

---

# Allerjik bronkopulmoner aspergilloz: 3 olgu nedeniyle

Ferda ÖNER ERKEKOL<sup>1</sup>, Sevim BAVBEK<sup>1</sup>, Özlem GÖKSEL<sup>1</sup>, Dilşad MÜNGAN<sup>1</sup>,  
Ömür AYDIN<sup>1</sup>, Ayşe Berna CAN<sup>2</sup>, Zeynep MISIRLIGİL<sup>1</sup>, Yavuz DEMİREL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı,

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

## ÖZET

### *Allerjik bronkopulmoner aspergilloz: 3 olgu nedeniyle*

*Allerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA) astım olgularının %1-7.6'sında görülmektedir. Bu insidans değeri tanıda akla gelmeyecek kadar düşük ancak önemli bir hastalık olabilecek kadar yüksek bir değerdir. ABPA için spesifik semptom ve laboratuvar testlerinin olmaması olguların yıllarca tanı alamamasına neden olabilir. Ancak tanı ve tedavi gecikmesi fibrotik akciğer hastalığı ile sonuçlanabilmektedir. Bu yazıda ABPA'nın kliniği, laboratuvar verileri ve tedavisi üç olgu üzerinden tartışılacaktır.*

**Anahtar Kelimeler:** Aspergilloz, astım.

## SUMMARY

### *Allergic bronchopulmonary aspergillosis: 3 cases*

Ferda ÖNER ERKEKOL<sup>1</sup>, Sevim BAVBEK<sup>1</sup>, Özlem GÖKSEL<sup>1</sup>, Dilşad MÜNGAN<sup>1</sup>,  
Ömür AYDIN<sup>1</sup>, Ayşe Berna CAN<sup>2</sup>, Zeynep MISIRLIGİL<sup>1</sup>, Yavuz DEMİREL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Division of Allergie, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey,

<sup>2</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey.

---

### **Yazışma Adresi (Address for Correspondence):**

Dr. Sevim BAVBEK, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Allerji Bilim Dalı, Dikimevi 06100 ANKARA - TÜRKİYE

e-mail: bavbek@medicine.ankara.edu.tr

*Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) occurs in approximately 1-7.6% of patients with asthma. This incidence is low enough not to be considered in the differential diagnosis but also high enough to be an important disease. Since the symptoms and laboratory tests are not specific for ABPA, the diagnosis may be delay for years. However the failure to diagnose and treat ABPA for long term may result in fibrotic lung disease. This article focuses on the clinical and the laboratory aspects, and the management of ABPA in the light of three cases.*

**Key Words:** *Aspergillosis, asthma.*

Akciğerin, *Aspergillus* ile ilişkili hastalıkları hava yollarının saprofitik kolonizasyonundan yaygın invaziv hastalığa kadar gidebilen geniş bir klinik görünümle karşımıza çıkmaktadır. *Aspergillus*'a bağlı akciğer hastalıkları üç grupta incelenir (1):

### 1. Allerjik aspergillozlar:

- Allerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA),
- IgE-ilişkili astım,
- Hipersensitivite pnömonisi,
- Allerjik aspergillus sinüziti.

### 2. Saprofitik kolonizasyon:

- Aspergilloma.

### 3. İnvaziv aspergilloz:

- İnvaziv disemine aspergilloz,
- Kronik nekrotizan pnömoni.

ABPA, *Aspergillus* (özellikle de *A. fumigatus*) antijenine karşı oluşan aşırı duyarlılığın bir sonucudur ve allerjik aspergillozların içerisinde en sık görülenidir (1). ABPA, çok büyük oranda (%1-7.6) astımlılarda görülmektedir (2-4). Tek bir parametre ile tanı konulamaması nedeniyle farklı prevalans oranlarına rastlanılmakla birlikte ABPA'nın ne çok seyrek ne de çok yaygın bir hastalık olduğu söylenilebilir (5). Bu yazıda üç ABPA olgumuzun farklı özelliklerinden yola çıkarak güncel ABPA tanı ve tedavisi tartışılacaktır.

## A. TANI

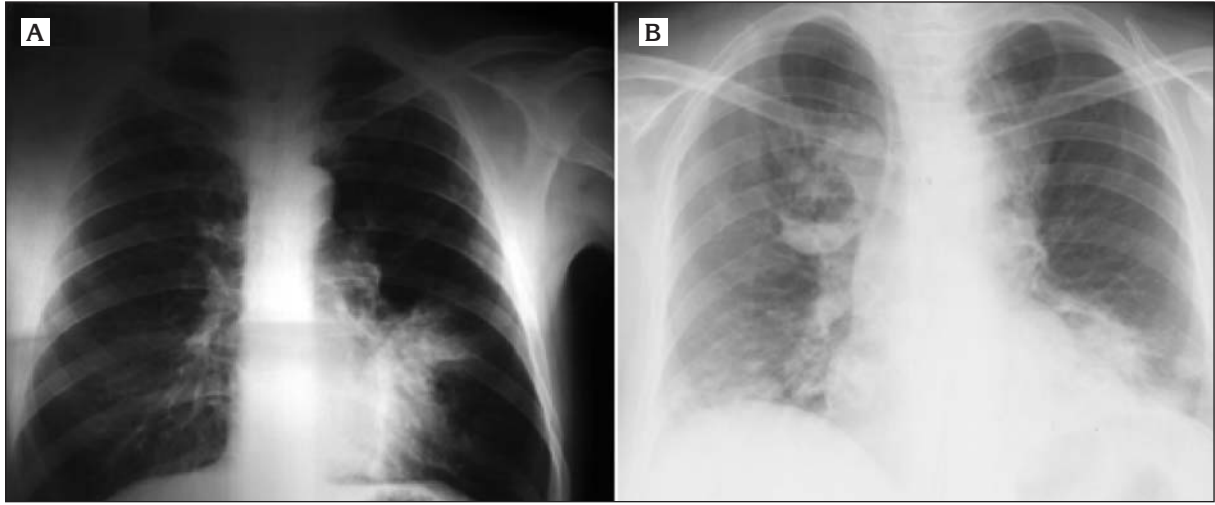
### Olgu 1

Kırk altı yaşında erkek hasta kliniğimize anti-IgE tedavisi için gönderildi. On altı yıldır yakındığı nefes darlığı, hırıltılı solunum ve öksürüğü başlangıçta ataklar halinde ve özellikle bahar aylarında belirgin iken, son 10 yıldır atak sıklığı ve şiddeti artmış, iyilik dönemleri azalmıştı. Yine 10

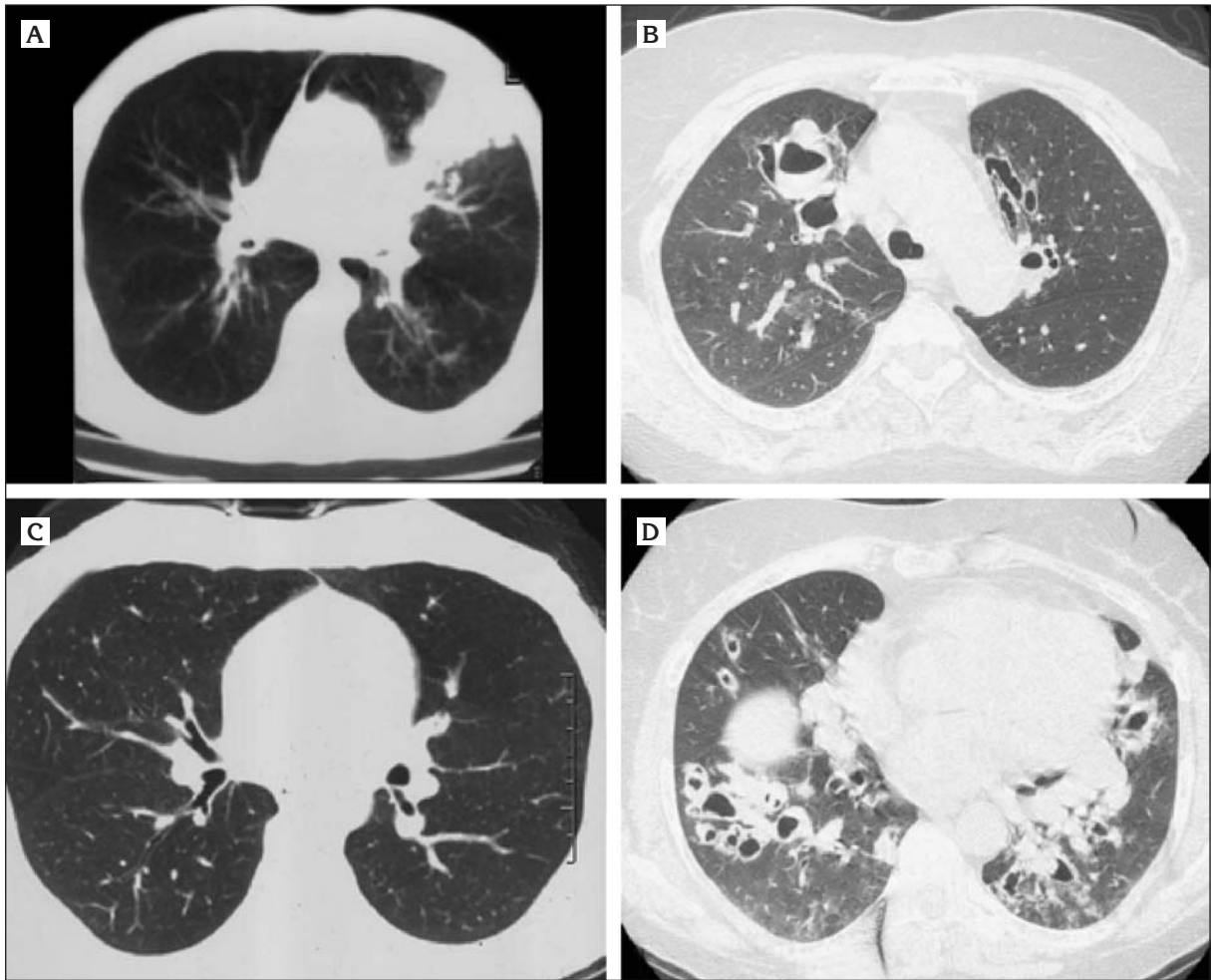
yıldır yakınmalarına sarı renkli balgam, ateş, halsizlik ve iştahsızlık eklenmişti. Yılda bir-iki kez hastane yatışı ve sık sistemik steroid kullanımını mevcuttu. Öz geçmişinde 10 kez nazal polip nedeniyle opere olduğu ve aspirin kullanımı ile 30 dakika içinde nefes darlığı, boğazda tıkanma hissi ve ses kısıklığı geliştiği öğrenildi. Bir dış merkezde yapılan deri testlerinde ev tozu, tüy karışımı ve polen ile pozitiflik tespit edilmiş ve total IgE 406 kU/L olarak bulunmuştu. Kasım 2000 tarihine ait PA akciğer grafisinde sol parakardiyak alanda pnömonik gölge koyuluğu ve bu film ile eş zamanlı çekilmiş olan toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde konsolidasyon alanı mevcuttu (Resim 1A, 2A). Hasta bu bulgular ile farklı klinikler tarafından ağır astım (Samter sendromu) ve bronşektazi tanılarıyla izlenmişti.

Başvurusunda yüksek doz inhale steroid, uzun etkili  $\beta_2$ -agonist ve lökotrien reseptör antagonisti kullanmasına rağmen astım yakınmalarının sürdüğü görülüyordu. Kliniğimizde yapılan deri testinde yalnız köpek tüyü (3 x 3 mm) ile pozitiflik saptandı, ancak intradermal testte sadece *Aspergillus* antijeni ile 10 x 7 mm'lik pozitiflik ortaya çıktı. ABPA ön tanısıyla ileri tetkikleri yapılan hastanın toraks BT'sinde lingulada tomurcuklanmış ağaç görünümüne sebep olan mukus tıkaçlı bronşektazi ile uyumlu sentriasiner mikronodüler görünüm ve sol alt lob apikoposterior da belirgin olmak üzere dağınık yerleşimli sentral bronşektazi alanları tespit edildi. Total IgE'si 909 kU/L, total eozinofil sayısı 600/ $\mu$ L (%7.7), *Aspergillus* için spesifik IgE'si +2 pozitif olarak bulunan hastaya ABPA tanısıyla tedavi başlandı.

ABPA ancak düşünüldüğünde tanı konulabilecek bir hastalıktır. Hastalar uzun yıllar tanı alamayıp, ağır astım olarak izlenebilir. Patterson ve Greenberger bütün astım hastalarında, özellikle de astım kliniğinin zaman içinde farklılık gösterdiği ol-



Resim 1. Kendi olgularımızın PA akciğer grafisi örnekleri. A. Konsolidasyon, B. Sağda kavitasyon, solda konsolidasyon.



Resim 2. Kendi olgularımızın BT örnekleri. A. Konsolidasyon, B. Kavitasyon, C. Bronşektazi (tren yolu belirtisi), D. Santral bronşektazi, mukus tıkaçları.

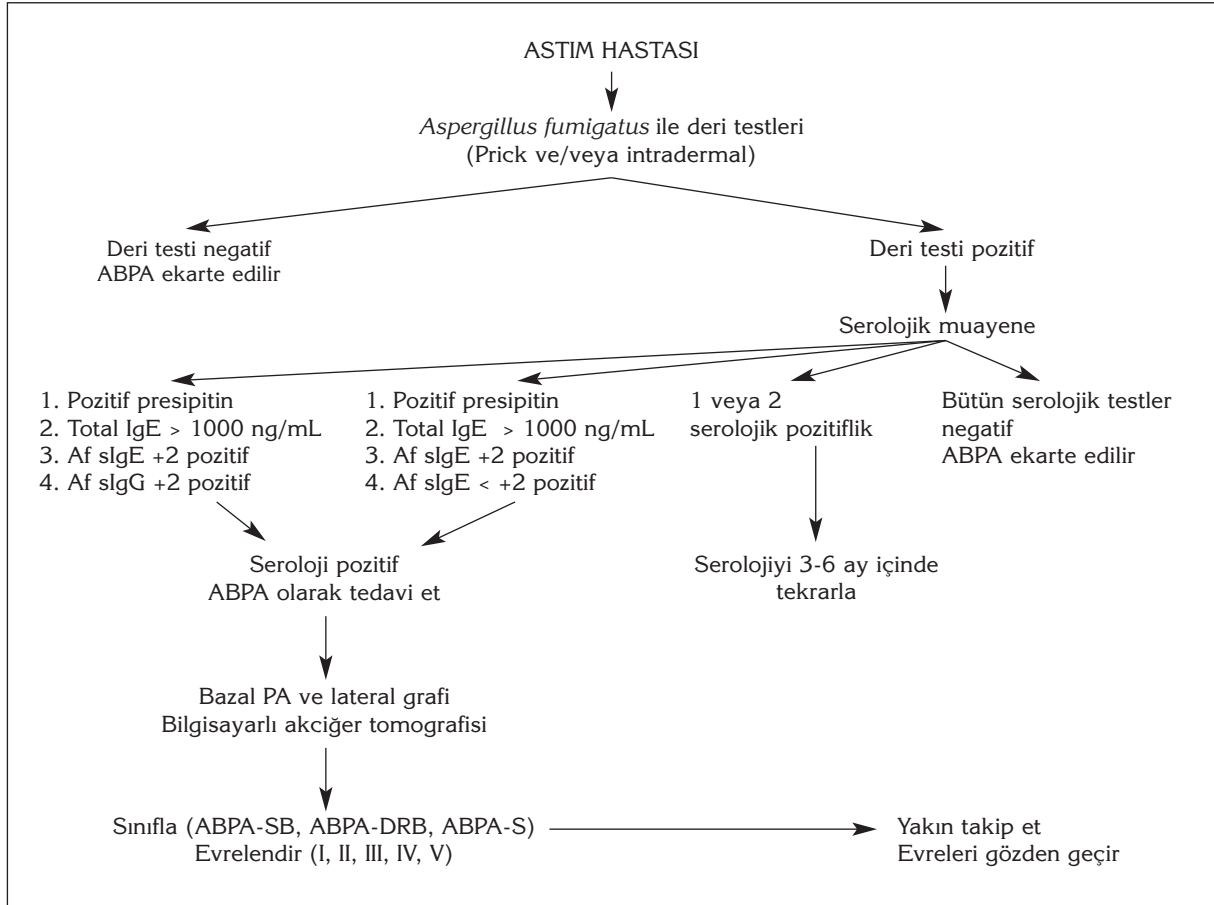
gularında, ABPA tanısının düşünülmesi gerektiğini vurgulamıştır (5). ABPA için tek bir tanısal testten bahsetmek güçtür. Tanı için; klinik, serolojik ve radyolojik veriler (majör ve minör kriterler) tanımlanmıştır (Tablo 1) (1). Ancak temelde, tanı-

nın deri testiyle ekarte edilip, serolojiyle konulduğu söylenebilir (Şekil 1) (6). ABPA'nın farklı evrelerinin ve evrelerde farklı klinik seyirlerinin olması, verilen tedaviden klinik, radyolojik ve serolojik testlerin etkilenebilmesi her hastada majör

**Tablo 1. ABPA tanısında kullanılan kriterler.**

Majör kriterler	Minör kriterler
1. Astım varlığı	1. Sarı-kahverengi balgam
2. Radyolojik olarak infiltratların gösterilmesi	2. <i>Aspergillus</i> için kültür pozitifliği
3. <i>Aspergillus fumigatus</i> ile deri testi pozitifliği	3. <i>A. fumigatus</i> için gecikmiş tipte deri testi pozitifliği
4. Artmış serum total IgE düzeyi > 417 kU/L (1000 ng/mL)	
5. <i>A. fumigatus</i> için presipitan antikor varlığı	
6. Periferik kan eozinofilisi	
7. <i>A. fumigatus</i> için artmış spesifik IgE ve/veya IgG düzeyleri	
8. Santral bronşektazi	

ABPA: Allerjik bronkopulmoner aspergilloz.



**Şekil 1. Allerjik bronkopulmoner aspergillozda tanı algoritması.**

kriterlerin tamamının birarada görülmesini zorlaştırmaktadır. Başlangıçta majör kriterler arasında belirlenmiş olan pulmoner infiltratlar ve periferik eozinofili tanı için mutlak gerekli değildir (1,7). Majör kriterler içerisinde steroid tedavisinden etkilenmeyen, aynı zamanda ABPA için spesifik tek kriterin santral bronşektazi olduğu unutulmamalıdır. Güçlü bir tanı kriteri olmakla birlikte tanı anında santral bronşektazi varlığı da şart değildir. ABPA'lı hastalar santral bronşektazi olup olmamasına göre iki gruba ayrılabilir (8):

- Santral bronşektazi ile seyreden ABPA (ABPA-SB),
- Santral bronşektazi olmaksızın yalnız seroloji pozitifliği olan ABPA (Seropozitif ABPA, ABPA-S).

Majör kriterlerden biri olan astım varlığının ABPA tanısı için kesin şart olmadığı astımı olmayan olgularda seyrek de olsa ABPA olabileceği unutulmamalıdır (9-11).

ABPA için önerilen tanı algoritması Şekil 1'de, bu yazı içerisinde anlatılacak olgularımızın özellikleri ise Tablo 2'de verilmiştir. ABPA tanısında yol gösterici olan kriterler aşağıda gruplar halinde tartışılmıştır.

### 1. Klinik Özellikler

ABPA, 20-40'lı yaşlarda sık görülür. Remisyon ve ataklar ile seyreden ve hafif astımdan fatal restriktif hastalığa kadar değişebilen geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Tedavi edilmediği tak-

dirde fibrotik akciğer hastalığıyla sonuçlanabilir. Tanı genellikle astım tanısından sonra veya eş zamanlı konur. Astım bulgularına ateş, halsizlik, öksürük, pürülan balgam, göğüs ağrısı ve hemoptizi eklenmesi ABPA'yı akla getirmelidir. Bu bulguların tekrarlaması, astım kontrolünün zorlaşması, hafif astımın steroid bağımlı hale dönüşmesi, balgamın sarı-kahverengi ve plaklar şeklinde olması tanıda önemli ipuçlarıdır. Sarı-kahverengi balgam olguların %56'sında görülür ve varlığı ABPA'yı akla getirmelidir. Semptomlar, hastalığın ciddiyeti veya kronikliği ile direkt ilişkili olmayıp evrelere göre değişkenlik gösterir. Hastaların 1/3'ü ciddi radyolojik bulgulara rağmen oldukça asemptomatiktir (1,2,7).

Fizik muayene normal olabileceği gibi, "wheezing", ronküs, konsolidasyon veya fibrozisi olan olgularda raller duyulabilir. Akciğer fibrozisi gelişmiş ise solunum yetmezliği ve/veya korpulmonaleye bağlı belirti ve bulgular ortaya çıkabilir (2).

### 2. Radyoloji

Radyoloji, hastalığın yaygınlığı ve tedavinin sürdürülüp sürdürülmeyeceğine karar vermekte yararlıdır. Normal akciğer grafisinin ABPA tanısını dışlamayacağı unutulmamalıdır (12,13).

**Posteroanterior (PA) akciğer grafisi:** PA akciğer grafisinde geçici ve kalıcı olarak sınıflanabilecek pek çok farklı görünüm tanımlanmıştır (Tablo 3) (12,13). ABPA'da görülen geçici opasiteler has-

**Tablo 2. Kliniğimizde ABPA tanısı konulan olguların özellikleri.**

	Olgu I	Olgu II	Olgu III
<b>Demografik özellik</b>	46 yaş, erkek	34 yaş, kadın	39 yaş, kadın
<b>Klinik</b>	Nefes darlığı, hırıltılı solunum, öksürük, sarı renkli balgam, ateş, halsizlik, iştahsızlık	Nefes darlığı, sarı renkli balgam, ateş	Nefes darlığı, hırıltılı solunum, öksürük, sarı renkli balgam, ateş, halsizlik
<b>Astımın özelliği</b>	Ağır persistan	Orta-ağır persistan	Hafif persistan
<b>Af ile deri testi</b>	Intradermal 7 x 10 mm	Prick 7 x 6 mm	Prick 4 x 4 mm
<b>Santral bronşektazi</b>	+	+	+
<b>Total IgE</b>	909 kU/L	783 kU/L	586 kU/L
<b>Af için presipitan ak</b>	Bakılmadı	Negatif	Bakılmadı
<b>Af spesifik IgE</b>	++	++	+++
<b>Af spesifik IgG</b>	Bakılmadı	Bakılmadı	Bakılmadı
<b>Periferik eozinofili</b>	600/µL	1088/mm <sup>3</sup>	228/mm <sup>3</sup>

ABPA: Allerjik bronkopulmoner aspergilloz, Af: *Aspergillus fumigatus*, Ak: Antikor.

**Tablo 3. ABPA'da geçici ve kalıcı radyolojik bulgular.**

Geçici değişiklikler	Kalıcı değişiklikler
1. Adenopatiji taklit eden perihiler infiltratlar	1. Santral bronşektazi
2. Hava-sıvı seviyeleri	2. "Paralel çizgi" görüntüsü
3. Tek veya iki taraflı konsolidasyon alanları	3. Yüzük belirtisi
4. "Diş macunu" görünümü	4. Pulmoner fibrozis
5. "Eldiven parmağı" görünümü	5. Geç dönem bulguları: Kavite, üst loblarda küçülme, lokalize amfizem
6. "Tren yolu" görünümü	
7. Lobar veya segmental kollaps	

ABPA: Allerjik bronkopulmoner aspergilloz.

talğın seyri sırasında aynı yerde veya başka yerlerde oluşup, kaybolur. Bir segmenti, lobu veya tüm akciğeri etkileyebilir. Bütün akciğer alanları etkilenebilmekle birlikte en sık üst lob tutulumu gözlenir. Parankimal infiltrasyon, mukoid tıkaç ve hasarlı bronştaki sekresyonlara bağlıdır. Geçici infiltratlar hastalık aktivitesinin göstergesidir ve kendiliğinden veya tedaviyle düzelir. Kalıcı opasiteler, bronş duvarında ve parankimde oluşan fibrotik değişikliklere işaret eder. En klasik olanı santral bronşektazidir ve düz grafide "paralel çizgi" görüntüsü veya "yüzük" şeklinde opasite olarak görülebilir (12,13). Bizim iki olgumuzun PA akciğer grafileri Resim 1'de verilmiştir.

**Bilgisayarlı akciğer tomografisi:** BT, geçici infiltratları, bronş duvar kalınlaşmasını ve bronşektazilerin gösterilmesinde PA akciğer grafisine göre daha duyarlıdır. Klasik olarak akciğerin 1/3 periferinin korunduğu santral bronşektaziler görülür, ancak bazı olgularda bronşektazinin periferde uzanabileceği unutulmamalıdır. ABPA'da bronşektazi üst zonlarda olma eğilimindedir, bu da ABPA dışında daha çok orta-alt zonlarda olma eğiliminde olan bronşektazi ile zıt bir özelliktir (1,12,16,17).

Bronşektazi dışında BT'de dilate veya total olarak tıkalı bronşlar, dilate bronşlarda hava-sıvı seviyeleri, bronş duvar kalınlaşması ve periferde uzanan paralel çizgi şeklinde opasiteler görülebilir. Parankimde ise konsolidasyon, homojen yama infiltrasyonlar, parankimal fibrozis, segmental veya lobar kollaps, kavite ve amfizematöz bölge izlenebilir (1,12,16,17). Resim 2'de kendi olgularımızın BT'leri görülmektedir.

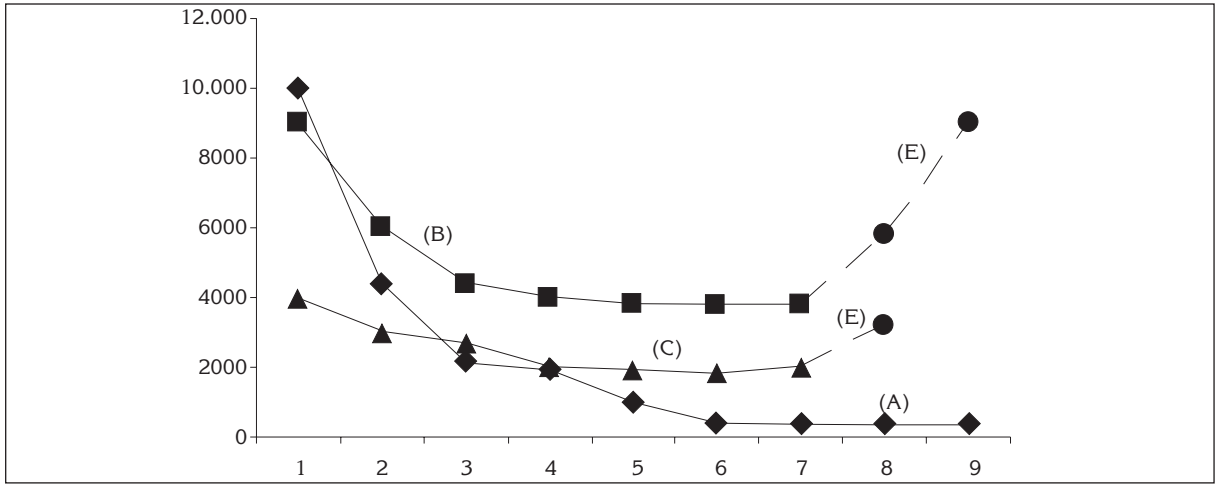
### 3. Cilt Testleri

*A. fumigatus* antijeniyle yapılan deri testi ABPA tanısında oldukça önemlidir. Deri testi negatif ise ABPA tanısı ekarte edilebilir. Birinci olgumuzda olduğu gibi deri testinin negatif olması durumunda intradermal testlerin yapılması yararlıdır (6). Ancak ABPA'sı olmayan astımlılarda da %25 oranında *A. fumigatus* ile erken deri testi pozitifliği tespit edilmiştir (1). Bu nedenle deri testi pozitifliğinde tanının seroloji ile desteklenmesi gereklidir (Şekil 1) (5).

### 4. Seroloji

ABPA tanısı seroloji ile konur (Şekil 1) (5). ABPA olgularında total serum IgE düzeyi 1000 ng/mL'den (420 kU/L) fazladır ve akut olgularda 20.000 ng/mL'den yüksek olabilir. Tedavi ile sekiz haftada %35 düşme tedavinin etkinliğini, iki katına çıkma ise atakları gösterir. ABPA hastalarında tedaviye rağmen total IgE değerleri normal sınırlara inmeyebilir. Bu durumda her hasta için tespit edilen alt sınırdaki plato çizecek şekilde tutulmaya çalışılmalıdır. Hastaların tedavilerini yönlendirmede en önemli parametre olması nedeniyle total IgE'nin ilk yıl için aylık takibi önemlidir. ABPA hastalarında görülebilecek total IgE değişimleri Şekil 2'de, bizim ikinci olgumuzun total IgE düzeyindeki değişimlerde Şekil 3'te verilmiştir (5,6).

Deri testi pozitif astım ve ABPA ayırımında *A. fumigatus* spesifik IgE ve G düzeyleri önem kazanmaktadır. ABPA'lılarda *Aspergillus* pozitif astımlılara göre iki kat yükseklik bulunmuştur. Bu nedenle klinikte *A. fumigatus* için yüksek spesifik IgE ve IgG düzeyi ABPA'yı düşündürür (2,6,7).

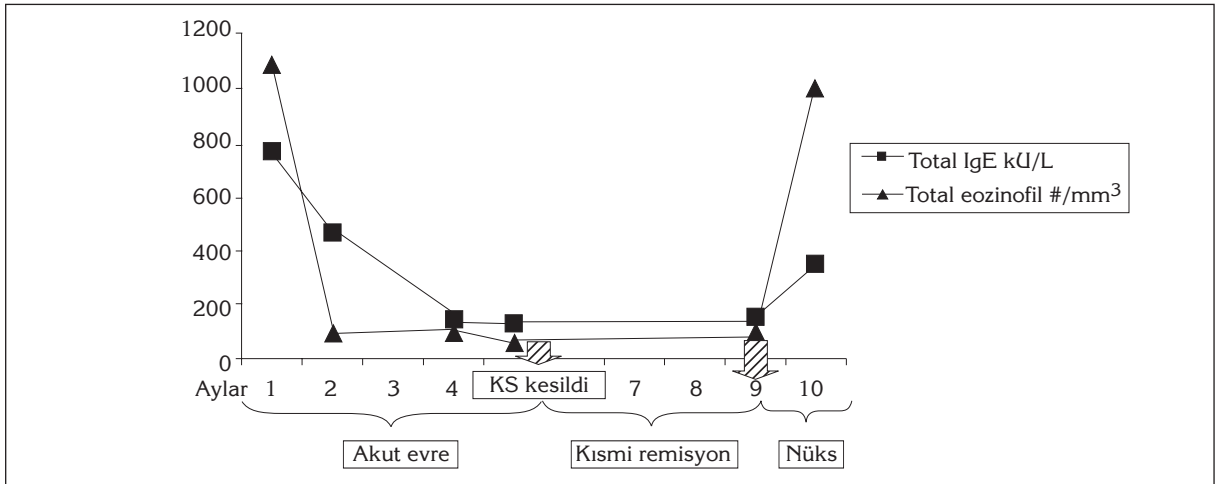


Şekil 2. Allerjik bronkopulmoner aspergillozda takipte IgE'nin seyri.

A. Tedavi ile total IgE normal düzeylere inmiştir.

B, C. Tedavi ile total IgE düzeyinin normale inmeyebileceği unutulmamalıdır.

E. Total IgE düzeyinin iki katından fazla yükselmesi nüks kabul edilmelidir.



Şekil 3. Olgu III'ün takip IgE ve eozinofil değerleri. Olgunun steroid tedavisi altında total IgE ve eozinofil değerlerinin normale indiği görülmektedir. Steroid kesimi sonrasında remisyonunda kalan hastada dokuzuncu ayda nüks izlenmiştir.

A. *fumigatus*'a karşı presipite edici antikorlar %70-92 oranında gösterilmiştir. Bu antikorlar ABPA'sı olmayan astımlılarda %10 oranında görülür (1).

Periferik kan eozinofilisi (1000-3000/mm<sup>3</sup>) önemli bulgulardan biridir. Kan ve balgam eozinofilisi tanı anında veya atakta (kortikosteroid kullanmayan olgularda) pozitiftir (2,6,7).

### 5. Mikroskopik İnceleme

Balgamın mikroskopik incelemesinde eozinofilinin yanı sıra *Aspergillus* hifaları tespit edilebilir

ve kültürde *Aspergillus* üremesi %50-58 oranında gösterilebilir (1,7).

### 6. Solunum Fonksiyon Testleri

Tanı ve takipte gerekli olabilir ancak tek başına yeterli değildir. Akut dönemde hem obstrüksiyon hem de restriksiyon bulguları olabilir. Ataklarda ve fibrotik evrede difüzyon kapasitesinde azalma olabilir (7). Bazı olgularda akciğer fonksiyonları korunmuşken, bazı olgularda fonksiyonel parametreler progresif olarak bozulur (7).

**B. EVRELEME ve TEDAVİ****Olgu II**

On üç yaşından itibaren astım tanısıyla izlenmekte olan 39 yaşında kadın hastanın son beş yılda yüksek doz inhale steroid ve uzun etkili  $\beta_2$ -agonist tedavisine rağmen atak sıklığı artmış, yüksek ateş, balgam çıkartma ve halsizlik yakınmaları başlamıştı. Bu nedenle tanısı gözden geçirilen hastanın klinik, radyolojik ve serolojik verileri ABPA ile uyumlu bulundu ve 30 mg/gün prednizolon ile tedavi başlandı (Tablo 2). Üçüncü haftanın sonunda klinik, radyolojik, iyilik hali ve total IgE düzeyinde azalma gözlemlendi. Tedavisi gün aşırı 30 mg'a dönülerek üçüncü ayın sonuna kadar bu dozda devam edildi. Total IgE değerinde üçüncü ayın sonunda başlangıç değerine göre yaklaşık %50'lik düzelme sağlandı. Bu aşamadan sonra kademeli olarak total IgE değerleriyle takip edilerek steroid dozu azaltılan hasta halen kliniğimizde takip edilmektedir (Tablo 4).

**Olgu III**

Otuz dört yaşında kadın hasta kliniğimizde astım, nazal polip tanılarıyla izlenmekteyken, son bir yıl içinde atak sıklığının artması, astım kontrolünün zorlaşması, her atağında öksürük, bal-

gam ve ateş bulgularının da eklenmesi nedeniyle ABPA açısından değerlendirildi. Klinik ve serolojik verileri ABPA ile uyumlu bulunan hastaya 25 mg/gün prednizolon tedavisi başlandı (Tablo 2). İki hafta bu dozda kalınan ve bu süre içinde semptomatik, klinik ve radyolojik yanıt alınan hastanın tedavisi iki aylık 25 mg/gün aşırı prednizolon kullanımının ardından kademeli olarak azaltılarak beşinci ayın sonunda kesildi. Bu süre içerisinde yakınmaları düzelen hastanın total IgE'si normale yakın düzeye (126 kU/L) inmişti. Steroid kesilmesi sonrasında dört ay semptomu, radyolojik bozulması olmayan ve total IgE düzeyi plato çizen hastanın dördüncü ayın sonunda öksürük, balgam, nefes darlığı, ateş ve halsizlik yakınması başladı (Şekil 3). Total IgE değeri plato değerinden üç kat kadar artış gösterdi (123 kU/L'den 343 kU/L'ye yükseldi Şekil 3). Hasta nüks kabul edilerek sistemik steroid tedavisi tekrar 25 mg/gün olarak başlandı, 15 gün sonra gün aşırı 25 mg/gün'e geçildi. Tedavisine intrakonazol 2 x 200 mg eklendi. Hasta halen bu tedavi altında izlenmektedir.

**1. Evreleme**

ABPA hastaları zaman içerisinde farklı seyirler gösterebilmektedir. Bu nedenle hastaların takibi

**Tablo 4. ABPA'da evrelere göre klinik, radyolojik ve serolojik özellikler.**

	<b>Evre I</b>	<b>Evre II</b>	<b>Evre III</b>	<b>Evre IV</b>	<b>Evre V</b>
<b>Klinik</b>	Asemptomatik, ateş, öksürük, göğüs ağrısı, sarı-kahverengi balgam, hemoptizi, nefes darlığı	Asemptomatik, kontrollü astım	Evre I ile benzer	Astım kontrolüne göre değişen semptomlar	Siyanoz, ileri nefes darlığı
<b>Astımın özelliği</b>	Hafif-ağır astım	Kontrol altında	Evre I ile benzer	Sistemik steroid bağımlı astım	Sistemik steroide rağmen semptomatik
<b>Radyoloji</b>	Pulmoner infiltrat +	İnfiltrat yok	Evre I ile benzer	Pulmoner infiltrat ±	Kaviter lezyonlar, ileri bronşektazi, fibrozis
<b>Santral bronşektazi</b>	±	±	±	±	+
<b>Total IgE</b>	+++	+	+++	++	+
<b>Af için presipitan ak</b>	+	±	+	±	±
<b>Af spesifik IgE</b>	+	±	+	±	±
<b>Af spesifik IgG</b>	+	±	+	±	±
<b>Periferik eozinofili</b>	+	-	+	±	-

Af: *Aspergillus fumigatus*, Ak: Antikor.



ve tedavisi oldukça dinamik olmalıdır. ABPA'da farklı klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları görülen beş evre tanımlanmıştır (Tablo 5) (7,18,19).

**Evre I (akut dönem):** Bu evre genellikle hastaların tanı aldıkları evredir. ABPA'nın klasik semptomları mevcuttur. Radyolojide geçici lezyonlar belirgindir. Seroloji pozitifliği çarpıcıdır. Bu dönemde yalnız seroloji pozitifliği ve minimal eozinofili ile seyreden hasta grubunun (ABPA-S) var olabileceği akıld tutulmalıdır. Bu evrede steroid tedavisi başlanması semptomatik ve radyolojik düzelme, total IgE ve eozinofilinin azalmasıyla sonlanır (1,7,18,19).

**Evre II (remisyon dönemi):** Astım kontrol altına alındığında ve radyolojik lezyonlar silindiğinde veya azaldığında (en az altı ay süreyle) hasta remisyonda kabul edilir. Total serum IgE düzeyi plato yapmıştır ve akut evredeki pik değerinin %50-75'i düzeyinde azalmıştır, ancak normal düzeye veya 1000 ng/mL'nin altına düşmeyebileceği unutulmamalıdır (Şekil 2) (1,5,7,18,19). Bizim üçüncü olgumuzda klinik ve serolojik düzelme sağlanmakla birlikte altı aylık süre dolmadan nüks görülmesi nedeniyle kısmi remisyon dan bahsedilebilir.

**Evre III (atak dönemi):** Total IgE düzeyinin plato değerinin iki katına çıkması atağı düşündürmelidir (Şekil 2,3). Atakta evre I'deki bulguların aynısı görülebileceği gibi hastaların 1/3'ü tama-

men semptomsuz olabilir. Sadece total IgE'nin iki katına çıkması ve radyolojik lezyonlarla seyredebilir. Bu nedenle ABPA'da akciğer hasarı sinsi ilerleyebilir. Bu durum düzenli takibin önemini ortaya koymaktadır. Ataklar evre I gibi tedavi edilmelidir (1,7,18,19).

**Evre IV (kortikosteroid bağımlı dönem):** ABPA hastaları tanı anında evre IV olabilecekleri gibi ilk üç evreden de bu evreye geçebilir. Bu evrede astımın kontrol altına alınabilmesi için kortikosteroid kullanımı gerekmektedir ve bu total IgE ve eozinofiliyi baskılamıştır. Evre IV'te de akut atakların olabileceği düşünüldüğünde hastaların şikayetleri, radyolojik değişiklikler ve IgE düzeyindeki oynamalar dikkatle izlenmelidir (1,7,18,19).

**Evre V (fibrotik akciğer dönemi):** Radyolojide akciğer fibrozisi ve santral bronşektazinin hakim olduğu dönemdir. Hastalarda solunum yetmezliği bulguları ortaya çıkabilir. Astım kortikosteroid bağımlıdır. Solunum fonksiyonlarında restriktif patoloji izlenir. Santral bronşektazisi olan olgular farklı patojenlerle de (*Pseudomonas*, mikobakteri, *Staphylococcus aureus* gibi) kontamine edilir. Bu evrede prognoz kötü olduğundan ABPA'nın erken evrede tanınip tedavi edilmesi önem kazanmaktadır. Diğer evrelerden evre V'e geçişin sık olmaması sevindiricidir (1,7,18).

## 2. Tedavi

Prognozu genellikle iyidir ve tedavide bazı hedefler belirlenmiştir. Bunlar (1,7,20);

1. Atakları tanıyıp, tedavi etmek,
2. Akciğer fonksiyonlarını korumak, bronşektazi gelişimini önlemek,
3. Kolonizasyonu ve/veya *Aspergillus* üremesini kontrol etmek,
4. Astımı ve ek allerjik hastalıkların (sinüzit gibi) tedavi edilmesi,
5. Kortikosteroid bağımlı astımı (evre IV) ve akciğer fibrozisini (evre V) tedavi etmek.

ABPA'da akut evrede en etkili ilaçlar sistemik kortikosteroidlerdir. Ancak yüksek doz kortikosteroid kullananlarda da atakların olması ve tedaviye rağmen bronşiyal hasarın bazı olgularda

**Tablo 5. Olgu III'ün aylık total IgE düzeyleri ve tedavi şeması.**

	Total IgE (kU/L)	Tedavi
Tanı	586	30 mg/gün steroid
1. ay	532	30 mg/gün aşırı
2. ay	318	
3. ay	281	
4. ay	248	15 gün ara ile 2.5 mg doz azaltımı
5. ay	196	
6. ay	180	
7. ay	148	15 gün 5 mg/gün, 15 gün 2.5 mg/gün kullanılıp kesilecek

tam olarak önlenememesi kortikosteroidde yararlı inflamasyonun tek etken olmadığını düşündürmektedir. Bu noktada ek faktör olarak bronşiyal *Aspergillus* kolonizasyonu ve kortikosteroidin yanı sıra antifungal kullanımının yararı üzerinde durulmuştur (7,21).

**Oral kortikosteroidler:** Kortikosteroidlerle tedaviye 0.5 mg/kg/gün prednizon ile başlanılır. Bu dozun iki hafta süreyle kullanımı ile semptomlar kontrol altına alınmış ve radyolojik gerileme başlamışsa gün aşırı tedaviye geçilir. Gün aşırı steroid kullanımı 2-2.5 ay önerilmektedir. Günlük tedavi aşamasında semptomların veya radyolojinin başlangıç dozuyla yeterince kontrol altına alınmadığı durumda tedavi dozu kısa süreliğine (bir-iki hafta) 50-60 mg'a çıkılabilir. Bu aşamada total IgE düzeyinin izlenmesi tedavinin yönlendirilmesinde önemlidir. Etkili steroid tedavisi ile iki ay içinde bazal değerler %35 azalması beklenir ve eğer bu sağlanmışsa steroid dozu kademeli olarak (15 günde bir 2.5 mg) azaltılarak semptomların kontrol altında tutulabildiği minimum doza inilir. Bazı olgularda steroidi tamamen kesmek ve sadece inhale astım ilaçlarıyla veya ilaçsız olarak takip mümkün olabilir (1,20).

Evre V ABPA'da verilen kortikosteroid tedavisinin hedefi radyolojik düzelme sağlamak değil, akciğer fonksiyonlarının korunması ve astımın tedavi edilmesidir. İki haftalık tedavi sonrasında FEV<sub>1</sub>'in 0.8 L'nin altında seyretmesi kötü prognoz işaretidir (7,21).

**Antifungal tedavi:** Birçok antifungal ajan (amfoterisin B, primarisin, nistatin) ABPA tedavisinde denenmiş, ancak yararlı bulunmamıştır ve yan etkileri de fazla olmuştur (7,20). Ancak itrakonazol ile tedavinin yararlı olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir. On dört ABPA hastasının üç yıl süreyle izlendiği bir çalışmada; hastaların iki yıllık itrakonazol kullanmadıkları dönem bir yıllık itrakonazol kullanımı ile karşılaştırılmıştır. İtrakonazol kullanılan dönemde klinik iyilik, total IgE ve eozinofilide azalma, solunum fonksiyon testi parametrelerinde kısmi düzelme sağlanmıştır. Bütün hastalarda sistemik steroid dozu azaltılabilmiş hatta yedi olgunun sistemik steroidi kesilmiştir (21). Bunu destekler şekilde Stevens

ve arkadaşları ABPA hastalarını çift-kör olarak 2 x 200 mg itrakonazol grubuna veya plasebo grubuna randomize etmişlerdir. Çalışmanın 16 haftalık ilk aşamasında itrakonazol grubunun %46'sının, plasebo grubunun ise %19'unun tedaviye yanıt verdiği görülmüştür. Tedavi yanıt şu üç kriter ile tanımlanmıştır (23);

- Steroid dozunun %50 azaltılabilmesi,
- Total IgE'nin en az %25 azalması,
- Egzersiz toleransında veya solunum fonksiyon testinde %25 iyileşme veya pulmoner infiltratların azalması veya kaybolması.

Aynı çalışmanın ikinci fazında bütün hastaların tedavisine günlük 200 mg itrakonazol ile 16 hafta daha devam edilmiştir. Çalışmanın ilk fazında yanıt görülmeyen %36 hastada bu dönemde yanıt elde edilmiş, çift-kör fazda yanıt verenlerde de nüks izlenmemiştir. Wark ve arkadaşlarının çalışmalarında da itrakonazolün atakları ve eozinofilik hava yolu inflamasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Fungal yükü azaltarak antijenik uyarıyı ve buna bağlı olarak inflamatuvar yanıtı azaltmak yoluyla etkili olduğu düşünülmektedir (24).

Tüm bu veriler itrakonazolün en azından 16 haftalık kullanımda semptom kontrolü ve steroid doz azaltımı açısından yararını göstermiş olmakla birlikte uzun süreli kullanımı için çalışmalara gereksinim vardır. Şu aşamada itrakonazolün kortikosteroidsiz kullanımı önerilmemektedir. Biz bir olgumuza nüks, bir olgumuza ise steroid tedavisine rağmen radyolojik düzelmelerin gecikmesi nedeniyle itrakonazolü ekledik.

**Diğer tedaviler:** *Aspergillus*'un yüksek dozu ile karşılaşmadan kaçınılmalıdır (7,20). İn hale kortikosteroidler ve diğer astım ilaçları astım semptomlarının kontrolünde yararlıdır. Ek olarak bulunan sinüzit, gastroözefageal reflü tedavi edilmelidir. Hastalar oral steroidlerin uzun süreli kullanımında ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından izlenmeli ve tedavi edilmelidir (1).

Fiberoptik bronkoskopi kortikosteroid dirençli ateletazilerin tedavisinde mukoid tıkaçları kaldırmada yararlı olabilir (7).

Evre V olgular solunum yetmezliği ve korpulmonale açısından izlenmeli ve gerekli tedaviler

planlanmalıdır. *Pseudomonas*, atipik mikobakteri, *S. aureus* ile kolonize olgular tespit edilerek gerekli durumlarda antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. İnfluenza ve pnömokok aşısı yararlı olabilir (20).

### KAYNAKLAR

1. Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy Clin Immunol Int-J World Allergy Org* 2005; 17: 172-80.
2. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: E Middleton (Jr), CE Reed, EF Ellis, AN Franklin (Jr), JW Yunginger, WW Busse (eds). *Allergy: Principles and Practice*. 5<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby, 1998: 981-93.
3. Maurya V, Gugnani SC, Sarma PU, et al. Sensitization to *Aspergillus* antigens and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. *Chest* 2005; 127: 1252-9.
4. 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.
5. Patterson R, Greenberger PA. Potential errors in the diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Patterson R, Greenberger PA, Roberts ML (eds). *Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis*. 1<sup>st</sup> ed. Rhode Island: OceanSide, 1995: 29-33.
6. Patterson R, Greenberger PA, Roberts M. The diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Patterson R, Greenberger PA, Roberts ML (eds). *Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis*. 1<sup>st</sup> ed. Rhode Island: OceanSide, 1995: 1-3.
7. Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005; 60: 1004-13.
8. Greenberger PA, Miller TP, Roberts M, Smith LL. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. *Ann Allergy* 1993; 70: 333-8.
9. Berkin KE, Vernon DR, Kerr JW. Lung collapse caused by allergic bronchopulmonary aspergillosis in nonasthmatic patients. *Br Med J* 1982; 285: 552-3.
10. Glancy JJ, Elder JL, McAleer R. Allergic bronchopulmonary fungal disease without clinical asthma. *Thorax* 1981; 36: 345-9.
11. Shah A, Maurya V, Panjabi C, Khanna P. Allergic bronchopulmonary aspergillosis without clinical asthma caused by *Aspergillus niger*. *Allergy* 2004; 59: 236-7.
12. Sider L. Radiology of ABPA. In: Patterson R, Greenberger PA, Roberts ML (eds). *Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis*. 1<sup>st</sup> ed. Rhode Island: OceanSide, 1995: 17-24.
13. Panchal N, Bhagat R, Pant C, Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: The spectrum of computed tomography appearances. *Respir Med* 1997; 91: 213-9.
14. Murphy D, Lane DJ. Pleural effusion in allergic bronchopulmonary aspergillosis: Two case reports. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 91-5.
15. Shah A, Aggarwal AK, Chugh IM. Hilar adenopathy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 504-6.
16. Neeld DA, Goodman LR, Gurney JW, et al. Computerized tomography in the evaluation of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1200-5.
17. Panchal N, Bhagat R, Pant C, Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: The spectrum of computed tomography appearances. *Respir Med* 1997; 91: 213-9.
18. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Staging as an aid to management. *Ann Intern Med* 1982; 96: 286.
19. Patterson R, Roberts M. Classification and staging of allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Patterson R, Greenberger PA, Roberts ML (eds). *Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis*. 1<sup>st</sup> ed. Rhode Island: OceanSide, 1995: 5-10.
20. Greenberger PA. Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Patterson R, Greenberger PA, Roberts ML (eds). *Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis*. 1<sup>st</sup> ed. Rhode Island: OceanSide, 1995: 25-8.
21. Salez F, Briche A, Desurmont S, et al. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1999; 116: 1665-8.
22. Lee TM, Greenberger PA, Patterson R, et al. Stage V (Fibrotic) allergic bronchopulmonary aspergillosis: A review of 17 cases followed from diagnosis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 319-23.
23. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 756-62.
24. Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 952-7.