

8. Astım, Bronşektazi ve ABPA

Uzm. Dr. Şeyma ÖZDEN, Doç. Dr. Fatma Merve TEPETAM

SBÜ, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), astım ve kistik fibrozis hastalarının hava yollarında kolonize olan *Aspergillus fumigatus*'a karşı gelişen immünolojik reaksiyonların neden olduğu enflamatuvar bir hastalıktır. Yaygın belirtiler arasında tedaviye dirençli astım, geçici ve kısa süreli pulmoner opasiteler ve bronşektazi yer almaktadır. Dünya genelinde yaklaşık beş milyon ABPA vakası olduğu tahmin edilmektedir. Özellikle astım ile ilgili deneyim sahibi olan merkezlerde ABPA görülme oranı %13'e kadar çıkabilmektedir. Erken tanı ve uygun tedavi bronşektazi başlangıcını geciktirebilir ve hatta önleyebilir, bu da özellikle göğüs kliniklerinde tüm bronşiyal astım hastalarının ABPA açısından taranması gerektiğini göstermektedir. Bu derlemede, ABPA'nın patogenezi, tanısı ve yönetimindeki son gelişmeler özetlenmektedir.

GİRİŞ

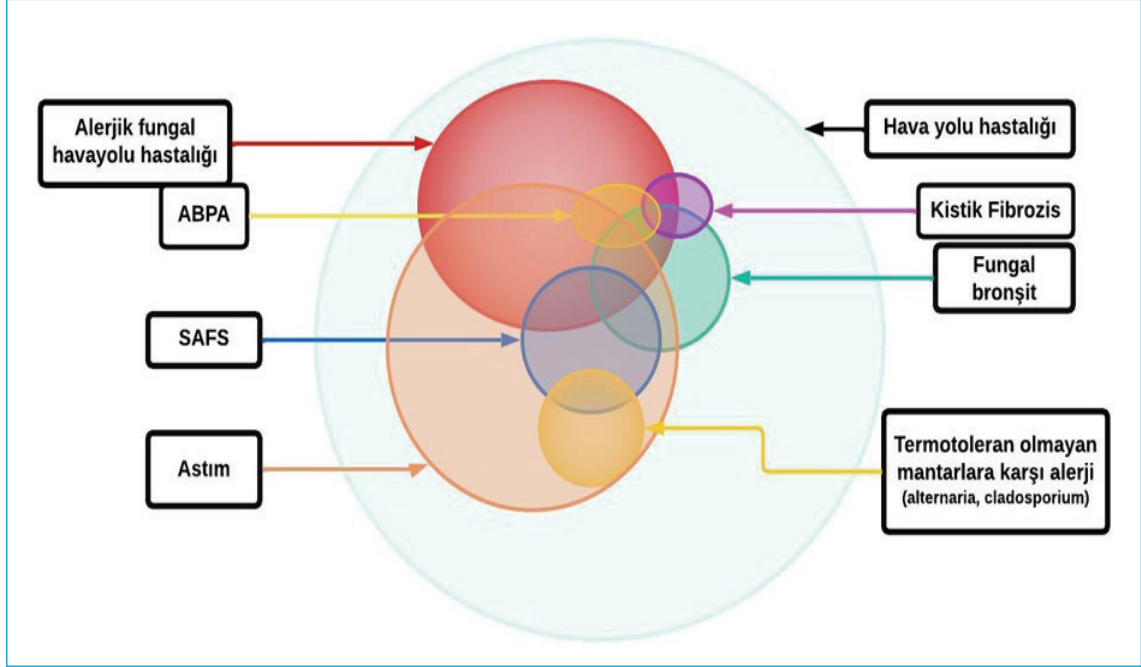
Mantarların neden olduğu solunum bozuklukları başlıca invazif, saprofitik ve alerjik olarak sınıflandırılır. Alerjik grup kabaca ikiye ayrılır. Birinci grup mevsimsel aerolarjen olarak hareket eden çevresel mantarlara (*Alternaria* ve *Cladosporium*) karşı gelişen alerjik yanıttır. Semptomları doğrudan havadaki mantar konsantrasyonu ile ilişkilidir. İkinci grup ise, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Candida albicans*, *Bipolaris* spp., *Shizophyllum commune* ve *Curvularia* spp. türleri gibi termotolerant filamentli mantarlara karşı alerjik bir tepkiyi içerir; bunlar aeroalerjen olarak da hareket edebilirken, hava yollarında çimlenebilme, akciğerlerde kolonileşme ve akciğer hasarına yol açabilecek kalıcı bir alerjenik uyarana neden olma gibi ek özelliklere sahiptir. Alerjik fungal hava yolu hastalıkları birçok farklı durumu içerir (Şekil 1) (1-3). Alerjik pulmoner mikoza en sık neden olan mantar *Aspergillus fumigatus*'tur. Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), hava yollarında *Aspergillus fumigatus* ile ko-

lonizasyonu sonrasında ortaya çıkan ve sıklıkla astım veya kistik fibrozis (KF) hastalarında görülen karmaşık bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Kronik vakalarda, tekrarlayan bronşiyal obstrüksiyon, mukoid tıkaçlar ve inflamasyon atakları bronşektazi, fibrozis ve solunum yetmezliğine yol açabilir (5).

EPİDEMİYOLOJİ

Aspergillus sensitizasyonu (AS), deri prick testi (DPT) ile veya *A. fumigatus*'a karşı yükselmiş immünoglobulin (Ig) E varlığı ile tanımlanır (6,7). Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA) olan hastalar altta yatan bronşektazi varlığında akciğer fonksiyonlarının daha kötü olduğu görülmüşken, ABPA'sı olmayan AS'li hastalar da AS'si olmayan astımlı hastalara kıyasla bozulmuş akciğer fonksiyonuna sahip olduğu saptanmıştır (8,9). Daha da önemlisi, *Aspergillus*'a duyarlı astımda ABPA prevalansı %40'a kadar çıkabilmektedir ve bu da AS'nin tanınmasının önemini vurgulamaktadır (10). Tanı oranlarının astım açısından deneyimli merkezlerde ve astım alevlenmesi ile

Şekil 1. Alerjik fungal hava yolu hastalıklarını tanımlamak için kullanılan çeşitli terimler arasındaki ilişkiyi gösteren Venn şeması (4).



hastaneye yatırılan hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Kistik fibrozis (KF) tanılı hastalar arasında bildirilen prevalanslar %2 ila 9 arasında değişmektedir (11). Bronşiyal astımı olan hastalarda AS ve ABPA'nın popülasyondaki prevalansı ile alakalı henüz net bir bilgi yoktur. Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlıklı popülasyonunda yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması'nda, *A. fumigatus*'a karşı spesifik IgE kullanılarak AS prevalansının %6,4 olduğu belirtilmiştir (12). Denning ve arkadaşlarının (13) çalışmasında ise astımı komplike hale getiren ABPA'nın küresel yükünün, yaklaşık 5 milyon (dünya astım nüfusu, 193 milyon) olduğunu tahmin etmiştir. Hindistan'da yapılan çalışmalarda ABPA'nın toplumdaki yaygınlığı için en iyi tahmin yaklaşık %5 (1.4 milyon) olarak belirtilmiştir (14). Sistematik bir derlemede ise, göğüs hastalıkları kliniklerinde astımı komplike hale getiren AS ve ABPA'nın birleştirilmiş prevalansının sırasıyla yaklaşık %28 [%95 güven aralığı (CI), %24-34] ve %13 (%95 CI, %8-19) olduğu tahmin edilmiştir (10).

PATOGENEZ

Aspergillus konidileri oldukça küçük (2-3,5 µm) olması nedeni ile solunabilen ve her yerde bulunabilen bir küf türüdür. Çok sayıda *A. fumigatus* konidisine maruz kalan ve aynı ortamda yaşayan astımlıların bir kısmında ABPA ortaya çıkarken, bir kısmı ise bu

hastalığa yakalanmamaktadır (14). ABPA patogenezi henüz tam olarak netlik kazanmasa da öne çıkan iki ana unsur vardır:

- Solunum yollarındaki anormal klirens nedeni ile mantarların hava yollarında kalıcı olması,
- T helper 2 (Th2) immün yanıtındaki bozukluk.

Astımlı hastalarda *A. fumigatus*'un hem doğal hem de edinilmiş immün sistemde bozulmuş immün yanıtı sebep olarak persistan hale geldiğini kanıtlayan bir takım defektler tanımlanmıştır (Tablo 1). Ayrıca, D vitamini eksikliğinin KF ile komplike olan ABPA'da patogenetik bir faktör olduğu öne sürülmüş; ancak astımla komplike olan ABPA'daki rolünün belirsiz olduğu vurgulanmıştır (16-19).

A. fumigatus'un konidileri, mantarların konak immün sistemi tarafından bir yüzey hidrofobini olan RodA'nın varlığı nedeniyle immünolojik olarak inaktiftir. Genetik olarak ABPA geliştirmeye yatkın astımlı hastalarda, *A. fumigatus* konidilerinin solunum yollarından tam olarak temizlenmemesi, bunların hifler halinde çimlenmesine izin verir. Çimlenen konidiler ise rodlet diye isimlendirilen tabaklarını döker. Orta- ma dökülen bu tabakalar β-d-glukan ve galaktomanan gibi mantar proteinlerini ortaya çıkarır. Fagositler bu mantar proteinlerini kısmen tanır ve temizler. Ortamdan fagositler ile temizleyemeyen mantarlar

Tablo 1. ABPA Patogenezinde tanımlanan genetik faktörler.

Doğal İmmünite	Edinsel İmmünite	Diğerleri
Surfaktan protein A2 gen polimorfizimleri	IL-4 reseptör alfa polimorfizimleri	CFTR gen mutasyonu
Toll-like reseptör 9 gen polimorfizimleri	IL-13 polimorfizimleri	CHIT1 gen mutasyonu
Toll-like reseptör 3 gen polimorfizimleri	IL-15 polimorfizimleri	
CARD9 gen polimorfizimleri	IL-10 promotör polimorfizimleri	
EEA1 mutasyonları	TNF- α polimorfizimleri	
ZNF77 polimorfizimleri	TNF- β polimorfizimleri	
Mannoz bağlayıcı lektin gen polimorfizimleri	HLA bağlantıları	

CHIT1: Kitotriosidaz 1, CFTR: Kistik fibroz transmembran iletkenlik düzenleyicisi, EEA1: Erken endozom antijeni 1, CARD9: Kaspaz alım alanı içeren protein 9.

ise çeşitli proteinlerin ekzositozuna ve takiben kemokinlerin ile sitokinlerin salınımı ve Th hücreleri tarafından adaptif immün yanıtların aktivasyonuna neden olur. Sağlıklı insan konağında beklenen tepki; makrofaj ve nötrofil aracılı fagositoza ikincil olarak mantarları ortadan kaldıran bir Th1 CD4+ T hücresi yanıtıdır. Aksine, ABPA'daki immün yanıt, interlökin (IL)-4, IL-5, IL-13, CCL17, IL-9 ve diğerlerinin salınımıyla birlikte baskın bir Th2 CD4+ T hücresi yanıtıdır (Şekil 2) (20). Th2 yanıtı mantarları ortadan kaldırmaz, ancak mast hücresi degranülasyonu ve çok sayıda eozinofil ve nötrofil akımı ile karakterize yoğun bir enflamatuvar reaksiyon oluşturur (21). Bu durum ABPA'nın karakteristik immünolojik (total ve *A. fumigatus*'a özgü IgE ve *A. fumigatus*'a özgü IgG sentezi) ve patolojik (mukus tıkaçları, eozinofilik pnömoni ve diğerleri) bulgularına neden olur. Kalıcı enflamasyon bronşektaziye ve engellenmediği takdirde pulmoner fibrozise ve son dönem solunum yolu hastalığına yol açabilir (22). Ayrıca, bronş epitel hücreleri incelendiğinde müsin geni *Muc5ac*'in özellikle *A. fumigatus* tarafından indüklendiği tesbit edilmiştir. *Muc5ac*'nin indüklenmesi ve mukus üretimi, *A. fumigatus*'un epitel hücre membranında bir tümör nekroz faktörü α -dönüştürücü enzimi aktive eden, membrana bağlı dönüştürücü büyüme faktörü- α 'yı parçalayan ve epidermal büyüme faktörü reseptörlerini aktive eden serin proteaz aktivitesine bağlıdır. *Aspergillus* türleri arasında, serin proteaz aktivitesi en yüksek *A. fumigatus*'ta, ardından *A. flavus*'ta ve en düşük *A. niger*'dedir. *A. fumigatus* tarafından teşvik edilen mukus üretimi, mantar kolonizasyonu ve çimlenmesi için uygun bir ortam yaratmaya yardımcı olabilir.

Alerjik bronkopulmoner aspergillozun patogenezini. Hava yolu mukusu içinde sıkışan *Aspergillus* konidileri, genetik olarak yatkın bireylerde hiflere dönüşür. Hifler, alerjik yanıt için antijenik uyaran sağlayarak

mantar duyarlılaşmasına neden olur. Duyarlı bireylerde, abartılı bir T-helper 2 (Th2) bağışıklık yanıtı oluşur ve bu durum hava yolu inflamasyonunu daha da artırır. Bu faz, mast hücrelerinin toplanması, immünoglobulin E (mantara karşı total ve spesifik IgE) ve IgG antikorlarının üretimini artırması ile karakterizedir. Salgılanan kemokinler ve sitokinler mantar hiflerine saldıran çok sayıda eozinofil çeker, daha fazla inflamasyonu sürdürür ve nihayetinde son organ hasarı ve klinik belirtilerle sonuçlanır. Kırmızı oklar genetik yatkınlığın kilit rol oynadığı adımları göstermektedir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

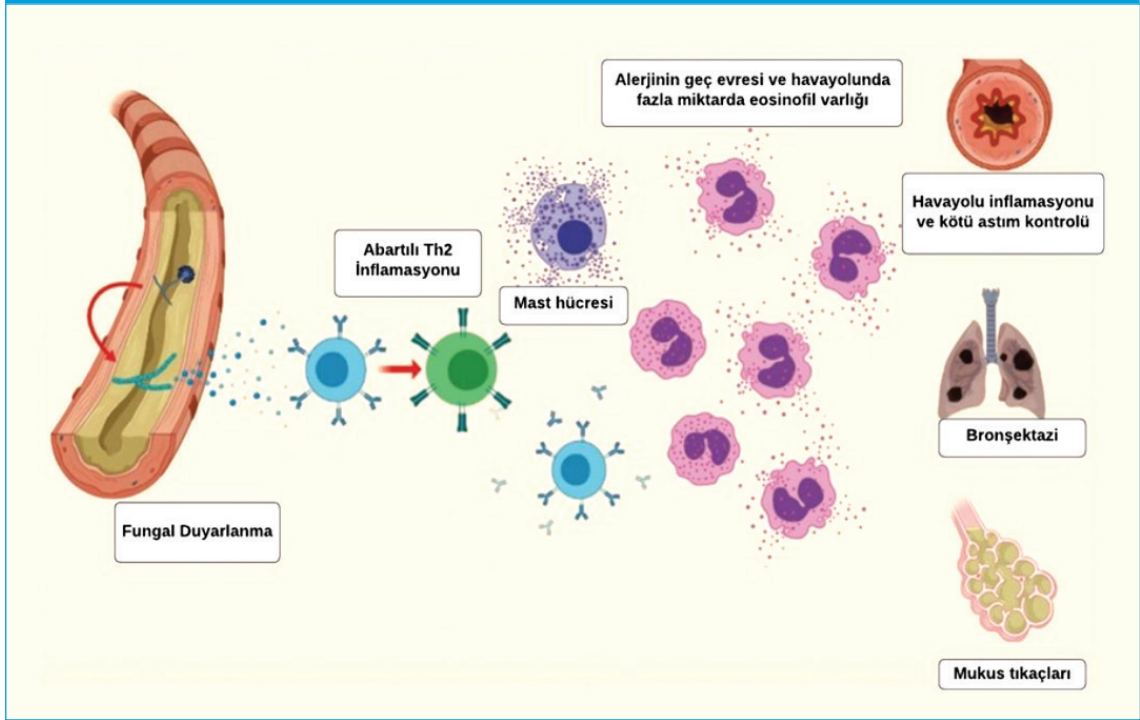
ABPA gelişimi için özellikli bir yaş aralığı ve cinsiyet ayrımı yoktur. Bu hastalar genellikle kontrolsüz astım nedeni ile hastane başvurusunda bulunur. Ayrıca, astımlı hastaların sistematik taramasında teşhis edilen ve asemptomatik olan ABPA'lı bir grup da olabilir. Kahverengi mukus tıkaçlarının ekspirasyonu karakteristik bir semptomdur, ancak hastaların yalnızca %31-69'unda görülür. Hemoptizi, ateş yüksekliği, kilo kaybı ve halsizlik spesifik olmayan ancak ABPA'lı hastalarda görülebilen diğer semptomlardır. Çomak parmak nadirdir ve uzun süreli bronşektazisi olan hastalarda görülür (23).

TANI

Laboratuvar İncelemeler

• **Aspergillus deri testi:** *A. fumigatus* antijenine karşı ani bir deri reaksiyonunu gösterir. DPT veya intradermal test (IDT) olarak yapılabilir. ABPA tanısında deri testinin duyarlılığı %88 ila 94 arasında değişmektedir ve bu nedenle ABPA'lı hastaların %6-12'sini potansiyel olarak gözden kaçırabilir (24). Ayrıca, deri testi antijeninin değişken kalitesi ve standardizasyon eksikliği, testi yapan teknik personelin yeterliliği,

Şekil 2. Alerjik bronkopulmoner aspergillozun patogenezi (20).



hastanın testi etkileyebilecek ilaç kullanımı gibi şartlardan etkilenebilmektedir.

• **Aspergillus fumigatus spesifik IgE:** Yüksek serum *A. fumigatus*-spesifik IgE düzeyi ($> 0,35$ kU/L) ABPA tanısındaki en hassas incelemedir. ABPA tanısında *A. fumigatus* IgE'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %70 olarak bulunmuştur (24). Serum *A. fumigatus* spesifik IgE tanıda faydalı olsa da, hastaların takibinde yetersizdir. Yapılan çalışmalarda, *A. fumigatus* spesifik IgE tedavi sonrasında hastaların %52'sinde (azalmak yerine) artarken, alevlenme sırasında ise hastaların %39'unda arttığı saptanmıştır (25).

• **Serum total IgE:** Serum total IgE ölçümü ABPA'lı hastaların tanı ve takibinde oldukça önemli bir testtir. Normal sınırdan ölçülen serum total IgE, hastanın semptomlarının nedeni olarak aktif ABPA'yı yüksek oranda dışlar. ABPA için astımlı hastaların taranmasında serum total IgE'nin (cut-off 500 IU/mL) duyarlılığı iyi olmasına rağmen (%96), özgüllüğü zayıftır (%24) (24). Bu nedenle, ABPA taraması için iyi bir test değildir. Ancak hastaların takibinde iyi bir testtir çünkü serum total IgE düzeyleri tedaviden sonra düşmeye başlar. Çoğu hastada IgE seviyesi tedaviyi takiben normalleşmez. Bu nedenle, her hasta için yeni bazal IgE değerini belirlemek için tekrarlanan ölçümler gereklidir. Klinik ve radyolojik kötüleşmeyle

birlikte serum total IgE düzeyindeki artış ABPA alevlenmesine işaret edebilir.

• **Aspergillus fumigatus spesifik IgG:** *A. fumigatus*'a karşı çökeltici IgG antikorları, ABPA tanısında kullanılan en eski immünolojik testtir. Ne yazık ki, çift jel difüzyon tekniği kullanılarak tespit edilen *A. fumigatus*'a özgü IgG, ABPA tanısında yalnızca %27'lik bir duyarlılığa sahiptir. Çeşitli kurum içi testler değişken duyarlılık ve özgüllük gösterirken, *A. fumigatus*'a özgü IgG'yi ölçmek için kullanılan ticari enzim immünoassay yöntemleri %90'ı aşan bir duyarlılığa sahiptir. ABPA tanısı için *A. fumigatus* spesifik IgG > 27 mg/L olması anlamlıdır (26).

• **Periferik kan eosinofil sayısı:** Toplam eosinofil sayısının > 1000 hücre/ μ L olması ABPA tanısı için önemli bir kriter olarak kabul edilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda hastaların %60'ında eosinofil sayısı < 1000 hücre/ μ L iken, %25'inde < 500 hücre/ μ L bulunmuştur. Dolayısıyla ABPA için periferik kan eosinofil sayısı için kabul edilen sınır değer 500 hücre/ μ L'dir (27-29).

• **Rekombinant Aspergillus fumigatus antijenleri:** *A. fumigatus*'un 23 spesifik antijeni tanımlanmıştır. Fakat sadece 5 rekombinant antijen (rAsp f1, f2, f3, f4 ve f6) ticari olarak mevcuttur. Bu 5 antijenden ise 2'si (rAsp f1 ve rAsp f2) *A. fumigatus*'un spesifik

alerjenleri olarak kabul edilir, çünkü bunlar diğer mantar antijenleriyle minimum çapraz reaktiviteye sahiptir (30).

• **Bazofil aktivasyon testi (BAT):** Bazofillerin aktifleşmesini gösteren bazı belirteçlerin saptanmasına yönelik flow sitometri temelli bir testtir. Flow sitometri gerekliliği ve kan örneğinin alındıktan sonraki birkaç saat içerisinde hemen çalışılması gerekliliği bu testin kullanımını sınırlar (31).

Radyolojik İncelemeler

• **Akciğer grafisi:** ABPA tanılı hastalarda akciğer grafisi genellikle normal sınırdadır. Alevlenmeler sırasında konsolidasyon saptanabilir. Kronik pulmoner aspergilloz gelişmesi durumunda ise fibrozis ve kollaps olabilir (32).

• **Bilgisayarlı tomografi (BT):** Toraksın ince kesit ve yüksek çözünürlüklü BT ile değerlendirilmesi ABPA için en sık tercih edilen radyolojik yöntemdir. BT'de en sık saptanan bulgu silendirik, variköz veya kistik bronşektazidir. ABPA'lı hastalarda daha çok santral bronşektazi görülse de periferik bronşektazi de oldukça sıktır. ABPA da karakteristik toraks BT bulgusu ise yüksek atenüasyonlu mukusdur. Bunun yanı sıra mozaik atenüasyon, sentrilobüler nodül, tree-in-bud görünümü, dilate olmayan bronşların karşılıklı kalınlaşmasına bağlı tren rayı gölgesi, bronşiyal duvar kalınlaşması ile birlikte intrabronşiyal eksüdalara bağlı eldivenli parmak gölgeleri veya mukusun ikinci ila dördüncü dereceden bronşları etkilemesi ile ortaya çıkan diş macunu gölgeleri de ABPA'ya spesifik olmasa da toraks BT'de saptanabilen bulgulardır. Ayrıca, ABPA tanılı hastalarda radyolojik olarak herhangi bir bulgunun olamayabileceği de akılda tutulmalıdır. Bu durum bir kez daha ABPA tanısının öncelikle immünolojik olduğunu vurgulamaktadır (5,33).

Diğer İncelemeler

• **Solunum fonksiyon testi (SFT):** ABPA'lı hastalarda difüzyon kapasitesindeki azalmadan kaynaklı SFT obstrüktif paterndedir (5).

• **Balgam kültürü:** Balgamda *A. fumigatus* tanıyı destekleyicidir. Balgam kültürü ayrıca *A. fumigatus* dışındaki mantarların (ABPM) varlığını da gösterebileceği için önemli bir testtir. İlaç duyarlılık testlerinin çalışılması ile saptanan patojene karşı ilaç seçiminde yol gösterici olur (33).

• **Galaktomannan testi:** Galaktomannan, *Aspergillus* hücre duvarının bir polisakkarit bileşenidir. İnvaziv pulmoner aspergilloz tanısında serum veya

bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında bakılan galaktomannanın tanısal değeri yüksektir. ABPA'da serum galaktomannanın duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %25,7 ve 82'dir. BAL sıvısında ise düşük duyarlılıkta olduğu tesbit edilmiştir (34,35).

• **Timus ve aktivasyonla düzenlenen kemokin (TARC):** ABPA'lı hastalarda timus ve aktivasyonla düzenlenen kemokin (TARC, CCL17) aşırı ekspresyonu saptanmıştır. Bazı çalışmalarda ABPA'lı hastalarda daha yüksek TARC seviyeleri bulurken diğerleri bu bulguları tekrarlayamamıştır (36,37). ABPA'lı hastalarda TARC düzeylerini ölçmenin şu an için net bir faydası olduğunu söyleyemeyiz.

Tanı Kriterleri

ABPA için ilk tanı kriterleri 1977'de Rosenberg ve arkadaşları (28) tarafından tanımlanmıştır. Rosenber-Patterson kriterleri uzun süre oldukça yaygın kullanılmasına rağmen birtakım eksiklikler ve kısıtlılıklar nedeni ile klinisyenleri yeni arayışlara yönlendirmiştir. Uluslararası İnsan ve Hayvan Mikolojisi Derneği (ISHAM) ABPA Çalışma Grubu, ABPA tanısı için yeni tanı kriterleri önermiştir (Tablo 2) (38). Buna göre altta yatan astım veya kistik fibrozis varlığında *A. fumigatus*'a karşı duyarlanma kalıtlanmalıdır. Bunun için serum total IgE yüksekliği (> 1000 IU/mL) ile *A. fumigatus* spesifik IgE > 0.35 kU/mL veya *A. fumigatus* DPT pozitifliği saptanmış olması gerekir. Bu

Tablo 2. ISHAM ABPA çalışma grubunun belirlediği ABPA tanı kriterleri.

Predispozan faktörler (en az birisi olmalıdır)*
Astım
Kistik fibrozis
Zorunlu kriterler (her ikisi de olmalıdır)
<i>A. fumigatus</i> spesifik IgE > 0.35 kU/L veya <i>Aspergillus</i> deri testi pozitifliği
Serum Total IgE düzeyinde artış (tipik olarak > 1000 IU/mL, ancak hasta diğer tüm kriterleri karşılıyorsa, özellikle <i>A. fumigatus</i> 'a özgü IgG seviyeleri > 27 mg/L ise, < 1000 IU/mL IgE değeri kabul edilebilir)
Diğer kriterler (en az ikisi olmalıdır)
Radyolojik olarak ABPA ile pulmoner opasiteler
<i>A. fumigatus</i> IgG > 27 mg/L veya <i>A. fumigatus</i> 'a karşı presipitan serum antikorları varlığı
Periferik kan total eosinofil sayısı > 500 hücre/ μ L
*Çok nadir de olsa, astım veya kistik fibrozis yokluğunda ABPA tespit edilir. Bu durumda KOAH ve tüberküloz sonrası fibrokaviter hastalık predispozan durumlar olabilir.

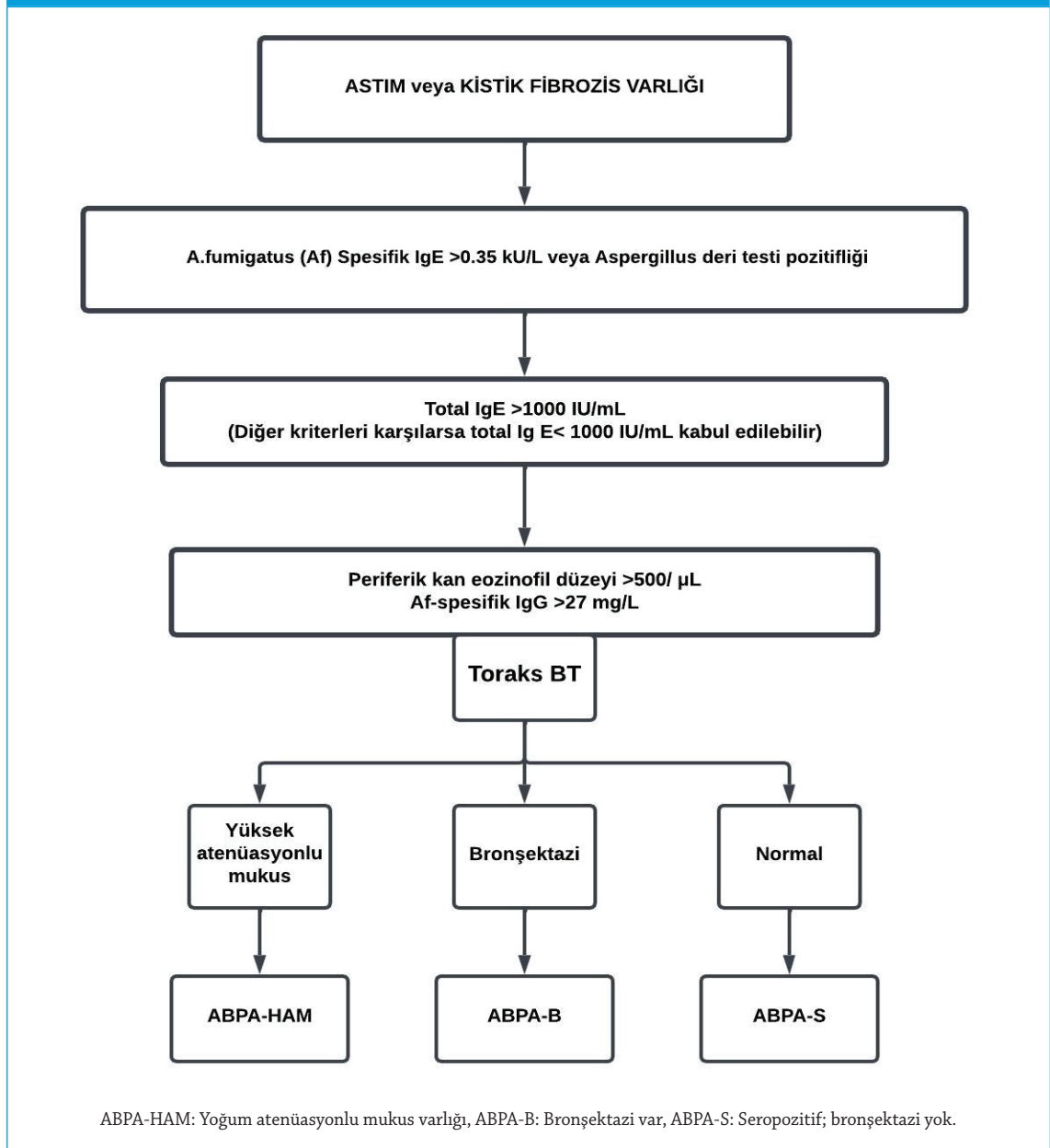
hastalarda periferik kan eozinofil düzeyinin > 500 hücre/ μ L olması ve radyolojik olarak ABPA ile uyumlu lezyonların gösterilmesi tanıyı destekler. Yine *A. fumigatus* spesifik IgG > 27 mg/mL olması da tanısal açıdan anlamlıdır. ABPA'ya yaklaşımda pratik tanı algoritması Şekil 3'te verilmiştir.

Japonya Tıbbi Araştırma ve Geliştirme Organizasyonu tarafından desteklenen Japonya Alerjik bronkopulmoner mikozis (ABPM) Araştırma Programı, kistik fibrozisi olmayan hastalarda ABPA/ABPM için 10 bileşenli yeni tanı kriterleri geliştirmiştir (Tablo

3). ABPM'deki mukus tıkaçları çok sayıda eozinofil, Charcot-Leyden kristalleri ve fibrin eksüdatlar içermesi nedeni ile tipiktir (38).

ABPA'lı hastalar ISHAM ABPA çalışma grubunun önerdiği şekilde radyolojik olarak da sınıflandırılır (Tablo 4). Buna göre toraks BT'de bronşektazi olmayan hastalar serolojik ABPA (ABPA-S) olarak sınıflandırılırken, bronşektazi olanlar ABPA-B, yüksek atenüasyonlu mukus olanlar ABPA-HAM, ABPA ile kronik pleuropulmoner fibrozisin görüldüğü hastalara ise ABPA-CPF olarak tanımlanır.

Şekil 3. ABPA pratik tanı algoritması (38).



Tablo 3. Japonya ABPM araştırma programının kistik fibrozisi olmayan hastalarda ABPA/ABPM için belirlediği 10 bileşenli yeni tanı kriterleri.

Kistik Fibrozisi Olmayan Hastalarda ABPM İçin Klinik Tanı Kriterleri	
1.	Astım öyküsü veya semptomlarının varlığı
2.	Periferik kan total eosinofil sayısı ≥ 500 hücre/ μL
3.	Serum total IgE düzeyi ≥ 417 IU/mL
4.	Filamentöz mantarlar için deri testi veya spesifik IgE pozitifliği
5.	Filamentöz mantarlar için presipitan veya spesifik IgG pozitifliği
6.	Balgam kültüründe veya bronşiyal lavaj sıvısında filamentöz mantar üremesi
7.	Bronşiyal mukus tıkaçlarında mantar hiflerinin varlığı
8.	Bilgisayarlı tomografide (BT) santral bronşektazilerin varlığı
9.	BT/bronkoskopi veya mukus tıkaçı ekspektoryon öyküsüne dayalı olarak Santral bronşlarda mukus tıkaçlarının varlığı
10.	BT'de bronşlarda yüksek atenüasyonlu mukus varlığı
4-6'daki filamentöz mantarlar aynı cins olmalıdır.	
Toplamda ≥ 6 kritere sahip olan hasta ABPM olarak tanımlanır.	

ABPA EVRELEMESİ

ABPA tekrarlayan alevlenmeler ile karakterize olan bir hastalıktır. Ancak hastalar doğru tanıyı almaz ve uygun tedaviye ulaşamaz ise ortaya çıkan enflamasyon akciğerlerde geri dönüşü olmayan hasara sebep olabilir. ISHAM çalışma grubu ABPA'yı 7 evrede (evre 0-6) tanımlamıştır (Tablo 5). Ancak hastaların bu evreleri sıra ile takip etmesi beklenmez. ABPA tanı kriterlerini karşılayan ve astımı kontrol altında olan asemptomatik hastalar evre 0, kontrolsüz

astım ile başvuran hastalarda mukoid impaksiyon olup olmamasına göre evre 1-a ve b olarak evrelenir. ABPA tanısı ile tedavi edilen hastalar evre 2-5 arasında ele alınmıştır. Evre 2 tedaviye yanıt olarak değerlendirilir, klinik ve radyolojik iyileşme ile birlikte serum total IgE düzeyinde ≥ 25 düşüş ile karakterizedir. Tedavi ile serum total IgE kademeli olarak düşer ve yeni bir alt sınır belirlenmiş olur. Evre 3 alevlenme olarak tanımlanır ve serum total IgE düzeyi yeni alt sınıra göre ≥ 50 artış gösterir. Evre 4 remisyon olarak değerlendirilir ve ABPA'ya özgü tedavi olmadan en az altı ay boyunca klinik, radyolojik ve immünolojik (serum total IgE düzeyinin yeni alt sınıra göre < 50 artış göstermesi) stabilite hali olarak tanımlanır. ABPA veya astımı kontrol altında tutmak için sistemik steroid kullanan hastalar ise evre 5 olarak ele alınır (evre 5-a: Tedavi bağımlı ABPA, evre 5-b: Steroid bağımlı astım). Evre 6 ise yaygın bronşektazi, pulmoner hipertansiyon veya solunum yetmezliği bulguları ile ilerlemiş hastalık olarak tanımlanır (38).

TEDAVİ

ABPA tedavisinde kullanılan iki temel ilaç vardır. Bunlar:

- Anti-inflamatuvar olarak kullanılan glukokortikoidler.
- Solunum yollarındaki mantar yükünü azaltmak için kullanılan anti-fungaller.

Tedavide astımın kontrol altına alınması, solunum yollarındaki enflamasyonun azalması, ABPA alevlenmelerinin ve akut semptomlarının önlenmesi ile bronşektazinin başlaması veya ilerlemesinin durdurulması hedeflenir. Ancak en önemli olan *A. fumigatus*'a sürekli maruziyete sebep olan çevresel bir faktör varsa bunun ortadan kaldırılmasıdır.

Tablo 4. ISHAM ABPA çalışma grubunun önerdiği radyolojik sınıflama.

ISHAM-ABPA Çalışma Grubu Radyolojik Sınıflaması	
Sınıflama	Özellikler
ABPA-S	ABPA'nın tüm tanısal özellikleri var, ancak BT'de bronşektazi yok
ABPA-B	ABPA'nın tüm tanısal özellikleri ve BT'de bronşektazi var
ABPA-HAM	ABPA'nın tüm tanısal özellikleri ve BT'de yoğun atenüasyonlu mukus varlığı
ABPA-CPF	Pulmoner fibrozis, bleb, bül, pnömotoraks, parankimal skar, amfizematöz değişiklik, multipl kist, fibrokaviter lezyonlar, aspergilloma, plevral kalınlaşma gibi diğer radyolojik özelliklerle birlikte ABPA varlığı
ABPA-S: Serolojik ABPA, ABPA-B: Bronşektazi ile birlikte olan ABPA, APBA-HAM: Yüksek atenüasyonlu mukus ile birlikte olan ABPA, ABPA-CPF: Kronik pulmoner fibrozis ile olan ABPA.	

Tablo 5. ISHAM ABPA çalışmasına göre ABPA evrelemesi.

ABPA klinik evrelemesi		
Evre	Tanım	Klinik Özellik
0	Asemptomatik	<ul style="list-style-type: none"> Daha önce ABPA tanısı yok Kontrollü astım ABPA tanı kriterlerinin karşılanması (Tablo 2'deki kriterler)
1	Akut	<ul style="list-style-type: none"> Daha önce ABPA tanısı yok ABPA ile uyumlu semptomlar ABPA tanı kriterlerinin karşılanması
1a	Mukoid impaksiyon ile birlikte	Toraks BT'de mukoid impaksiyonun olması
1b	Mukoid impaksiyon olmadan	Toraks BT'de mukoid impaksiyonun olmaması
2	Tedaviye cevap veren	Klinik ve/veya radyolojik iyileşme ile birlikte sekizinci haftada serum total IgE değerinde başlangıç değerine göre \geq %25 azalma
3	Alevlenme	Klinik ve/veya radyolojik kötüleşme ile birlikte serum total IgE değerinde yanıt/remisyon sırasında belirlenen yeni bazal değere göre \geq %50 artış
4	Remisyon	Tedaviden sonra \geq 6 ay boyunca klinik ve radyolojik iyileşme ile birlikte serum total IgE düzeylerinin başlangıç seviyesinde veya altında kalması (veya $<$ %50 artması)
5a	Tedavi bağımlı ABPA	Tedavinin kesilmesinden sonraki altı ay içinde iki veya daha fazla alevlenme veya oral steroidler/azoller azaltılırken serum total IgE düzeylerinde artışla birlikte klinik ve/veya radyolojik kötüleşme
5b	Glukokortikoid bağımlı ABPA	ABPA aktivitesi kontrol altındayken astımın kontrolü için sistemik glukokortikoidler gerekliliği
6	İleri ABPA	Kor pulmonale ve/veya kronik Tip II solunum yetmezliği ile birlikte toraks görüntülemesinde ABPA'ya bağlı yaygın bronşektazi

Glukokortikoidler

Oral steroidler ABPA tedavisinde ilk olarak akla gelmesi gereken ajandır. Ancak tedavinin dozu ve süresi hakkında kesin bir hüküm yoktur. Yaygın olarak kullanılan bir rejim, 14 gün boyunca günde 0,5 mg/kg (veya eşdeğeri) prednizon başlangıç dozu, ardından gün aşırı 0,5 mg/kg rejime geçiş ve üç ayda kademeli olarak azaltma ve kesme şeklindedir (11). Bazı hastalar akut astım alevlenmesi yaşıyorsa, daha yüksek bir başlangıç prednizon dozuna (örneğin; 40 ila 60 mg/gün) ihtiyaç duyabilir. Serum total IgE düzeyinin bir aylık sistemik steroid tedavisi sonrası yaklaşık olarak %25, iki aylık sistemik steroid tedavi sonrası ise %60 oranında azalması beklenir. Serum total IgE düzeyinde %35'lik bir düşüş iyi bir teröpatik tanıt olarak kabul edilir (40).

Antifungal Ajanlar

Oral glukokortikoid dozunu azaltamayan veya ABPA alevlenmesi görülen durumlarda antifungal ajanlar (itrakanazol ve vorikonazol) iyi bir tedavi alternatifidir.

Antifungal tedavilerin genellikle 16 hafta süre ile kullanılması önerilmekle birlikte bu sürenin altı aya kadar uzatılmasının faydalı olacağını gösteren çalışmalar vardır.

• **Itrakanzol:** Oral itrakanazol tedavi rejimi üç gün boyunca günde üç defa 200 mg'lık yüklenme dozu ardından takip eden 16 hafta boyunca günde iki defa 200 mg'lık idame dozu şeklindedir. Karaciğer fonksiyon testleri hepatotoksisite açısından yakından izlenmelidir (41).

• **Vorikonazol:** Oral vorikonazol tedavi rejimi, iki doz boyunca her 12 saatte bir 400 mg'lık bir yüklenme dozunu ve ardından 16 hafta boyunca günde iki kez 200 mg'lık bir idame dozunu içerir. Karaciğer fonksiyon testleri itrakanazolde olduğu gibi hepatotoksisite bulguları açısından yakından izlenmelidir (41).

Biyolojik Ajanlar

Tekrarlayan alevlenmeleri olan veya ABPA alevlenmesi olmadan steroid dozunu azaltamayan hastaların optimal tedavisi hakkında kesin bir hüküm

yoktur. ABPA ve tekrarlayan alevlenmeleri olan veya bir antifungal tedaviye ile birlikte astım için optimal inhaler tedaviye rağmen oral glukokortikoidleri azaltamayan hastalarda, özellikle de predispozan bir durum olarak astımı olanlarda biyolojik ajanlar iyi birer alternatiflerdir.

• **Anti-IgE (Omalizumab):** Ağır alerjik astımlı hastalarda kullanılan omalizumab ABPA için iyi bir seçenektir. Astım için omalizumab dozu ve uygulama sıklığı hastanın kilosu ve serum total IgE düzeyine göre belirlenir. Ancak ABPA da serum total IgE seviyeleri çok yüksek seyrettiği için bu hesaplama uygun değildir. ABPA da önerilen doz 14 günde bir 375 mg uygulanmasıdır (42).

• **Anti-interlökin (IL)-5 ajanlar:** ABPA tedavisinde iki anti-IL-5 ajan hakkında çalışmalar yapılmıştır: Mepolizumab (anti-IL-5) ve Benralizumab (anti-IL-5-reseptör alfa). ABPA ve ağır astımı olan 20 hastadan oluşan bir seride, altı ay süre ile dört haftada bir 100 mg mepolizumab tedavisi, yıllık alevlenme sayısında azalma (3'ten 0'a), astım kontrolü için gereken sistemik glukokortikoid dozunda azalma ve mepolizumabdan önceki yıla kıyasla astım semptom skorlarında iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (43).

• **Anti-IL-4 reseptör alfa alt birim antikor (Dupilumab):** ABPA'lı hastaların tedavisine dupilumab eklemesi ile oral glukokortikoidlerin dozunun başarılı şekilde azaltıldığını gösteren vaka bildirimleri vardır (44). Ancak ABPA'lı hastalarda dupilumabın etkinliğini test eden randomize kontrolü klinik çalışma halen devam etmektedir.

Aşılama

Kontrolsüz astımı olan tüm ABPA'lı hastalarda pnömokok ve influenza aşısı önerilmektedir. ABPA hastalarında 23 valanlı polisakkarit pnömokok aşısına zayıf yanıt saptanmıştır. Bu nedenle, polisakkarit ve 13 valanlı konjuge aşı kombinasyonu veya hasta glukokortikoidleri bırakana kadar aşılamanın ertelenmesi daha üstün bir yanıtla sonuçlanabileceği belirtilmiştir (45).

AYIRICI TANI

ABPA ayırıcı tanısında periferik eozinofili ve pulmoner anormalliklerle karakterize *Aspergillus* sensitizasyonu ile ağır astım (SAFS), bronkosentrik granülomatozis, polianjiitli eozinofilik granülomatozis ve ilaçlara veya parazitik enfeksiyona bağlı pulmoner eozinofili ve kronik pulmoner aspergilloz gibi diğer durumların dikkate alınmasına dayanır.

• **SAFS:** ABPA'nın bir veya birkaç bulgusu olduğu halde tam olarak tanı kriterlerini karşılamayan fungal duyarlanması olan ağır astımlı hasta grubunu kapsar. Bu hastaların özellikleri şöyledir:

1. *A. fumigatus* veya diğer mantar antijenlerine karşı pozitif deri reaktivitesi varlığı,
2. *Aspergillus*'a karşı pozitif serum presipitleri,
3. Özellikle kontrolsüz astımlılarda tekrarlayan mukoid impaksiyon ve atelektazi varlığı,
4. Periferik kan eozinofilisi ve serum total IgE yüksekliliği,

• Bronşektazi varlığı (10).

• **Pulmoner eozinofili:** ABPA dışındaki birçok hastalık pulmoner eozinofiliye neden olabilir. *A. fumigatus* DPT'nin negatif olması ve *Aspergillus* presipitlerinin bulunmaması ABPA'yı neredeyse tamamen dışlar ve diğer tanı olasılıklarının değerlendirilmesini gerektirir.

• **Bronşektazi:** Toraks BT'de bronşektazi saptanan her hastada ABPA akılda tutulması gereken bir tanı alternatifi olmalıdır. ABPA'da sıklıkla santral bronşektazi olsa da daha nadir olarak periferik bronşektazi de olabilir (46).

• **Kronik kaviter pulmoner aspergilloz:** Kronik kaviter pulmoner aspergilloz (CCPA)" hastada birkaç ay boyunca bir veya daha fazla pulmoner kavitenin oluşması ve genişlemesi ile karakterizedir. Serumda *Aspergillus* presipitleri veya spesifik IgG antikorları bulunabilir; hastaların %50 ila 90'ında bronkoalveolar lavaj sıvısında galaktomannan bulunur. Hafif yükselmiş total serum IgE ile birlikte aspergillus spesifik IgE de mevcut olabilir. Aspergillomlar mevcut olabilir.

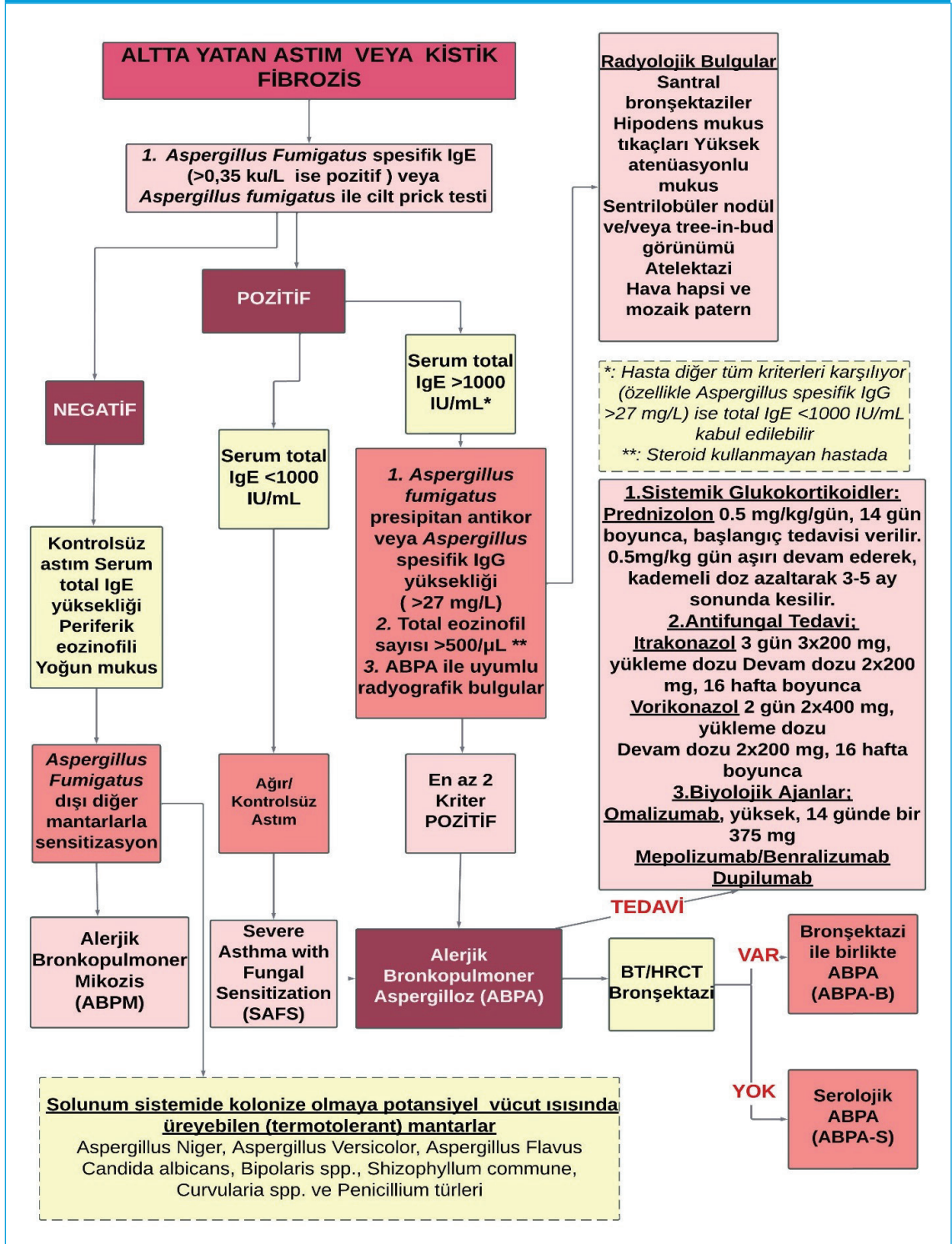
• **Mukoid impaksiyon ve bronkosentrik granülomatozis:** Mukoid impaksiyon ve bronkosentrik granülomatozis yaygın olarak ABPA'nın bileşenleri olarak görülür. Bununla birlikte, bronkosentrik granülomatozis vakalarının yaklaşık yarısı ABPA ile ilişkili değildir. Bronkosentrik granülomatozis hava yolu hasarına spesifik olmayan bir yanıt olarak kabul edildiğinden, alta yatan bir neden (örneğin; ABPA, mikobakteriyel ve fungal enfeksiyon, romatoid artrit, polianjiitli granülomatozis, bronkojenik karsinom) için dikkatli bir araştırma yapılmalıdır.

• **Alerjik bronkopulmoner mikozis (ABPM):** *A. fumigatus* dışı aspergillus türleri; *A. flavus*, *A. oryzae* ve *A. niger* ABPM'ye sebep olabilir. Öte yandan *Asper-*

gillus türleri dışındaki *Candida albicans*, *Bipolaris* spp., *Shizophyllum commune*, *Curvularia* spp. ve *Penicillium* türleri gibi diğer termotoleran mantarlar da ABPM'ye neden olan en sık mantar türleri arasında yer almak-

tadır. *Aspergillus* dışı ABPM'nin teşhisi ABPA'dan daha zordur. Çünkü tanı kriterleri *A. fumigatus*'un neden olduğu ABPA'ya özgüdür ve ABPM için herhangi bir tanı kriteri mevcut değildir. Ayrıca spesi-

Şekil 4. ABPA-SAFS-ABPM ayırımında pratik yaklaşım (49).



fik IgE/IgG için laboratuvar testleri ABPM'ye neden olan mantarlar için her zaman mevcut olmayabilir. Ancak klinik ve laboratuvar parametreleri uygunsuz ileri merkezlerde bu mantarlar için deri prick testi ve/veya serolojik testler mutlaka istenmeli ve ABPA şeklinde tedavi ve takibi yapılmalıdır (47,48).

Tüm bu bilgiler ışığında kendi geliştirdiğimiz pratik ABPA-SAFS-ABPM tanı ve tedavi algoritması Şekil 4'te verilmiştir (49).

KAYNAKLAR

- Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J*. 2006;27(3):615-626. doi:10.1183/09031936.06.00074705
- Denning DW, Pashley C, Hartl D, et al. Fungal allergy in asthma-state of the art and research needs. *Clin Transl Allerg*. 2014;4:14. doi:10.1186/2045-7022-4-14
- Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):280-283. doi:10.1016/j.jaci.2011.12.970
- Wardlaw AJ, Rick EM, Pur Ozyigit L, Scadding A, Gaillard EA, Pashley CH. New Perspectives in the Diagnosis and Management of Allergic Fungal Airway Disease. *J Asthma Allergy*. 2021 May 25;14:557-573. doi: 10.2147/JAA.S251709. PMID: 34079294; PMCID: PMC8164695.
- Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Muthu V, Prasad KT, Bal A, Aggarwal AN, Chakrabarti A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Med Res*. 2020 Jun;151(6):529-549. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1187_19. PMID: 32719226; PMCID: PMC7602921.
- Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 403-13.
- Agarwal R, Gupta D. Severe asthma and fungi: Current evidence. *Med Mycol* 2011; 49 (Suppl 1): S150-7.
- Fairs A, Agbetile J, Hargadon B, Bourne M, Monteiro WR, Brightling CE, et al. IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1362-8.
- Agarwal R, Noel V, Aggarwal AN, Gupta D, Chakrabarti A. Clinical significance of *Aspergillus* sensitisation in bronchial asthma. *Mycoses* 2011; 54: e531-8.
- Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. *Aspergillus* hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: Systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 936-44.
- Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Nov;110(5):685-92. doi: 10.1067/mai.2002.130179. PMID: 12417875.
- Gergen PJ, Arbes SJ Jr, Calatroni A, Mitchell HE, Zeldin DC. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: Results from the national health and nutrition examination survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 447-53.
- Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol* 2013; 51: 361-70.
- Agarwal R, Denning DW, Chakrabarti A. Estimation of the burden of chronic and allergic pulmonary aspergillosis in India. *PLoS One* 2014; 9: e114745.
- Allmers H, Huber H, Baur X. Two year follow-up of a garbage collector with allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *Am J Ind Med* 2000; 37: 438-42.
- Kreindler JL, Steele C, Nguyen N, Chan YR, Pilewski JM, Alcorn JF, et al. Vitamin D3 attenuates Th2 responses to *Aspergillus fumigatus* mounted by CD4+ T cells from cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Clin Invest* 2010; 120: 3242-54.
- Nguyen NL, Pilewski JM, Celedón JC, Mandalapu S, Blanchard ML, DeRico A, et al. Vitamin D supplementation decreases *Aspergillus fumigatus* specific Th2 responses in CF patients with *Aspergillus* sensitization: A phase one open-label study. *Asthma Res Pract* 2015; 1. pii: 3.
- Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Sachdeva N, Bhadada SK, et al. Vitamin D levels in asthmatic patients with and without allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2018; 61: 344-9.
- Dodamani MH, Muthu V, Thakur R, Pal A, Sehgal IS, Dhooria S, et al. A randomised trial of Vitamin D in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Mycoses* 2019; 62: 320-7.
- Schuyler M. The Th1/Th2 paradigm in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Lab Clin Med* 1998; 131: 194-6.
- Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 275-88.
- Kauffman HK, Tomee JFC. Inflammatory cells and airway defense against *Aspergillus fumigatus*. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18: 619-40.
- Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Saxena AK, Chakrabarti A, Jindal SK. Clinical significance of hyperattenuating mucoid impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis: An analysis of 155 patients. *Chest* 2007; 132: 1183-90.
- Agarwal R, Maskey D, Aggarwal AN, Saikia B, Garg M, Gupta D, et al. Diagnostic performance of various tests and criteria employed in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A latent class analysis. *PLoS One* 2013; 8: e61105.
- Agarwal R, Aggarwal AN, Sehgal IS, Dhooria S, Behera D, Chakrabarti A. Utility of IgE (total and *Aspergillus fumigatus* specific) in monitoring for response and exacerbations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2016; 59: 1-6.
- Longbottom JL, Pepys J. Pulmonary aspergillosis: Diagnostic and immunological significance of antigens and C-substance in *Aspergillus fumigatus*. *J Pathol Bacteriol* 1964; 88: 141-51.
- Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 405-14.
- Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, Varma N, Garg M, Saikia B, et al. Clinical relevance of peripheral blood eosinophil co-

- unt in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Infect Public Health* 2011; 4: 235-43.
29. Agarwal R, Aggarwal AN, Garg M, Saikia B, Chakrabarti A. Cut-off values of serum IgE (total and *A. fumigatus*-specific) and eosinophil count in differentiating allergic bronchopulmonary aspergillosis from asthma. *Mycoses* 2014; 57: 659-63.
 30. Muthu V, Singh P, Choudhary H, Sehgal IS, Dhooria S, Prasad KT, et al. Diagnostic cutoffs and clinical utility of recombinant *Aspergillus fumigatus* Antigens in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 579-87.
 31. Prasad KT, Muthu V, Sehgal IS, Dhooria S, Singh P, Sachdeva MUS, et al. The utility of the basophil activation test in differentiating asthmatic subjects with and without allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020; 63: 588-95
 32. Lowes D, Chishimba L, Greaves M, Denning DW. Development of chronic pulmonary aspergillosis in adult asthmatics with ABPA. *Respir Med* 2015; 109: 1509-15.
 33. Scadding JG. The bronchi in allergic aspergillosis. *Scand J Resp Dis* 1967; 48: 372-7.
 34. Denning DW, Park S, Lass-Flörl C, Fraczek MG, Kirwan M, Gore R, et al. High-frequency triazole resistance found in nonculturable *Aspergillus fumigatus* from lungs of patients with chronic fungal disease. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1123-9.
 35. Agarwal R, Aggarwal AN, Sehgal IS, Dhooria S, Behera D, Chakrabarti A. Performance of serum galactomannan in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2015; 58: 408-12.
 36. Hartl D, Latzin P, Zissel G, Krane M, Krauss-Etschmann S, Griese M. Chemokines indicate allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1370-6.
 37. Latzin P, Hartl D, Regamey N, Frey U, Schoeni MH, Casaulta C. Comparison of serum markers for allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2008; 31: 36-42.
 38. 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. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 850-73.
 39. K. Asano, A. Hebisawa, T. Ishiguro, N. Takayanagi, Y. Nakamura, J. Suzuki, N. Okada, J. Tanaka, Y. Fukutomi, S. Ueki, K. Fukunaga, S. Konno, H. Matsuse, K. Kamei, M. Taniguchi, T. Shimoda, T. Oguma, Japan ABPM Research Program, New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/ mycosis and its validation, *J. Allergy Clin. Immunol.* 147 (2021) 1261–1268, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.029>, e5.
 40. Natarajan S, Subramanian P. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: A clinical review of 24 patients: Are we right in frequent serologic monitoring? *Ann Thorac Med.* 2014 Oct;9(4):216-20. doi: 10.4103/1817-1737.140130. PMID: 25276240; PMCID: PMC4166068.
 41. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, Bamberger DM, Weinmann AJ, Tuazon CU, Judson MA, Platts-Mills TA, DeGraff AC Jr. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med.* 2000 Mar 16;342(11):756-62. doi: 10.1056/NEJM200003163421102. PMID: 10717010.
 42. Li JX, Fan LC, Li MH, Cao WJ, Xu JF. Beneficial effects of Omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A synthesis review of published literature. *Respir Med.* 2017 Jan;122:33-42. doi: 10.1016/j.rmed.2016.11.019. Epub 2016 Nov 26. PMID: 27993289.
 43. Schleich F, Vaia ES, Pilette C, Vandenplas O, Halloy JL, Michils A, Peche R, Hanon S, Louis R, Michel O. Mepolizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis: Report of 20 cases from the Belgian Severe Asthma Registry and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Jul-Aug;8(7):2412-2413.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.023. Epub 2020 Apr 5. PMID: 32268213.
 44. Ali M, Green O. Dupilumab: a new contestant to corticosteroid in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Oxf Med Case Reports.* 2021 Apr 28;2021(4):omaa029. doi: 10.1093/omcr/omaa029. PMID: 33948179; PMCID: PMC8081018.
 45. Kosmidis C, Powell G, Borrow R, Morris J, Alachkar H, Denning DW. Response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with chronic and allergic aspergillosis. *Vaccine* 2015; 33: 7271-5.
 46. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR Am J Roentgenol.* 1995 Aug;165(2):261-7. doi: 10.2214/ajr.165.2.7618537. PMID: 7618537.
 47. Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T, Takayanagi N, Nakamura Y, Suzuki J, Okada N, Tanaka J, Fukutomi Y, Ueki S, Fukunaga K, Konno S, Matsuse H, Kamei K, Taniguchi M, Shimoda T, Oguma T; Japan ABPM Research Program. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Apr;147(4):1261-1268.e5.
 48. Asano K, Kamei K, Hebisawa A. Allergic bronchopulmonary mycosis - pathophysiology, histology, diagnosis, and treatment. *Asia Pac Allergy.* 2018 Jul 16;8(3):e24.
 49. Tepetam FM. Eozinofili. İç: Akyıldız AB, Atik Ö. *Algoritmalarla Astım, İmmünoloji ve Alerji Hastalarının Yönetiminde Poliklinik El Kitabı.* İstanbul Tıp Kitabevi, 2023: 59-69.