize ederek doku invazyonu olmaksızın akut veya kronik akciğer hastalıklarına yol açabilirler. Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA) hava yolları mukozasında yerleşen *A. fumigatus*'a karşı oluşan tip 1 ve tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonları sonucu gelişir. Hastalığın patogenezi net olmakla 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 pnömoniye 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 tanısal 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).

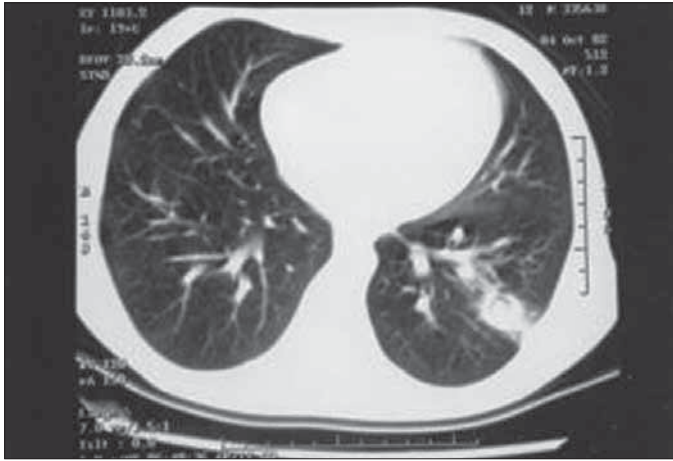
Alerjik sinüzit. Alerjik *Aspergillus* sinüziti tipik olarak alerjik rinit, nazal polipozis, astım veya yineleyen sinüzit öyküsü olan atopik genç bireylerde görülür. Hastalık sinüs boşluğu içerisindeki mikroorganizmaya karşı gelişen ve ödem, obstrüksiyon ve bazen de polipozis ile sonuçlanan immünolojik 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 incelenmesi ile tanı kesinleştirilebilir (2,3,12).

Ekstresek alerjik alveolit. Ekstresek alerjik alveolit atopik olmayan bireylerde organik tozlara tekrarlayan maruziyet sonucu oluşan bir aşırı duyarlılık pnömonisidir. *Aspergillus* bu sendroma yol açan birçok organik madde den 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 wheezing olmaksızın ronküsler duyulur. Kan ve balgam örneklerinde eozinofiliye rastlanmaz. Akciğer grafisinde diffüz interstisyel infiltrasyon görülür. Kronik maruziyet giderek kalıcı akciğer fibrozisine yol açar (15,32).

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 oluşturması 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 üretilirler. 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 yaklaşırtır (2,3,15,36).

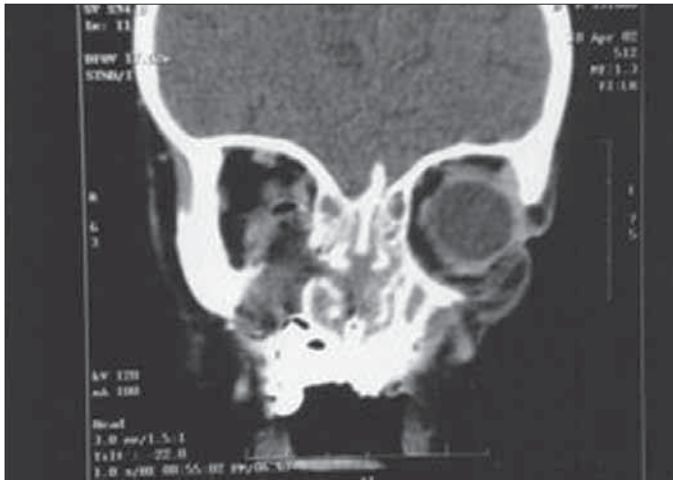


Şekil 3. *Aspergillus fumigatus* invaziv pulmoner enfeksiyonuna bağlı gelişen yarımaya belirtisi. Sol akciğer alt lob lateral bazal segment yerleşimli, çevresinde buzlu cam dansite alanı ve orta kesimde tipik yarımaya şeklinde kavitasyonun izlendiği aspergilloz ile uyumlu düzensiz konturlu nodüler lezyon gözlenmektedir. (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Arşivi)

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 yöntemidir. 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



Şekil 4. Sinoorbital aspergillozlu bir hastada sağ maksiller sinüste orbital uzanımlı, içerisinde hava değerlerinin de izlendiği yumuşak doku izlenmektedir. Ayrıca sağ maksiller sinüs duvarlarında defektif görünümler yanı sıra her iki taraf etmoid hücreler ve sol maksiller sinüste de yumuşak doku varlığı dikkati çekmektedir. (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Arşivi)

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 bölgesine hava girmesi sonucu tipik yarımaya görüntüsü oluşur (Şekil 3). Bilgisayarlı tomografi, biyopsi bölgesini belirlemek gibi daha ileri invaziv tanısal 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. Alerjik *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 (Şekil 4). 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 görüntülemesi 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).

Tedavi

Bağışıklık sistemi baskılanmış bir hastadaki invaziv aspergilloz tedavisi ile bağışıklık sistemi normal olan bireylerde görülen alerjik 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).

Antifungal Tedavi

Ateşi geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi altında süren veya yeniden yükselen nötropenik hastalarda ampirik antifungal tedavi, invaziv *Aspergillus* enfeksiyonlarına bağlı

mortaliteyi azaltmak için uygulanan standart tedavi yöntemi olagelmıştır. Ancak bu yöntem ile pahalı ve toksik antifungal ilaçların bazı hastalarda gereksiz yere kullanımı kaçınılmaz hale gelmektedir. Bu nedenle antifungal tedavi başlamak için ateşin tek kriter olarak alınması uzun yıllar tartışılmıştır. Zaman içinde galaktomannan antijenemi testi ve BT gibi yeni tanı yöntemlerinin gelişmesi ile Aspergillus enfeksiyonu göstergelerinin daha erken saptanmasına dayanan preemtif antifungal tedavi yaklaşımı benimsenmeye başlanmıştır. Bu yöntem ile antifungal ilaç kullanımının önemli oranda azaltıldığı bildirilmiştir.

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 alınmamalıdır. Ancak oral kullanıldığında zayıf emilimi etkin doku düzeyi oluşturma açısından sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle yeni siklodeks-trin oral süspansiyon formu ve intravenöz itrakonazol geliştirilmiştir (2,3,15,32). Ancak intravenöz 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. Patojenik birçok mantarın hücre duvarında yer alan bir polisakarit olan 1,3 beta glukana sentezini nonkompetatif inhibe ederek etki ederler. Uygun standart antifungal ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir potansiyeline sahiptir. Febril nötropenide ampirik antifungal tedavi için onay almıştır. Diğer tedavileri tolere edemeyen veya tedaviye yanıtızsız aspergillozun tedavisinde kullanımı da onaylanmıştır. Kaspofungin yakın zamanda çocuk hastalarda kullanım için onay almıştır (40,41). Çocuklarda önerilen günlük doz 50 mg/m²/gündür. Mikafungin ve anidilafungin gibi bu grubun daha yeni üyeleri de giderek kullanıma girmektedir.

Vorikonazol. Azol türevi bir antifungal ilaçtır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda *Aspergillus* türlerine karşı çok etkili bir antifungal ilaç olduğu gösterilmiştir. Bu araştırma sonuçları vorikonazolün invaziv pulmoner aspergilloz başta olmak üzere pek çok *Aspergillus* enfeksiyonu tedavisinde ilk seçenek antifungal ilaç olmasını sağlamıştır (42,43). Önerilen doz; ilk gün 6 mg/kg IV 12 saate bir yükleme tedavisinden sonra 4 mg/kg IV 12 saatte bir idame tedavisi şeklindedir. Çocuklarda ilacın metabolizmasındaki farklılıklar nedeniyle terapötik serum düzeyi elde edilebilmesi için daha yüksek dozlar kullanılması gerekebilmektedir. Bir diğer azol grubu üyesi olan posakonazol antifungal profilaksiste ve invaziv aspergilloz tedavisinde onay almıştır.

Amfoterisin B'nin azol türevleri, flusitozin, kaspofungin 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 yanıtı 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 tanı anında aspergillozun yaygınlığıdır (2,3,15,32,44).

Yardımcı Tedaviler

Granülosit transfüzyonu, koloni stimüle edici faktörler (G-CSF, M-CSF, GM-CSF gibi) ve interferon- 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 bulgulara 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. Alerjik belirtileri olan akciğer aspergillomlu hastalarda inhale steroidler ile semptomatik rahatlama sağlansa da, bu invaziv veya yaygın hastalığa yol açabileceği için risklidir (2,3,15,32).

Cerrahi Tedavi

İnvaziv aspergillozlu seçilmiş hastalarda cerrahi tedavi yapılabilir. İnvaziv pulmoner aspergillozda cerrahi teda-

vi 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 alerjik 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. Osteomiyelitik hastalarda cerrahi debridman yapılmalıdır (2,3). Fungal endoftalmitte tedavide sistemik antifungal tedavinin yanı sıra, 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 invaziv 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 tedavie rağmen kötüdür (2,3,15,46).

Korunma

Antifungal Profilaksi

Amfoterisin B veya itrakonazol 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. Ayberkin E, Çiftçi E. Çocuklarda Aspergillus enfeksiyonları. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi 2006; 1: 27-34.
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- 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, Malech HL, Gallin JI, Holland SM. 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(Pt4): 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 resurvey. *Tubercle* 1970; 51: 227-45.
31. Daly RC, Pairolero PC, Piehler JM, Trastek VF, Payne WS, Bernatz PE. 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. Kuştımur 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. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-60.
38. Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (Suppl. S1): 31-6.
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.