

Allerjik bronkopulmoner aspergillozis

Ebru Yalçın¹, Nural Kiper²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Yalçın E, Kiper N. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 242-248.

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is a pulmonary disorder of asthmatic patients and patients with cystic fibrosis (CF) arising from an allergic response to antigens expressed by *Aspergillus fumigatus* colonizing in the bronchial mucus. The diagnosis may be delayed because many clinical and serological diagnosis criteria for ABPA overlap with common manifestations of the lung disease especially in CF. The disease can finally progress to fibrotic lung disease. Once the disease is recognized and treatment is commenced, progression to end-stage lung disease could possibly be prevented. Treatment of ABPA has two main targets. The first is modulation of inflammation and immunologic reactivity, for which systemic corticosteroids are the mainstay of therapy. The second is attenuation of the antigen burden arising from fungal colonization and successful treatment with itraconazole has been reported in numerous studies. In this article, we review the diagnosis and treatment of ABPA in light of recent investigations.

Key words: allergic bronchopulmonary aspergillosis, diagnosis, treatment.

ÖZET: Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), astımlı ve kistik fibrozisli hastalarda bronşiyal mukusta kolonize olan *Aspergillus fumigatus*'un antijenlerine karşı allerjik yanıt sonucu gelişen bir akciğer hastalığıdır. Özellikle kistik fibrozisli hastalarda olmak üzere ABPA'nın klinik ve serolojik tanı kriterlerinden çoğunun altta yatan hastalıkla örtüşmesi tanıda gecikmelere neden olabilmektedir. Hastalık sonunda fibrotik akciğer hasarına ilerleyebilir. Tanının hemen konulup tedaviye başlanması ile hastalığın son dönem akciğer hastalığına ilerlemesi engellenebilir. ABPA tedavisinin iki temel hedefi vardır. Birincisi, inflamasyon ve immünolojik reaktivasyonun düzenlenmesi olup sistemik kortikosteroidler bu noktada tedavinin en önemli kısmını oluşturur. İkincisi ise fungal kolonizasyondan kaynaklanan antijenik yükün baskılanması olup pek çok çalışmada itraconazol ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Bu derlemede yeni araştırmaların ışığında ABPA tanı ve tedavisi ile ilgili bilgiler verilmiştir.

Anahtar kelimeler: allerjik bronkopulmoner aspergillozis, tanı, tedavi.

Aspergillus türleri doğada yaygın olarak bulunan mantarlardır, özellikle çürümüş organik maddelerde, samanda, tozda, yiyeceklerde ve suda yaşar, havada da bulunabilirler. Yaklaşık 200 çeşit *aspergillus* türü bulunmasına rağmen, insanlarda hastalık yapanların sayısı oldukça azdır¹. *Aspergillus fumigatus* (AF), *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus niger* insanlarda en sık enfeksiyon oluşturan *aspergillus* türleridir^{2,3}. *Aspergillus terreus*, *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus niveus* ve *Aspergillus nidulans* insanlarda nadiren hastalık yapar¹. *Aspergillus* türleri 2-3 mm boyutundaki sporların inhalasyonu ile akciğer-

lere ulaşarak solunum sisteminde altı çeşit hastalığa sebep olur; invaziv aspergillozis, aspergilloma, IgE aracılı allerjik rinit ve astım, hipersensitivite pnömonisi, kronik nekrotizan pnömoni ve allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA)^{1,2}. ABPA, astımlı ve kistik fibrozisli hastalarda bronşiyal mukusta kolonize olan AF'nin antijenlerine karşı oluşan akciğerlere lokalize bir hipersensitivite reaksiyonudur. İlk defa 1952'de Hinson ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır⁴. Prevelansının kronik astımlı hastalarda %2-28^{5,6,8}, kistik fibrozisli hastalarda ise %2-15 olduğu

bilinmektedir^{9,10,11}, günümüzde daha fazla tanınmakta olan bu hastalıkla ilgili epidemiyolojik çalışmalar devam etmektedir.

İmmünopatogenez

Allerjik bronkopulmoner aspergilloziste AF'nin kendisi invazyonla akciğerler parankiminde zedelenmeye neden olmaz, bronşiyal mukusta kolonize olan AF'nin 15-20 çeşit antijenine karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonu sonucu akciğerlerde zedelenme meydana gelir¹². Akciğerlerde oluşan zedelenme hem hücresel hem de humoral immün cevap sonucunda oluşur; IgE aracılı (tip 1) ve IgG aracılı (tip 3) hipersensitivite reaksiyonu patogeneizde rol oynarken, ortamda TH₂ CD4(+) lenfositlerin arttığı görülmüştür¹³. ABPA'lı hastalarda yapılan balgam ve bronkoalveolar lavaj çalışmalarında ortamda IL-8, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF gibi enflamatuvar sitokinlerin arttığı, eozinofilik, lenfositik, nötrofilik hücre infiltrasyonunun olduğu ve astımlı hastalarla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda ABPA'da daha yoğun ve miks bir enflamasyonun olduğu gösterilmiştir^{9,14,15}. Bu hücrelerden, özellikle de eozinofillerden salınan "major basic protein" gibi "hasarlandırıcı" proteinler doku hasarı, bronkokonstrüksiyon gelişmesine neden olurken bir taraftan da mukosilyer klirensi daha da bozarak mantarın yaşayıp çoğalması için dokuda uygun bir besi yeri oluştururlar¹⁶. Hastalığın niçin bazı hastalarda gelişip diğerlerinde gelişmediği henüz bilinmemektedir, ancak eozinofilleri baskılayan bir sitokin olan IL-10'un düşüklüğü, kistik fibrozisli hastalarda CFTR gen mutasyonu ve HLA-DR polimorfizminin fungal kolonizasyon ve/veya antijenlerine karşı aşırı immün cevap gelişimi için yatkınlık oluşturabileceği üzerinde durulmaktadır^{9,17}.

Tanı kriterleri

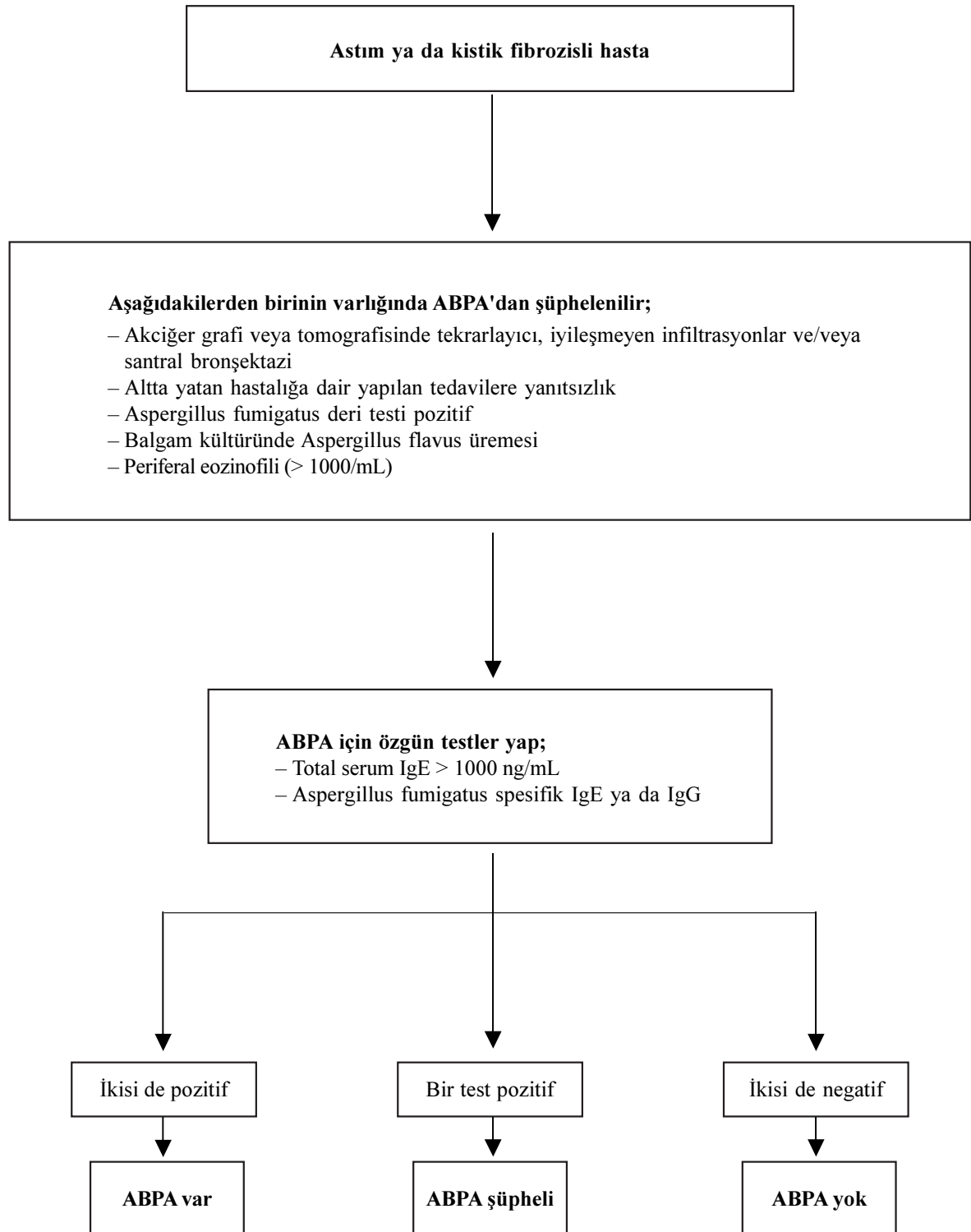
İlk defa 1977'de Rosenberg ve arkadaşları tarafından ABPA tanısı için kullanılan kriterler Tablo I'de gösterilmiştir⁷. O dönemde hastalara ABPA tanısının konulabilmesi için sekiz kriterin hepsinin sağlanması gerektiği düşünülmüştür; Astım ve kistik fibrozis tanısı konulan hastalar, periferik kanda eozinofili olması, AF ile yapılan deri testi pozitifliği, serumda AF presipitan antikor varlığı, serum total IgE düzeyinin 1000 ng/mL üzerinde olması, akciğer grafisinde düzelmeyen ya da geçici infiltrasyonlar, santral bronşektazi ve serumda AF spesifik IgE ve IgG

Tablo I. Allerjik bronkopulmoner aspergillozis tanısı için Rosenberg ve arkadaşlarının 1977'de oluşturduğu tanı kriterleri⁽⁷⁾

1. Astım veya kistik fibrozis
2. Periferik kanda eozinofili ($>1.0 \times 10^9/L$)
3. AF* deri testi pozitif
4. AF presipitan antikor pozitif
5. Serum total IgE > 1000 ng/mL
6. X-ray'de geçici veya kalıcı infiltrasyonlar
7. Santral bronşektazi
8. AF spesifik IgE ve IgG antikor pozitif

* AF: *Aspergillus fumigatus*

saptanması. Ancak zamanla, bu kriterlerin bazılarının tanısız değil destekleyici özellikte oldukları ve hastaların bu tanı kriterlerinin hepsini sağlamanın beklenmesinin ABPA tanısı koymakta gecikmelere yol açtığı gösterilmiştir⁸. Bu kriterlerden ABPA tanısı için serum total IgE ve AF spesifik IgE/IgG en duyarlı ve özgün testler olmasına rağmen periferik kanda eozinofili, AF deri testi pozitifliği ABPA olmadan da astımlı hastaların %25'inde saptanmaktadır^{8,9,18}. AF'ye karşı presipitan antikor varlığı da tanı için özgün değildir, sağlıklı kişilerde %10 oranında bulunabildiği gibi hastanede yatanlarda, hipersensitivite pnömonisinde de saptanabilir, yine balgam kültüründe AF üretilmesi tanısız değil destekleyici bir bulgudur¹⁹. ABPA tanısının gecikmeden konulması ve erken dönemde tedaviye başlanması akciğer hasarının ilerlemesini engelleyecektir. Bu nedenle Greenberger ve arkadaşları⁵ hastaları seropozitif ABPA (ABPA-S) ve santral bronşektazinin eşlik ettiği ABPA (ABPA-CB) olarak iki gruba ayırmışlardır. Çünkü artık santral bronşektazinin ABPA'nın geç dönem bulgusu olduğu, erken dönemde tanı koymak için şart olmadığı düşünülmektedir^{5,8}. Bundan dolayı, ABPA-S, ABPA tanısının konulması için en az gerekli olan şartları içerir; Astım veya kistik fibrozis tanılı hasta, serum total IgE yüksekliği, AF deri testi pozitifliği, serumda AF spesifik IgE ve/veya IgG varlığı. Günümüzde ABPA tanısı için gerekli şartlar modifiye edilmiştir ve merkezden merkeze ufak farklılıklar görülebilir. Mayo Clinic'te kullanılan algoritma basit ve tanısızdır (Şekil 1). Vlahakis ve arkadaşları⁸ kistik fibrozis ya da astımlı hastalarda, röntgen veya yüksek rezolüsyonlu tomografi (HRCT)'de santral bronşektazi ve/veya tekrar-layan düzelmeyen infiltrasyon saptanması, AF deri testi pozitifliği, balgam kültüründe AF



Şekil 1. Mayo Clinic'te allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) tanısı için kullanılan algoritma⁸.

üremesi, periferel kanda ml'de 1000'in üzerinde eozinofili olması veya altta yatan hastalık için verilen tedavilere yanıtızsızlık durumlarından birinin olması ABPA tanısı için uyarıcı olması gerektiğini belirtmektedirler. Bu hastalardan tanı için özgün testlerden serum total IgE ve serumda AF özgün IgE ya da IgG bakılmalıdır. Bu testlerin pozitif olması ABPA tanısını koydurur, negatif olması ayırt ettirir, ancak birinin pozitif olması durumunda hasta tanı anında remisyon döneminde olabileceğinden serolojik ve klinik olarak yakından izlenmeli, testler kısa süre aralıklarla tekrar edilmelidir. Bu özgün test sonuçlarının sistemik korti-kosteroid kullanımı ve hastalığın evresinden etkilenebileceği dikkate alınmalıdır.

Hastalığın gidişi

Tanı konulduktan sonra hastaları sınıflandırmak ve tedaviye yardımcı olmak amacıyla hastalık beş evreye ayrılmıştır, ancak hastalar tanı anında herhangi bir evrede olabilirler, evreden evreye geçiş sırayla olmayabilir, hastalar tek bir evrede uzun süre kalabilirler. Erken tanı ve tedavi hastalığın Evre 5'e ilerlemesini engeller^{6,9,20}.

Evre 1 (Akut evre): Hasta klinik, radyolojik ve serolojik olarak ABPA'nın tüm özelliklerini göstermektedir, oral kortikosteroid tedavisine iyi yanıt verir, düzelme altı ay sevam ederse remisyonunda kabul edilir.

Evre 2 (Remisyon): Bazı hastalar kendiliğinden de remisyonla girebilirler. Bu evrede klinik ve radyolojik düzelme sağlanmış, total IgE en az üçte bir oranında düşmüştür, AF spesifik IgE hafif yüksek kalabilir. Hasta bu evrede kalabilir ya da hastalık nüks edebilir.

Evre 3 (Rölaps): Evre 1'in bütün özelliklerini taşır, takipte bir hastaysa serum IgE düzeyinin iki katından fazla yükseldiği ve akciğer grafisinde yeni infiltrasyonlar belirlediği görülür.

Evre 4 (Steroid bağımlı evre): Hasta uzun süreli yüksek doz sistemik steroid tedavisi almaktadır, steroid dozu azaltılıp kesilmeye kalkışılırsa rölaps olur.

Evre 5 (Son dönem akciğer hastalığı): Yaygın bronşektazi, fibrozis, kor pulmonale gelişmiştir. Serum total IgE düzeyi normal ya da yüksek olabilir.

Klinik özellikler

Hastalık kistik fibrozisli ve astımlı hastalarda görülür, bir yaşdan küçük bebekler dahil her

yaşta ortaya çıkabilse de sıklıkla 33-50 yaşlarındaki hastalarda saptanır⁹. Semptom ve bulgular ateş, halsizlik, iştahsızlık, nefes darlığı gibi gibi sistemik, altta yatan hastalığa bağlanabilen spesifik olmayan belirtilerden, varolan hastalığın alevlenmesi ve akciğer grafisindeki inatçı infiltrasyonlara kadar değişen geniş bir yelpazededir. Atopik bireylerde daha fazla görülmektedir. Hastaların çoğunda kirli yeşil renkte partiküllü balgam çıkarma öyküsü vardır. Hastalığa özel bir muayene bulgusu yoktur, bronkodilatör tedaviye yanıt vermeyen ronkuslar, koyu mukus tıkaçlarının distalinde solunum seslerinin alınmaması, bronşektazi gelişmişse o alanda duyulan raller ve son dönemdeki hastalarda kor pulmonale bulguları ve çomak parmak saptanabilir^{8,9}.

Ayırtıcı tanıda başta altta yatan hastalıkların ilerlemesi olmak üzere bronşektazi ve eozinofiliyle giden bütün hastalıklar düşünülmelidir (Tablo II)^{5,8}.

Tablo II. Allerjik bronkopulmoner aspergilloziste ayırtıcı tanı

<i>Bronşektaziyle giden hastalıklar</i>
- Astım
- Kistik fibrozis
- Postenfeksiyöz bronşektazi
- Primer siliyer diskinezi
- Mounier-Kuhn sendromu
- Kollajen doku hastalıkları
<i>Eozinofiliyle giden hastalıklar</i>
- Astım
- Allerjik rinit
- Eozinofilik pnömoni
- İlaç hipersensitivitesi
- Kollajen doku hastalıkları
- Churg-Strauss vaskülit
- Hipersensitivite pnömonisi
- Malignansi
- Granülamatöz akciğer hastalıkları
- Parazitik hastalıklar

Radyolojik bulgular

Genellikle akciğer grafisi bulguları ile semptomlar arasında uyum vardır, ancak hastaların üçte biri akciğer grafisinde infiltrasyonlar varken asemptomatik olabilirler²¹. Akciğer grafisinin normal olması ABPA tanısını ayırt ettirmez, ancak sıklıkla hastalarda tek taraflı yada her iki akciğerde konsolidasyon alanları, infiltrasyon, hiler lenfadenopati, ateletazi,

parankimal fibrozis ve hava kistleri saptanabilir^{8,9}. İnfiltrasyonlar kendiliğinden ya da steroid tedavisi ile düzelebilir. Akciğer tomografisinde santral (proksimal, büyük bronşları tutan) bronşektazi ABPA için spesifik bir bulgudur, ancak ileri dönem astımlı hastalarda da ABPA olmadan gelişebileceği unutulmamalıdır. Kistik fibrozise bağlı gelişen bronşektazi ise yaygındır, yani hem proksimal hem de distal bronşlar etkilenir ve sıklıkla üst loblar tutulur²².

Tedavi

Hastalığın tanısı ve tedavisi aşağıdaki nedenlerden dolayı önem taşır;

- ABPA tanısı erken dönemde konulamazsa son dönem akciğer hastalığına ilerler (Evre 5), solunum yetmezliği ve ölüm gelişir, erken tanı ve tedavi hastalığın bu evreye ilerlemesini önler,
- ABPA hafif astımlı pek çok hastayı steroid bağımlı astım haline dönüştürür,
- Kistik fibrozisli hastanın prognozunu kötüleştirir.

Tedavide temel hedefler inflamasyonun baskılanması ve fungal kolonizasyondan kaynaklanan antijenik yükün ortadan kaldırılmasıdır.

Kortikosteroid tedavisi

Uzun süreli oral kortikosteroid kullanımı ile inflamasyonun baskılanması sağlanır, inhale steroidlerin akciğer zedelenmesinin ilerlemesini önlemede yararı olmadığı gösterilmiştir^{5,23}. Prednizolon günde 0.50-0.75 mg/kg 2-4 hafta boyunca oral yolla verilir. Bu tedavi ile semptomların, pulmoner infiltrasyonun düzelmesi, varsa eozinofilinin kaybolması ve total serum IgE düzeyinin en az üçte bir oranında düşmesi beklenir, total serum IgE düzeyinin tamamen normal sınırlara düşmesi beklenmemelidir. Bu şartlar sağlandıktan sonra üç ay boyunca prednizolon tedavisi aynı dozda gūnaşırı kullanılır, sonra 1-2 ayda azaltılıp kesilir^{5,8,13,23}. Remisyona girmiş olan hastalar ayda bir defa kontrol edilirler, bu hastalar remisyonda (Evre 2) devam edebilirler, rölaps (Evre 3) veya Evre 4'e ilerleyebilirler. Rölaps (Evre 3) durumunda yukarıda tanımlanan doz ve sürede prednizolon tedavisi yeniden başlanmalıdır⁵. Evre 4 vakalarda ise steroid dozu azaltılamaz, kesilemez, 10-40 mg/gün gibi

yüksek doz steroid ile yıllarca tedavi edilen hastalar vardır. Kortikosteroid tedavisinin yol açabileceği olumsuz durumlar için önlem alınmalıdır. Bir aydan fazla süre 20 mg/gün ve üzerinde prednizolon tedavisi alan hastalara *Pneumocystis carinii* profilaksisi için TMP-SMX verilmelidir⁸. En az 7.5 mg/gün prednizolon tedavisi alan hastalar için üç aydan sonra osteoporoz tehlikesi, altı aydan sonra ise trabeküler kemik kaybı başlar⁸. Bu nedenle üç aydan fazla süreyle prednizolon tedavisi alacak olan hastalara kemik-mineral dansitesi ölçümleri yapılmalı, kalsiyum/vitamin D tedavisi başlanmalıdır. Özellikle kistik fibrozisli hastalar diyabet gelişimine yatkın oldukları için steroid tedavisi sırasında kan şekeri ölçümleri de yapılmalıdır.

ABPA tedavisinde kortikosteroid tedavisinin yanında altta yatan hastalığın tedavisi, bronşektazi gelişmişse düzenli göğüs fizyoterapisi yapılarak balgam atılımının sağlanması ve gerektiğinde antibiyotiklerin kullanılması önerilir.

İtrakonazol tedavisi

Allerjik bronkopulmoner aspergillozis tedavisinde fungal kolonizasyondan kaynaklanan antijenik yükün ortadan kaldırılmasıyla inflamasyonun baskılanabileceği düşünülerek önceleri nistatin, amfoterisin B, natamisin, ketakanazol gibi antifungal ajanlar denenmiş, ancak etkisiz olmaları ya da yan etkileri nedeniyle başarılı sonuçlar alınamamıştır^{23,24}. İtrakonazol yan etkisi en az olup, ABPA tedavisinde etkinliği en iyi olan azol gurubu bir antifungal ilaçtır. Çalışmalarda ABPA tanı kriteri ve tedavi cevabı tanımları farklı bile olsa pek çok hasta raporları ve serilerde itrakonazol tedavisi ile başarılı sonuçlar rapor edilmiştir. Literatürde şimdiye kadar itrakonazol tedavisi alan 94 astım, 24 kistik fibrozisli hasta bildirilmiştir, çalışmalarda doz 50, 200, 400, 600 mg/gün, tedavi süresi ise 1-60 ay (ortalama 12 ay)'dir^{1,8}. Genellikle başarılı tedavi sonucu, birlikte kullanılan prednizolon dozunda azalma, total serum IgE düzeyinde düşme, pulmoner fonksiyonlarda hafif-orta derece düzelleme sağlanması olarak tanımlanmıştır⁸. İtrakonazol tedavisi ile ilgili ilk prospektif çalışmayı Salez ve arkadaşları²⁵ gerçekleştirmiştir, çalışmaya astım ve ABPA tanısı alan 12'si uzun süreli prednizolon tedavisi almak zorunda olan toplam 14 hasta alınmış, hastalara 12 ay boyunca 200

mg/gün itrakonazol tedavisi verilmiş, sürenin sonunda itrakonazol tedavisinin prednizolon dozunda düşmeye, klinik semptomlarda düzelmeye, birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacimde artmaya yol açtığı gösterilmiştir. ABPA'da itrakonazol kullanımı ile ilgili şimdiye kadar yayınmış tek, randomize, kontrollü prospektif çalışma ise Stevens ve arkadaşları²⁶ tarafından yapılmıştır; 55 steroid bağımlı (Evre 4) hasta çalışmaya alınmış, prednizolona ek olarak 28 hastaya 200 mg/gün itrakonazol, günde iki kez, 16 hafta boyunca verilmiş, 27 hastaya ise plasebo verilmiştir. Tedavide başarı, beraberinde kullanılan steroid dozunda %50 azalma olması, serum total IgE düzeyinde %25 düşme olması, radyolojik bulgularında düzelme olması ve solunum fonksiyon testi parametrelerinde %25 düzelme olması olarak tanımlanmıştır. İtrakonazol tedavisi alan hastalardan plasebo alanlara göre daha fazla sayıda hastanın başarılı tedavi kriterlerini sağladığı gösterilmiştir. Yan etki nedeniyle ilaç kesimi yapılmamıştır. İtrakonazol diğer antifungal ilaçlara göre daha az toksik etkiye sahiptir. Ortalama 400 mg/gün itrakonazol verilen 189 vakalık bir çalışmada hastaların %39'unda yan etki saptanmıştır, başlıca yan etkileri; bulantı-kusma, hipertrigliseridemi, hipokalemi, karaciğer enzimlerinde yükselmedir²⁷. Başka ilaçlarla kullanıldığında terfenadin, astemizol, sisapridin metabolizmasını arttırdığı, antiepileptik, antiasit, histamin-2 blokörleri ve rifampinin serum düzeyini azalttığı bilinmektedir²³.

Allerjik bronkopulmoner aspergilloziste itrakonazol tedavisi;

- Prednizolon tedavisinin tek başına yetersiz olduğu hastalarda (Evre 4) ya da prednizolon kullanılmayan hastalarda,
- 200-400 mg/gün, 4-6 ay boyunca kullanılması,
- Ölçülebilir serum düzeyinin 2 mg/mL'nin üzerinde tutulması,
- Klinik bulgular, semptomlar, grafi bulguları, solunum fonksiyon testleri, total serum IgE düzeylerinin izlenmesi,
- Altı ayın sonunda dozun giderek azaltılıp kesilmesi,
- Yan etkilerin ve ilaç etkileşimlerinin izlenmesi önerilmektedir^{5,8}.

Kistik fibrozis ve ABPA

Kistik fibrozisli hastaların koyu bronşiyal mukusları inhale edilen AF sporlarının

bronşlarda kolonize olması için oldukça iyi bir ortam oluşturmaktadır⁵. Kistik fibrozisli hastaların AF ile kolonizasyon oranları %57'ye kadar çıkmasına rağmen çok az hastada ABPA gelişmektedir²⁸. Atopinin kistik fibrozisli hastalarda ABPA gelişmesinde en önemli risk faktörü olduğu saptanmıştır²⁹, CFTR gen mutasyonundaki farklılıkların ABPA gelişmesinde risk faktörü olup olmadığı ise henüz bilinmemektedir^{9,29}. Kistik fibrozisli hastalarda ABPA prevalansı merkezden merkeze büyük farklılıklar göstermektedir, bunun başlıca nedeni tanıda standardizasyonun sağlanamamış olması ve kistik fibrozisli hastalarda akciğer hasarının ilerlemesi ve/veya araya giren enfeksiyonlarla gelişen akut alevlenmelerin meydana getirdiği tablonun ABPA bulguları ile örtüşmesidir^{20,29}. Bu nedenlerle kistik fibrozisli hastalarda ABPA tanısı gecikmektedir. "Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis" in ABPA tanısında standardizasyonun sağlanması amacıyla önerdiği kriterler Tablo III'de verilmiştir¹⁰. Geller ve arkadaşları¹⁰ adolesan yaş grubunda, kızlarda, solunum fonksiyon testi parametreleri düşük olanlarda, astımı olan ve *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu olan kistik fibrozisli hastalarda ABPA prevalansını daha fazla bulmuşlardır. Kistik fibrozisli ABPA'lı hastaların da tedavisi yukarıda anlatıldığı gibidir, prednizolon tedavisinden fayda görürler ancak osteoporoz ve hiperglisemiye yatkın olduklarından dikkatli kullanılmalıdır, tedaviye itrakonazolün eklenmesi prednizolon tedavisinin dozunu ve süresini azaltacaktır⁶. Skov ve arkadaşları²⁸ ABPA tanısı alan, ortalama yaşları 13 yıl olan kistik fibrozisli hastalarla yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada dokuz hastaya

Tablo III. Allerjik bronkopulmoner aspergillozis tanısı için "Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis" in koymuş olduğu kriterler¹⁰

İki kriterin sağlanması;

- AF* deri testi pozitif
- AF presipitan antikor pozitif
- Total serum IgE >1000 IU/mL

Ve en az iki kriterin daha sağlanması;

- Bronkokonstrüksiyon
- Serum eozinofili (>1000/mL)
- Akciğer grafisinde pulmoner infiltrasyon öyküsü
- AF spesifik IgE/IgG yüksekliği
- Balgam kültüründe AF üremesi ya da görülmesi
- Steroid tedavisine yanıt

* AF: *Aspergillus fumigatus*

prednizolon ile birlikte, 12 hastaya tek başına itraconazol 200-600 mg/gün dozunda 6-60 ay süresince verilmiş; tüm hastalarda tedavi sonrası total IgE düzeyinde azalma, birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacimde artma, balgam kültürlerinde AF kolonizasyonunda azalma ve prednizolon dozunda düşme sağlanmıştır. İlk defa bu kadar yüksek doz ve uzun süreli itraconazol tedavisinin kullanıldığı bu çalışmada yan etki nedeniyle ilaç kesimi olmamıştır.

KAYNAKLAR

- Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121: 1988-1999.
- Bennett JE. Aspergillus species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practise of Infectious Diseases* (4th ed) Vol 2. New York, NY: Churchill Livingstone, 1995: 2306-2311.
- Rinaldi MG. Invasive aspergillosis. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 1061-1077.
- Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Bronchopulmonary aspergillosis: a review and eight cases. *Thorax* 1952; 7: 317-333.
- Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW (eds). *Allergy: Principles and Practice* (5th ed) Vol 2. St Louis, Mo: Mosby, 1998: 981-993.
- Shah A, Panjabi C. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review of a disease with a worldwide distribution. *J Asthma* 2002; 39: 273-289.
- Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 405-414.
- Vlahakis N, Aksamit T. Diagnosis and treatment of allergic bronkopulmonary aspergillosis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 930-938.
- Wark P, Gibson P. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: new concepts of pathogenesis and treatment. *Respirology* 2001; 6: 1-7.
- Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. *Chest* 1999; 116: 639-646.
- Mroueh S, Spock A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994; 105: 32-36.
- Slavin RG, Million R, Cherry J. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: characterization of antibodies and results of treatment. *J Allergy* 1970; 46: 150-155.
- Cockrill BA, Hales CA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Annu Rev Med* 1999; 50: 303-316.
- Walker C, Bauer W, Braun RK, et al. Activated T cells and cytokines in bronchoalveolar lavages from patients with various lung diseases associated with eosinophilia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1038-1048.
- Wark P, Simpson J, Saltos N, Hensley M, Gibson P. Airway inflammation in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 1999; 14: 3159.
- Slavin RG, Bedrossian CW, Hutcheson PS, et al. A pathologic study of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 718-725.
- Aron Y, Bienvenu T, Hubert D, Dusser D, Dall J, Polla BS. HLA-DR polymorphism in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 891-892.
- Krasnick J, Greenberger PA, Roberts M, Patterson R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: serologic update for 1995. *J Clin Lab Immunol* 1995; 46: 137-142.
- Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 645-653.
- Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med* 1982; 96: 286-291.
- Ricketti AJ, Greenberger PA, Mintzer RA, Patterson R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1984; 86: 773-778.
- Ward S, Heyneman L, Lee MJ, Leung AN, Hansell DM, Müller NL. Accuracy of CT in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 937-942.
- Leon EE, Craig TJ. Antifungals in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 511-516.
- Shale DJ, Faux JA, Lane DJ. Trial of ketoconazole in non-invasive pulmonary aspergillosis. *Thorax* 1987; 42: 26-31.
- Salez F, Brichet A, Desurmont S, Grosbois JM, Wallaert B, Tonnel AB. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1999; 116: 1665-1668.
- Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 756-762.
- Tucker RM, Haq Y, Denning DW, Stevens DA. Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 561-566.
- Skov M, Hoiby N, Koch C. Itraconazole treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Allergy* 2002; 57: 723-728.
- Nepomuceno IB, Esrig S, Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis, role of atopy and response to itraconazole. *Chest* 1999; 115: 364-370.