

Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA)

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA)

Dilara Fatma KOCACIK UYGUN¹, Serkan FİLİZ¹, Ayşen BİNGÖL¹

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
Department of Pediatric Immunology and Allergy, Faculty of Medicine, Akdeniz University, Antalya, Turkey

ÖZ

Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) astım ya da kistik fibrozisli hastalarda görülen pulmoner hastalıktır. *Aspergillus fumigatus*'a karşı oluşan bir hipersensitivite reaksiyonudur. Genetik faktörler, CD4 + Th2 lenfosit aktivasyonu ve spesifik antikor üretimi bu hastalığın gelişimine sebep olmaktadır. ABPA tanısı klinik, serolojik ve radyolojik bulgulara göre konulmaktadır. Tedavisinde oral kortikosteroidler ve itrakonazol yer almaktadır. Bu derlemede son araştırmalara göre ABPA tanı ve tedavisiyle ilgili bilgiler verilmiştir.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:1-8*)

Anahtar kelimeler: Allerjik bronkopulmoner aspergillozis, astım, tanı, tedavi

Geliş Tarihi: 22/05/2011 • Kabul Ediliş Tarihi: 12/10/2013

GİRİŞ

Aspergillus doğada yaygın olarak bulunan bir mantardır. Yaklaşık 250 çeşit *Aspergillus* türü içinden ancak az bir kısmı insanda hastalık oluşturmaktadır^[1]. *Aspergillus fumigatus* en sık rastlanan türlerden biridir. Konağın bağışıklık durumuna ve organizmanın virülansına bağlı olarak çeşitli hastalık tipleriyle karşımıza çıkabilmektedir^[2,3].

ABSTRACT

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is a pulmonary disease of asthmatic or cystic fibrosis patients. It is a hypersensitivity reaction to *Aspergillus fumigatus*. Genetic factors, CD4 + Th2 lymphocyte activation and specific antibodies production are responsible for the development of the disease. The diagnosis of ABPA is a combination of clinical, biological and radiological criteria. The treatment consists of oral corticosteroids and itraconazole. In this article, we review the diagnosis and treatment of ABPA according to recent investigations.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:1-8*)

Key words: Allergic bronchopulmonary aspergillosis, asthma, diagnosis, treatment

Received: 22/05/2011 • Accepted: 12/10/2013

Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), astım ve kistik fibrozis gibi yatkınlığı olan kişilerde *A. fumigatus*'a karşı aşırı duyarlılık yanıtı sonucu ortaya çıkan immünolojik bir hastalıktır^[2,4]. Hastalık ilk kez 1890 yılında fark edilmiştir. 1952 yılında ise Hinson ve arkadaşları tarafından 12 astmatik olgunun tekrarlayan pulmoner infiltratları, eozinofilisi (kan ve balgam) ve balgamda *Aspergillus* hiflerinin görülmesi sonucu

tanımlanmıştır^[2,5]. *Aspergillus*'a karşı presipitan antikorlar 1969 yılında Pepys ve arkadaşları tarafından belirlenmiştir^[2,5]. Klinikte hastaların en sık başvuru tablosu kronik astım, tekrarlayan pulmoner infiltratlar ve bronşiektazidir. ABPA prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte astımı olan hastalarda yaklaşık %1-2, kistik fibrozisli hastalarda ise %7-9 oranında görülebildiği tahmin edilmektedir^[3,6].

ABPA PATOGENEZİ

Astmatik hastaların neden ABPA geliştirdiği halen net olarak aydınlatılmış değildir. Bazı araştırmacılara göre bunun nedeni, yüksek konsantrasyonlarda *A. fumigatus* sporlarına maruz kalmaktır. Çevresel faktörler tek başına neden değildir. Örneğin; aynı çevrede yaşayan bireylerin bazıları ABPA geliştirirken bazılarında görülmemektedir. Genetik çalışmalar HLA DR moleküllerinden DR2, DR5 ve muhtemelen DR4 ya da DR7'nin yatkınlıkta rol oynadığını, öte yandan DRQ2 molekülünün ise dirençte rol oynadığını göstermektedir^[2,7,8]. Marchand ve arkadaşları kistik fibrozis transmembran düzenleyici gen (CFTR) mutasyonu olan olgularda astım hastalarına göre ABPA gelişme riskinin daha fazla olduğunu saptamışlardır^[9]. Ayrıca, sürfaktan protein A, IL-4 reseptör, IL-13, IL-15 polimorfizmlerinin de yatkınlıkla ilişkili olduğu öne sürülmüştür^[2,10-12].

ABPA gelişimi kompleks bir olaydır. *Aspergillus* antijenine karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonu sonucunda akciğerlerde hasarlanma meydana gelmektedir. Ancak hipersensitivite reaksiyonu gelişen olguların az bir kısmında ABPA gelişmektedir. Bu hasar hem hücresel hem humoral immün yanıt sonucunda oluşmakta, IgE aracılı (tip I) ve IgG aracılı (tip III) hipersensitivite reaksiyonları oluşan hasarlanmadan sorumlu tutulmaktadır. Yatkın kişilerde (astım veya kistik fibrozis) *A. fumigatus* sporlarının inhalasyonu ABPA gelişiminde rol alır. Sporların inhalasyonu sonrası bronşlarda hif oluşumu gerçekleşir. Oluşan bu hif yapıları yüksek konsantrasyonda antijenik uyarı oluşturur. Ayrıca, *A. fumigatus* birtakım eksopteazlar (süperoksit dismutaz,

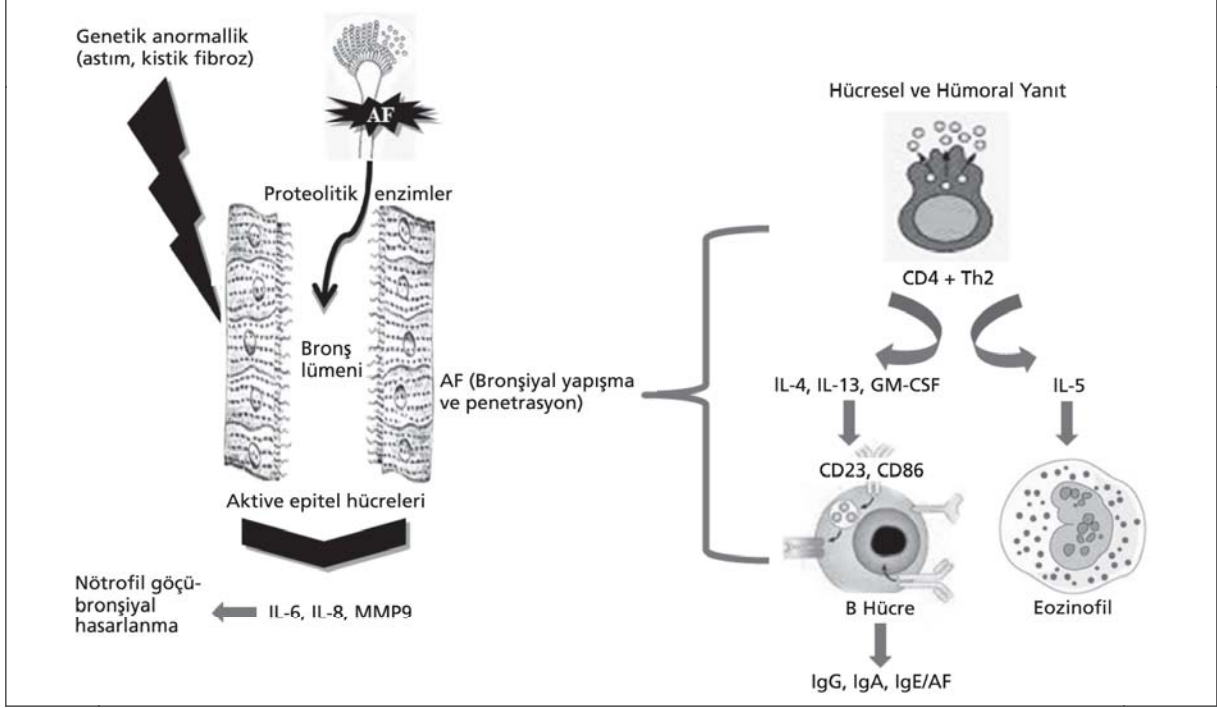
katalaz, proteaz, ribotoksin, fosfolipaz, hemolizin, gliotoksin vs.) salgılar. Akciğerde *Aspergillus* kolonizasyonuna karşı ilk savunma mekanizması makrofajlar ve nötrofillerin konidia ve hif yapılarını öldürmesiyle gerçekleşir. Hava yolu epitelyal bariyer hasarlanması, mukosilyer klenrensin bozulması, antijen sunan hücreler (ASH) aracılığıyla T hücrelerin uyarılarak Th2 tipte immün yanıtın oluşması ve sonuçta IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerin salınması inflamatuvar hücrelerin birikimine neden olur. Salgılanan sitokinler aracılığıyla total ve *Aspergillus* spesifik IgE artışı, mast hücre degranülasyonu, eozinofilik infiltrasyon, doku hasarı ve hava yolu yeniden yapılanması gerçekleşmektedir (Şekil 1)^[3,7].

ABPA KLİNİĞİ

Hastalar sıklıkla kliniğe hafif ateş, hışıltı, bronşiyal duyarlılık, hemoptizi ve prodüktif öksürükle başvurmakta, %31-69 hastada görülen koyu yapışkan balgam tipik semptomlardan birini oluşturmaktadır. Astımlı hastalarda hemoptizi, koyu yapışkan balgamın olması ve buna akciğerde opasitelerin eşlik etmesi ABPA tanısını akla getirmelidir^[13]. Hastalar asemptomatik olabilir ve rutin astım kontrolleri sırasında tanı alabilirler. Olguların fizik muayeneleri tamamen normal olabilmekte ya da yoğun hışıltı saptanabilmektedir^[14]. Çomak parmak %16, krepitasyon ise %15 olguda saptanabilmekte çoğunlukla pulmoner hipertansiyon ya da solunumsal yetmezlik gibi komplikasyonlarla birlikte görülebilmektedir^[2,15].

a. *Aspergillus* Deri Testi

A. fumigatus antijenine özgü test solüsyonu kullanılmaktadır. Test yapıldıktan sonra 1 saat boyunca 15 dakika aralarla değerlendirilmeli, ardından 6-8 saat gözlenmelidir. Endürasyon ve kızarıklık oluşumuyla tanımlanan tip 1 reaksiyon 1 dakika içerisinde görülmekte, 10-20 dakikaya kadar uzayabilmekte ve 1-2 saat içerisinde kaybolmaktadır. Subkütan ödem oluşumu olarak tanımlanan tip 3 reaksiyon ise 6 saatte oluşmaktadır. Eğer epidermal test negatif ise intradermal test ile doğrulanması önerilmektedir^[2].



Şekil 1. ABPA patofizyolojisi^[7].

b. Total Serum IgE Düzeyi

Total IgE düzeyi ABPA tanı ve takibinde en sık kullanılan bir laboratuvar testidir. Şüphelenilen olgularda normal IgE düzeyi tanıyı dışlamaktadır. ABPA tanısı konulan olgularda ise takipteki düzeyler önem taşımaktadır. Glukokortikoid tedavisi başlanan hastalarda takipte IgE düzeylerinin azalması hastanın remisyonda olduğunu göstermekte artış saptanması ise relapsı ifade etmektedir^[16].

c. *A. fumigatus*'a Spesifik IgE ve IgG Antikorları

A. fumigatus'a spesifik antikorlar ELISA yöntemi ile bakılabilir. Belirlenmiş bir cut-off değeri bulunmamaktadır. *Aspergillus* hipersensitivitesi olan olgulara kıyasla iki katından fazla artış saptanması anlamlı kabul edilmektedir^[2]. Ancak bazı yayınlarda > 0.35 kIU/L cut-off olarak kullanılabilir^[15].

d. Radyolojik Bulgular

ABPA'da radyolojik bulgular çok değişik şekillerde karşımıza çıkabilir. Akciğer grafisinde geçici veya kalıcı opasiteler olabilir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide santral bronşiektazi, mukus tıkaçları, mozaik patern, sentrilobuler nodüller, atelektazi alanları görülebilir. ABPA'da santral bronşiektazinin varlığı patognomoniktir. Ancak santral bronşiektazi geç dönem bulgusu olup erken dönemde olmaması tanıyı dışlamaktadır^[2,7].

e. *A. fumigatus*'a Karşı Presipitan Antikorlar

ABPA'lı olguların %69-90 kadarında pozitif olabilmektedir. Ancak diğer *Aspergillus*'a bağlı akciğer hastalıklarında da özellikle kronik kaviter pulmoner aspergilloziste pozitif olabildiğinden ABPA için tanısal değildir^[2,15,17]. ABPA'da yüksek titrede olması plevral fibrozis ya da persistant kaviteye göstergesi olabilir.

f. Periferik Kan Eozinofilisi

Periferik kan absolu eozinofil sayısı > 1000 hücre/ μ L olması ABPA tanısı için majör kriterdir ancak düşük eozinofil değerleri tanıyı dışlatmaz^[2,18]. Yüksek eozinofil düzeyleri birçok başka hastalıkta da bulunabileceğinden spesifitesi tartışmalıdır.

g. Balgam Kültürü

Balgam kültüründe *A. fumigatus* üretilmesi destekleyici ancak tanı koydurucu değildir. ABPA dışı akciğer hastalıklarında da pozitif olabilir. Tanısal açıdan çok sık kullanılmamaktadır^[2].

h. Solunum Fonksiyon Testleri

Akciğer fonksiyon testleri akciğer hastalığının ciddiyetini kategorize etmede yardımcı olan bir testtir. *Aspergillus* antijeni ile bronşiyal provokasyon fatal bronkospazma neden olabileceğinden dolayı önerilmemektedir. ABPA için tanısal değerler mevcut değildir^[2].

i. *Aspergillus* Spesifik Antijen

Aspergillus türlerinin hücre duvarında bulunan galaktomannan tespit edilebilmektedir. Çocuklarda güvenilirliği net değildir. Tüketilen galaktomannan içeren gıdalar (pirinç, pasta vs.) ve yarısentetik penisilinler çapraz reaksiyonlar verebilir. Negatif test ise tanıyı dışlamaz^[2].

ABPA TANI

ABPA tanısı klinik, radyolojik bulgular ve *A. fumigatus*'a karşı immünolojik reaktivitenin gösterilmesine göre karar verilir. Tanı için gerekli kriterler arasında;

1. Astım ya da kistik fibroz hastasının akciğer fonksiyonlarında bozulma olması,
2. *Aspergillus* deri test pozitifliği,
3. Total serum IgE düzeyinin ≥ 1000 IU/mL olması,
4. *Aspergillus* spesifik IgE ve IgG pozitifliği,
5. Akciğer grafisinde infiltrasyonlar yer almaktadır.

Periferik kan eozinofilisinin olması, *Aspergillus* presipitan antikor pozitifliği, santral bronşiektazi ve *Aspergillus* içeren mukus tıkaçlarının bulunması tanıda olabilecek ilave kriterler arasındadır^[3]. ABPA gelişimi ile astım şiddeti arasında ilişki bulunmamaktadır. Tanı için Rosenberg-Patterson kriterleri en sık kullanılan kriterlerdir^[19,20]. Sekiz majör kriterden altı tanesinin olması ABPA tanısını koydurmaktadır. Minör kriterler ise destekleyici bulgu olarak kabul edilmektedir (Tablo 1)^[2,21].

Tablo 1. Rosenberg Patterson kriterleri

Majör kriterler (ARTEPICS)

- A. Astım
- R. Röntgende geçici pulmoner opasiteler
- T. Deri test pozitifliği
- E. Eozinofili
- P. Serumda presipitan antikor (IgG) varlığı
- I. Serum IgE (≥ 1000 kU/L)
- C. Santral bronşiektazi
- S. Serumda *A. fumigatus* spesifik IgG ve IgE

Minör kriterler

- Balgamda *Aspergillus* varlığı
- Koyu yapışkan balgam
- Aspergillus* antijenlerine karşı geç deri reaksiyonu (Tip 3 hipersensitivite)

Günümüzde ABPA tanısı için kriterler yeniden düzenlenmiştir^[15]. Yeni düzenlemeye göre;

1. Yatkınlık yaratan durumlar; bronşiyal astım, kistik fibrozis.
2. Gerekli kriterler (her ikisi de mevcut olmalı);
 - a. Tip 1 *Aspergillus* deri testinde pozitiflik ya da *A. fumigatus* spesifik IgE yüksekliği,
 - b. Total IgE yüksekliği (> 1000 kIU/mL) (eğer hasta diğer kriterleri karşılıyorsa IgE < 1000 kIU/mL kabul edilebilir).
3. Diğer kriterler (Üç kriterden en az iki tanesi olmalı);
 - a. Serumda *A. fumigatus* presipitan antikorlarının ya da spesifik IgG varlığı,
 - b. ABPA ile uyumlu radyolojik pulmoner opasitelerin varlığı,
 - c. Total eozinofil düzeyinin > 500 hücre/ μ L olması.

Klinik pratikte birçok hasta ABPA kriterlerinin çok azını karşılamaktadır. Böyle hastalar ABPA için risk grubunda kabul edilip yakın takibi gerekmektedir. Ancak tanı için kullanılan bu kriterler modifiye edilebilir. Santral bronşiektazi ABPA olmadan da bazı astımlı hastalarda görülebilir. Total IgE için cut-off değeri bulunmamak-

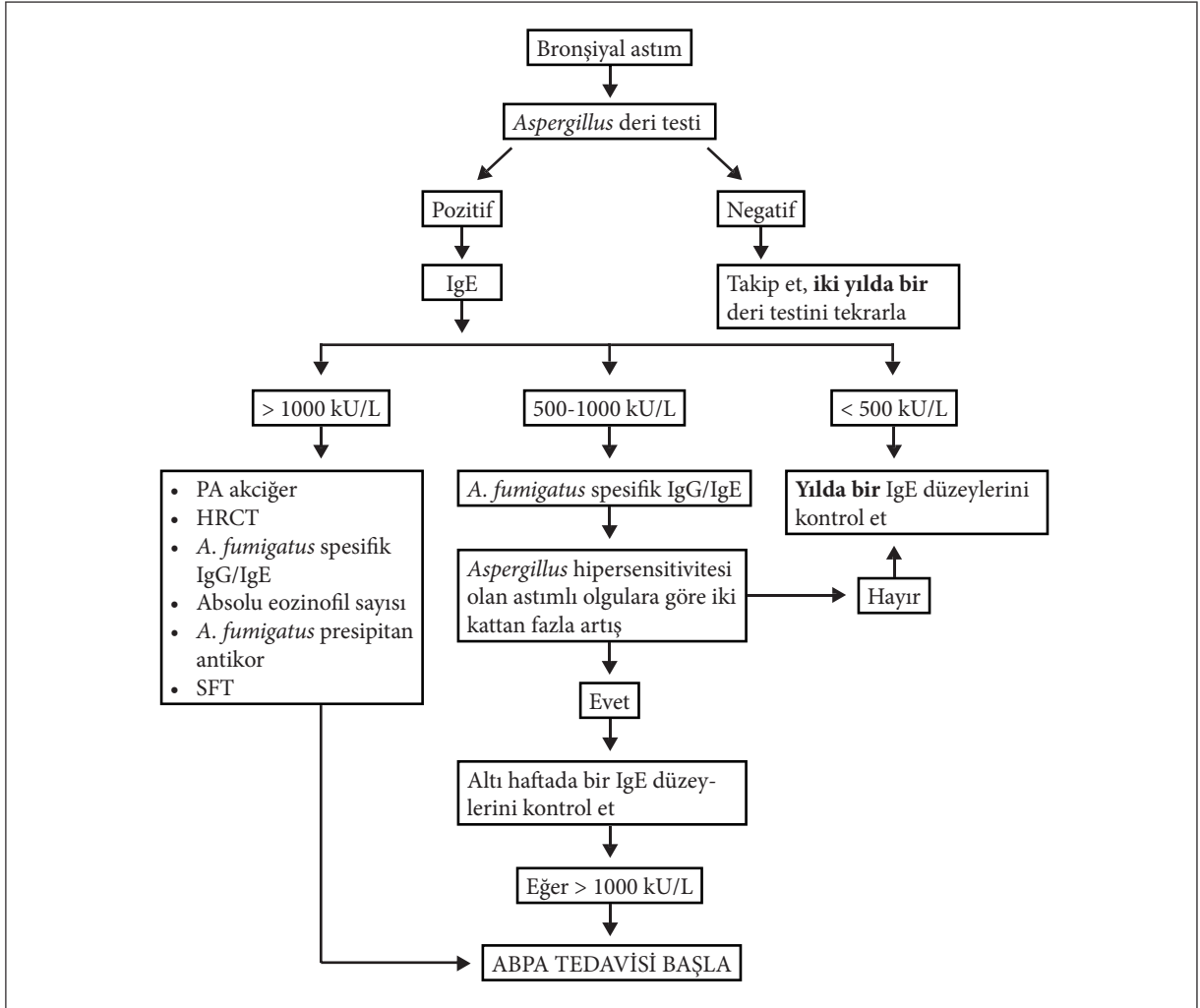
tadır ancak sıklıkla 1000 kU/L kullanılmaktadır. Total IgE değeri *Aspergillus* hipersensitivitesi olan hastalarda ABPA olmadan da yüksek olabilir. *A. fumigatus* spesifik IgE ve IgG düzeyleri tanıyı doğrulamada sıklıkla kullanılır. Çünkü *A. fumigatus* spesifik IgE/IgG değerleri ABPA'lı hastalarda iki kat daha yüksek saptanmaktadır. Astımlı hastalarda ABPA tanısı için bazı algoritmalar oluşturulmuştur (Şekil 2)^[2]. Tanıda öncelikle deri testinden faydalanılır. Eğer test pozitifse total IgE düzeyi değerlendirilir. Eğer total IgE > 1000 kU/L ise diğer testler önerilir. Değer 500-1000 kU/L arasında ise *A. fumigatus* spesifik IgE/IgG bakılması, artış varsa altı haftada bir total IgE kontrolü, artış saptanmazsa yıllık IgE

takibi önerilir. Eğer IgE < 500 kU/L ise yıllık takip önerilmektedir.

ABPA EVRELEME

ABPA alevlenmelerle giden progresif bir hastalıktır. Hastaların takibine yardımcı olmak amacıyla klinik beş evreye ayrılmıştır. Hastalar tanı anında herhangi bir evrede olabilmekte birlikte ilerleme gösterebilir veya uzun süre aynı evrede seyredebilir^[2,4,22].

Evre 1 (Akut evre): Klinik, radyolojik ve serolojik olarak ABPA'nın tüm özellikleri görülür. Oral kortikosteroid tedavisine iyi yanıt almır. Düzelleme altı ay devam ederse remisyonda kabul edilir.



Şekil 2. ABPA tanısı için kullanılan algoritma^[2].

Evre 2 (Remisyon): Klinik ve radyolojik düzelmeye sağlanmış, total IgE en az 1/3 oranına düşmüştür. *A. fumigatus* spesifik IgE hafif yüksek kalabilir.

Evre 3 (Rölaps): Evre 1'in tüm özellikleri görülür. Klinik takipte bir hastada serum IgE düzeyinin iki katından fazla yükselmesi ve akciğer grafisinde yeni infiltratların belirmesi evre 3'ün göstergesidir.

Evre 4 (Steroid bağımlı evre): Steroid dozunun azaltılıp kesilmesiyle rölapların görüldüğü evredir.

Evre 5 (Son dönem akciğer hastalığı): Yaygın bronşiektazi, fibrozis, kor pulmonale gelişmiştir. Serum total IgE normal ya da yüksek olabilir (Tablo 2).

ABPA AYIRICI TANI

Birçok akciğer hastalığının ABPA ile ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir. Bunlar arasında infeksiyon sonrası gelişen bronşiektaziler, pulmoner tüberküloz, sarkoidoz, eozinofilik pnömoni, hipersensitivite pnömonisi, Churg-Strauss sendromu, kollajen doku hastalıkları, vaskülitler, alfa-1 antitripsin eksikliği, maligniteler, immünyetmezlikler yer almaktadır. Bu hastalıkların ABPA'dan ayrılması ve bronşiektazi gelişmeden tedavinin başlanabilmesi açısından önem taşımaktadır^[3,18,23,24].

ABPA ve KİSTİK FİBROZ

Kistik fibrozis hastalarında ABPA tanısı daha karmaşıktır. Kistik fibrozis bulgularıyla ABPA bulguları iç içe olup, tanıda güçlükler yol açmaktadır. "Cystic Fibrosis Foundation

Consensus (CFFC)" konferansında (2003) belirtilen tanı kriterleri arasında;

1. Başka bir nedenle açıklanamayan akut ve subakut akciğer fonksiyonlarında bozulma olması,
2. Total serum IgE düzeyinin ≥ 1000 IU/mL olması,
3. *Aspergillus* deri testinin pozitifliği ya da spesifik IgE pozitifliği,
4. *Aspergillus* serum presipitan antikor pozitifliği, spesifik IgG antikor pozitifliği, antibiyotik ve göğüs fizyoterapisi ile kontrol altına alınamayan yeni gelişmiş radyolojik ya da tomografi anormallikleri bulgularından en az bir tanesinin olması yer almaktadır^[3].

TEDAVİ

ABPA tedavisi, immünolojik aktivitenin basılanması için gerekli antiinflamatuvar tedavi (sistemik steroid) ve hava yollarında fungal yükü azaltmaya yönelik antifungal tedaviden oluşmaktadır. Astım kontrolü, akut atakların önlenmesi ve bronşiektazi gelişiminin engellenmesi tedavinin ana basamağıdır.

Oral Kortikosteroid

ABPA'da sistemik steroid tedavisinin doz ve süresiyle ilgili belirli bir veri bulunmamaktadır. Değişik doz ve süre uygulamaları mevcuttur. ABPA'da tedavinin amacı kronik akciğer hastalığının sınırlandırılması ve akut atakların önlenmesine yöneliktir. ABPA hastalarının çoğunluğunda sistemik steroid tedavisine ihtiyaç bulunmaktadır. Steroid tedavisiyle eozinofilik infiltrasyon

Tablo 2. ABPA evreleri^[22]

Evre	ABPA Evreleri					
	Total IgE	Antikor	Eozinofili	X-ray bulgusu	IgE Af	IgG Af
I	+++	+	+	+	+	+
II	+	±	-	-	±	±
III	+++	+	+	+	+	-
IV	++	±	±	±	±	±
V	+	±	-	+	±	±

ve klinik semptomlarda hızlı düzelme görülür. Astımlı ABPA hastalarında genellikle başlangıç dozu 0.5 mg/kg/gün önerilir. Hastanın kliniğine ve radyolojik bulgularına göre 2-4 hafta sonra azaltılması, 0.5 mg/kg/gün aşırı doza geçilmesi önerilmektedir. Akut atak tedavisinden sonra steroid dozu 1-3 ayda bir azaltılarak devam edilir. Akut alevlenmelerle akciğer hasarı arasındaki ilişki halen net değildir ve önerilen steroid dozları da değişkenlik göstermektedir. Steroid dozları ile ilgili değişik rejimler bulunmaktadır. Rejim 1; prednizolon 0.5 mg/kg/gün bir ya da iki hafta kullanılıp ardından gınaşırı 6-8 hafta devam edilerek, her iki haftada bir 5-10 mg azaltılarak kesilmesini önerenler bulunmaktadır^[17]. Rejim 2; prednizolon 0.75 mg/kg'dan 6 hafta, sonra 0.5 mg/kg'dan 6 hafta, sonrasında her 6 haftada bir 5 mg azaltılarak en az 6-12 ay kullanılacak şekilde tedaviye devam edilmesi önerilmektedir^[2].

Kistik fibrozisli hastalarda tedavide daha yüksek dozlarda steroid ihtiyacı duyulmaktadır. CFFC konferansında başlangıçta bir hafta süreyle 2 mg/kg/gün steroid tedavisi önerilmektedir. Ardından bir hafta süreyle dozun 1 mg/kg/gün'e azaltılması, ardından gün aşırı doza geçilmesi önerilmektedir. Gün aşırı 0.5 mg/kg ile üç aylık tedavinin ardından sonraki üç aylık dönemde azaltılarak devam edilmesi, hastanın kliniğine, radyolojik bulgularına ve IgE düzeyine göre gerekirse steroid dozunun artırılması önerilmektedir. İlk iki yıl 6 ayda bir serum IgE ve radyolojik bulguların kontrolü önerilir. Ancak kistik fibrozis hastalarında bu yoğun steroid tedavisi diyabet gelişimine neden olabilir. Hastalar bu açıdan izlenmelidir^[3,18].

Takepte hastaların klinik bulguları, fizik muayeneleri, akciğer grafileri ve total IgE düzeyleri her 6-8 haftada bir total IgE düzeyleri azalana ve akciğer grafileri düzeline kadar tekrarlanmalıdır. IgE düzeyinde %35 azalma tedaviye yanıtı olduğunu göstermektedir^[2]. Eğer hastanın prednizolonu kesilemiyor ise evre 4'e ilerleme olarak kabul edilebilir. Hastanın ilacı gerekli minimal dozda gün aşırı olacak şekilde ayarlanmaya çalışılmalı ve yan etkiler açısından sıkı takip edilmelidir. Bir aydan fazla süreyle 20 mg/gün ve üzeri steroid

gereksinimi olan olgulara *P. jiroveci* için TMP-SMX profilaksisi başlanması önerilmektedir^[5].

Oral Azoller

Fungal kolonizasyondan kaynaklanan antijenik yükün ortadan kaldırılması amacıyla kullanılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda itrakonazol tedavisi alan hastalarda plaseboya göre daha fazla sayıda başarı sağlandığı belirtilmektedir. Bazı yayınlarda ise relaps ya da steroid bağımlı olgularda kullanılması önerilmektedir^[25].

Genellikle 16 hafta boyunca 200 mg günde iki kez, ardından 16 hafta 200 mg günde bir kez önerilir^[2]. Bulantı, kusma, ishal, karaciğer enzimlerinde artış, ilaç etkileşimleri açısından takip edilmelidir. Toksikite açısından ilaç düzeylerinin takibi önerilmektedir. Ancak son çalışmalar düşük ilaç düzeyinin klinik başarısızlık ve azol dirençli *A. fumigatus* ile ilişkili olduğunu göstermektedir^[26-28].

Inhale Steroidler

Inhale steroidler trakeobronşiyal ağaca yüksek konsantrasyonda ulaşmakta ve minimal sistemik yan etki oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda inhale steroidlerin plaseboya bir üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Inhale steroid tedavisi altta yatan astımın kontrolü için kullanılabilir. ABPA tedavisinde tek başına yeri bulunmamaktadır^[2,18].

Diğer Tedaviler

Inhale amfoterisin, omalizumab, pulse metilprenizolon tedavileriyle ilgili olgu bildirimleri mevcuttur^[29-31]. Omalizumab, IgE monoklonal antikorudur. IgE düzeyi yüksek ABPA'lı hastalarda tedavi yaklaşımları arasında yer almaktadır. Omalizumabın ABPA'lı hastalarda kullanımı, semptomların ve astım ataklarının gerilemesine, hastaneye yatışın azalmasına, akciğer fonksiyonlarında düzelmeye ve steroid ihtiyacında azalmaya neden olmaktadır. Ancak konuyla ilgili çoğu çalışma olgu sunumu ya da küçük olgu serileri şeklinde olup omalizumab kullanımının önerilmesi için daha geniş serilere ihtiyaç duyulmaktadır^[15]. Son dönemlerde yeni antifungal tedavilerden vorikonazol ve posa-

kanazol tedavisi gündeme gelmektedir. Ancak itraconazolü tolere edemeyen olgularda kullanılabiliirliği konusunda veri bulunmamaktadır^[15].

KAYNAKLAR

1. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA.
2. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009;135:805-26.
3. Knutsen AP, Slavin RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clinical and developmental immunology* 2011;84:37-63.
4. Boz AB, Celmeli F, Arslan AG, Cilli A, Oğus C, Özdemir T. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis following active pulmonary tuberculosis. *Pediatric Pulmonology* 2009;44:86-9.
5. Yalçın E, Kiper N. Allerjik bronkopulmoner aspergillozis. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46:242-8.
6. Greenberger PA. Clinical aspects of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Front Biosci* 2003;8:S119-27.
7. Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005;60:1004-13.
8. Hatziagorou E, Walsh JT, Tsanakas JN, Roilides E. Aspergillus and the paediatric lung. *Paediatric Respiratory Reviews* 2009;10:178-85.
9. Marchand E, Verellen-Dumoulin C, Mairesse M, Delaunois L, Brancalone P, Rahier JF, et al. Frequency of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations and 5T allele in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2001;119:762-7.
10. Knutsen AP. Genetic and respiratory tract risk factors for aspergillosis: ABPA and asthma with fungal sensitization. *Med Mycol* 2006;44(Suppl 1):61-70.
11. Knutsen AP, Kariuki B, Consolino JD, Warriier MR. IL-4 alpha chain receptor (IL-4R alpha) polymorphisms in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Mol Allergy* 2006;4:3.
12. Sambatakou H, Pravica V, Hutchinson IV, Denning DW. Cytokine profiling of pulmonary aspergillosis. *Int J Immunogenet* 2006;33:297-302.
13. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002;121:1988-99.
14. Eaton T, Garrett J, Milne D, Frankel A, Wells AU. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in the asthma clinic: a prospective evaluation of CT in the diagnostic algorithm. *Chest* 2000;118:66-72.
15. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clinical and Experimental Allergy* 2013;43:850-73.
16. Leser C, Kauffman HF, Virchow C Sr, Menz G. Specific serum immunopatterns in clinical phases of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:589-99.
17. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:685-92.
18. Mahdavinia M, Grammer LC. Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review and update. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2012;6:173-87.
19. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med* 1982;96:286-91.
20. Patterson R, Greenberger PA, Halwig JM, Liotta JL, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Arch Intern Med* 1986;146:916-8.
21. Schwartz HJ, Greenberger PA. The prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma, determined by serologic and radiologic criteria in patients at risk. *J Lab Clin Med* 1991;117:138-42.
22. Kumar R, Chugh T, Gaur SN. Allergic bronchopulmonary aspergillosis - a review. *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2003;7:55-66.
23. Boren EJ, Teuber SS, Gershwin ME. A review of non-cystic fibrosis pediatric bronchiectasis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2008;4:260-73.
24. Ardeniz Ö, Sin A. Eozinofiliye neden olan hastalıklar. *T Klin Allerji-Astım* 2003;5:96-102.
25. Stevens AD, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000;342:756-62.
26. Pasqualotto AC, Denning DW. Generic substitution of itraconazole resulting in sub-therapeutic levels and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:93-94.
27. Lestner JM, Roberts SA, Moore CB, Howard SJ, Denning DW, Hope WW. Toxicodynamics of itraconazole: implications for therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis* 2009;49:928-30.
28. Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ, Albarrag A, Fisher MC, Pasqualotto AC, et al. Frequency and evolution of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1068-76.
29. Van der Ent CK, Hoekstra H, Rijkers GT. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. *Thorax* 2007;62:276-7.
30. Thomson JM, Wesley A, Byrnes CA, Nixon GM. Pulse intravenous methylprednisolone for resistant allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:164-70.
31. Laoudi Y, Paolini JB, Grimfed A, Just J. Nebulised corticosteroid and amphotericin B: an alternative treatment for ABPA? *Eur Respir J* 2008;31:908-9.