
Solid Organ Transplant Alıcılarında İnvaziv Pulmoner Aspergillozis#

Özgür KARACAN*, Şule AKÇAY*, Füsün ÖNER EYÜBOĞLU*, Neslihan ÇELİK*, Turan ÇOLAK**, Funda TİMURKAYNAK***, Beyhan DEMİRHAN****

- * Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı,
*** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
**** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmanın amacı; solid organ alıcılarında önemli bir mortalite nedeni olan invaziv pulmoner aspergillozisin (İPA) tanı, risk faktörleri, klinik seyir, radyolojik bulgularının tartışılmasıdır. Çalışmada, 1998-2001 yılları arasında gerçekleştirilen toplam 207 transplantasyon hastasında (180 böbrek, 27 karaciğer nakli) saptadığımız yedi İPA olgusunu retrospektif olarak değerlendirdik. Olguların dördü böbrek, üçü karaciğer alıcısı idi. Dört olguda İPA tanısı histopatolojik olarak (üç postmortem biyopsi, bir transbronşiyal akciğer biyopsisi), diğer üç olguda kültürde üreme (balgam, trakeal aspirasyon materyali), klinik ve radyolojik değerlendirme ile konmuştu. En sık ateş, prodüktif öksürük, dispne saptandı. Fiberoptik bronkoskopi yapılan beş olguda en sık bulgu fragil mukoza, hemoraji idi. Bir olguda plak formasyonu gözlemlendi. Karaciğer alıcılarının biri böbrek yetmezliği nedeniyle (serum kreatinin= 2.6 mg/dL) hemodiyaliz tedavisi almıştı. Tüm olgularda allograft yetmezlik gelişmişti. Tanı öncesi dönemde bir karaciğer alıcısı ve iki böbrek alıcısında nötropeni, iki karaciğer alıcısı ve bir böbrek alıcısında ise trombositopeni saptanmıştı. İPA tanısı alan olguların altısı amfoterisin B ve/veya itraconazol tedavisi almıştı. Eksitus olan beş olgudan dördü antifungal tedavi altındaydı. Bu dört olgunun üçü tedaviden çok kısa bir süre sonra kaybedildi, sadece bir olguya üç hafta süre ile itraconazol tedavisi uygulanabilmişti. Olguların toraks bilgisayarlı tomografi-rinde en sık gözlenen bulgular yama tarzı infiltrasyon ve nodül formasyonuydu. Beş olgu postoperatif ilk iki ayda eksitus olurken (mortalite %71.4), iki olgu izlemededir. Bulgularımız solid organ transplant alıcılarında erken dönemde gelişen akciğer infeksiyonlarında, mortalitesi yüksek olan İPA'nın ayırıcı tanıda düşünülmesinin gerekli olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Organ transplantasyonu, aspergillozis.

SUMMARY

Invasive Pulmonary Aspergillosis in Solid Organ Transplant Recipients

To discuss diagnosis, risk factors, clinical and radiologic manifestations of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) that is accepted as an important mortality factor in organ transplant recipients. We retrospectively evaluated seven IPA cases who

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Özgür KARACAN, Doğanbahçe Sokak No: 33/6, 06340, Dikimevi, ANKARA - TÜRKİYE
e-mail: ozgurkaracan@yahoo.com

were diagnosed among 207 patients that had undergone organ transplantation surgery in our center between 1998-2001. Of seven patients, four was renal and three was liver recipients. Diagnosis was made histopathologically (three post-mortem, one transbronchial lung biopsy) in four patients while culture positivity (sputum and tracheal aspiration material) with clinical and radiological evaluation was the diagnostic criteria for three patients. The most common respiratory symptoms were fever, productive cough and dyspnea. The most common fiberoptic bronchoscopic findings were mucosal fragility, hemorrhagia. In one patient plaque formation was found. One liver recipients had been on hemodialysis because of renal insufficiency (serum creatinin was 2.6 mg/dL). All liver and kidney recipients had allograft failure. One liver and two kidney recipients had neutropenia, two liver and one kidney recipients had thrombocytopenia. Six patients had received amphotericin-B and/or itraconazole therapy. Four of the five exitus were receiving antifungal treatment. Three of them were lost in a short time while only one non-survivor had received itraconazole for three weeks. The most frequent CT findings were patchy infiltrations and nodule formation with or without cavitation. Five patients were lost in two months (mortality, 71.4 %), two survivors are under follow up. These findings showed, IPA should be thought in the differential diagnosis of pulmonary infections after organ transplantation.

Key Words: Organ transplantation, aspergillosis.

Bu çalışma, Toraks Derneği 4. Yıllık Kongresi'nde tartışmalı poster olarak sunulmuştur.

Aspergillus doğadaki karbon ve nitrojen döngüsünde önemli rol oynayan ve çevrede çok yaygın olarak bulunan saprofitik bir mantardır. İnsanda en sık hastalık etkeni olan suş *Aspergillus fumigatus*'tur. *Aspergillus*'un neden olduğu solunum sistemi hastalıkları; kolonizasyon (basit kolonizasyon, aspergilloma), hipersensitivite reaksiyonları (allerjik bronşiyal astım, allerjik bronkopulmoner aspergillozis, bronkosentrik granülomatozis, ekstremsk allerjik alveolit) ve invaziv hastalıklardır [invaziv pulmoner aspergillozis (İPA), kronik nekrotizan pulmoner aspergillozis] (1).

İmmünitesi normal olan konakta her gün yüzlerce sayıda inhalasyon yoluyla alveollere ulaşan sporlar invaziv hastalığa neden olmazken, immünitesi baskılanmış konakta sporların germinasyonu ile *Aspergillus* hifaları oluşmakta ve lokal ya da sistemik İPA gelişebilmektedir.

İnvaziv hastalık tanısı kesin olarak doku biyopsisinde karakteristik 45°lik açı yapan septalı *Aspergillus* hifalarının gösterilmesiyle konur. Karakteristik klinik, radyolojik görünüm, kültürde üreme (balgam, bronkoalveoler lavaj, trakeal aspirasyon materyali) ve antibiyotik kullanımına yanıtızlık İPA tanısı için yeterli kabul edilmektedir (2,3).

Hematolojik malignitesi olan nötropenik hastalar, allojeneik kemik iliği transplantasyonu hastaları, HIV enfeksiyonunun geç dönemindeki hastalar ve kronik granülomatöz hastalığı olanlar

İPA için başlıca risk gruplarını oluşturur (4,5). Solid organ transplant alıcılarında da giderek artan oranlarda ve yüksek mortalite hızlarıyla seyreden İPA olguları bildirilmektedir. Bu grupta son yıllarda İPA görülme sıklığında artış olduğu gözlenmiştir (6). İnvaziv aspergillozis artık lösemi tedavi ünitelerinde, solid organ transplantasyonu ve kemik iliği transplantasyonu ile ilgilenen merkezlerde en sık mortalite nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Bu çalışmada; yılda ortalama 100 kadar karaciğer ve böbrek tranplantasyonu cerrahisi gerçekleştirilen merkezimizde saptanan İPA olgularını insidans, risk faktörleri, tanı kriterleri, tedavi ve mortalite sonuçlarıyla tartışmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1998-2001 yılları arasında böbrek ve karaciğer transplantasyonu alıcılarının dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Saptanan toplam yedi İPA olgusunun demografik bilgileri, transplantasyon cerrahisi öncesi ve sonrasında aldıkları tedavileri, yoğun bakım ünitesi kayıtları, mikrobiyolojik, patolojik incelemeleri, diğer laboratuvar verileri ile radyolojik tetkiklerine ulaşıldı.

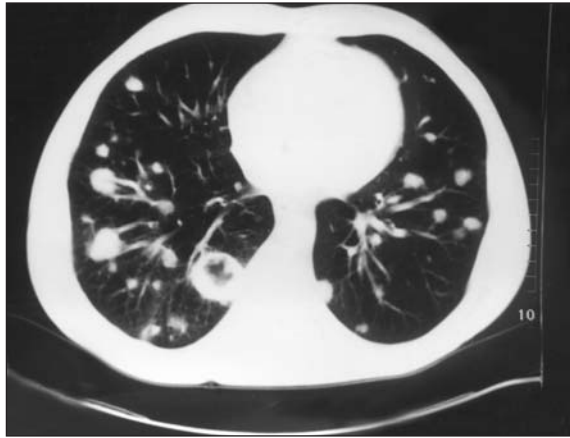
BULGULAR

Tümü erkek yedi olgunun (yaş= 20-51) dördü böbrek alıcısı, üçü karaciğer alıcısı idi. Bir karaciğer alıcısında retransplantasyon sonrası İPA

gelişmişti. Çalışma döneminde hastanemizde gerçekleştirilen böbrek nakli sayısı 180, karaciğer nakli sayısı 27 idi. Buna göre böbrek alıcılarında İPA insidansı %2.2, karaciğer alıcılarında ise %11.1 olarak saptandı.

Dört olguda İPA tanısı histopatolojik olarak kondu (üç olguda postmortem akciğer biyopsisi, bir olguda transbronşiyal akciğer biyopsisi). Diğer üç olguda ise balgam (iki olgu) ve derin trakeal aspirasyon materyalinin kültüründe üreme saptandı. Bu üç olguda tanı kültür, radyolojik görünüm ve klinik değerlendirme ile kondu.

Karaciğer transplantlı üç olgunun (ikisi ortotopik, biri heterotopik karaciğer transplantasyonu ve ikinci nakil idi) biri postoperatif birinci ayda, diğer iki olgu ise postoperatif ikinci ayda eksitus oldu (ortalama yaşamda kalım 37 gün, mortalite hızı %100). Bu üç olgunun ikisinde İPA tanısı postmortem biyopsi ile konurken, retransplant olan olgunun trakeal aspirat materyalinde *Aspergillus* üredi. Aynı olgunun toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde kavitasyon gösteren nodüller, beyin BT'sinde multipl hemorajik infarkt alanları saptandı (Resim 1). Olguların üçü de postoperatif ilk ayda yapılan karaciğer biyopsileri ile akut rejeksiyon olarak kabul edilmişlerdi ve siklosporin-A, kortikosteroid tedavisi [intravenöz (IV) bolus şeklinde, toplam 3 g ve üstü] kullanılmaktaydı. Olguların ortalama serum bilirubin değerleri 34.2 mg/dL idi. Ayrıca, bir olguda böbrek yetmezliği gelişmiş (serum kreatinin=



Resim 1. Karaciğer transplantı yapılan olgulardan birinde toraks BT'de kavitasyon gösteren nodüller izleniyor.

2.6 mg/dL) ve bu olgu hemodiyaliz programına alınmıştı. Tanı öncesi dönemde iki olguda ağır derecede trombositopeni (trombosit < 30.000/mm³) bir olguda nötropeni (nötrofil < 1000/mm³) vardı.

Bir olgu üç hafta süre ile itrakonazol kullanırken, diğer iki olgu bir haftadan daha az süre ile spesifik antifungal tedavi almıştı (lipozomal amfoterisin B, itrakonazol). Üç hafta süre ile itrakonazol kullanan olguda İPA tanısı postmortem olarak konabilmişti. Takipte serum kreatinin düzeyi yükselen ve sonra akut böbrek yetmezliği gelişen hastada ampirik antifungal tedavide amfoterisin yerine itrakonazol tercih edilmişti. Derin trakeal aspirat kültüründe *Aspergillus* üreyen olguda klinik ve radyolojik değerlendirme ile İPA tanısı eksitus olmadan çok kısa süre önce konabilmiş ve bu olgu bir gün itrakonazol ve kültür pozitifliği saptandıktan sonra da yalnızca iki gün lipozomal amfoterisin B tedavisi alabilmişti.

Böbrek alıcısı dört hastanın (üçü canlı vericiden, biri kadavradan transplantasyon) birinde İPA tanısı transbronşiyal akciğer biyopsisinde karakteristik *Aspergillus* hifalarının saptanmasıyla konurken, bir olguda tanı postmortem akciğer biyopsisi ile iki olguda ise balgam kültüründe üreme, klinik ve radyolojik değerlendirme ile kondu. Tüm böbrek alıcılarında allograft yetmezlik gelişmişti (ortalama serum kreatinin= 3.5 mg/dL). Bir olguda İPA tanısından önce trombositopeni (trombosit= 43.000/mm³), iki olguda ise nötropeni (nötrofil < 1000/mm³) saptandı. İki hasta postoperatif birinci ayda eksitus oldu (mortalite hızı %50). Diğer iki hasta izlemedir (yedi ay ve 26 ay). Eksitus olan iki hastadan birine tanı ancak postmortem biyopsiyle konulabilmişti. Diğer hasta ise çok kısa süre spesifik antifungal tedavi alabildi (lipozomal amfoterisin B, üç gün). Her iki hasta da siklosporin, kortikosteroid (toplam 3 g) kullanırken, bir hasta ayrıca azatioprin tedavisi görmekteydi.

Sağlıklı olarak halen takibimizde olan iki olguda ise tanı balgam kültürünün yanı sıra klinik ve radyolojik olarak kondu. Geçirilmiş akciğer tüberkülozu öyküsü olan her iki olgunun önceki toraks BT'lerinde fibrokalsifik lezyonlar gözlemlendi. Kültür üremesi ve klinik şüphe sonrası tekrarla-

nan tomografilerinde nodüler, asiner, kavitasyon gösteren nodüler lezyonlar saptandı (Resim 2). Olgulardan biri lipozomal amfoterisin B (toplam 2 g), diğer olgu lipozomal amfoterisin B (5 mg/kg, toplam 3.5 g) ve idame tedavi olarak itrakonazol (400 mg/gün, 14 gün) kullandı. Olgular postoperatif dönemde siklosporin-A ve akut rejeksiyon nedeniyle IV bolus kortikosteroid kullanılmıştı. Bir olguda akut rejeksiyonu takiben üç hafta sonra graft nefrektomi uygulandı.

Tüm olguların klinik özellikleri birlikte değerlendirildiğinde en sık saptanan solunum sistemi



Resim 2. Sağlıklı olarak takibimizde olan bir olgunun toraks BT'de nodüler, asiner, kavitasyon gösteren nodüler lezyonlar izleniyor.

semptomları ateş, prodüktif öksürük ve dispne idi. Fiberoptik bronkoskopi yapılabilen beş olguda en sık frajil mukoza ve hemoraji saptandı. Bir olguda plak formasyonu gözlemlendi.

Olguların özellikleri Tablo 1' ve 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Solid organ transplant alıcılarında *Candida*'dan sonra fungal infeksiyonların en sık etkeni *Aspergillus*'tur (7). Transplantasyon serilerinde bildirilen invaziv aspergillozise bağlı mortalite yüksektir (%55-100) (8).

1966-1997 yıllarına ait literatür verilerinin incelendiği bir meta-analizde toplam 20.842 organ transplantasyonlu hastada invaziv aspergillozis insidansları karaciğer transplantasyonunda %1.7 (153/8832) ve böbrek transplantasyonunda %0.7 (21/3121) olarak bildirilmiştir (8). Kliniğimizde gerçekleştirilen böbrek ve karaciğer transplantasyonu olgularında saptadığımız İPA hızları (sırasıyla %2.2 ve %11.1) literatürde bildirilenden daha fazla bulunmuştur. Her iki seride de saptadığımız bu yüksek İPA insidansını, hasta grubumuzda İPA için bildirilen genel risk faktörlerinin çoğunun bulunmasıyla açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Özellikle çevresel faktörler olarak belirtilen hastane içi ve çevresinde süre-

Tablo 1. Solid organ transplant alıcısı 7 İPA olgunun özellikleri.

| Olgu | Trasplant türü | Tanı | Akut rejeksiyon | Tomografi | Antifungal tedavi | İmmünsüpresif | Sonuç |
|------|----------------|------------------------|-----------------|-------------------------|---|----------------------------------|-----------------|
| 1 | Karaciğer | Kültür (DTA) | Var | Nodül, konsolidasyon | Amfoterisin İtrakonazol (3 gün) | Siklosporin, steroid | Eksitus 21. gün |
| 2 | Karaciğer | Postmortem biyopsi | Var | Yok | İtrakonazol (21 gün) | Siklosporin, steroid | Eksitus 58. gün |
| 3 | Karaciğer | Postmortem biyopsi | Var | Yama tarzı infiltrasyon | Amfoterisin (iki gün) | Siklosporin, steroid | Eksitus 37. gün |
| 4 | Böbrek | Transbronşiyal biyopsi | Var | Yama tarzı infiltrasyon | Amfoterisin (üç gün) | Siklosporin, steroid | Eksitus 27. gün |
| 5 | Böbrek | Postmortem biyopsi | Var | Yama tarzı infiltrasyon | Yok | Siklosporin, steroid | Eksitus 23. gün |
| 6 | Böbrek | Kültür (balgam) | Var | Kaviter nodül | Amfoterisin (2 gr) | Siklosporin, steroid | Yaşıyor 7. ay |
| 7 | Böbrek | Kültür (balgam) | Var | Nodül | Amfoterisin (3.5 gr) itrakonazol (14 gün) | Siklosporin, steroid, azatioprin | Yaşıyor 24. ay |

Tablo 2. Solid organ transplant alıcısı 7 İPA olgunun özellikleri.

| Olgu | Semptom | Akciğer grafisi | Fiberoptik bronkoskopi bulguları |
|------|---|--|--|
| 1 | Ateş, pürülan sekresyon | Bilateral heterojen infiltrasyon | Yaygın hemoraji |
| 2 | Ateş | Sol akciğerde homojen infiltrasyon | Hemoraji, pürülan sekresyon |
| 3 | Yok | Sağ akciğerde homojen infiltrasyon | Frajil mukoza, sağ sistemden pürülan sekresyon |
| 4 | Ateş | Bilateral yama tarzı infiltrasyon | Pürülan sekresyon, lingulada multipl plak formasyonu |
| 5 | Prodüktif öksürük, dispne, ateş, diyare | Bilateral homojen infiltrasyon | Yok |
| 6 | Ateş, prodüktif öksürük, dispne | Bilateral nodüler infiltrasyon, kavitasyon | Pürülan sekresyon, hemoraji |
| 7 | Ateş, öksürük, dispne | Bilateral homojen infiltrasyon | Yok |

giden inşaat faaliyetleri, hastane içi sık yer değiştirme ve havalandırma sistemlerindeki yetersizlik sonucu *Aspergillus* sporlarına daha yoğun maruziyet bizim çalışma dönemimizde hasta grubumuz için saptadığımız başlıca risk faktörüdür.

Tüm olgularımız birlikte değerlendirildiğinde beş eksitusun üçünün postoperatif birinci ayda olduğu görülmektedir. Transplantasyon sonrası *Aspergillus* infeksiyonlarının hastada önceden *Aspergillus* kolonizasyonu yoksa ilk bir ayda çok nadiren görüldüğü, ancak perioperatif ve postoperatif yoğun çevresel maruziyet sonucu bu dönemde invaziv *Aspergillus* infeksiyonları oluşabileceği belirtilmektedir (6). Hastalarımızda ayrıca postoperatif dönemde kullanılan immünsüpresifler ile akut rejeksiyonda uygulanan tedaviler, uzun süreli antibiyotik kullanımı, nötropeni, trombositopeni, retransplantasyon diğer risk faktörleri arasındaydı.

Antemortem tanı konan dört hastanın toraks BT bulguları retrospektif olarak incelendiğinde invaziv aspergillozisin erken döneminde saptanan "halo" işaretinin görülmemesi hastalarımızda geç dönemde tanıya gidilebildiğini göstermektedir (9).

İPA tanısı histolojik olarak doku örneğinde organizmanın gösterilmesiyle konur. Bunun dışında serolojik yöntemler ve polimeraz zincir reaksiyonu gibi DNA analizlerinin klinik yararı tartışmalıdır (10). Solunum sistemi sekresyonlarında *As-*

pergillus'un izolasyonu ya da Gram boyamada *Aspergillus*'un saptanması kolonizasyonla invaziv hastalık ayırımı yapılamayacağı için tanıda yeterli kabul edilmemektedir. Tanının histolojik olarak doğrulanması için yeterli biyopsi örneklerinin alınması (açık akciğer biyopsisi, mükerrer transbronşiyal akciğer biyopsileri) bu hasta grubunda eşlik eden trombositopeni, hastanın düşkün olması, işleme bağlı komplikasyonlar nedeniyle güç olmaktadır. Bu nedenle solunum sistemi sekresyonlarının kültürlerinde *Aspergillus*'un üremesi, klinik ve radyolojik değerlendirme İPA tanısı için yeterli kabul edilmektedir (2,3,10). Çalışmamızda antemortem İPA tanısı alan dört olgunun birinde transbronşiyal akciğer biyopsisi ile tanıya gidilebilmiştir.

Çalışmamızda karaciğer alıcılarında böbrek alıcılarıyla karşılaştırıldığında İPA insidansını daha yüksek oranda bulduk (sırasıyla %11.1 ve %2.2). Aynı grupta mortalite hızı da daha yüksekti (%100). Karaciğer transplantlı üç olgunun tümünde gelişen allograft yetmezlik, bir olguda beraberinde böbrek yetmezliği, iki olguda trombositopeni ve bir olguda nötropenin bu yüksek insidans ve mortalite hızlarına neden olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde karaciğer transplantlı olgularda karaciğer yetmezliğinin ve eşlik eden böbrek yetmezliğinin granülosit-makrofaj fonksiyonlarında bozukluğa yol açarak invaziv *Aspergillus* infeksiyonuna zemin hazırladığı belirtilmektedir (11). Trombositlerin ise salgıladıkları mediatörler aracılığıyla polimorfonükleer lö-

kositlerin aktivasyonuna yol açarak *Aspergillus* infeksiyonlarına karşı önemli bir defans oluşturduğu bilinmektedir (12). Bu nedenle trombositopenik hastaların İPA yönünden risk taşıdığı kabul edilmektedir. Ayrıca, karaciğer transplantasyonunun böbrek transplantasyonu ile karşılaştırıldığında ameliyat süresinin daha uzun (12 saat/6 saat), teknik açıdan zor ve perioperatif/postoperatif komplikasyon hızının daha fazla olmasının, bu hastaların daha uzun süreyle yoğun bakım ünitelerine izlenmelerinin, daha agresiv medikal/destekleyici tedavi (kan ve kan ürünü transfüzyonları) almalarının da bu farklılığa neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Olgularımızdan sadece üçüne uzun süre antifungal tedavi uygulanabilmiş olması tedavi sonuçlarını tartışmayı olası kılmamaktadır. Bu üç olgudan biri eksitus olurken, izlemde olan diğer iki olguda antifungal tedavi ciddi yan etki gözlenmeksizin tamamlanabilmiştir.

Bu retrospektif analiz sonuç olarak; İPA'nın solid organ transplant alıcılarında güçlükle tanı konabilen (yedi hastanın üçünde postmortem tanı), mortalitesi yüksek (karaciğer ve böbrek alıcılarında sırasıyla %100 ve %50) bir hastalık olduğunu bir kez daha göstermektedir. Bu spesifik hasta grubunda daha yüz güldürücü sonuçlar alabilmek için erken tanı, spesifik antifungal tedavinin erken başlanması, çevresel faktörlerin kontrolü (izolasyon, laminer hava akımı, inşaat, saksı bitkileri gibi rezervuarların hastane ortamında oluşmaması) gerekmektedir. Özellikle akut rejeksiyon nedeniyle yüksek doz immünsüpresif tedavi alan ve diğer risk faktörlerinin (uzun süreli antibiyotik kullanımı, nötropeni, retransplantasyon) saptandığı hastalarda İPA yönünden yakın izlemin (sürveyans kültürleri, erken toraks BT) önemli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3th ed. McGraw, 1998: 2267.
2. Kaiser L, Huguenin T, Lew D, et al. *Invasive aspergillosis*. *Medicine* 1998; 77: 188-94.
3. Kusne S, Torre-Cisneros T, Manez R, et al. *Factors associated with invasive lung aspergillosis and the significance of positive Aspergillus culture after liver transplantation*. *J Infect Dis* 1992; 166: 1379-83.
4. Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, et al. *Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome*. *N Engl J Med* 1991; 324: 654-62.
5. Ribaud P, Chastang C, Latge P, et al. *Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogenic bone marrow transplantation*. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 322-30.
6. Hibberd P, Rubin R. *Clinical aspects of fungal infection in organ transplant recipients*. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 33-40.
7. Paya C. *Fungal infections in solid organ transplantation*. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 677-88.
8. Paterson DL, Singh N. *Invasive aspergillosis in transplant recipients*. *Medicine* 1999; 78: 123-38.
9. Kuhlman J, Fishman E, Siegelman S. *Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: Characteristic findings on CT, the CT halo sign and the role of CT in early diagnosis*. *Radiology* 1985; 157: 611-4.
10. Lortholary O, Meyoha MC, Dupont B, et al. *Invasive aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: Report of 33 cases*. *Am J Med* 1993; 95: 171.
11. Singh N, Arnou PM, Bonham A, et al. *Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990s*. *Transplantation* 1997; 64: 716-20.
12. Walsh JJ, Hamilton SR. *Disseminated aspergillosis complicating hepatic failure*. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1189.