

Orta ve Ağır Astımlı Olgularda Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz

Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Patients with Moderate and Severe Asthma

Öznur Aydoğan¹, Münevver Erdinç¹, Zeynep Ayfer Aytemur², Aytül Sin³, Recep Savaş⁴

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, İmmunoloji Allerji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Giriş: Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), ağır astımlı olgularda görülmektedir ve aspergillus antijenlerine aşırı duyarlılık nedeni ile oluşmaktadır. ABPA sıklığına dair bilgiler, farklı tanısal kriterlerin kullanıldığı az sayıda çalışma nedeniyle tahmine dayalıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada; orta ve ağır persistan astımlı olgularda ABPA sıklığı araştırılmıştır. ABPA-Santral bronşektazi (ABPA-SB) tanısı; astım, santral bronşektazi, Aspergillus fumigatus deri testi pozitifliği veya serumda aspergillus slgE pozitifliği; ABPA-Seropozitif (ABPA-S) tanısı; astım, yüksek total IgE düzeyi, Aspergillus fumigatus deri testi pozitifliği ve serumda aspergillus slgE saptanması ile konmuştur.

Bulgular: Altmış dört olgunun %71.9'u orta, %28.2'si ağır persistan astımdır. Aspergillus slgE, 2 (%3.1) olguda pozitiftir. Deri testlerinde A. fumigatus pozitifliği toplam 4 olguda (%7.8) gösterilmiştir. YRBT ile 7 (%14.6) olguda santral bronşektazi ve 1 (%2) olguda santral yerleşimli mukus tıkaçı saptanmıştır. Çalışmamızda 2 (%3.1) olgu ABPA-SB tanısı almıştır. İki (%3.1) olgu ise aspergillus duyarlı astım olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç: ABPA'lı olgular, ağır persistan astımlı olgulardır. Bu nedenle kontrolü güç ağır astım olgularında ABPA düşünülmelidir.

(*Tur Toraks Der 2008;9:151-6*)

Anahtar sözcükler: Orta astım, ağır astım, ABPA

Geliş Tarihi: 06. 03. 2008 Kabul Tarihi: 26. 08. 2008

ABSTRACT

Introduction: Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), which is predominantly a disease of severe asthmatic patients, is caused by hypersensitivity to aspergillus antigens. The prevalence of ABPA is speculative, as the few studies that were performed adopted widely different diagnostic criteria.

Material and Method: In this study, we aimed to evaluate the prevalence of ABPA in patients with moderate and severe asthma. ABPA-Central bronchiectasis (ABPA-SB) was diagnosed if a patient had asthma, central bronchiectasis, positive Aspergillus fumigatus skin test or positive serum aspergillus slgE. ABPA-Seropositive (ABPA-S) was diagnosed if a patient had asthma, elevated total IgE level, positive Aspergillus fumigatus skin test and positive serum aspergillus slgE.

Results: Of the sixty four patients, 71.9% had moderate asthma and 28.2% severe asthma. Positive Aspergillus slgE was present in 2 patients (3.1%). Sensitivity to A. fumigatus with skin test was shown in a total of 4 (7.8%) patients. Central bronchiectasis was seen on HRCT in seven of the patients (14.6%) and central mucus impaction was seen in one patient (2%). In this study, ABPA was diagnosed in 2 (3.1%) patients. Two (3.1%) patients were evaluated as aspergillus-sensitive asthma.

Conclusion: Patients with ABPA had severe asthma. Therefore, ABPA should be considered in patients with poorly controlled severe asthma. (*Tur Toraks Der 2008;9:151-6*)

Key words: Moderate asthma, severe asthma, ABPA

Received: 06. 03. 2008

Accepted: 26. 08. 2008

GİRİŞ

Allerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), Aspergillus fumigatus'a karşı oluşan hipersensitivite reaksiyonudur. Sıklıkla astımlı atopik olgularda meydana gelmektedir ve bazen ciddi akciğer hasarlanması ile sonuçlanmaktadır. Kortikosteroid ile tedavi edildiğinde progresyon önlenemediği için erken tanı önemlidir.

Astımın tanı sıklığına rağmen, ABPA sık tanı konabilen bir hastalık değildir. Daha çok kontrolü kötü astım olgularında saptanmaktadır. ABPA sıklığı, astımlı hastalarda %1-11, Aspergillus deri testi pozitif olan astımlı hastalarda ise %25-28 oranında bildirilmektedir [1]. Ancak tanıda farklı kriterlerin kullanılmasından, standardize edilmiş tek bir tanı kriterinin bulunmamasından dolayı gerçek preva-

Sunulduğu Kongre: Türk Toraks Derneği 10. Yıllık Kongresi

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Zeynep Ayfer Aytemur, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye Tel: +90 422 341 06 60 E-posta: zaytemur@inonu.edu.tr

lans bilinmemektedir. Tanı kriterleri ilk kez Rosenberg ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [2]. Bu kriterlere göre astım olgularında serolojik pozitifliğin yanısıra santral bronşektazi saptanması da yer almaktadır. Ancak öne sürülen kriterlerin aynı hastada olmasını beklemenin tanıda gecikmelere neden olabileceği, santral bronşektazinin geç dönem bulgusu olduğu, erken dönemde tanı koymak için şart olmadığı gösterilmiş ve bu kriterler sonradan Greenberger ve ark tarafından yeniden düzenlenmiştir [3,4]. Yeni değerlendirme kriterlerine göre olguların seropozitif ABPA (ABPA-S) ve santral bronşektazinin eşlik ettiği ABPA (ABPA-SB) olarak iki gruba ayrılması uygun görülmüştür. Kumar ve ark. nın bu gruplandırmaya göre yaptıkları çalışmada astım olgularındaki ABPA prevalansı toplam %16 olarak bildirilmiş, bunların %12'si ABPA-SB, %4'ü ABPA-S olarak kaydedilmiştir [5]. Son yıllarda astım olgularında fungus duyarlılığı ve ABPA gelişiminin astım şiddetinin artmasında önemli bir risk faktör olduğuna dair veriler artmaktadır [6,7]. Bu durum, optimal tedaviye rağmen semptom ve solunum fonksiyonlarında tam kontrol sağlanamayan ve sık atak geçiren astım olgularında ABPA olasılığının akla gelmesi ve tanıya yönelik araştırmaların yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, bu düşünceden yola çıkılarak özellikle orta ve ağır persistan astımlı olgularda ABPA görülme sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular

Kesitsel olarak planlanan çalışma, astım polikliniğine başvuran orta ve ağır persistan astımlı 64 olgu ile yürütülmüştür. Olguların çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri aşağıda verilmiştir. Uygun bulunan olgulara protokol hakkında bilgi verilmiş, kabul edenler çalışmaya alınmıştır.

Olguların çalışmaya alınma kriterleri:

- Orta ve ağır persistan astım olması [8]
- Astım dışında akciğer hastalığı bulunmaması
- Çalışma öncesinde sistemik steroid kullanmaması ya da kullanmakta olanlarda bu tedavinin çalışmadan bir ay önce kesilmiş olması
- Antihistaminik ilaçların en az 48 saat önce kesilmiş olması
- Deri testi sonuçlarını etkileyebilecek diğer ilaç sorgulaması yapılarak bu ilaçların en az 48 saat önce kesilmiş olması

Olguların çalışmaya alınmama kriterleri:

- Hafif intermittan ve hafif persistan astım olması [8]
- Astım dışı akciğer hastalığı bulunması
- 18 yaş altı olması
- Hamile ve emzirme döneminde olması
- Bronşektazi ve bronşektaziye neden olabilecek sistemik veya lokal durumların varlığı (kistik fibrozis, kollajen vasküler hastalık, geçirilmiş tüberküloz öyküsü, sarkoidoz gibi)

Yöntem

Poliklinikte orta ya da ağır persistan astım tanısıyla izlenen olguların alındığı çalışmada tümünün demografik özellikleri, astım başlama yaşı ve hastalık süresi, sigara öyküsü kaydedilmiştir. Ailede allerjik hastalık ve astım varlığı sorgulanmıştır. İlaç kullanım öyküleri; özellikle de sistemik steroid kullanım öyküsü kaydedilmiştir. Polikliniğe başvurdıkları sıradaki solunum fonksiyonlarını değerlendirmek üzere spirometrik inceleme yapılmıştır (Sensor Medics Sulu Spirometre, Hollanda).

ABPA tanısı için çalışmamızda Greenberger ve ark. nın tanımladığı ABPA tanı kriterleri temel alınmıştır (Tablo 1) [3]. ABPA-S, ABPA tanısı için en az gerekli şartları içermektedir ve ilk 4 kriterin bulunması tanı için yeterli bulunmaktadır. Çalışmamızda ABPA-SB tanısı astım, santral bronşektazi, Aspergillus fumigatus deri testi pozitifliği ve ya serumda aspergillus slgE pozitifliği; ABPA-S tanısı astım, yüksek serum total IgE düzeyi, Aspergillus fumigatus deri testi pozitifliği ve serumda aspergillus slgE pozitifliği bulunması durumunda konmuştur.

ABPA tanısında kullanılan testler:

Total IgE

İmmunoloji ve Allerji Bilim Dalı Laboratuvarı'nda ELISA yöntemi ile IgE çalışılmıştır (BioCheck, Ing Burlingame, CA USA). Total IgE>1000 ng/ml olması pozitif kabul edilmiştir.

RAST (Radioallergosorbent Test) Asp slgE

Tüm olgularda EÜTF İç Hastalıkları AD İmmunoloji ve Allerji Bilim Dalı Laboratuvarında değerlendirilmiştir. Bunun için solid disklere veya tüplere emdirilmiş allerjen (aspergillus) hasta serumu ile inkübe edilmiştir. Allerjene bağlanan serumdaki slgE, daha sonra radyoaktif işaretli anti-IgE antikoru eklenerek saptanmıştır. Sonuçlar semikantitatif olarak verilmiştir.

Tablo 1. ABPA tanı kriterleri (3)

ABPA-SB Tanı Kriterleri

Astım
Santral bronşektazi
Aspergillus antijenine karşı erken deri reaksiyonu
Serumda aspergillus slgE ve/veya slgG pozitifliği
Yüksek serum total IgE düzeyi (>1000ng/ml)
Akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı
Periferik eozinofili (>1000 hücre/ μ L)

ABPA-S Tanı Kriterleri

Astım
Aspergillus antijenine karşı erken deri reaksiyonu
Yüksek serum total IgE düzeyi (>1000ng/ml)
Serumda aspergillus slgE ve/veya slgG pozitifliği
Akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı
Serumda aspergillus presipitan antikor pozitifliği
Periferik eozinofili (>1000 hücre/ μ L)

Deri Testi

1. Deri prick testi

Çalışmaya dahil edilen olgulardan FEV₁>%60 (beklenen) olanlara EÜTF İç Hastalıkları İmmunoloji ve Allerji Bilim Dalı Laboratuvarında deri prick testi uygulanmıştır. Doğada yaygın bulunan aeroallerjenlerin standardize edilmiş solüsyonları ile yapılan deri prick testinde ise ot, hububat ve ağaç polenleri, hayvan tüyleri, küf mantarları, ev tozu, hamam böceğine duyarlılık araştırılmıştır (Stallergenes, Antony Cedex, Fransa). Negatif kontrol olarak serum fizyolojik, pozitif kontrol olarak da histamin kullanılmıştır. Deri prick testi, ön kol volar bölgeye alkol ile cilt temizliği yapıldıktan sonra, test materyalleri damlatılarak ve damlaların içinden geçirilerek Stallerpoint ile cilt epidermis tabakası delinerek standart tekniklere uygun bir şekilde yapılmıştır. Uygulamadan 20 dakika sonra eritem ve endurasyon değerlendirilmiş; tüm testler bittikten sonra ölçüm yapılmıştır. Reaksiyon değerlendirilirken ödemin en geniş çapı ile ona dik olan çapı cetvelle ölçülmüş, iki ölçüm toplanarak 2'ye bölünmüştür. Bu şekilde hesaplanan ortalama ödem çapı 3 mm veya daha büyük, pozitif kontrol 3 mm veya daha büyük ise ve negatif kontrol uygulama yerinde reaksiyon yoksa prik test pozitif kabul edilmiştir [9].

2. İntradermal Test

Deri prick testinde aspergillus duyarlılığı olmayan hastaların tümüne intradermal test yapılmıştır. Tüberkülin enjektörü ile deri üzerinde 2-3 mm'lik kabarıklık oluşacak şekilde yaklaşık 0.01-0.05 ml allerjen, intradermal olarak uygulanmıştır. Deri reaktivitesindeki kişisel değişiklikleri değerlendirmek ve yorumlamak üzere pozitif kontrol olarak histamin; negatif kontrol olarak serum fizyolojik veya allerjen dilüenti kullanılmıştır. Uygulamadan 15-20 dakika sonra deride meydana gelen kabarıklık ve onu çevreleyen kızarıklığın maksimum ve minimum uzunlukları ölçülmüştür. Sonuçlar 0'dan +4'e kadar olmak üzere, pozitif kontrol reaksiyonu ile testten elde edilen pozitif reaksiyon sonuçlarının karşılaştırılması sonucu elde edilmiştir. İntradermal testin pozitif kabul edilmesi için ödem çapının 5-10 mm olması kriter alınmıştır [9].

Radyoloji

1. PA Akciğer Grafisi

Çalışmaya alınan tüm olguların akciğer grafileri değerlendirilmiştir. Aşağıdaki bulguların varlığında ileri tetkik olarak yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografisi (YRBT) çekilmiştir.

1. İnfiltrasyon
2. Bronşektazi bulguları
3. Perihiler dolgunluk
4. Mukus plakları
5. Volüm kaybı, ateletaksi bulguları
6. Fibrozis bulguları

2.YRBT

Aşağıdaki bulguların varlığı, ABPA ilişkili patoloji olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular dışındaki değişiklikler ABPA ile ilişkilendirilmemiş; ABPA negatif radyoloji olarak kabul edilmiştir:

1. Santral bronşektazi
2. Silendirik bronşektazi
3. Kistik bronşektazi
4. Mukus plağı varlığı

Periferik Kanda Eozinofil

Tüm olguların periferik kanlarında eozinofil sayımı yapılmış, periferik eozinofili için >1000/mm³ düzeyi kriter alınmıştır.

İstatistiksel analiz

Orta ve ağır persistan olgularla ABPA saptanan ve saptanmayan olguların demografik ve klinik özellikleri "SPSS 10.0 for Windows" paket programında ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 olması kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 64 olgunun 47'si (%73.4) kadın olup, yaş ortalaması 55.8±8'dir (Tablo 2). Olguların 46'sı (%71.9) orta persistan, 18'i (%28.2) ağır persistan astımdır. Olguların tümü inhale kortikosteroid tedavi kullanmakta olup 26'sında (%41) sık sistemik steroid kullanma öyküsü vardır.

Astım tanısı konulma yaşı ortalama 36.7±11.4'dir [14-60]. Hastaneye yatış öyküsü en az bir kez olmak üzere 32 olguda saptanmıştır. Olguların %84.4'ü düzenli izlenmekte olup, %76.6'sı da düzenli ilaç kullanmaktadır.

Demografik özellikleri hastalığın şiddetine göre değerlendirildiğinde ağır persistan gruptaki olgularda yaş ortalaması daha yüksektir ve bu grupta kadın olgu sayısı daha fazladır. Ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Astım başlama yaşı ve sigara içme oranı açısından da iki grup arasında fark yoktur. FEV₁ değeri beklediği üzere ağır olgularda daha düşüktür (1758±679 ml'ye (900-4170) karşılık 1341.6±324 ml (730-1980), p=0.03).

Laboratuvar sonuçları

Total IgE düzeyi, aspergillus slgE pozitifliği, periferik kan eozinofil düzeyine ilişkin sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir. Aspergillus slgE, 2 (%3.1) olguda pozitifdir.

Tablo 2. Olguların demografik özellikleri, solunum fonksiyon testleri ve laboratuvar değerleri

Özellikler	Sonuçlar
Cinsiyet (K) (%)	47 (%73.4)
Yaş (ortalama ± SD)	55.8±8
Sigara	
Aktif içici (n) (%)	4 (% 6.2)
Bırakmış (n) (%)	10 (%15.6)
İçmemiş (n) (%)	50 (%78.1)
FEV ₁ (ml) (ortalama±SD) (%)	1641±627 (%65)
FEV ₁ /FVC (%)	%62.5
Total IgE (ng/ml) (ortalama ± SD)	94.4±119.7
Aspergillus slgE pozitifliği (n) (%)	2 (%3.1)
Periferik eozinofil (hücre/mm ³) (ortalama ± SD)	398.04±220.05

Orta ve ağır persistan gruptaki olgular arasında laboratuvar sonuçları açısından farklılık saptanmamıştır.

Deri testi sonuçları

Deri prick testi, klinik ve solunum fonksiyon testleri uygun olan 51 olguya uygulanmıştır. Bunların 16'sında (%31.4) bir veya daha fazla aeroallerjene duyarlılık saptanmıştır. Sadece 2 (%3.9) olguda A. Fumigatus'a karşı duyarlılık vardır. Aspergillus açısından deri prick testi olumsuz sonuçlanan olgular arasında da 2 (%3.9) olgu intradermal deri testinde A. Fumigatus'a karşı duyarlı bulunmuştur. Sonuçta 4 (%7.8) olguda aspergillus açısından deri testi pozitifdir.

Radyoloji sonuçları

Akciğer grafilerinde yukarıda sözü edilen patolojik bulgulardan herhangi birinin saptandığı 48 (%75) olguya YRBT çekilmiştir. Yedi (%14.6) olguda santral bronşektazi ve bir (%2) olguda santral yerleşimli mukus tıkaçı saptanmıştır.

ABPA tanısı alan olgular

Tüm bu klinik ve laboratuvar bulguları eşliğinde Greenberger ve arkadaşlarının ABPA tanısı için önerdiği kriterler göz önünde bulundurularak 2 (%3.1) olguda ABPA-SB tanısı konmuştur. ABPA-S tanı kriterlerinin tümünü taşıyan hasta saptanmamıştır. A. Fumigatus deri testi pozitifliği ve aspergillus slgE pozitif olan 2 (%3.1) olgu aspergillus duyarlı astım olarak değerlendirilmiştir. ABPA-SB tanısı alan 2 olgunun özellikleri diğer olgularla karşılaştırılmıştır (Tablo 3).

ABPA-SB tanısı alan olguların Greenberger ve arkadaşlarının önerdiği kriterlere göre tanı bulguları Tablo 4'de yer almaktadır. Aynı tabloda aspergillus duyarlı astım olgularının bulguları da kaydedilmiştir.

TARTIŞMA

Orta ve ağır persistan astımlı olgularda ABPA sıklığının araştırıldığı çalışmamızda 2 (%3.1) olgu ABPA-SB tanısı almıştır. ABPA-SB tanısı alan iki olgu da ağır persistan gruptadır. Olgu sayısı az olmakla birlikte bunların ağır persistan grupta olması hastalıklarının daha ciddi seyrettiğini desteklemektedir.

ABPA, genellikle geç tanı alır. Tanıdaki bu gecikmeden astımlı olgularda atak nedeniyle sık sistemik steroid kullanımı ve ABPA semptomlarının bu nedenle baskılanması sorumlu olabilir. Ancak ABPA tanısındaki gecikmenin en önemli nedeni tanıda altın standardın olmaması, önerilen tanı kriterlerinin hepsinin olguda bulunması şartının aranmasıdır. Tanı kriterlerinin hastalığın tanımlandığı günden itibaren sık değiştirilmesi nedeniyle hastalık prevalansı tam olarak belirlenememiştir. Yapılan çalışmalarda tanı için farklı kriterler kullanılmış, dolayısıyla farklı oranlar elde edilmiştir [3]. Günümüzde Greenberger ve ark.'nın önerdiği kriterler tercih edilmektedir. Bu kriterlerle, tanıda gecikme ve tedavi süresindeki uzamanın önlenememesi amaçlanmıştır [3].

Astım olgularında küf mantarlarına karşı duyarlılık bulunması astımın şiddetiyle doğru orantılı bir ilişki göstermektedir [10-12]. Küf mantarı allerjenleri diğer sık görülen allerjenlerden daha ciddi hava yolu hastalığına yol açmaktadır. Olasılıkla bu allerjenler diğer allerjen olmayan proteinlerle

Tablo 3. ABPA (+) ve ABPA (-) olguların demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri

	ABPA (+) (n=2)	ABPA (-) (n=62)
Cinsiyet (K) (%)	2 (%100)	44 (%71)
Yaş (ortalama)	48.5±3.53 (46,51)	56.4±7.8 (37-73)
Sigara (+) (n)	0 (%0)	14 (%23.3)
Tanı konma yaşı (ortalama)	27±11.31(19,35)	37.1±11.4 (14-60)
Orta persistan (n) (%)	0	46 (%74)
Ağır persistan (n) (%)	2 (%100)	16 (%26)
Total IgE (ng/ml) (ortalama±SD)	120.5±154.85	90.1±120.2
Aspergillus slgE pozitifliği (n) (%)	2 (%100)	2 (%3,2)
Periferik eozinofil (hücre/mm ³)(ortalama±SD)	437.5±116.67	396.59±294.07

Tablo 4. ABPA-SB tanısı alan olgular ile aspergillus duyarlı astım olgularının tanı bulguları

Olgular	Astım	Santral bronşektazi	A. fumigatus deri testi	Total IgE (ng/ml)	Aspergillus slgE	Periferik eozinofil (hücre/mm ³)
ABPA-SB						
Olgu 1	Ağır	+	Prik 6x7mm	230	-	520
Olgu 2	Ağır	+	Intradermal 8x8 mm	11	-	355
Aspergillus duyarlı astım						
Olgu 1	Ağır	BT çekilmedi Akciğer grafisi normal	Intradermal 7x8 mm	225	+2	450
Olgu 2	Orta	-	Prik 5x5 mm	170	+2	350

veya toksinlerle birlikte hareket ederek artmış konakçı yanıtını meydana getirmektedir [7,13-16]. Funguslardan salınan toksinler, enzimler ve eozinofil degranülasyonu ABPA'da görülen astım ataklarını ve ileri evrede görülen yapısal değişiklikleri açıklayabilir. ABPA prevalansını araştıran çalışmalarda olguların daha çok ağır grupta olması bu görüşün doğru olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız da literatür verileri ile uyumludur.

Deri testleri klinik allerji tanısında en yaygın kullanılan, aynı zamanda ucuz ve özgül bir yöntemdir. Astımlı olgular arasında *Aspergillus* antijenlerine karşı deri testi reaktifliğinin %16-38 arasında değiştiği bildirilmektedir [1]. Ancak bu reaktivite oranları da ilerleyen yaşla birlikte hızla azalmaktadır [17,18]. Çalışmamızda olguların sadece dördünde (%7.8) *Aspergillus fumigatus* deri testi pozitifliği saptanmasında rol oynayan faktörlerden biri ilerleyen yaşla birlikte duyarlılığın azalması olabilir.

Maurya ve arkadaşlarının çalışmalarında deri testleri ile *aspergillus* karşı duyarlılık saptanan 30 olguda (%28.5) hava yolu obstrüksiyon bulguları duyarlılık saptanmayanlara oranla daha ciddi bulunmuştur. Benzer şekilde ABPA saptanan olgularda da hava yolu obstrüksiyonu daha fazladır ve hastaların çoğu ağır persistandır (%50). ABPA tanısı alan olguların astım semptomları daha genç yaşta başlamış ve hastalıklı geçen süre daha uzun bulunmuştur [1]. Bizim çalışmamızda da ABPA tanısı alan ve almayan astımlı olgular karşılaştırıldığında ABPA saptanan grupta ortalama yaş daha düşük (Tablo 3) ve astım tanısı konma yaşı daha küçüktür (ABPA saptanan grupta ortalama 27, diğer grupta 37.1). Erkek ve ark.nın 3 olgu nedeniyle ABPA'yı tartıştıkları makalelerinde olguların hepsinde astım başlama yaşının küçük olduğu dikkati çekmektedir [19]. Beklenildiği üzere hastalık genç-orta yaş hastalarda daha sık görülmekte ancak tanı geç konmaktadır. Buna bağlı olarak da bu grupta hastalık öyküsünün daha uzun olduğu görülmüştür.

ABPA olgularının erken evrede saptanması hastalığın ilerlemesini önleyebileceğinden tedaviye dirençli astımlı olgularda deri testi yapılmalıdır. *Aspergillus fumigatus* açısından negatif deri testi tanıyı dışlamaktadır. Deri testi pozitif bulunan olgularda ise serolojik testler ve radyolojik bulgular ayrıntılı değerlendirilmeli ve uygun kriterler sağlandığında ABPA tanısı konulmalıdır. Maurya ve arkadaşlarının çalışmasında tüm astımlı olgulardan %7.6'sı ABPA tanısı alırken; *Aspergillus* deri testi pozitif olan astımlılarda ABPA sıklığı %26.6 olarak bulunmuştur [1]. Çalışmada ABPA tanısı alan olguların ve *Aspergillus fumigatus* deri testi pozitif bulunan olguların daha ciddi hastalığa sahip oldukları görülmüştür. Çalışmacılar *Aspergillus fumigatus* açısından deri testi pozitif olan tüm astımlı olguların ABPA açısından ayrıntılı değerlendirilmesi gerektiğini önermişlerdir. Çalışmamızda *Aspergillus fumigatus* deri testi pozitifliği olan dört olgudan ikisi (%50) ABPA tanısı almıştır. Deri testi pozitif olgular arasında ABPA saptanması daha önce de anlatılan nedenlerle deri testi pozitifliğinin düşük oranda saptanmış olmasına ve bu olgular arasında göreceli olarak ABPA sıklığının yüksek olmasına bağlıdır.

Daha önceleri ABPA tanı kriterleri arasında yer alan santral bronşektazi, günümüzde aslında hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan ve hastalığın ileri evrede olduğunu ve fibrozise ilerleyebileceğini gösteren bir bulgu olarak kabul edilmektedir [20]. Öte yandan bronşektazinin tanı kriterleri arasından çıkarılması, ABPA için değerlendirilen olgularda maliyetin düşmesine de olanak sağlamaktadır [21]. Eaton ve arkadaşları 255 astımlı hastadan *aspergillus* deri testi pozitif olan 47 olgunun 35'ini ABPA açısından incelemişler, tüm astım olgularının %7.6'sı ABPA tanısı alırken *Aspergillus fumigatus* deri testi pozitif olanların %25.7'si ABPA tanısı almıştır. Araştırmacılar, sadece klinik ve radyolojik kuşku, deri testi pozitifliği olan olgulara YRBT çekildiğinde maliyetin belirgin olarak azaldığını vurgulayarak YRBT'nin her olguda çekilmesinin gerekmediğini bildirmişlerdir [21]. Çalışmamızda ABPA'da bronşektazinin tanı şart olmadığı düşünülerek tüm hastalara YRBT çekilmemiş, akciğer grafisinde şüpheli bulgusu olanlara çekilmiştir. Yedi olguda santral bronşektazi saptanmış ancak diğer tanı kriterleri ile beraber değerlendirildiğinde bu olgular için sadece iki olgu ABPA-SB tanısı almıştır.

Çalışmamızda seropozitif ABPA tanı kriterlerine uygun hasta saptanmamıştır. Deri testi ve sIgE pozitif bulunan iki olgu *aspergillus* duyarlı astım olarak kabul edilmiştir. Çünkü ABPA tanısında en önemli serolojik testlerden biri olan total IgE düzeyi, bizim olgularımızda tanı kriterlerinde belirtilen düzeylerden düşük saptanmıştır. Bunun nedeni çalışmanın kesitsel olarak planlanmış olması ve hastaların akut devrede yakalanmamış olması ile açıklanabilir. Ayrıca bu olguların poliklinik kontrolünde tedavileri sürdürülmektedir.

ABPA tanısı major kriterleri arasında yer alan periferik eozinofili de bizim olgularımızda saptanmamıştır. Bunun nedeni yine yukarıda sözü edilen gerekçelerle açıklanabilir. Bilindiği gibi ABPA'nın farklı evrelerinin ve farklı evrelerde farklı klinik seyirlerinin olması, verilen tedaviden klinik, radyolojik ve serolojik testlerin etkilenmesi, her hastada major kriterlerin hepsinin bir arada görülmesini güçleştirmektedir. Başlangıçta major kriterler arasında yer alan pulmoner infiltrasyonlar ve periferik eozinofili tanı için mutlak gerekli değildir [22,23].

Sonuç olarak; çalışmamızda astımlı olgular arasında ABPA sıklığı %3.1 olarak saptanmıştır. ABPA tanısı alan olgularda, beklenildiği üzere, astım tanısı alma yaşının daha küçük ve semptomların süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. ABPA tanısı alan astım olgularının ağır persistan grupta olması, hastalığın şiddeti üzerine ABPA'nın katkısı olduğu düşüncesini desteklemektedir. Kuşkuyla durumlarında olgular ayrıntılı incelenmeli, tanı kriterleri gözden geçirilmeli, kontrolü güç ağır astım durumunda olgular değerlendirilirken ABPA akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Maurya V, Gugnani HC. Sensitization to *Aspergillus* antigens and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. *Chest* 2005;127:1252-9.
2. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977;86:405-14.

3. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:685-92.
4. Vlahakis N, Aksamit T. Diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mayo Clin Proc* 2001;76:930-8.
5. Kumar R, Gaur SN. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2000;18:181-5.
6. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ* 2002;325:411-4.
7. Kauffman HF, van der Heide S. Exposure, sensitisation, and mechanisms of fungus-induced asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003;3:430-7.
8. Türk Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. 1. baskı. Ankara: Turgut Yayıncılık ve Tic A.Ş., 2000.
9. Mungan D. Alerji Deri Testleri. In: Mirici A, Yıldız F; eds. *Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri*. 1. baskı. Ankara: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş., 2003:194-204.
10. Denning DW, O'Driscoll BR. The link between fungi and severe asthma: a summary of evidence. *Eur Respir J* 2006;27:615-26.
11. Miles J, Clayton R, Ayres J. Atopic status in patients with brittle and non brittle asthma: a case-control study. *Clin Exp Allergy* 1995;25:1074-82.
12. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 2000;55:501-4.
13. Kheradmand F, Kiss A, Xu J, et al. A protease-activated pathway underlying Th cell type 2 activation and allergic disease. *J Immunol* 2002;169:5904-11.
14. Kauffman HF, Tomee JF, van de Riet MA, et al. Protease dependent activation of epithelial cell by fungal allergens leads to morphologic changes and cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1185-93.
15. Nigam S, Grosh PC, Sarma PU. A new glycoprotein allergen/antigen with the protease activity from *Aspergillus fumigatus*. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:124-31.
16. Green BJ, Sercombe JK, Tovey ER. Fungal fragments and undocumented conidia function as new aeroallergen source. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1043-48.
17. Kauffman HF, Tomee JF, van der Werf TS, et al. Review of fungus induced asthmatic reactions. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:2109-15.
18. Ezeamuzie CI, Al-Ali S, Khan M, et al. IgE-mediated sensitisation to mould allergens among patients with allergic respiratory diseases in a desert environment. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121:300-7.
19. Erkekol FÖ, Bavbek S, Göksel Ö, ve ark. Alerjik bronkopulmoner aspergilloz: 3 olgu nedeniyle. *Tuberk Toraks* 2007;55:418-28.
20. Kumar R. Mild, moderate and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical and serological evaluation. *Chest* 2003;124:890-2.
21. Eaton T, Garrett J, Milne D, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in the asthma clinic: a prospective evaluation of CT in the diagnostic algorithm. *Chest* 2000;118:66-72.
22. Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy Clin Immunol Int-J World Allergy Org* 2005;17:172-80.
23. Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005;60:1004-13.