

Akciğerin Mantar İnfeksiyonlarına Cerrahi Yaklaşım

Nilgün Kanlıoğlu

Özet: Fungal ajanın inhalasyon yolu ile alınması ilk infeksiyon akciğerlerde meydana gelmekte, diseminasyonda ana kaynak sıklıkla akciğerler olup, gastrointestinal yolla portal yayılım ender görülmektedir. Önceki yıllarda *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii* gibi primer patojenlere bağlı infeksiyonlar sık iken, günümüzde kriptokokkoz, kandidiyaz, mukormikoz, aspergilloz gibi sekonder infeksiyonlar ya da immüno-suprese olgularda patojen olan oportünist funguslara bağlı infeksiyonlar ön plana çıkmıştır. Çeşitli nedenlerle kortikosteroid tedavisi, organ transplantasyonu sonrası immüno-supresif tedavi, kanser tedavisi alanların ve kazanılmış immün yetmezlik sendromu [acquired immune deficiency syndrome (AIDS)] olgularının artması ile infeksiyonlar hızla yayılıp, ölümcül seyir göstermektedirler. Fungal infeksiyonlarda genel yaklaşım hastalığın seyrine ve yayılımına göre değişmekte ve cerrahi olguların kondisyonu, lokalizasyonu ve organ destrüksiyonuna bağlı olarak antifungal ajanlarla kombine olarak uygulanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Akciğer, invazif mantar hastalıkları, aspergilloz, histoplazmoz, koksidiomikoz, blastomikoz, kriptokokkoz, kandidiyaz, sporotrikoz, göğüs cerrahisi, cerrahi yaklaşım.

Summary: Surgical management in invasive fungal infections of lung. In fungal infections, infection first develops in lung due to inhalation of fungal agent. In dissemination, main source is generally lung; portal dissemination by gastrointestinal way is very rare. Previously infections due to primary pathogens like *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii* were frequent, however, currently secondary infections like candidiasis, mucormycosis, aspergillosis or the infections due to opportunistic fungi in the immunocompromised patients became more important. Due to the increase in number of patients using corticosteroids for various causes, immunosuppressive treatment after transplantation, treatment for cancer and AIDS (acquired immunodeficiency syndrome), the infections spread rapidly and progress lethally. General management of fungal infections changes according to progress or spread of the disease and the surgery is performed in combination with antifungal therapy, depending on condition of the patient, localisation of the illness and tissue destruction.

Key Words: Lung, invasive fungal infections, pulmonary, aspergillosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, blastomycosis, cryptococcosis, candidiasis, sporotrichosis, thoracic surgery, surgical management.

Giriş

Fungal ajanın inhalasyon yolu ile alınması ilk infeksiyon akciğerlerde meydana gelmekte, diseminasyonda ana kaynak sıklıkla akciğerler olup, gastrointestinal yolla portal yayılım ender görülmektedir. Önceki yıllarda *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii* gibi primer patojenlere bağlı infeksiyonlar sıklıkta iken, günümüzde kriptokokkoz, kandidiyaz, mukormikoz, aspergilloz gibi sekonder infeksiyonlar ya da immüno-suprese olgularda patojen olan oportünist funguslara bağlı infeksiyonlar ön plana çıkmıştır. Çeşitli nedenlerle kortikosteroid tedavisi, organ transplantasyonu sonrası immüno-supresif tedavi, kanser tedavisi alanların ve AIDS olgularının artması ile infeksiyonlar hızla yayılıp, ölümcül seyir göstermektedirler. Fungal infeksiyonlarda genel yaklaşım hastalığın seyrine ve yayılımına göre değişmekte ve cerrahi olguların kondisyonu, lokalizasyonu ve organ destrüksiyonuna bağlı olarak antifungal ajanlarla kombine olarak uygulanmaktadır.

Pulmoner Aspergilloz

Aspergilloz, *Aspergillus* türlerine bağlı akciğer hastalığının genel adı olup, insanlarda *Aspergillus*'a bağlı hastalık

1847 yılında tanımlanmıştır. Klinik, allerjik aspergillozdan invazif aspergilloz (İA)'a uzanan geniş bir spektrumda ortaya çıkmaktadır. 1970 yılında İA'nın önemli bir fırsatçı infeksiyon olarak tanımlanması ile aspergilloz üzerine araştırmalar artmıştır. Cerrahi yönden ele alındığında allerjik aspergilloz dışında kalan tüm kliniği ve kondisyonu uygun olgularda cerrahi müdahale tanı ve tedavide yer almaktadır.

Cerrahinin yer aldığı klinik aspergilloz olguları [1] aspergilloma, [2] bronşiyal güdük aspergillozu, [3] kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz ve [4] İA'dır.

Ülkemiz için akciğerin mantar hastalıkları denildiğinde saprofitik bir mantar türü olan *Aspergillus* akla gelmektedir. İnsanda en sık infeksiyon yaratan *Aspergillus fumigatus* ve *Aspergillus flavus* türleridir. *Aspergillus* türlerinin oluşturduğu, kaviter bir yapıda bulunan fungus topu olan aspergilloma nedeniyle özel bir cerrahi öneme sahiptir. Aspergilloma pulmoner aspergillozun en sık karşılaşılan formu olmakla birlikte, invazif formlardaki *Aspergillus*'un kaynağıdır. Aspergillozda prognozu, alttaki akciğer hastalığı ile en sık görülen semptomu olan hemoptizi belirler. Bir insanda aspergilloma olgusu ilk kez Bennet (1) tarafından 1842 yılında yayımlanmış ve 1856 yılında Virchow tarafından hastalık ilk defa patolojik olarak tanımlanmıştır (2,3). 1946 yılında Gerstl (4) tarafından ilk başarılı rezeksiyon uygulanmıştır. Aspergilloma-

da antifungal tedavinin etkinliği kısıtlı olsa da cerrahi tedavinin mortalite ve morbiditesini de göz önünde bulundurduğumuzda cerrahinin indikasyonları, yöntemi ve ne zaman uygulanacağı hakkında farklı görüşler ortaya çıkmaktadır.

Aspergillus fırsatçı patojen olup altta yatan bir akciğer patolojisi varlığında hastalık yaratır. Üç klinik formda karşımıza çıkabilmektedir. Allerjik bronkopulmoner aspergilloz, astmatik olgularda görülmekte ve santral bronşektezi, bronşlarda mukus tıkaçları ve tıkaç distalinde konsolide alanlar gelişebilmektedir. Pulmoner fibroz ve irreversibl hava yolu obstrüksiyonu geç dönemde oluşabilmektedir. İnvazif diseminasyon ise uzamış nötropeni, kronik kortikosteroid, antibiyotik kullanımı veya kemoterapi uygulaması alan immüno-suprese olgularda gelişmekte, acil antifungal tedavi uygulanmazsa olgular kaybedilmektedir. Pulmoner aspergilloma ise saprofitik patojen olan *Aspergillus*'un mevcut bir kavite içerisinde kolonize olması ve mantar topu gelişimidir. İmmüno-kompetan olgularda klinik oluşabilmesi için kavite ya da kist gibi parenkimal bir boşluğun olması gerekirken, immüno-suprese olgularda parenkimal, bronşiyal ve plevral doğal anotomik boşluklarda kolonize olup invazif nekrotizan pnömoniye yol açabilmektedir. Ülkemiz tuberküloz yönünden endemik bir ülke olması sebebiyle, kaviter hastalık açısından değerlendirildiğinde aspergillomalı olgularda lezyonun nedeni genellikle tuberkülozdur. İyileşmiş tuberküloz kavitesinde ilk yıl içerisinde %11, üç yıl sonra %17 oranında aspergilloma geliştiği bildirilmiştir (5,6). Aspergillomalı olguların %7-10'unun kendiliğinden iyileştiği rapor edilmiştir (5,7). Asemptomatik olguların oranı (%10-25) semptomatiklere oranla oldukça düşüktür. Aspergillomada hemoptizi %45-90 oranında bildirilmiş olup sıklıkla minör hemoraji mevcuttur (8-10). Hayatı tehdit edici hemoptizi oranları %20-25 olarak bildirilmiştir. Major hemoptizi gelişimi lezyonun boyutuna ya da kompleks olup olmamasına, öncesinde uyarıcı minör hemoptizi ataklarının gelişip gelişmemesine göre öngörülemez ve bu nedenle, her ne kadar dahili açıdan asemptomatik ve nonkomplike olgular için takip uygun olsa da, hemoptizisi olan her olgu tedavi altına alınmalıdır. Regnard ve arkadaşları (11) tuberküloz görülme oranını %69, British Thoracic and Tuberculosis Association ise %25 olarak bildirmiştir (2,7). Yayımlanan çalışmalarda hemoptizi görülme oranı %55 ile %91 arasındadır (2,11-13). Hemoptizi nedenleri ile teorilerden birisi kavite içerisindeki serbest fungus topunun kavite duvarındaki vasküler yapıları erode etmesi, bir diğeri mantar topundan salınan enzimler ve toksinler sebebiyle hemoptizi meydana gelmesi ve son olarak da altta yatan hastalığa bağlı olarak hemoraji gelişmesidir.

Aspergilloma

Tedavi yönteminin belirlenmesi için olguların sınıflandırılması gerekmektedir. Tedavi planı semptomların varlığı ve seviyesi, altta yatan hastalığın düzeyi ve hastanın kondisyonuna göre belirlenir. Normal bir parenkim içindeki ince duvarlı kavite varlığı basit form, destrükte akciğer içinde sekel lezyonlar kompleks form olarak değerlendirilmektedir. Tedavide amaçlar; hemoptizinin kontrolü, pyojenik componentin eradike edilmesi, İA veya mantar topunun büyümesi ile oluşabilecek durumların önlenmesi ve sağkalımın uzatılmasıdır. Bronşiyal arter embolizasyonunun hemoptizi kontrolündeki başarısı %40-50 ve reküran hemoptizi oranı yüksek olarak

bildirilmiştir (8,11,14). Hemoptiziyi engellemek için uygulanan bronşiyal arter embolizasyonu genellikle başarısızdır; çünkü kanayan arterin bulunması zor olup, sistemik ve pulmoner dolaşımdan kanlanan yaygın vasküler ağ vardır (2,9,10,15,16). Masif hemoptizili olgularda cerrahi öncesi geçici olarak hayatı tehdit eden durumun kontrolü ve elektif cerrahi için zaman kazanmak için önerilmektedir; ancak embolizasyondan sonra operasyon erken dönemde uygulanmalıdır, çünkü 1-2 hafta içerisinde fatal hemoptiziler bildirilmiştir (2,11,16). İnfeksiyon halen sürdüğü için embolizasyon uygun bir tedavi olarak kabul görmemektedir.

Aspergillomada antifungal tedavi İA gelişimini engelleme, geliştiğinde tedavisini sağlama amacıyla kullanılmaktadır. Mantar hifleri balgamda postoperatif dönemde görülürse diseminasyonu engelleme amacıyla da uygulanmaktadır. Kavite operasyon esnasında toraks içine açılırsa postoperatif *Aspergillus* ampiyemi görülme olasılığı yüksektir. Kanlanması iyi olan plevrada sistemik antifungal ajanlar etkili olabilmektedir ve postoperatif verilmesi uygundur. Sistemik antifungal ajanların oral, intravenöz, inhalasyon yoluyla ya da doğrudan kavite içerisine verilmesinin hastalığın tedavisinde ve semptomların giderilmesinde yeteri kadar başarılı olmadığı görülmüştür (2,17,18)

Pulmoner aspergillomada tercih edilmesi gereken tedavi yöntemi cerrahidir ve cerrahiye alternatif etkin başka bir tedavi yöntemi yoktur. Cerrahi semptomların kontrolü, hemoptizinin engellenmesi ve yaşam süresinin uzatılması açısından yararlıdır. Ancak bu yöntemdeki sorun morbidite ve mortalitenin yüksek oluşudur. Var olan akciğer hastalığı toraks duvarında ve vasküler yapılarda yapışıklıklara, akciğerin kalan bölümünde ekspansiyonun zorlaşmasına, hiler yapılarda ve fisürlerde yapışıklık ve kalınlaşmalara neden olur. Hiler yapılarda sertleşme ve göğüs duvarına yapışıklıklar nedeni ile olan operatif zorluklar cerrahiye yüksek risk grubuna taşımaktadır. Önceki serilerde mortalite oranlarının %25'e yükseldiği, morbiditenin ise %60'a kadar ulaştığı bildirilmekteydi (12,19). Hastalığın dalgalı gidişatı ve cerrahinin kötü sonuçları hayatı tehdit edici semptomları olan olgularda bile cerrahiye kısıtlamaktaydı. En sık uygulanan prosedür lobektomidir. Rezeksiyon sonrası kalacak akciğerin kapasitesi belirlenmelidir. Pnömonektomi tamamen harap olmuş akciğer ya da lobektomiden sonra kalacak lobun ciddi şekilde fibrotik ve küçük olduğu durumlarda indikedir. Pnömonektomi gibi geniş bir rezeksiyon planlanan olgularda solunum fonksiyon testleri ve rezerv hesaplamaları rezeksiyon için yeterli olmalıdır. Pnömonektomiyi tolere edemeyecek olgularda kavernostomi-kavernomyoplasti uygulanabilecek bir diğer operasyon şeklidir. Destrukte akciğerde solunuma katkısı olmayan alanın anotomik rezeksiyonla çıkartılması, akciğer rezervini çok fazla azaltmayacaktır. Operatif mortalite basit formda %0, kompleks formda %0-34 arasındadır. Literatürde asemptomatik veya plevral tutulum olmayan olguların morbidite oranının düşük olduğu bildirilmiştir (5,20). Postoperatif komplikasyonlar esas olarak altta yatan hastalığa bağlıdır. Rezeksiyon sonrası görülen majör komplikasyonlar içerisinde peroperatif hemoraji, uzamış hava kaçağı, inkomplet reekspansiyon, ampiyem, uzamış mekanik ventilasyon desteği, bronş fistülü mevcut olup, bazı yayınlarda %78'e kadar ulaştığı bildirilmiştir (8,12). İnvazif veya pyojenik komponenti olan olgularda bronkoplevral fistül ve ampiyem gelişme riski mevcuttur. Lobektomi sonrası gelişebilecek

komplikasyonların başında inkomplet reekspansiyon gelmektedir. Plevral 'space' sorununu çözmek için bazı araştırmalarda pnömoperitoneum, frenik sinirin klemlenerek geçici paralizisi veya apikal 'tent' uygulanmasını önermektedirler (2,13,10). Bronkoplevral fistül gelişimini azaltmak için bronş güdüğünün ekstratorasik bir kasla desteklenmesi morbidite oranını düşürmektedir (2). Genelde bildirilen mortalite oranı %20-30 arasındadır. Son yayınlardaki mortalite oranları %4-%13.5 arası olarak bildirilmiştir (2,10,11). Mortalite oranındaki bu düşüşün sebebinin dikkatli hasta seçimi ile yoğun bakım ünitelerinde ve operatif tekniklerdeki ilerlemelere bağlı olduğu düşünülmektedir birlikte bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Etkin bir medikal tedavi bulunmadığından, günümüzde pulmoner aspergillomali tüm olgularda erken cerrahi tedavi önerilmektedir. Rezeksiyonda mortalite düşük olsa da morbidite yüksektir. Kondisyonu rezeksiyona uygun olgularda lobektomi tercih edilmeli; ancak atipik rezeksiyondan pnömo-nektomi gibi büyük rezeksiyonlara kadar geniş bir yelpazede cerrahi yapılabileceği göz ardı edilmemelidir. Genel durumu kötü, ciddi ve tekrarlayan hemoptizileri olan, solunum fonksiyonlarındaki düşüklük nedeni ile rezeksiyonu tolere edemeyecek, risk faktörleri fazla olan olgularda kavernostominin etkin ve iyi tolere edilen bir yöntem olduğu bildirilmiştir.

İnvazif Aspergilloz

İmmünoşüprese olgularda meydana gelir. Tüm kemik iliği transplant olgularının %4.5'inde, allojenik kemik iliği transplant hastalarının %20'sinde ve standard kemoterapi uygulanan akut nötropenik lösemi hastalarının %21'inde ortaya çıkmaktadır (21-23). Nötropeni 34 günden daha fazla uzadığında riskin %70 oranında arttığı bildirilmiştir (21,24). Diğer risk faktörleri, >30 yaş, kemik iliği allograftının uymaması, sitomegalovirus enfeksiyonu, yüksek derecede graft-versus-host reaksiyonu ve kortikosteroid tedavisidir (21,25). Nötropeni ile seyreden açıklanamayan ve sürekli, antibiyotik tedavisine cevap vermeyen ateş, plöretik göğüs ağrısı, dispne, öksürük ve hemoptizi mevcuttur. Hemoptizi olguların %31'inde görülmekte ve nötropeninin düzeldiği evrede risk artmaktadır. Kaynak önceden var olan bir aspergilloma olup ve invazyon var olan kaviteden parenkimal dokuya doğru seyreder. Nekrotizan bronkopnömoni tablosu ortaya çıkar ve pulmoner damarların tutulmasıyla tromboz, hemorajik infarktüs sonucu parenkimal lizis gelişir. Radyolojik olarak destrükte akciğer kaviter bir görünüm alır ve tomografide halo görünümünde hava sütunu ile sarılı olabilen nodüler görünüm nötrofil sayısının düşük olduğu erken dönemde ya da genelde transplantasyon sonrası görülen hilal şeklindeki hava sütununun bulunabildiği kaviter yapılar gözlenir. Tam klinik şüpheye ve radyolojik bulgulara dayanmaktadır.

Kesin tanının güç olması, tedavide geç kalınmasının genelde ölümlü sonuçlanması aspergillozdan şüphelenilen olgulara ampirik antifungal tedavi başlanmasını gerektirmektedir. Buna rağmen İA için medikal tedavide mortalite oranları oldukça yüksektir. Kemik iliği transplant olguları için oran %93-100 (21,26-28), karaciğer transplant olguları için ise %100'e yakındır (21,29). Böbrek transplantları için oran %38 olmakla beraber yaşayanların %60'ı nakledilen böbreği, antifungal tedavi boyunca immünoşüpresif tedavinin azaltılması nedeniyle kaybetmişlerdir (21,30).

Medikal tedavinin yetersiz sonuçları nedeniyle akciğerdeki enfeksiyöz odakların cerrahi müdahaleyle uzaklaştırılması bir seçenek olarak önerilebilir. Cerrahi erken dönemde, klinik ve radyolojik bulguların ortaya çıkmasını takiben yapılmalıdır (21,31) denilmekle birlikte, halen cerrahinin zamanlaması ve indikasyonu konusundaki tartışmalar sürmektedir. Rezeksiyon uygulanabilmesi ve başarılı sonuçlar elde edilebilmesi için lezyonun lokalize edilmesi gerekmektedir. Multipl, bilateral ya da diğer organlara ekstrapulmoner yayılımında cerrahi uygulanmaz. Ventilator bağımlılığı cerrahi için bir kontrindikasyon oluşturmaktadır. İndikasyonlar içerisinde lösemik pulmoner aspergilloz, tıbbi tedavinin başarısız olduğu immünoşüprese aspergilloz, ek kemoterapi veya transplantasyon gereksinimi olan olgular sayılabilir. Cerrahi uygulan serilerdeki sonuçlara dayanarak küçük fungal odakların infekte olmamış akciğeri korumak için etrafındaki sağlam doku ile birlikte çıkarılması önerilmektedir. Sonuç olarak olgularda yalnızca cerrahi ya da seçilmiş olgularda antifungal tedavi ile birlikte cerrahi uygulanabilir, ancak cerrahi öncesi sistemik tedavi başlanması yayılımı engelleyebilmektedir.

Bronşiyal Güdük Aspergillozu

Akciğer rezeksiyonuna sekonder gelişen, bronş kapama sütür materyalinde yerleşmiş enfeksiyondur. Materyalin yarattığı inflamasyon, azalmış doku canlılığı kolonizasyonu kolaylaştırmakta, operasyon sonrası 6-12 ayda olgularda öksürük balgam hemoptizi atakları olabilmekte ve nadiren de sütür ve fungal materyalin ekspektorasyonu gerçekleşebilmektedir. Bronşiyal güdüğün açılması bronkoplevral fistül ile birlikte mortalite ve morbiditede artışa yol açar. Komplike olmamış olgularda bronkoskopi ile sütür materyalinin alınması küratif olup, ipek sütür yerine monfilament sütürlerin kullanılması güdük aspergillozunu azaltmaktadır. Paslanmaz çelik sütür materyali ile bu tablonun hiç görülmediği bildirilmiş, sütür materyalinin Nd: YAG lazer uygulaması ile yok edilmesi başarılı sonuçlar vermiştir.

Kronik Nekrotizan Pulmoner Aspergilloz

Steroid kullanımı, diyabet ve alkolizm, kötü beslenmeye bağlı immünoşüprese olgular veya KOAH, sarkoidoz, inaktif tüberküloz, pnömokonyoz ya da alta yatan akciğer hastalığı olan olgularda, ateş kilo kaybı, prodüktif öksürük ve hemoptizi atakları ile seyreden kronik bir enfeksiyon halidir. Lezyon infiltrasyon ve yavaş ilerleyen konsolidasyonla başlayıp kaviteleşmeye gidebildiği gibi, kavite içerisindeki aspergillomanın lokal invazif hastalığa dönmesi şeklinde de olabilir. Tedavide drene olmayan büyük kavitelelerin cerrahi veya perkütan drenajı önerilmekte, rezektif cerrahi ise antifungal tedaviye yanıt vermeyen, lezyonun lokalize olduğu ve cerrahiye tolere edebilecek olgulara uygulanmaktadır.

Plevral Aspergilloz

Kaviter lezyonun plevraya açılması ya da cerrahi sonrası plevral yayılım sonrası *Aspergillus* ampiyemi ve bronkoplevral fistül gelişebilir. Komplike olgularda cerrahi drenajla kombine edilerek uygulanan antifungal tedavinin başarısı %88 olarak bildirilmiştir (26). Başka bir yayında cerrahi olarak tedavi edilen olguların yüksek olan mortalite ya da respiratuar yetersizlik, ekspansiyon kusuru ve uzamış hospitalite

zasyon gibi artmış morbidite oranları nedeniyle cerrahinin semptomatik olgularla sınırlanması gerektiği savunulmuştur (15).

Pulmoner Mukormikoz

Zygomycetes'lerin en önemli alt grubu olan *Mucorales* grubundaki fungusların yol açtığı akut ve hızlı seyreden infeksiyon olup, insanda ilk olarak 1885 yılında Paltauf (32,33) tarafından tanımlanmıştır.

Pulmoner mukormikoz lösemi, lenfoma veya diğer malignitelerde nötropeni fazında, steroid kullanımına bağlı organ transplantı alıcılarında ve diyabetik ketoasidoz varlığında görülürken, disemine hastalık akut lösemi veya kemik iliği alıcılarında görülür. Olgu sayısı immün sistemi baskılanmış olgularla beraber artmaktadır. Olgularla nötrofil fonksiyonları bozulmuş olup, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı mevcuttur. Predispozan faktörler arasında steroid ve immüno-supresif ajanların kullanımını, sitotoksik kemotepi uygulanması, üremik olgularda diyaliz ve kısmen de desferoksamin tedavisi gelmektedir. Gastrointestinal mukormikoz, gelişmiş ülkelerdeki malnütrisyonlu çocuklarda görülürken, serebral mukormikoz intravenöz ilaç kullananlarda görülmektedir. Olguların %57'si rinocerebral, %13'ü pulmoner, kutanöz ve disemine, %2'si renal ve %1'i gastrointestinal mukormikoz olarak ortaya çıkmaktadır (34,35).

Mukormikozda en sık izole edilen tür *Mucoraceae*'den *Rhizopus*, ikinci sıklıkta *Rhizomucor* olup diğer formları, *Abisidia*, *Mucor*'dur. Daha ender olarak *Cunninghamellaceae* grubundan *Cunninghamella* izole edilmektedir. Rhinoserebral ve pulmoner infeksiyonda sporlar inhalasyon ile alınır. Savunmada nötrofillerden salınan oksidatif metabolitler fungisidal etki gösterirken, makrofajlar da rol alırlar. Son evredeki AIDS olgularında multipl immün defektlere bağlı ortaya çıkmaktadır.

Patogenezin son aşaması sporların bölünmesi ve proliferasyonu ile oluşan hiflerin doku invazyonu ve kan damarlarına ilerlemesi ile oluşan tromboz ve doku nekrozudur. Bulgular arasında ateş, öksürük, dispne ve plöretik göğüs ağrısı gibi infektif semptomlar bulunmasıyla birlikte, kan damarı invazyonu ve nekroza bağlı hemoptizi, bronkoplevral fistül ve fatal pulmoner hemoraji ile sonuçlanabilir. Pulmoner lezyonlar genelde oksijenlenmenin iyi olduğu üst loblarda ve oksijen konsantrasyonun arttığı perivasküler alanlarda bulunmaktadır. Pulmoner mukormikozda sağkalım %44 olarak bildirilmiştir. Sağkalımı belirleyen faktörler arasında alta yatan hastalığın durumu ve lezyonun yayılımı başta gelmekte ve öncelikle alta yatan hastalığın kontrolü tedavi sonuçlarını direkt etkilemektedir (36). Erken tanıyı takiben efektif antifungal tedavi ile kombine edilmiş agresif cerrahi sonrası sağkalım oranlarında artış meydana gelmiştir. Makroskopik olarak tutulmuş olan dokuların erken ve bazen de tekrarlanan cerrahi debridmanı hastalığın lokal kontrolünde etkin bir tedavi sağlamaktadır. Pulmoner mukormikozda hemoptizi ataklarından korumada genellikle lezyonların erken rezeksiyonu gerekmektedir (36,37). Rinocerebral formda antifungal ya da cerrahi ile tedavi edilen olguların sağkalım oranı %50 iken, kutanöz ve pulmoner formda bu oran %100 olarak, ancak tedavi görmeyen disemine mukormikozda ise %0 olarak belirtilmiştir (34,38).

Pulmoner mukormikozda grafilerde konsolidasyon, %40 olguda kaviteasyon, soliter ya da multipl, lobar ya da multilobar

kitle ve nodüller ve intrakaviter oluşumlar saptanabilir. Daha ender olarak endobronşiyal lezyon şeklindeki submukozal apse formu bildirilmiştir (32). Mukormikoz rutin bakteriyel infeksiyonu taklit ettiği için tanıda bronkoalveoler lavaj, açık akciğer biyopsisi, transtorasik akciğer biyopsisi ya da ampiyem drenajı gibi invazif teknikler gerekmektedir (36,38,39).

Pulmoner mukormikozun primer tedavisi antifungal tedavi ile birlikte mümkün olduğunda erken cerrahi rezeksiyondur. Sadece medikal tedavinin uygulandığı olgularda mortalite %68 iken, sadece cerrahi tedavinin uygulandığı olgularda mortalite %11 olarak bildirilmiştir (36,40). Olgular genellikle fungal sepsis ve solunum yetmezliği ile kaybedilir. Bakteriyel sepsis ve hemoptiziyle sık karşılaşılmasa da, masif hemoptizi ve aspirasyon nedeniyle olguların kaybedilme riski her zaman mevcuttur.

Histoplazmoz

Histoplazmoz toprakta bulunup dimorfik bir mantar olan *Histoplasma capsulatum* tarafından oluşturulup Amerika'da endemilere sebep olan bir infeksiyondur. İntraselüler bir patojen olup, immüno-suprese olgularda virülansı yüksektir ve sistemik yayılım meydana gelir. Akut formu primer ya da disemine pulmoner histoplazmoz şeklinde, kronik formları ise pulmoner granüloma (histoplazmoma), kronik kaviter histoplazmoz, mediastinal granülom, mediastinal fibroz ya da bronşiyolitik şeklinde ortaya çıkar ve cerrahi öneme sahiptirler.

Histoplazmoma

Akut pulmoner histoplazmozun pulmoner infiltrasyonları iyileşme aşamasında soliter nodül şeklinde tarif edilebilecek konsolidasyon meydana getirdiklerinde, grafilerde asemptomatik yuvarlak nodüller şeklinde gözükmektedir. Çoğu kalsifiye olur ve santral kalsifikasyona eşlik eden konsantrik laminer kalsifikasyon benign hastalık için patognomoniktir (21,41). Bununla beraber, ender de olsa granülomlarda yılda 1-2 mm artışla 10-20 yıl içerisinde 3-4 cm'lik kitle boyutlarına ulaşabilmektedir (21,41). Kalsifiye olmayan granülomları ise neoplazmdan ayırmak cerrahi eksizyon olmadan oldukça zordur (21,42). Cerrahi akut gelişimde tanıyı kesinleştirmek ve kalsifiye olmayan kitlede karsinom tanısını dışlamak için uygulanır ve video yardımcı torakoskopi (VATS) ya da mini torakotomi gibi minör yaklaşımlarla, lokal eksizyonel biyopsi tercih edilir.

Mediastinal Granüloma ve Fibröz Mediastinit

Mediastinal kazeöz lenf gangliyonları birleşerek mediastinal büyük enkapsüle kitle oluşur. Kitlenin büyümesi ile vena cava superior kompresyonuna bağlı VCSS (vena cava superior sendromu), trakeobronşiyal yapılara, ana pulmoner damarlara ve ender olarak da özofagus basısına ait klinik tablo ortaya çıkmaktadır (21,43-45). Kazeifiye lenf nodları özofagus, hava yoluna veya mediastene rüptüre olabilir (21,46-48). Olguların %40'ı asemptomatik olup, diğerlerinde öksürük, dispne, göğüs ağrısı, ateş, "wheezing", disfaji ve hemoptizi görülmektedir. Mediastinal granüloma genellikle asemptomatik kitle şeklinde ortaya çıktığı için doku tanısı için kitlenin eksizyonu gerekmektedir. Tanı söz konusu olmadığında asemptomatik olgularda öncelikle antifungal tedavi uygulanır. Medikal tedaviye rağmen düzelme görülmeyen hava yolu obstrüksiyonlu olgular için cerrahi bir seçenek olarak

görülse de, komplet eksizyon uygulanabilecek olgularda bile, yoğun inflamatuvar reaksiyon ve yapışıklıklar nedeniyle komşu yapıların cerrahi yaralanma riskinin arttığı göz önünde bulundurulmalıdır. Fibrokalsifik reaksiyon yoğun olmasa bile hiler yapıların diseksiyonu zordur. Bronşiyal ağaç ve özofagusun yaralanmasından, pulmoner damarların masif kanamasından kaçınmak için dikkatli bir diseksiyon yapılmalı, diseksiyon esnasında özofagusun takip edilebilmesi için nazogastrik tüp yerleştirilmeli ve pulmoner damarların proksimal ve distal uçları ortaya konulmalıdır. Cerrahide amaç kalsifiye granülomu çıkarmak olup, anblok rezeksiyon gereksizdir. Etraf dokularda hasar oluşturmamak için kapsül içerisine girilerek içerideki kazeöz artıklar boşaltılır ve kapsül yerinde bırakılır. Oluşan hasar tamir edildikten sonra oluşabilecek bir fistülizasyonu engellemek amacıyla yaralanma bölgesindeki doku perikardiyal dokular ya da kas flepleri ile desteklenebilir.

Asemptomatik büyük mediastinal kitellerde profilaktik olarak cerrahi uygulanabilmektedir. Bazı otörler tarafından fibröz mediastinitin ilerlemesini önlemek için büyüyen lenf ganglionlarının rezeke edilmesi önerilmektedir (21,43) Bununla birlikte asemptomatik olgularda ilerlemeyi önlemek için uygulanacak agresif bir cerrahi ve medikal tedavi önerilmediği gibi “debulking” cerrahi lehine bir prospektif çalışma bulunmamaktadır.

Kalsifiye olmayan mediastinal granülomların malignitelerden ayrımı için doku tanısı gerekmektedir. Cerrahi yöntem, lezyonun lokalizasyonuna ve ön tanıya göre belirlenmekte ve mediastinoskopi, mediastinotomi, torakoskopi veya torakotomi ile tanıya gidilmektedir.

Fibröz mediastinit, mediastinal granülomanın geç döneminde mediastene rüptürü ile kazeöz materyalin mediastene bulaşması sonrası mediastende yoğun inflamatuvar reaksiyon gelişmesi ile oluşur. İnflamasyonun iyileşme aşamasında yoğun kollajen depozitleri birikimi ile mediastinal yapılar fibröz doku içerisinde hapsolür. Belirti ve semptomlar fibröz yayılımı ve mediastinal yapıların komprese olmasıyla ortaya çıkar. Fibroz tüm yapıları etkiler ve VCSS'nin en sık benign nedenidir. Fibroz, ductus thoracicus'u, reküran laringeal siniri ve ender de olsa atriümü tutabilir. Hava yolu obstrüksiyonu ve pulmoner damarların basısı parenkimde ciddi hasara ve tekrarlayan hemoptizilere sebep olabilir.

Semptomatik VCSS'de spiral, Gore-Tex® ve safen ven greftleriyle uygulanan rekonstrüksiyonlarda iyi sonuçlar elde edilmiştir. Morbiditesinin az olması, daha basit bir prosedür olması ve semptomları azaltması nedeniyle vena cava superior, intralüminal stent uygulaması önerilmektedir.

Lokal venöz obstrüksiyon nedeniyle dispne ve hemoptizi olan seçilmiş olgularda palyasyon amacıyla lobektomi uygulanabilir. Pulmoner damarların difüz ve santral tutulumunda cerrahi serbestleştirme teknik olarak olanaksızdır. Hava yollarına bası ve stenoz semptomu olan olguların çoğunda bronkoplastik cerrahi ve anatomik rezeksiyon, semptomları rahatlatmaktadır. Bununla birlikte mortalite oranları yaklaşık %25'tir.

Bronşiyolityaz

Bronşiyolityazın granülatöz pulmoner infeksiyonun iyileşme evresindeki geç doku reaksiyonu ile oluştuğu düşünülmektedir. Granülomlar kalsifiye olduğunda bronşiyal duvara bası ile atrofi ve erozyona sebep olduğu, lenf ganglionundan bronş içine ilerleyip bronşiyolityaz yaptığı varsayılmıştır. Has-

talık genelde öksürük, hemoptizi ve dispne ile seyreder. Bazen olgu taş benzeri doku ekspektore eder. Masif hemoptizi ve bronkoözofageal fistül gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar gelişebilir. Bronkoskopide taş benzeri yapılar görülse de neoplazmlardan şüphelenildiği için sitolojik araştırma yapılır.

Tedavi için rijid bronkoskopi ile çıkarılması ya da torakotomi ile alınması esastır. Cerrahi indikasyonlar içinde inatçı öksürük, tekrarlayan ya da masif hemoptizi, süpüratif akciğer hastalığı, bronşektazi, bronkostenoz, bronkoözofageal veya aortotrakeal fistül ve tanıda şüphe mevcuttur. Pulmoner fonksiyonları korumak için cerrahide olabildiğince konservatif kalınmalı (21,49), teknik olarak uygunsa bronkoplastik prosedürler veya bronkotomi yapılmalıdır.

Kronik Kaviter Histoplazmoz

Semptomatik histoplazmoz olgularının %10'unu oluştururlar. Çoğunda KOAH gibi kronik bir akciğer hastalığı mevcuttur. Bazı olgulara önceden cerrahi uygulandığı bildirilmiş olsa da günümüzde efektif antifungal tedavilerin olmasıyla nadiren cerrahiye ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca olgular altta yatan hastalık nedeniyle sınırlı akciğer kapasitesine sahiptirler. Bu nedenle cerrahi sıklıkla kontrindikedir. Masif hemoptizi gibi acil rezeksiyon gerektiren olgular olabilmekle beraber, bunlarda öncelikle bronşiyal arter embolizasyonu düşünülmelidir.

Koksidiodomikoz

Koksidiodomikoz toprakta bulunan ve genelde en virülan küf mantarı olan *Coccidioides immitis* tarafından oluşturulan, antifungallere rezistan endemik bir mikozdur. Konak savunmasında hücrel immünite ve nötrofiller tarafında karşılandığı için, makrofaj ve nötrofil fonksiyonları bozuk olgularda ciddi infeksiyonlara yol açar. Pyogranülatöz reaksiyon, kazeöz nekroz ve kalsifikasyon görülebilir. Olguların %60'ı asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez. Klinik primer pulmoner form, persistan form, kronik pulmoner form ve diseminare koksidiodomikoz şeklinde ortaya çıkar.

Primer pulmoner formun iyileşme aşamasında %5 olguda radyografide nodüller ya da ince duvarlı kaviterler saptanabilir. Nodüllere koksidiodoma denir ve genellikle kalsifiye olmadıkları göz önüne alındığında maligniteyi ekarte etmek amacıyla şüpheli olgulara cerrahi uygulanır. Endemik bölgelerde soliter pulmoner nodüllerin %60'ını koksidiodomaların oluşturduğu bildirilmiştir (21,50). Bu nedenle buralarda şüpheli olgulara VATS gibi minimal invazif teknikler uygulanmalıdır.

Primer ve Persistan Pulmoner Form

Olguların %70'inde kaviteleşme, nekroz ve ılımlı hemoptizi mevcuttur. Kaviterlerin çoğu 2 cm'nin altında olup, spontan kapanırlar. Geç diseminasyon ve kronik kaviteden intrapulmoner yayılım enderdir. Hyde (51) kaviter hastalığın sık ve tekrarlayan hemoptizi, geniş bronkoplevral fistülizasyon, ampiyem ya da operasyon sonrası bir komplikasyon olmadıkça opere edilmemesini, edilirse %20 oranında yeni kaviterlerin ortaya çıkacağını belirtmiştir. Opere edilmeyen kaviterlerin %50'si iki yıl içerisinde spontan kapanmıştır (51). Majör komplikasyonlar içerisinde sekonder infeksiyon ve kavite içerisinde aspergilloma oluşumu, kavite rüptürü ve plevral fistülizasyonu, ampiyem gelişimi, ender olarak da masif hemoptizi oluşması mev-

cuttur. Kaviter hastalık malignite şüphesi olduğunda indikedir. Cerrahinin ciddi hemoptizi varlığında, duvarı kalınsa, sekonder infeksiyon mevcutsa, rüptüre olmuş ya da tedavi süresince ciddi genişleme gösteriyorsa yeri vardır.

Disemine form olguların %1'den azında, genelde zencilerde, diyabetiklerde, immünoşüpresif ilaç alanlar, HIV ile infekte olgular ve transplant alıcılarında görülür. İmmünoşüprese olgularda yüksek olan diseminasyon riskini azalmak için perioperatif intratorasik ve intrakaviter antifungal uygulaması tartışmalıdır.

Kronik Pulmoner Form

Fibrokaviter infeksiyon olup histoplazmoz ve tüberküloz da gözlenen bir tablo ile gelir. KOAH gibi altta yatan bir hastalık mevcut olup, azalmış pulmoner rezerv nedeniyle cerrahi kontrindike olup, en uygun tedavi antifungal vermektedir.

Blastomikoz

Blastomyces dermatitidis tarafından meydana getirilen bir mikozdur. Akciğerlerde, deride ve immünoşüprese olgularda disemine hastalık yapmaktadır. Grafilerde üst loblarda infiltrasyon ve nodüller olguların %75'inde görülür. Mediastinal adenopati ve kalsifikasyon %20, kitle lezyonları %15 ve plevral tutulum %20 oranında görülür. Cerrahi, maligniteyi dışlamak ya da medikal tedavinin başarısız olduğu çok az olguda rezeksiyon amacıyla uygulanır.

Kriptokokkoz

Cryptococcus neoformans tarafından yapılan, sıklıkla menenjit ve daha az olarak da primer pulmoner hastalıkla seyreden bir mikozdur. Pulmoner tutulum hava yollarına solunum ile yerleşmekte ve AIDS gibi ağır immünoşüprese olgularda hayatı tehdit edici tablolar yaratmaktadır.

Radyolojik değerlendirmede grafilerde tek ya da birden fazla pulmoner nodüller görülebilirken immünoşüprese olgularda büyük tek kitle şeklinde ortaya çıkabilir ve bazen kaviteleşip apse görünümünü taklit edebilir (52,53). Tedavi stratejisini olguların immün sisteminin yeterliliği ve hastalığın diseminasyonu belirlemektedir. Lokalize olgularda maligniteden ayırmada cerrahi uygulanabilirse de serolojik tetkiklerin yüksek duyarlılık ve özgüllüğü ve daha az invazif tekniklerin başarıyla uygulanması nedeni ile günümüzde cerrahiye lüzum görülmemektedir (54,55). Seçilmiş olgularda rezeksiyon yardımcı olarak görülse de cerrahinin yeri çoğunlukla tanı aşaması ile sınırlıdır.

Kandidiyaz

İnsan florasında bulunan *Candida albicans* immünoşüprese olgularda, hastanede uzun süredir yatan olgularda kandidemi yapabilmektedir. Hastanede yatan, infekte olmayan kişilerin %50- 60'ında solunum sisteminde izole edilebilmektedir. Klinik tablo pnömoni, özofajit, endokardit veya menenjit şeklinde ortaya çıkabilir. Medikal tedavi öncesinde *Candida* pnömonisinde akciğer biyopsisi tanıyı kesinleştirmek için uygulanır (21,56).

Sporotrikoz

Bifazik bir mantar türü olan *Sporothrix schenckii*'nin neden olduğu pulmoner infeksiyona ender rastlansa da akciğerde tüberkülozu taklit eden tablo ile ortaya çıkmaktadır. En sık

karşılaşılan radyolojik bulguları, hiler adenopati, persistan pulmoner infiltrasyon ve kaviter görünümüdür. Fibroz ve kaviteasyonla seyreden kronik pnömoni tablosu histoplazmoz ve tüberkülozu düşündürür. Kaviter olgularda rezeksiyonel cerrahi ile başarılı sonuçlar elde edilen olgular yayınlanmıştır (21,57,58) Olgulara pre- ve postoperatif ajuvan tedavi uygulanmasının etkinliğini saptamak, olgu sayısı az olduğu için oldukça güçtür. Amerikan Toraks Derneği potasyum iyodürün satüre solüsyonlarının, amfoterisin B ve ketokonazole klinik cevabın değişken ve az sayıdaki olguda itrakanozolün etkin olduğunu bildirmiştir (59). Lokalize pulmoner hastalıkta cerrahinin etkinliği açık olduğu için bunlarda cerrahinin uygulanmadığı tedavi düşünülemez.

Kaynaklar

1. Bennet JH. On the parasitic vegetable structures found growing in living animals. *Trans Roy Soc Edinburg* 1842; 15: 277
2. Koşar A, Kiral H, Örki A, et al. Pulmoner aspergillomada cerrahi yaklaşım. *Toraks Derg* 2005; 6(1): 1-7
3. Garvey J, Crastanopol P, Weisz D, Khan F. The surgical treatment of pulmonary aspergillomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 74: 542-7
4. Gerstl B, Weidman WH, Newmann AV. Pulmonary aspergilloma: report of two cases. *Ann Intern Med* 1948; 28: 662
5. Özvaran K, Yılmaz A, Ertuğrul M, Yalçın E, Baran R. Aspergillomada cerrahi tedavinin değerlendirilmesi. *Solunum* 2001; 3: 306-9
6. Ölçmen A, Akın H, Dinçer Sİ, et al. Aspergilloma: cerrahi uygulanmış 26 olgu. *Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Derg* 1998; 6: 442-5
7. Research Committee of the British Thoracic and Tuberculosis Association. Aspergilloma and residual tuberculous cavities: the result of a resurvey. *Tubercle* 1970; 51: 227-45
8. Soysal Ö, Kuzucu A, Özgel M. Pulmoner aspergillomada cerrahi tedavinin yeri. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2003; 10(2): 99-103.
9. Türker H, Karakurt Z, Akın H, et al. Pulmonary aspergilloma in a Turkish hospital population. *Turk Respir J* 2002; 3: 7-14
10. Babatasi G, Massetti M, Cappeller A, et al. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma: current outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 906-12
11. Regnard JF, Icard P, Nicolosi M, et al. Aspergilloma: a series of 89 surgical cases. *Ann Thorac Surg* 2000; 9: 898-903
12. 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
13. Park CK, Jheon S. Results of surgical treatment for pulmonary aspergilloma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 918-23
14. Currie DC, Prendergast CM, Pearson MC. Audit of bronchial artery embolisation in a specialist respiratory centre. *Qual Health Care* 1992; 1(2): 94-7
15. Massard G, Roeslin N, Wihlm JM, Dumont P, Witz JP, Morand G. Pleuropulmonary aspergilloma: clinical spectrum and results of surgical treatment. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1159-64
16. Uflacker R, Kaemmerer A, Neves C, Picon PD. Management of massive hemoptysis by bronchial artery embolization. *Radiology* 1983; 146: 627-34
17. Campbell JH, Winter JH, Richardson MD, Shankland GS, Bannam SW. Treatment of pulmonary aspergilloma with itraconazole. *Thorax* 1991; 46: 839-41
18. Rumbak M, Kohler G, Eastrige C, Winer-Muram H, Gavant M. Topical treatment of the life threatening haemoptysis from aspergillomas. *Thorax* 1996; 51: 253-5
19. Kay PH. Surgical management of pulmonary aspergilloma. *Thorax* 1997; 52: 753-4
20. Kaestel M, Meyer W, Mittelmeier HO, Gebhardt C. Pulmonary aspergilloma—clinical findings and surgical treatment. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 340-5
21. Kim YT, Trastek VF. Mycotic infections of the lung. In: Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Patter-

- son GA, Urschel HC Jr, eds. *Thoracic Surgery*. 2nd ed. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2001: 577-612
22. Kibbler CC, Milkins SR, Bhamra A, Spiteri MA, Noone P, Prentice HG. Apparent pulmonary mycetoma following invasive aspergillosis in neutropenic patients. *Thorax* 1988; 43: 108
 23. Peterson PK, McGlave P, Ramsay NK, et al. A prospective study of infectious diseases following bone marrow transplantation: emergence of aspergillosis pulmonary aspergilloma. *Am Rev Respir Dis* 1966; 94: 208
 24. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984; 100: 345
 25. Armstrong D. Treatment of opportunistic fungal infections. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 1
 26. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2.121 published cases (*Erratum: Rev Infect Dis* 1991; 13: 345) *Rev Infect Dis* 1990; 12: 1147
 27. Meyer Rd, Young LS, Armstrong D, et al. Aspergillosis complicating neoplastic disease. *Am J Med* 1973; 45: 6
 28. Wingard JR, Beals SU, Santos GW, et al. Aspergillus infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1987; 2: 175
 29. Kusne S, Torre-Cisneros J, 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
 30. Weiland D, Ferguson RM, Peterson PK, et al. Aspergillosis in 25 renal transplant patients: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and management. *Ann Surg* 1983; 198: 622
 31. Robinson LA. Aspergillus and other fungi. *Chest Surg Clin North Am* 1999; 9: 193
 32. Husari AW, Jensen WA, Kirsch CM, et al. Pulmonary mucormycosis presenting as an endobronchial lesion. *Chest* 1994; 106: 1889-91
 33. Paltauf A. Mycosis mucorina: ein beitrag zur kenntniss der menschlichem fadenpilzkrankunger. *Virchows Arch Pathol Anat* 1885; 102: 543
 34. Demirag A, Elkhammas EA, Henry MI, et al. Pulmonary Rhizopus infection in a diabetic renal transplant recipient. *Clin Transplant* 2000; 14: 8-10
 35. Singh N, Gayowski T, Sing J, et al. Invasive gastrointestinal zygomycosis in a liver transplant recipient: case report and review of zygomycosis in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 617
 36. Yeung CK, Cheng VC, Lie AKW, Yuen KY. Invasive disease due to Mucorales: a case report and review of the literature. *Hong Kong Med J* 2001; 7(2): 180-8
 37. Lehrer RI, Howard DH, Sypherd PS, et al. Mucormycosis. *Ann Intern Med* 1980; 93: 93-108
 38. Temeck BK, Venzon DJ, Moskaluk CA, Pass HI. Thoracotomy for pulmonary mycosis in nonHIV-immunosuppressed patients. *Ann Thorac Surg* 1994; 58(2): 333-8
 39. Abe F, Inaba H, Katoh T, Hotchi M. Effects of iron and desferrioxamine on Rhizopus infection. *Mycopathologia* 1990; 110(2): 87-91
 40. Parfery NA. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis: a clinicopathological study of 33 cases. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65: 113-23
 41. Goodwin RA Jr, Des Prez RM. State of the art: histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117(5): 929-56
 42. Connell JV, Muhm JR. Radiographic manifestations of pulmonary histoplasmosis: a 10-year review. *Radiology* 1976; 121:281
 43. Dines DE, Payne WS, Bernatz PE, Pairolo PC. Mediastinal granuloma and fibrosing mediastinitis. *Chest* 1979; 75: 320
 44. Garret H Jr, Roper CL. Surgical intervention in histoplasmosis. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 711
 45. Savides TJ, Gress FG, Wheat LJ, Ikenberry S, Hawes RH. Dysphagia due to mediastinal granulomas: diagnosis with endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 1995; 109: 366-73
 46. Coss KC, Wheat LJ, Conces DJ, Brashear RE, Hull MT. Esophageal fistula complicating mediastinal histoplasmosis: response to amphotericin B. *Am J Med* 1987; 83: 343-6
 47. Schneider RD, Reid JD. Mediastinal histoplasmosis with abscess. *Chest* 1975; 67: 237-9
 48. Schowengerdt C, Suyemoto R, Main F. Granulomatous and fibrous mediastinitis. A review and analysis of 180 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 57: 365-79
 49. Trastek VF, Pairolo PC, Ceithaml EL, Piehler JM, Payne WS, Bernatz PE. Surgical management of broncholithiasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 90: 842
 50. Cohen SL, Gale AM, Liston HE. Report of a pilot study on non-calcified discrete pulmonary coin lesions in a coccidioidomycosis endemic area. *Ariz Med* 1972; 29: 40-2
 51. Hyde L. Coccidioidal pulmonary cavitation. *Dis Chest* 1968; 54: 273-7
 52. Feigin DS. Pulmonary cryptococcosis: radiologic-pathologic correlates of its three forms. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141(2): 1262-72
 53. Khoury MB, Godwin JD, Ravin CE, Gallis HA, Halvorsen RA, Putman CE. Thoracic cryptococcosis: immunologic competence and radiologic appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142: 893-6
 54. Currie BP, Freundlich LF, Soto MA Casadevall A. False-negative cerebrospinal fluid cryptococcal latex agglutination tests for patients with culture-positive cryptococcal meningitis. *J Clin Microbiol* 1993; 3: 2519-22
 55. Tanner DC, Weinstein MP, Fedorciw B, Joho KL, Thorpe JJ, Reller L. Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1680
 56. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. Treatment of fungal diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:1393-7
 57. Ridgeway NA, Whitcomb FC, Erickson EE, Law SW. Primary pulmonary sporotrichosis. *Am J Med* 1962; 32: 153-60
 58. Scott SM, Peasley ED, Aymes TP. Pulmonary sporotrichosis. *N Engl J Med* 1961; 265: 453-7
 59. American Thoracic Society. Clinical usefulness of skin testing in histoplasmosis, coccidioidomycosis, and blastomycosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1081