

13. Bronşektazi ve Mantar Enfeksiyonları

Dr. Öğr. Üyesi Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK, Doç. Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

Fırsatçı mantar ilişkili pulmoner enfeksiyonlar, özellikle transplantasyon, immünsüprese olgu sıklığında artış, tanı yöntemlerinde gelişme ve çevresel faktörlerde değişim nedeniyle gelişmektedir. Bronşektazi ve mantar enfeksiyonları ile ilgili araştırmalar özellikle *Aspergillus* türleri üzerine yoğunlaşmıştır. Fungal enfeksiyonların hem bronşektazi olgularında daha sık karşımıza çıktığı hem de bronşektazi etyolojisinde yol oynadığı düşünülmektedir. Solunum yolu mikrobiyomu üzerine yapılan değerlendirmeler de fungal etkenlerin önemini vurgulamaktadır. Kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz (KNPA) olgularının yaklaşık dörtte birinde, aspergilloma vakalarının da üçte ikisinde bronşektazik değişikliklerin hastalık öncesinde varlığı gösterilmiştir. Daha nadir olarak bildirilen fungal trakeobronşit hastalarının ise yaklaşık %7'sinde altta yatan bronşektazi görülmektedir. Bronşektazi olgularında *Aspergillus* ilişkili hastalıklar farklı klinik özelliklere sahip olup, değişken şiddettedir. Hastalıklar arasında zaman içinde geçiş izlenebilmektedir.

GİRİŞ

Mantar enfeksiyonları özellikle fırsatçı mantar ilişkili pulmoner enfeksiyonlar, transplantasyon, immümodülatör tedavilerin artışı ile birlikte immünsüprese olgu sıklığında artış olması, tanı yöntemlerinde gelişme ve çevresel faktörlerde değişim nedeniyle artış göstermektedir. *Aspergillus* mantarlarının akciğerde yaptığı bilinen hastalıklar; alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), invaziv pulmoner aspergilloz (İPA), invaziv trakeobronşiyal aspergilloz, kronik pulmoner aspergilloz ve aspergilloma olarak sıralanabilir. *Candida* türleri ile ilişkilendirilen pulmoner kandidiyazis ise nadir görülen bir hastalık olup, immünsüprese olguda oral kavitede yoğun *Candida* kolonizasyonu varlığında aspirasyon sonucunda veya diseminan kandidiyazisin bir komponenti olarak izlenebilir. Pulmoner mukormikoz *Mucorales* ailesi üyesi mantarların etken olduğu, ciddi immünsüpresyonu olan olgularda nekrotizan pnömoni ile seyreden bir tablodur (1).

Güncel literatürde bronşektazi ve fungal enfeksiyon araştırmaları özellikle *Aspergillus* üzerinde yoğunlaşmıştır. Klasik kültür incelemelerinde *Candida* türlerine sıkça rastlansa da klinik önemi tartışmalıdır. Hava yolu mikrobiyomunu değerlendiren araştırmalar gelecek dönemde fungal öğelerin klinik öneminin anlaşılmasında önemli bir rol oynayacaktır (2). ABPA ve kistik fibrozis olgularında mantar enfeksiyonlarına diğer bölümlerde değinilmiştir. Bu bölümde non-kistik fibrozis bronşektazi olgularında mantar enfeksiyonları ele alınacaktır.

BRONŞEKTAZİ VE FUNGAL MİKROBİYOM

Mikrobiyom ve kronik hastalıklar ilişkisi güncel bir araştırma alanı olup, kültürden bağımsız olarak genetik materyallerin incelenmesine dayanmaktadır. Anatomik distorsiyon ile karakterize olan bronşektazi olgularında lokal savunma mekanizmaları ve mukosilyer klirenste bozulma nedeniyle farklı mikroor-

ganizmalar ile kolonizasyon ve enfeksiyon beklenen bir durumdur (3).

Stabil bronşektazi hastaları ile bronşektazisi olmayan olguların dahil edildiği CAMEB çalışmasında, fungal çeşitlilik bronşektazi olgularında daha az izlenmiştir (4). Bronşektazi olgularında *Ascomycota*'nın domnansı gösterilmiş ve bronşektazi ile ilişkilendirilen türler *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Clavispora*, *Botrytis* ve *Alternaria* olarak belirlenmiştir. *Aspergillus fumigatus* ve özellikle *Aspergillus terreus* varlığı alevlenmeler ile ilişkilendirilmiştir (4).

Farklı klinik tanıları olan (ABPA, kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz, fungal bronşit) kistik fibrozis (KF) ve kistik fibrozis dışı bronşektazi hastalarında fungal mikrobiyomun değerlendirildiği çalışmada fungal çeşitliliğin KF olgularında baskılandığı gözlenmiştir (5). *Candida* ailesi en sık saptanan fungal etken olmakla beraber *Aspergillus*, *Exophiala* ve *Scedosporium* baskın türler olarak tanımlanmıştır. ABPA olgularında ve kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz olgularında *Aspergillus fumigatus* en sık saptanan mantar olarak belirlenmiştir (5). FUT2 genotipi, bakteriyel mikrobiyaya (özellikle *Pseudomonas*), solunum fonksiyonları ve alevlenme üzerine etkili olmasına rağmen mikrobiyomun fungal öğeleri üzerine etkisi izlenmemiştir (6).

ASPERGILLUS VE BRONŞEKTAZİ

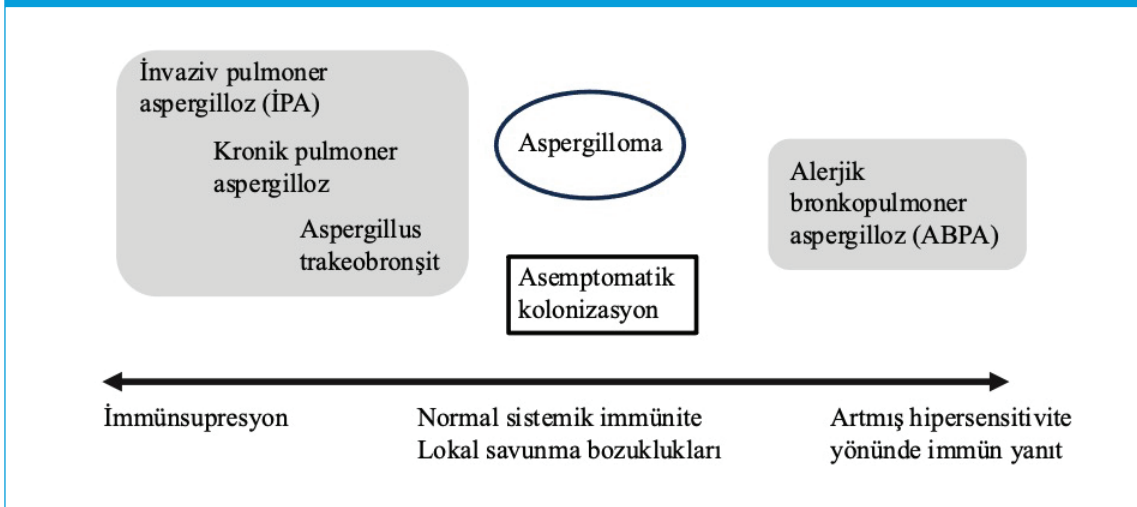
Aspergillus, konağın immün yanıtına bağlı olarak, doğrudan akciğer hasarı ile bronşektaziye neden olabileceği gibi varolan bronşektazide komplikasyonlara da yol açabilir (7). Şekil 1'de konak savunmasına bağlı olan *Aspergillus* enfeksiyonları spektrumu görül-

mektedir. Aynı konak üzerinde zamana ve hastanın immün durumuna veya ilaçların yarattığı immünsüpresyona bağlı olarak hastalıklar arasında geçiş izlenebilmektedir.

Aspergillus ve bronşektazi ilişkisini değerlendiren iki model tanımlamıştır. Birinci model; *Aspergillus* enfeksiyonunun direkt etki ile hava yolunu hasarlaması (özellikle fungal bronşit ve ABPA olgularında) veya *Aspergillus* ilişkili proteazların, duyarlı bireylerde havayolu enflamasyonunu arttırması, mukus üretimini uyarması ve T helper 2 fenotipinde immün yanıtı arttırmasını içerir. Mevcut literatürde ABPA, fungal bronşit, kronik pulmoner aspergilloz, kronik kaviter aspergilloz yeni bronşektazi oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (8). Birinci model ile tanımlanan hasar mekanizmalarına ek olarak, tanımlanan ikinci modelde bronşektazi olgusunda mukosilyer klirensin bozulmasının, kronik fungal enfeksiyon için uygun bir ortam yarattığı vurgulanmaktadır. Mevcut bronşektazi alanlarında *Aspergillus* varlığı MUC5AC üzerinden mukus retansiyonuna, antijen uyarısı ile ABPA gelişimine ve aspergilloma oluşuma sebep olabilir. Mevcut bronşektazi alanlarını komplike eden hastalıklar; ABPA, fungal bronşit, kronik pulmoner aspergilloz, invaziv pulmoner aspergilloz ve aspergilloma olarak belirtilmiştir (8).

Aspergillus enfeksiyonu ve bronşektazi birlikteliğinin sıklığı, bronşektazi etyolojisine ve coğrafik yerleşime göre farklılık göstermektedir. T hücre fonksiyonu veya humoral immün yanıt yetmezliği olan; Hiper IgE sendromu, kronik granümatöz hastalık veya edinilmiş immün yetmezliğe sekonder gelişen bron-

Şekil 1. Konak immün yanıtı ve *Aspergillus* enfeksiyonları.



şektazi olguları fungal enfeksiyon için daha fazla risk altındadır (8). Düşük solunum fonksiyonları ve artmış balgam miktarı, tekrarlayan *Aspergillus* kültür pozitiflikleri ile ilişkilendirilmiştir (9).

Mac Aogain ve arkadaşlarının stabil bronşektazi olgularını değerlendirdikleri çalışmalarında; serolojik ABPA olguları diğer gruplara göre daha fazla alevlenme ve daha kötü solunum fonksiyonuna sahiptir. *Aspergillus* sensitize olgularda şiddetli ve sık alevlenme izlenirken, *Aspergillus* kolonize olgularda alevlenme riski artmış ancak daha hafif şiddette hastalık izlenmiştir (4). Trapaga ve arkadaşları, bronşektazi olgularında %13 oranında IgG tipinde anti-*Aspergillus fumigatus* antikoru saptamış ve antikor varlığının rekürren enfeksiyon ve mortalite ile yakın ilişkili olduğunu göstermiştir (10).

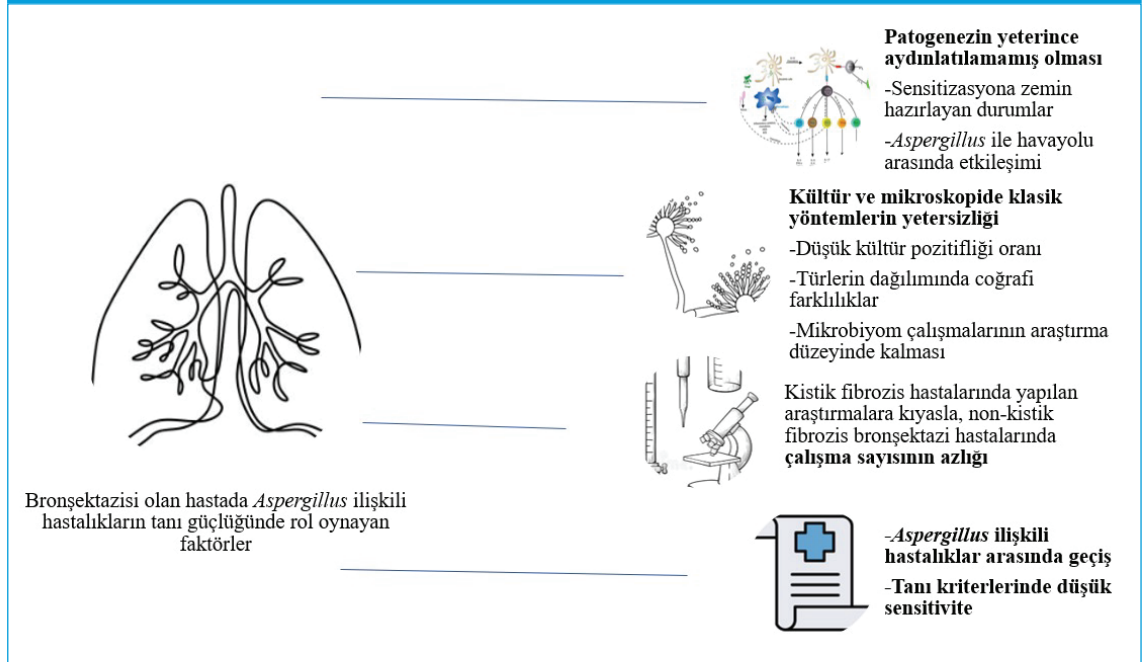
Bronşektazi gibi kronik akciğer hastalığı olan olgularda solunum yolu örneklerinde *Aspergillus* üremesi varlığında, saptanan fungal etkenin klinik bir sonuç yani bir hastalığa sebep olma oranı %29 olarak bildirilmiştir. Ancak bir yıl içerisinde birden fazla örnekte tekrarlayan *Aspergillus* üremesi saptanması, *Aspergillus* ilişkili akciğer hastalıkları açısından anlamlı bulunmuştur (11). Bronşektazi olgularında *Aspergillus* ile ilişkili hastalıkların tanısında güçlükler yaşanmaktadır (7). Tanı güçlüğüne sebepleri Şekil 2'de özetlenmiştir.

Aspergillus ilişkili Hastalıklar

a. Kronik pulmoner aspergilloz: Kronik pulmoner aspergilloz (KPA), Denning ve arkadaşları tarafından radyolojik prezentasyon baz alınarak üç gruba ayrılmıştır; kronik kaviter pulmoner aspergilloz, kronik fibrotizan pulmoner aspergilloz ve kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz (12). Kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz (KNPA) olgularında fungal invazyon yüzeysel dokuda sınırlıdır, anjiyo-invazyon izlenmez (7). Mantar hiflerinin doku invazyonu varlığında subakut invaziv pulmoner aspergillozden bahsedilir (13).

KPA patogenezinde mukosilyer klirensin bozulduğu yapısal akciğer hastalıklarının rol oynadığı düşünülmektedir. KPA için tanımlanan predispozan durumlar; geçirilmiş mikobakteri enfeksiyonları, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), astım, pnömokonyoz, sarkoidoz, akciğer cerrahisi, ankiroz spondilit, bronşektazi olarak sıralanabilir (1). KNPA olgularının yaklaşık dörtte birinde bronşektazik değişikliklerin hastalık öncesinde varlığı gösterilmiştir (12,14). Iqbal ve arkadaşlarının tüberküloz insidansı yüksek bir ülke olan Pakistan'da yaptıkları KPA hastalarını içeren retrospektif çalışmada, geçirilmiş tüberküloz olguların %86,6'sında ve bronşektazi olguların %20'sinde saptanmıştır (15). Zhong ve arkadaşlarının Çin'de gerçekleştirdikleri 18 yıllık hasta takibini içeren çalışmalarında, geçirilmiş tüberküloz (%33,3),

Şekil 2. *Aspergillus* ile ilişkili hastalıkların tanısında güçlükler.



bronşektazi (%31,3) ve KOAH (%30,6) altta yatan en sık patolojiler olarak belirtilmiştir (13). Yapısal anormalliklere ek olarak konakta izlenen immün yanıtta bozulma da KPA ile ilişkilendirilmiştir. Mannoz bağlayıcı lektin defektleri, surfaktan protein-D fonksiyonlarında değişim, TGF- β , TNF- α ve IL-15 sitokinlerini kodlayan genlerde polimorfizm KPA patogenezinde suçlanmaktadır (1).

Kronik kaviter pulmoner aspergilloz için tanı kriterleri:

1. Üç aydır devam eden kronik solunumsal yakınmalar ve progresif radyolojik değişiklikler (kaviteasyon, pleval kalınlaşma, perikaviter infiltrasyon, fungus topu),
2. *Aspergillus* IgG antikor pozitifliği veya mikrobiyolojik kültür pozitifliği,
3. Altta yatan akciğer hastalıklarına eşlik eden hafif immünsüpresyon durumu (16).

Mikrobiyolojik kültür negatifliği KPA olgularında fungal yükün değişkenliği nedeniyle tanıyı dışlamak için kullanılamaz (1).

IDSA rehberine göre; KPA tanısı alan, eşlik eden semptomları, solunum fonksiyon kaybı ve radyolojik progresyonu olan hastalarda sistemik antifungal tedavi minimum altı ay uygulanmalıdır. KPA tanısı almasına rağmen kilo kaybı ve halsizlik gibi yakınmaları olmayan, solunum fonksiyonlarında anlamlı kayıp olmayan ve radyolojik progresyon izlenmeyen olgularda sistemik antifungal tedavi uygulamadan üç-altı ay aralıkla hasta takip edilebilir (16). Li ve arkadaşlarının 82 KPA hastasının *Aspergillus* spesifik IgM ve IgG düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında IgG düzeyinin tanı için olduğu kadar hastanın takibi için de önemli bir parametre olduğu vurgulanmıştır. Antifungal tedavi yanıtı olan olgularda serum IgG düzeyinin düştüğü, hastalık progresyonu durumunda da artış gösterdiği gözlenmiştir (17).

Cerrahi endikasyonları KPA tanılı hastalar için sınırlı olup, lokalize hastalık, medikal tedaviye yanıtızlık ve hemoptizi olarak sıralanabilir (16). He ve arkadaşları cerrahi tedavi gerektiren KPA olgularını değerlendirmiş ve olguların %46,7'sinde kronik kaviter pulmoner aspergilloz, %23,3'ünde ise aspergilloma saptamıştır. Olguların %30'unda altta yatan patoloji bronşektazi olarak kaydedilmiştir. Bu çalışmada temel cerrahi teknik lobektomi olarak belirtilmiş ve invazyon bulguları içeren olgularda mortalite daha yüksek izlenmiştir (18).

KPA grubu içinde subakut invaziv aspergillozis olguları en düşük sağkalıma sahip olup, ileri yaş, düşük beden kitle indeksi, düşük albümin düzeyi, pozitif balgam kültürü ve radyolojik yaygınlık mortalite ile ilişkilendirilmiştir (13).

b. Aspergilloma: Sekonder aspergilloma, akciğerde daha önceden varolan bir kavite içinde yer alan, içerisinde mantar hifleri, inflamatuvar hücreler ve doku debris barındıran bir fungus topudur. Aspergilloma özellikle geçirilmiş tüberküloz sekeli olan bireylerde sıklıkla görülür. Aspergilloma klinik olarak asemptomatik olmakla beraber hemoptizi sık izlenen bir komplikasyondur. Aspergilloma ile ilişkili hemoptizi sıklıkla hafif ve orta şiddette izlenir. Aspergilloma ilişkili hemoptizi olgularında mortalite %2-14 olarak bildirilmektedir (19).

Lee ve arkadaşlarının takip ettiği aspergilloma olgularının %69,9'unda eşlik eden bronşektazi varlığı gösterilmiştir (20). Değerlendirilen 143 hastanın yarısında klinik olarak anlamlı hemoptizi izlenmiş ve kavite çapının 22 mm, kavite içindeki fungus topunun ise 18 mm üzerinde olmasının hemoptizi riskini üç kat arttırdığı da saptanmıştır (20). Aspergilloma tanısı alan hastalarda kronik nekrotizan pnömoniye ilerleme veya ABPA gelişimi bildirilmiştir (20,21).

Aspergilloma tanısı alan asemptomatik hastalarda, tek bir odak var ise 6-24 ay takip sürecinde kavitede boyut artışı takip edilmeli, sistemik antifungal tedavi uygulanmamalıdır. Özellikle hemoptizi semptomu olan olgularda cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir. Cerrahi rezeksiyon öncesinde rutin antifungal tedavi önerilmemekle birlikte kavite lokalizasyonu ve boyutu göz önüne alınarak vorikonazol veya ekinokandin tedavisi uygulanabilir. (16)

c. Fungal trakeobronşit: *Aspergillus* ilişkili hastalıkların değerlendirildiği büyük çalışmalarda nadiren (%3) saptanmaktadır (22). Bu hastalarda fungal invazyonun hava yollarında yüzeysel mukoza ile sınırlı olduğu gösterilmiştir (7). Bronkoskopik muayenede psödomembran, obstrüksiyon, nodül, ülserasyon ve pürülan sekresyon izlenebilir (23). Basit trakeobronşit, bronkoskopik direkt bakıda mukozal inflamasyon ve mukus sekresyonu ile karakterize iken, invaziv trakeobronşit ülserasyon ve psödomembran oluşumu ile karakterizedir (24). Wu ve arkadaşları, izole invaziv fungal trakeobronşit olgularında, bronkoskopik bulgular için bir sınıflama önermiştir. Bu sınıflama önerisi Tablo 1'de özetlenmiştir (25). Tanı için en az iki solunum yolu örneğinde mantar üremesi şartı aranmaktadır (24).

Tablo 1. Fungal trakeobronşit sınıflaması.

Tip 1: Yüzeysel infiltrasyon tipi	Mukozal hiperemi, sekresyon artışı, mukoza ve submukoza ile sınırlı yüzeysel ülser, hava yolu obstrüksiyonuna yol açmayan psödomembran oluşumu.
Tip 2: Tam kat infiltrasyon tipi	Bronşun matrix katmanını infiltre eden derin ülserasyon, doku nekrozu ile kırıldak invazyonu, normal hava yolu mimarisinde bozulma.
Tip 3: Oklüzyon tipi	Hava yolunun tam obstrüksiyonu veya havayolunda %50'den fazla daralmaya yol açan psödomembran formasyonu, polipoid granülasyon, derin invazyon kanıtı olmaksızın nekrotik doku varlığı.
Tip 4: Mikst tip	İki veya daha fazla gruba ait özelliklerin izlenmesi.

Fungal trakeobronşit özellikle akciğer nakil alıcılarında, immünsüpresyonu olan veya mekanik ventilatör desteğinde olan hastalarda bildirilmektedir (7). İmmün yetmezliği olmayan hastalar değerlendirildiğinde hastaların %89,5'inde eşlik eden KOAH ve alevlenme ilişkili sistemik steroid kullanıldığı gözlenmiştir (24). Yoğun bakımda invaziv mekanik ventilasyon desteğinde takip edilen ağır hasta popülasyonunda ise, fungal trakeobronşit olgularında %38 oranında kronik akciğer hastalıkları saptanmış ve tüm olguların %6,5'inde bronşektazi varlığı bildirilmiştir (26). Fungal trakeobronşit olgularında mortalite yüksek olup, %23-93 arasında bildirilmiştir (23-27). Tedavinin değerlendirildiği geniş seriler bulunmamakla birlikte asemptomatik olgularda ve immünsüpresyonu olmayan olgularda antifungal tedavi önerilmemektedir. İnvaziv fungal enfeksiyon riski yüksek olan olgularda ve akciğer nakil alıcılarında sistemik antifungal tedavi yanısıra nebulize antifungal tedavi önerilir (16).

d. İnvaziv pulmoner aspergilloz: İnvaziv pulmoner aspergilloz (İPA) gelişiminde klasik konak için tanımlanan risk faktörleri; hematolojik malignite, nötropeni, kemik iliği veya solid organ nakli, uzun süreli sistemik steroid kullanımı, T hücre veya B hücre immün yanıtını engelleyen tedavilerin kullanımıdır (28). Buna karşın kronik akciğer hastalıklarında da İPA tanımlanmıştır. İPA tanısı ile takipli immünsüprese olgular ve kronik akciğer hastalığı olan olgular karşılaştırıldığında tedavi yanıtının ve mortalite oranlarının anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır (29). Yapısal akciğer hastalığı ve İPA tanısı olan hastalar immünite açısından değerlendirildiğinde KOAH, interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) ve bronşektazi olguları arasında anlamlı farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Humoral yanıt açısından IgA düzeyi bronşektazi olgularında en düşük iken, IgG düzeyleri İAH olgularında en yüksek saptanmış, hücresel yanıtta ise bronşektazi olgularında CD4+ T hücreler yönünde baskın bir

yanıt olduğu izlenmiştir (30). İnvaziv pulmoner aspergilloz tedavisinde tedaviye erken başlanması şiddetle önerilmekte ve birinci seçenek tedavi olarak vorikonazol önerilmektedir. Vorikonazol tedavisine alternatif olarak lipozomal amfoterisin B ve isavukonazol kullanımı mümkündür. Tedavi süresi hastanın altta yatan immünsüpresyon durumuna ve tedavi yanıtına göre değişiklik gösterebilmekle birlikte, önerilen tedavi süresi 6-12 haftadır. Ekinokandinler tek başına tedavi için önerilmemekte, ancak kurtarıcı tedavi olarak vorikonazol ile kombinasyonunun kullanılabilceği belirtilmektedir. Başarılı tedavi sonrasında hastanın immün yanıtı göz önüne alınarak sekonder profilaksi de uygulanabilir (16).

Sonuç olarak, bronşektazi olgularında *Aspergillus* ilişkili hastalıklar farklı klinik özelliklere sahip olup değişken şiddettedir. Hastalıklar arasında zaman içinde geçiş izlenebilmektedir. Ancak yeni bulgular ışığında bronşektazi ve fungal etkenler arasında kliniğe yansıyan özellikler dışında patogeneze yansıyan özellikler olduğu da düşünülebilir.

Gelecekte cevaplanması gereken sorular (8) aşağıda özetlenmiştir.

- *Aspergillus* varlığını yansıtan serolojik ölçümlerin risk altındaki hastaların erken tanınmasında veya tedavi takibinde kullanılabilirliği,
- *Aspergillus* sensitif olguların özellikleri ve klinik süreçleri,
- Kronik pulmoner aspergilloza yol açan immünolojik defektler,
- Bronşektazi olgularında İPA gelişimi ile ilişkili risk faktörleri,
- Kronik aspergilloz tedavi rejimi ve tedavi süresi, tedaviye yanıt parametreleri.

KAYNAKLAR

1. Chamilos G, Kontoyiannis DP: *Aspergillus, Candida, and Other Opportunistic Mold Infections of the Lung in Fishman pulmonary diseases and disorders*. 5th edition. New York: McGraw-Hill 2015: 2039-69.
2. Tiew PY, Mac Aogáin M, Ter SK, et al. *Respiratory Mycoses in COPD and Bronchiectasis*. *Mycopathologia*. 2021; 186: 623-38. doi: 10.1007/s11046-021-00539-z.
3. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, et al. *The microbiome and the respiratory tract*. *Annu Rev Physiol* 2016; 78: 481-504.
4. Mac Aogáin M, Chandrasekaran R, Lim AYH, et al. *Immunological corollary of the pulmonary mycobiome in bronchiectasis: the CAMEB study*. *Eur Respir J*. 2018;52(1):1800766. doi: 10.1183/13993003.00766-2018.
5. Cuthbertson L, Felton I, James P, et al. *The fungal airway microbiome in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis*. *J Cyst Fibros*. 2021; 20: 295-302. doi: 10.1016/j.jcf.2020.05.013.
6. Taylor SL, Woodman RJ, Chen AC, et al. *FUT2 genotype influences lung function, exacerbation frequency and airway microbiota in non-CF bronchiectasis*. *Thorax*. 2017;72(4):304-310. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208775.
7. Jaggi TK, Ter SK, Mac Aogáin M, et al. *Aspergillus-Associated Endophenotypes in Bronchiectasis*. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021; 42: 556-66. doi: 10.1055/s-0041-1730947
8. De Soyza A, Aliberti S. *Bronchiectasis and Aspergillus: How are they linked?* *Med Mycol* 2017; 55: 69-81. doi: 10.1093/mmy/myw109.
9. Máiz L, Vendrell M, Oliveira C et al. *Prevalence and factors associated with isolation of Aspergillus and Candida from sputum in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis*. *Respiration* 2015; 89: 396-403.
10. Trápaga MR, Poester VR, Sanchothene KO, et al. *Anti-Aspergillus fumigatus IgG in patients with bronchiectasis and its relationship with clinical outcome*. *Arch Microbiol*. 2022;204(12):728. doi: 10.1007/s00203-022-03345-3.
11. Katriina P, Veli-Jukka A, Ulla H. *The clinical significance of Aspergillus-positive respiratory samples*. *Mycoses*. 2023;66(5):387-395. doi: 10.1111/myc.13566.
12. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, et al. *Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review*. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl. 03) S265-S280
13. Zhong H, Wang Y, Gu Y, et al. *Clinical Features, Diagnostic Test Performance, and Prognosis in Different Subtypes of Chronic Pulmonary Aspergillosis*. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:811807. doi: 10.3389/fmed.2022.811807.
14. Jhun BW, Jeon K, Eom JS. et al. *Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic pulmonary aspergillosis*. *Med Mycol* 2013; 51 (08) 811-817
15. Iqbal N, Irfan M, Mushtaq A, Jabeen K. *Underlying Conditions and Clinical Spectrum of Chronic Pulmonary Aspergillosis (CPA): An Experience from a Tertiary Care Hospital in Karachi, Pakistan*. *J Fungi (Basel)*. 2020 Mar;6(2):41. doi: 10.3390/jof6020041.
16. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
17. Li H, Rui Y, Zhou W, et al. *Role of the Aspergillus-Specific IgG and IgM Test in the Diagnosis and Follow-Up of Chronic Pulmonary Aspergillosis*. *Front Microbiol*. 2019;10:1438. doi: 10.3389/fmicb.2019.01438.
18. He B, Wan C, Zhou W, et al. *Clinical profile and surgical outcome for different types of chronic pulmonary aspergillosis*. *Am J Transl Res*. 2019 ;11(6):3671-3679.
19. Jewkes J, Kay PH, Paneth M, Citron KM. *Pulmonary aspergilloma: analysis of prognosis in relation to haemoptysis and survey of treatment*. *Thorax* 1983; 38: 572-578.
20. Lee JK, Lee YJ, Park SS, et al. *Clinical course and prognostic factors of pulmonary aspergilloma*. *Respirology*. 2014;19(7):1066-72. doi: 10.1111/resp.12344.
21. Horiuchi K, Asakura T, Hasegawa N, Saito F. *Recurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis after adjunctive surgery for aspergilloma: a case report with long-term follow-up*. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):185. doi: 10.1186/s12890-018-0743-0.
22. Chrldle A, Mustakim S, Bright-Thomas RJ, et al. *Aspergillus bronchitis without significant immunocompromise*. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1272 (01) 73-85
23. He H, Jiang S, Zhang L, et al. *Aspergillus tracheobronchitis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary diseases*. *Mycoses*. 2014;57(8):473-82. doi: 10.1111/myc.12185
24. Barberán J, Sánchez-Haya E, del Castillo D, et al. *Report of 38 cases of tracheobronchitis in non-immunocompromised patients with dual isolation of Aspergillus in lower respiratory tract samples*. *Rev Esp Quimioter*. 2014;27(2):110-4.
25. Wu N, Huang Y, Li Q, et al. *Isolated invasive Aspergillus tracheobronchitis: a clinical study of 19 cases*. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(6):689-95. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02923.x.
26. Lin CY, Liu WL, Chang CC, et al. *Invasive fungal tracheobronchitis in mechanically ventilated critically ill patients: underlying conditions, diagnosis, and outcomes*. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):9. doi: 10.1186/s13613-016-0230-9.
27. Argüder E, Şentürk A, Hasanoglu HC, et al. *Unique Case of Pseudomembranous Aspergillus Tracheobronchitis: Tracheal Perforation and Horner's Syndrome*. *Mycopathologia*. 2016;181(11-12):885-889. doi: 10.1007/s11046-016-0025-4.
28. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. *Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium*. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1367-1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008.
29. Wessolossky M, Welch VL, Sen A, et al. *Invasive Aspergillus infections in hospitalized patients with chronic lung disease*. *Infect Drug Resist*. 2013;6:33-9. doi: 10.2147/IDR.S43069.
30. Liang S, Jiang R, Lu HW, et al. *Immunity status of invasive pulmonary aspergillosis patients with structural lung diseases in Chinese adults*. *J Thorac Dis*. 2017;9(2):247-253. doi: 10.21037/jtd.2017.02.49.