

İmmun sistemin baskılanması ile patojenite kazanan saprofit küf mantarları

Dr. Yalçın TÜTER, Dr. Semra KUŞTİMUR,

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Beşevler, ANKARA
Tel: (312) 212 81 28 Faks: (312) 212 46 47

✓ Pekçok faktöre bağlı olarak immum sistemi baskılanmış kişilerde, saprofit bilinen mantar türleri yerleşerek çeşitli enfeksiyonlara neden olabilmektedir. *Candida albicans*, *Aspergillus*, *Mucor*, *ryptococcus*, *Coccidioides*, *Histoplasma* gibi sık görülen mantarlara son yıllarda bazı *Candida* türleri, *Fusarium*, *Trichosporon*, *alternaria*, *Curvularia*, *Torulopsis* gibi saprofit bilinen birçok mantar türü de fırsatçı patojen ajan olarak eklenmiştir. Küf mantarları içinde en sık görülenler *Aspergillus*, *Zygomycetes* sınıfındaki türler ve *Fusarium*'dur. Havada özellikle hastane havasında, toprakta ve bitkiler üzerinde bulunan bu küf mantarları, immum yetmezliği olan hastalarla beraber, sağlıklı kişiler içindetehtlike oluşturmaktadır. Küf mantarlarının sebep olduğu invaziv enfeksiyonların tanısındaki zorluklar ve gecikme, tedavideki güçlük, mortalitenin yüksek olmasına neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Küf mantarları, *Aspergillus*, *Zygomycetes*, *Fusarium*

Saprophyte molds gained pathogenity immune suppression

✓ The fungi known as saprophyte may cause various infections on people with depressed immune defenses due to many factors. In recent years, fungi known as saprophyte such as some *Candida* species, *Fusarium*, *Trichosporon*, *Alternaria*, *Curvularia*, *Torulopsis* were added to the previously konwn common fungi such as *candida albicans*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Cryptococcus*, *coccidioides*. and *Histoplasma* as opportunist pathogen agents. *Aspergillus*, *Zygomycetes* species and *Fusarium* are the mostly occurring molds. The molds which can be found in air, especially in the hospital air, soil and plants can be dangerous for healthy people as well as for patients with immune deficiency. The difficulties and delay in the diagnosis and treatment of disseminated infections caused by molds increase the level of mortality.

Key words: Molds, *Aspergillus*, *Zygomycetes*, *Fusarium*.

Küf Mantarları, *Aspergillus*, *Zygomycetes*, *Fusarium*, molds

Tablo I : Sistemik mantar Enfeksiyonlarının Etkenleri İle İlişkili predispozan Faktörler (14)

Predispozan faktörler	Etkenler
Travmatize deri	<i>Candida</i> türleri <i>Torulopsis glabrata</i> <i>Malassesia furfur</i>
Ketoasidoz	Mukormikozis etkenleri*
Deferokzamin tedavisi	Mukormikozis etkenleri
İntravenöz ilaç kullanımı	<i>Candida</i> türleri Mukormikozis etkenleri
Nötropeni	<i>Candida</i> türleri <i>Aspergillus</i> türleri Mukormikozis etkenleri <i>Pseudoallescheria boydii</i> <i>Trichosporon</i> türleri <i>Fusarium</i> türleri
Kronik granümatöz hastalık	<i>Aspergillus</i> türleri <i>Candida albicans</i> <i>Torulopsis glabrata</i>
Hücrel bağışıklığın bozulması	<i>Candida</i> türleri <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides brasiliensis</i> <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i>

* Mukormikozis etkenleri: *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, v.b.

Geçtiğimiz otuz yıl içinde, özellikle de bu sürenin son on yılında, başdöndürücü bir hızla gelişen teknolojinin tıp alanındaki yansımaları, tıbbi ve cerrahi tedavi yöntemlerinin inanılmaz ölçüde geliştirmiş ve çeşitlendirmiştir. Bu gelişmenin etkileri, global olarak kanser tedavisi ve transplantasyon cerrahisi alanında sitostatik ve immunsupressif ajan kullanımında artışa yol açmıştır. Teknolojinin insanlığın hizmetine sunduğu bu imkanlar, beklendiği şekilde tamamen iyileşen veya hayat süreleri uzayan hasta oranını artırırken, adeta bunun bedeli olarak karşımıza immun sistemi baskılanmış bir populasyon çıkartmıştır. Çeşitli sebeplerle immun sistemi baskılanmış veya çalışmayan hastalarda, özellikle hematolojik malinitelerde, bakteriyel enfeksiyonlara bağlı yüksek ölüm oranının enfeksiyonun erken safhalarda başlanan ampirik antibiyotik kullanımıyla, üstesinden gelinebilmektedir. Ancak mantar enfeksiyonları, aynı hasta populasyonunda, hala yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan önemli faktörlerdendir (1,2).

İmmun yetmezliği olanlarda gelişen mantar enfeksiyonları içinde en sık görülen kandidoz, aspergilloz, mukormikoz, kriptokokkoz, koksidioidomikoz ve histoplasmoz son yıllarda Fusarium, Trichosporon, Torulopsis, dematesöz ve saprofit bilinen diğer mantarların neden olduğu ciddi enfeksiyonlar da eklenmiştir (3). Candida ve Aspergillus zaman zaman yer değiştirse de, tüm serilerde ilk iki sırayı paylaşmaktadırlar (4,5).

Kaynak çalışmalarına göre 1943-1947 yılları arasında lösemili hastaların sadece % 3'ünde mantar enfeksiyonu bildirilmişken bu oran 1954-1956 yılları arasında % 22'ye yükselmiştir. Yine akut lösemili hastaların otopsilerinde major mantar enfeksiyon sıklığı 1954-58 yılları arasında % 10 iken, 1959-1964 yılları arasında % 30'a yükselmiştir (6). Çeşitli postmortem ve klinik çalışmalarda sistemik mantar enfeksiyonu oranı, hematolojik malinitelerde % 18, transplantasyonlarda ise % 13-45 arasında bildirilmektedir (7,8).

Küf mantarları enfeksiyonları içinde en

büyük yeri tutan aspergilloz, çok yakın geçmişe kadar nadir rastlanan bir enfeksiyondü. Hatta immun yetmezliği olanlarda bile seyrek görülüyordu. Kanser araştırma merkezlerinden birinde, otopsi yapılan hastalarda 1951-1963 yılları arasında sadece 30'unda aspergilloz görülmüşken 1964-1971 yılları arasında 93'ünde, 1971-1976 yılları arasında ise 91'inde saptanmıştır (9,10). Bir başka merkezde bildirilen sonuçlarda aspergillozun son yirmi yıl içindeki çarpıcı seyirini görmek mümkündür. Burada saptanan yaygın mikozların 1966-1970 yılları arasında % 12'si, 1978-1982 yılları arasında % 19'u, 1981-1985 yılları arasında ise % 35'i aspergillozdur (11).

Mantar Enfeksiyonlarında Predispozan Faktörler

Pekçok faktör, hastaları mantar enfeksiyonlarına yatkın hale getirir. Bunlar arasında tedavi amacıyla sitotoksik, kortikosteroid, antibiyotik ajanlar uygulanması ve radyoterapi gibi metodlar da bulunmaktadır. Gastro İntestinal Sistem (GIS) mukozası hasarı, nötropeni, doğal bakteri florasının yok olması gibi sonuçları olabilen bu uygulamalar, pek çok mantara kolonizasyon ve yayılma için uygun ortam oluşturmaktadır. Bunlardan kortikosteroid tedavisi ve nötropeni, aspergillozun gelişmesindeki en önemli faktördür (Tablo I).

Nötropeni mantar enfeksiyonu gelişimi ile direkt olarak ilişkilidir. Mutlak nötrofil sayısının 100/ml olması hastalar için büyük risk oluşturmaktadır (4). Burada mutlaka belirtilmesi gereken bir noktada nötropenin derinliği kadar süresinin de önemli olduğudur. Nötropeni 17 gün süren 386 hastada invaziv pulmoner aspergilloz (İPA) görülme oranı %03 iken 24 gün süren 143 hastada % 3,5, 32 gün süren 110 hastada ise % 14'e çıkabilmektedir (12,13).

Mantar Hastalıklarına Karşı Konakçı Direnci

Dünya'da yaklaşık olarak 100000 mantar türü olmasına rağmen, insandaki ciddi mantar enfeksiyonu sayısı oldukça azdır (14). Görülmektedir ki, ciddi mantar

enfeksiyonlarının çoğu koruyucu mekanizmalarının bir veya birden fazla noktasında defekt bulunan insanlarda ortaya çıkmaktadır.

Doğal bağışıklık sistemi vücudu diğer mikro organizmalardan olduğu mantarlardan da koruyan ilk engeldir.

Örneğin *M. furfur* normal deri florasında bulunan bifazik bir mantardır. Mantarın aşırı çoğalması sonucu Pityriasis versicolor tablosu gelişir. Ancak kanda ve derin dokularda uzun zincirli yağ asitleri olmadığından invaziv hastalık görülmez. Ne var ki, intravenöz katater ile verilen lipid emülsiyonlar bu eksiği giderir ve katater de etkeni nakletme görevini görünce, mantarın sistemik olarak çoğalması için koşullar tamamlanmış olur (15,16).

Serumdaki bağışıklık sistemiyle direkt ilgisi olmayan pek çok faktör de antifungal etki gösterebilmektedir (17,18). Serumdaki tam olarak tanımlanmamış faktörlerin *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* ve *Rhizopus oryzae* gibi mantarların büyümesini engellediği bildirilmiştir (19).

Solunum sistemi pek çok mantar için giriş kapısı görevi yapar. Mukosilyer aktivite bu sporları üreme aşamasına gelmeden önce süpürebilecek yeteneğe sahiptir.

Solunum sisteminde üç önemli hücrel aktivite bağışıklık sistemine devamlılık kazandırır. Bunlar bronkoalveoler makrofaj (BAM), doğal öldürücü hücreler (NK) ve nötrofillerdir. Eozinofiller gelişen allerjik reaksiyonlarda belirgin olarak göze çarparlar (20).

BAM'lar, solunan ve mukosilyer aktiviteden kaçan mantar sporlarıyla ilk karşılaşan mononükleer fagosittir. *Aspergillus fumigatus* sporlarını öldürebilir. Fakat hiflerini öldüremez. Nötrofiller ise hem inkübe olmuş sporları hem de hifleri öldürebilirler. Bir anlamda nötrofiller BAM'ların eksiğini kapatmakta veya savunmanın bir sonraki basamağını oluşturmaktadırlar (21,22).

Mantarlar, kompleman sistemiyle lizise direnç gösterirler. *Aspergillus*'un medikal olarak önemli türlerinin, kompleman sis-

teminin alternatif yoldan aktivasyonunu önleyen inhibitörler ürettiği rapor edilmiştir (23).

Fungal antijenlere karşı üretilen spesifik antikorların konak savunmasına olan katkıları beklenen açıklığa kavuşmamıştır. Ancak bilinmektedir ki, fungal enfeksiyonlarda hücrel bağışıklık mekanizmaları ile, T-hücre klonları oluşabilmektedir (22).

Patojen Etken Olarak Sık Görülen Bazı Küf Mantarları

Aspergillus

Özellikle havada, çok sayıda sporu bulunur. Dünya genelinde havadaki total sporların %0.1-22'sini oluştururlar (4). Bugüne kadar 20'si patojen olan yaklaşık 180 tür tanımlanmıştır. Bunların içinde en sık izole edilenler *A. flavus*, *A. niger* ve *A. glaucus*'tur.

Hastaların kontaminasyonundaki en büyük kaynak, hastane havasıdır. *Aspergillus* spor konsantrasyonunun 0.2 cfu/m³ olduğu bir merkezde, aspergilloma insidansı % 0.3 iken, spor konsantrasyonunun 1.1-2.2 cfu/m³ olduğu bir dönemde insidans % 1.2'ye çıkmıştır. Bu da hava yoluyla bulaşmaya önemli bir kanıttır (25).

En sık hemotolojik ve lenfoproliferatif neoplazmlı hastalarda gözlenir. *Aspergillus* toksikoz, allerji, kolonizasyon ve invazyon gibi geniş spektrumlu klinik tablolar oluşturabilmektedir (26). Invasiv aspergilloz klinikte % 90 sıklıkla pulmoner aspergilloz şeklinde görülür. Daha seyrek olarak da sırasıyla Merkezi Sinir sistemi (MSS), GİS, kalp, böbrek, deri ve karaciğer tutulumuyla seyreden yaygın enfeksiyon şeklinde görülmektedir (27).

Zygomycetes

Küf enfeksiyonlarında ikinci sıklıkla görülürler. Tüm mantar enfeksiyonlarının yaklaşık %5-15'inden sorumludurlar (28, 29). *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Cunninghamella*, *Rhizomucor* ve *Saksenea* gibi türler sıklıkla izole edilirler (26).

Mukormikozis'in klinik görünümünde rinoserebral, pulmoner, GİS, deri ve yaygın

enfeksiyon bulunur (26).

Normal insan serumunda in-vitro Rhipozopus üremesini engelleyen bir faktör vardır. Bu faktör lösemi, ketoasidoz ve alkolik siroz gibi durumlarda azalır veya tamamen kaybolabilir (14).

Fusarium

F. oxysporum, F. solani ve F. moniliforme, klinik örneklerden en sık izole edilen türlerdendir (30).

İmmun yetmezliği olanlar da endoftalmi, osteomyelit, MSS tutulumu, fasiyal granülom ve cilt ülserleri medana getirmektedir.

Malinite ve yaygın fusarial enfeksiyonu olan hastaların hepsinin geçmişinde, ciddi nötropeni hali gösterdikleri bir dönem bulunmaktadır (1).

Mantar Enfeksiyonlarının Tanısı

Küf mantarlarının sebep olduğu invaziv enfeksiyonlarda son derece yüksek olan mortalitenin önemli sebeplerinden biri tanıdaki zorluklar ve geçikmedir. Klinisyende uyanan şüphenin laboratuvarında doğrulanmasına kadar geçen süre, immün yetmezliği olanlar için hatırı sayılır ölçüde zaman kaybı demektir. Zira klinisyen ayırıcı tanıda mantar enfeksiyonunu en son sırada değerlendirmektedir. Laboratuvarında da saprofitler potansiyel patojen olarak çoğu zaman gözden kaçmaktadır. Bu nedenle laboratuvar sorumluları öncelikle kontaminasyon riskini en aza indirecek tüm laboratuvar güvenlik önlemlerini eksiksiz uygulamalı ve denetlemelidirler. Bu ilk ve esas koşul gerçekleştikten sonra, ancak bir saprofit üreme olduğunda "patojen mi?" sorusu daha sık akla gelmeye başlayacaktır. Böyle bir durumda da şu üç nokta mikrobiyoloğa patojenite lehine karar vermede yol gösterir (2):

1- Etkenin steril doku veya vücut sıvılarından, tekrar tekrar, izole edilmesi.

2- Direkt incelemede görülen mantarın, izole edilenle morfolojik uygunluğu.

3- Histopatolojik incelemede doku invazyonunun gösterilmesi.

Tanı metodlarından immunolojik yön-

temler, zamanın çok kıymetli olduğu bir hasta grubu söz konusu olduğundan, ön plana geçmektedir. Ama direk mikroskopi, kültür, kültür materyalinin mikroskobisi ve histopatolojik yöntemler hiçbir zaman gözardı edilemezler. Bu metodların denenmediği bir tanı girişimi kesinlikle eksik bırakılmış demektir. Bu hastalarda süratli ve güvenli tanı ihtiyacı immunolojik testlerin değerini artırmaktadır. İPA vakalarında patoloji ve kültür ile, tek tek veya her ikisi de kullanılarak, ortalama 12.7 günde tanı konulabilmektedir. RIA kullanılan vakalarda ise, ortalama tanı süresi, 8.1 gündür (31).

Antijen, antikör veya her ikisine yönelik testlerin uygulanması teorik olarak uygundur. Ancak pratikte, invaziv küf enfeksiyonu olarak hastalarda immün yetmezlik durumu da olabileceğinden antijeni göstermek daha değer kazanmaktadır. Zira bu hastalarda antikör cevabı geç gelişebilir veya hiç gelişmeyebilir (32).

İnvaziv aspergilloz vakalarında ELISA, gerek serum gerekse idrar kullanıldığında aynı oranda özgüllük ve duyarlılık göstermektedir (33). Ayrıca floresan antikör tekniği, immunohistokimyasal metodlar ve nükleik asit probu gibi yöntemler de başarı ile kullanılabilir. Ancak pahalı olmaları yaygın kullanımlarını azaltmaktadır.

Tedavi ve Korunma

Kliniklerde fırsatçı enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen çeşitli küf mantarlarının, immün yetmezlik olmaksızın, geliştirdikleri invaziv hastalıkların tedavisinin çok başarılı olmadığını görüyoruz. Buna birde granülositopeni eklenince durum daha da kötüleşmektedir (5).

1970-1980 yılları arasındaki vakaları kapsayan çalışmalar göstermiştir ki, invaziv aspergilloz vakalarında ölüm hızı, amfoterisin B tedavisine rağmen % 70-100 arasında değişmektedir. Spesifik mantar enfeksiyonlarının antifungal kemoterapiye cevabı, hastalığın yaygınlığı ve ciddiyeti, konağın direnci ve ilacın dokulara perfüzyonu gibi faktörlere bağlıdır.

Bugün inatçı ateşi olupta, antibakteriyel tedaviye cevap vermeyen nötroopenik hastaların kontrolünde, ampirik amfoterisin B tedavisi standart hale gelmiştir. Ancak yapılan araştırmalarda, yalnız başına amfoterisin B'nin immün yetmezliği olan hastalarda başarısının düşük olduğu gösterilmektedir. Çare olarak amfoterisin B'nin diğer antifungallerle kombinasyonu denemektedir. Amfoterisin B'nin, liposomal formülü, yüksek doz amfoterisin B kullanımına izin vermekte ve böylece standart tedaviye cevap vermeyen hastalarda, önemli bir antifungal aktivite göstermektedir (4,34).

Diğer umut verici antifungal ajan grubu da itrakonazol, flukonazol, saperkonazol ve SCH 39304 gibi triazolollerdir (35). Tek başlarına veya amfoterisin B ile kombine olarak kullanılmaktadırlar. Yüksek doz amfoterisin B'nin 5- florositozin ile birlikte kullanılması, invaziv aspergilloz vakalarında iyi sonuç vermektedir (36,37). Amfoterisin B ve rifampin kombinasyonu da *Aspergillus*' karşı invitro etkilidir (38,39).

İnvaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisinde gözlenen bu pek parlak olmayan durum ister istemez korunmayı öne çıkarmaktadır. Bu amaç ile gelişmiş merkezlerde, laminer hava akımı veya etkin partiküller filtrasyon (HEPA) metodları uygulanmaktadır. HEPA filtresi, havadaki 0.3 mikron üzerindeki tüm partikülleri tutmaktadır. Bu sistem aspergillozu kontrol edebilecek güvenilir tek yöntemdir (41).

Epidemi tehlikesinde, odaların formaldehit ve kopper-8-guinolinat ile ıslak dezenfeksiyonu da aspergilloz riskini azaltmaktadır (41).

Profilaktik olarak nazal amfoterisin B spreyi, flukonazol ve itrakonazol ile profilaksi denemekte, sonuçlar yüz güldürmektedir (35).

Geliş Tarihi: 15.3.1993

Yayına Kabul Tarihi: 14.9.1993

KAYNAKLAR

1. Annaissie E, Kamtarjian H, et al.

The emerging role of fusarium infection in patients with cancer. *Medicine* 1988; 67: 77-83.

2. Rinaldi MG. Problems in the diagnosis of invasive fungal diseases. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 493-5.

3. Pfaller M, Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990 s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11(4): 287-291.

4. Annaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (1): 43-53.

5. Saral R. Candida and aspergillus infections in immunocompromised patients: and overview. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 487-92.

6. Freireich EJ, Keating M, Cabanillas F, et al. The hematologic malignancies: leukemia, lymphoma and myeloma. *Cancer* 1984; 54: 2741-51.

7. Young LS. An overview of infection in bone marrow transplant recipients. *Clin Hematol* 1984; 13: 661-678.

8. Tollemar J, Holmberg K, Ringde O, Lönnqvist B. Surveillance Tests for the diagnosis of invasive fungal infections in bone marrow transplant recipients. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 205-212.

9. Meyer RD, Young LS, Armstrong D, Yu B. Aspergillois complicating neoplastic disease. *Am J Med* 1973; 54: 6-15.

10. Fisher Bd, Armstrong D, Yu B, Gold JWM. Invasive Aspergillois: progress in early diagnosis and treatment. *Am J Med* 1981; 71: 571-7.

11. Bodey GP, Vartivarian S. Aspergillus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8 413-37.

12. Wingard JR, Beals SU, et al. Aspergillus infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1987; 2: 175-81.

13. Burch PA, Karp JE, et al. Favorable outcome of invasive Aspergillois in patients with acute leukemia. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1985-93.

14. Levitz SM. Overview of host defenses in fungal infections. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (1): 34-42.

15. Garcia CR, Johnson BL, et al. Intravenous catheter - associated *Malassezia furfur* fungemia. *Am J Med* 1987; 83: 790-2.

16. Dankner WM, Spector SA, Fierer J,

- Davis CE. Malassezia fungemia in neonates and adults: complication of hyperalimantation. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 743-53.
17. Windus DW, Sokes TD, Julian BA, Fenves AZ. Fatal rhizopus infections in hemodialysis patients receiving deferoxamine. *Ann Intern Med* 1987; 107: 670-080.
18. Daly AL, Velazquez LA, Bradley SF, Kaufman CA. Mucormycosis: association with deferoxamine therapy. *Am J Med* 1989; 87: 468-71.
19. Alayn R, Levitz SM, Diamond RD. In vivo bronchoalveolar macrophage defense against *Rhizopus oryzae* and *Aspergillus fumigatus*. *J Infect Dis* 1984; 150: 752-759.
20. Levitz SM. Aspergillosis. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 1-18.
21. Levitz SM, Selsted ME, Ganz T, et al. In vitro killing of spores and hyphae of *Aspergillus fumigatus* and *Rhizopus oryzae* by rabbit neutrophil cationic peptides and bronchoalveolar macrophages. *J Infect Dis* 1986; 154: 483-489.
22. Levitz SM, diamond RD. Mechanisms of resistance of *Aspergillus fumigatus* conidia to killing by neutrophils in vitro. *J Infect Dis* 1985; 152: 33-41.
23. Walshburn RG, Hammer CH, Bennett JE. Inhibition of complement by culture supernatants of *Aspergillus fumigatus*. *J Infect Dis* 1986; 154: 944-51.
24. Deepe GS, Smith JG, Sonnenfeld G, denman D, Bullock WE. Development and characterization of *Histoplasma capsulatum* reactive murine T-cell and clones. *Infect Immun* 1986; 54: 714-22.
25. Arnow PM, Sadigh M, costas C, Weil D, Chudy R. Endemic and epidemic *Aspergillus* organisms. *J Infect Dis* 1991; 164: 998-1002.
26. Weitzman I. Saprophytic molds as agents of cutaneous and subcutaneous infection in the immunocompromised host. *Arch dermatol* 1986; 122: 1161-7.
27. Watsky KL, Eisen RN, Bologna JL. Unilateral cutaneous emboli of *Aspergillus*. *Arch dermatol* 1990; 126: 1214-7.
28. Degregorio M, LeeW Linker C, Jacobs R, Ries c. Fungal infections in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1982; 73: 543-8.
29. Khardori N, Hayat S, Rolston K, Bodey GP. Cutaneous *Rhizopus* and *Aspergillus* infections in five patients with cancer. *Arch Dermatol* 1989; 125: 952-6.
30. Matsuda T, Tadahiko M. Disseminated *Hylohyphomycosis* in a leukemic patient. *Arch dermatol* 1986; 122: 1171-5.
31. Talbot GH, Weiner MH, et al. Serodiagnosis of invasive *Aspergillus* in patients with hematologic malignancy: validation of the *Aspergillus fumigatus* antigen radioimmunoassay. *J Infect Dis* 1987; 155: 12-27.
32. Johnson TM, Kurup VP, Resnik V, et al. detection of circulating *Aspergillus fumigatus* antigen in bone marrow transplant patients. *J Lab Clin Med* 1989; 114: 700-07.
33. Rogers TR, Haynes KA, barnes RA. Value of antigen detection in predicting invasive pulmonary aspergillosis. *Lancet* 1990; 336: 1210-13.
34. Meunier F. Fungal infections in cancer patients. *Cancer Invest* 1991; 9(2): 151-8.
35. Denning DW, Tucker Rm, Hanson LH, Stevens DA. Treatment of invasive *Aspergillus* with itraconazole. *Am J Med* 1989; 86: 791-800.
36. KarpJE, Burch PA, Merz WG. An approach to intensive antileukemia therapy in patients with previous invasive aspergillosis. *Am J Med* 1988; 85: 203-6.
37. Burch PA, Karp JE, Merz WG, et al. Favorable outcome of invasive aspergillosis in patients with acute leukemia. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1985-93.
38. Talbot GH, Huang A, Provencher M. Invasive aspergillosis rhinosinusitis in patients with acute leukemia. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 219-31.
39. Goerin P, Berlinger NT, Weisdorf DJ Aggressive combined modality treatment of progressive sinonasal fungal infections in immunocompromised patients. *Am J Med* 1988; 85: 619-23.
40. Meunier F. Prevention of mycoses in immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 408-16.
41. Opal SM, Asp AA, Cannady PB, et al. Efficacy of infection control measures during a nosocomial outbreak of disseminated aspergillosis with hospital construction. *J Infect Dis* 1986; 153: 634-37.