

# Allerjik Mantar Hastalıkları, Tanı ve Tedavi Yöntemleri

## ALLERGIC MYCOSISES: METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Banu SANCAK\*

\* Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Öğr.Gör., ANKARA

### Özet

Mantarlar, astım, allerjik rinosinüzit ve allerjik bronkopulmoner mikozlar olmak üzere birçok allerjik hastalıklara yol açarlar. Bu derlemede, başlıca etken olan allerjenik mantarlar, hastalıkların immünopatogenezi, tanısı ve tedavisi tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Mantar allerjenleri,  
Alerjik bronkopulmoner asperjillozis,  
Alerjik fungal rinosinüzit

T Klin Mikrobiyoloji-Enfeksiyon 2003, 2:52-60

### Summary

Fungi can cause a number of allergic diseases such as asthma, allergic rhinosinusitis and allergic bronchopulmonary mycoses. In this review the common allergenic fungi, immunopathogenesis, diagnosis and treatment of the allergic diseases was discussed.

**Key Words:** Fungal allergens,  
Allergic bronchopulmonary  
Aspergillosis, Allergic fungal rhinosinusitis

T Klin J Microbiol-Infec 2003, 2:52-60

Kapalı ve açık ortamlardaki çok sayıda allerjen, allerjik hastalıklara yol açmaktadır. Çevrede bulunan allerjenlerin konsantrasyonu, iklim, nem, havanın kalitesi gibi bir çok faktörden etkilenmektedir.

İnhalasyon sonucu meydana gelen astım ve rinit gibi allerjik hastalıklar, gelişmiş ülkelerde popülasyonun %20'sini etkilemekte; bunların %10'unu ciddi allerjik tablolar oluşturmaktadır (1-3).

Mantar sporları, allerjik hastalıkların özellikle de solunum yolu allerjik hastalıklarının önemli etkenleri arasında yer alırlar. Bu sporlar, dünyada ve ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi, iç ve dış ortamlarda yaygın olarak bulunurlar (1-7). Sunulan derlemede mantarlara bağlı allerjik hastalıkların prevalansı, başlıca etkenleri, tanı ve tedavileri konusundaki mevcut bilgiler özetlenmeye çalışılmıştır.

### 1. Allerjik Mantar Hastalıklarının Prevalansı

Mantarlara bağlı gelişen allerjik solunum yolu hastalıklarının prevalansı, genel popülasyonda %6,

atopik kişilerde ise %20-30 olarak tahmin edilmektedir. Deri testi sonuçlarına bakıldığında ise, tüm dünyada erişkin ya da çocukların %3-10'unun mantara bağlı allerjiden etkilendiği görülmektedir (3,8,9).

Günümüz koşullarında mantarlarla oluşan allerjik hastalıkların prevalansı hakkında kesin bir bilgi verilememektedir; çünkü mantarlara bağlı deri testi reaktivitesi %3 ile %91 arasında değişmektedir. Bunda, çalışılan popülasyon, kullanılan mantar ekstresi ve test edilen mantarın türü etkili olmaktadır. Örneğin *Cladosporium herbarum* ekstresi ile meydana gelen deri reaksiyonu aynı popülasyonda %12 ile %65 arasında değişebilmektedir (1,3). Dolayısıyla standardize edilmiş mantar ekstreleri elde edilene kadar mantarların etken olduğu allerjik hastalıkların prevalansını doğru olarak belirlemek mümkün değildir.

### 2. Allerjik Mantar Hastalıklarının Doğası

Hastalar nadiren tek bir mantar türüne duyarlılık gösterir. Sıkça karşılaşılan durum birden fazla mantara karşı duyarlılık şeklindedir.

Duyarlı kişilerde mantarların yol açtığı allerjik hastalıklar önemli bir klinik problemdir; çünkü mantara bağlı allerjilerin hem tanısı hem de tedavisi diğer etkenlere bağlı oluşan allerjilerden çok daha zordur. Mantarlar polenlerde olduğu gibi mevsimsel dağılım göstermez, ayrıca diğer allerjenlerden daha fazla antijenik değişime uğrarlar. Öte yandan, doğada diğer allerjenlerden daha fazla sayıda ve yaygın olarak buldukları için, mantar sporlarına maruz kalış, sakınılması neredeyse imkansız olan sürekli bir durumdur (3,9).

### 3. Allerji Etkeni Olarak Mantarların Özellikleri

Çevrede bulunan mantarların sayısı yaklaşık olarak 1 milyon civarında tahmin edilmektedir. Genellikle hava kaynaklı sporlar bütün bir yıl boyunca atmosferde, polen konsantrasyonundan 100-1000 kez daha yüksek miktarda bulunurlar (>1000/mm<sup>3</sup>). İnsanlar günde yaklaşık olarak 100'ün üzerinde mantara maruz kalırlar (1,2,9).

Mantar sporlarının büyüklükleri oldukça değişken olup 2µm çapından (*Penicillium*, *Aspergillus*) 20µm uzunluğa (*Alternaria*) kadar farklılıklar gösterir. Çapı 2µm olan bir sporun hacmi, çapı 20-40µm arasında değişen polenlerin hacminin 1/1000'i kadardır (2).

Hava durumu ile spor dağılımı arasındaki ilişki klinik olarak önem taşımaktadır. *Aurebasidium*, *Trichoderma*, *Fusarium*, *Phoma* türleri, askosporlar, basidiosporlar, nemli havalarda artış gösterirken, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Drechslera*, *Helminthosporium*, *Epicoccum* sporları kuru ve rüzgarlı havalarda yüksek miktarda bulunurlar. *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus* olmak üzere bazı mantar sporları tüm dünyada yaygın olarak bulunurlar. Bu mantarların sporları, hem allerjik rinit hem de allerjik astuma yol açan önemli etkenlerdir (8,9).

Allerjik reaksiyonlar normalde allerjenin biriktiği bölgede meydana gelir. İnhal edilen 10 µm'den büyük partiküllerin çoğu (polen ve bazı büyük sporlar) nazofarinksde toplanarak nazal ve/veya oküler semptomlara sebep olurken, çapı özellikle 5 µm'den küçük partiküller alt solunum

yollarına inerek burada astım tablosu şeklinde allerjik reaksiyonlara yol açarlar. Dolayısıyla mantar sporları, hem üst hem de alt solunum yolu hastalıklarında rol alırlar.

Seksenin üzerinde mantar cinsi solunum yolu allerjilerine yol açar. Hemen hemen allerjik hastalıklara yol açan bütün mantarlar saprofitiktir. Bu mantarların çoğu *Ascomycetes* ve *Deuteromycetes* sınıfında yer alır. En fazla karşılaşılan mantarlar *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Epicoccum* ve *Fusarium* türleridir.

### *Alternaria* Türleri

*Alternaria*, *Deuteromycetes* sınıfına dahil bir mantardır. Allerjik hastalıklara yol açan en önemli mantardır. *Alternaria* türleri arasında *A.alternata* en çok araştırılmış olan türdür (3,5,10). Yaz sonu ve sonbahar başında yani genellikle kuru havalarda sıkça izole edilir. Havadaki konsantrasyonu 500-1000 spor/m<sup>3</sup>'dür. *A.alternata*'dan bugüne kadar birçok allerjen saflaştırılmış ve karakterize edilmiştir. Alt a1 major allerjendir ve 29-30 kDa ağırlığındadır. *Alternaria* allerjisi olan astımlı hastaların %80'den fazlasında Alt a1 tanımlanmıştır. Alt a2, bir başka önemli allerjendir. Alt a3 (heat shock 70 protein), Alt a6 (P2 ribozomal protein-11 kDa), Alt a7 (*S.cerevisiae*'nın YCP4 proteini ile %70 homoloji gösterir- 22 kDa), Alt a10 (aldehit dehidrogenaz -53 kDa) olmak üzere minör allerjenleri de vardır (3,10).

### *Cladosporium*

*A.alternata* sporları, sıcak havalarda yaygın olarak bulunurken, *Cladosporium* türlerine ait sporlar soğuk havalarda yaygın olarak bulunurlar. *Cladosporium* türleri içinde en önemlileri, *C.herbarum* ve *C.cladosporium*'dur. *C.herbarum*, çevrede en sık bulunan mantardır. *C.herbarum*'a ait en az 60 antijen tanımlanmış; bunların 36'sının allerjik olduğu saptanmıştır. Bunlardan da iki majör allerjen saflaştırılmış ve karakterize edilmiştir. Cla h1 (Ag-32), 13 kDa ağırlıkta küçük bir allerjendir. Cla h2 (Ag-54), 23 kDa ağırlıkta bir glikoproteindir ve Cla a1'e göre daha küçük bir hasta popülasyonunu etkilemektedir. Minör

allerjenler ise Cla h6 (enolase-48 kDa), Cla h4 (ribozomal P2 protein) ve Cla h3 (aldehid dehidrogenaz)'tür (3,8).

### ***Aspergillus***

*A.fumigatus* en önemli iç mekan allerjenlerindendir (1,4,7,9). Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) dahil olmak üzere değişik solunum yolu hastalıklarına yol açar. *A.fumigatus* antijenlerinin, fizikokimyasal ve immünolojik özellikleri farklılıklar gösterir. Bu antijenlerin çoğunun, moleküler yapıları ve biyolojik fonksiyonları hala anlaşılmamıştır.

*A.fumigatus*'un majör allerjeni olan Asp f1, bir sitotoksindir. Mitogillin ile %95 homoloji gösterir. Germinasyon başladıktan sonraki 6 saat içinde bu allerjeni oluşturmaya başlarlar. Asp f2, ABPA'lı hastalarda, %90 oranında pozitif olarak bulunmuştur. Asp f3, allerjik astımda önemli rol oynayan peroksisomal membran proteinidir. Asp f5 (metalloprotease), allerjik astımda, Asp f6 (manganase superokside dismutase) ise ABPA'da önemlidir (9,11,12).

### ***Penicillium***

İç mekanda bulunan majör mantarlardan bir diğeri *Penicillium*'dur (1,4,7,9). Bugüne kadar az sayıda antijeni karakterize edilmiştir. *Penicillium* türlerinden izole edilen 32-34 kD ağırlıktaki alkalın serin proteinazlar, *Aspergillus* türleri allerjenleri ile çapraz reaksiyon gösterirler (8,9).

### ***Epicoccum Nigrum***

*Epicoccum nigrum*, bu tür içinde havadan sıkça izole edilen tek türdür. Atopik hastalarda deri testi ve RAST IgE aktivitesi %20-30 pozitif olarak bulunmuştur (3).

### ***Fusarium***

*Fusarium* sporları doğada yaygın olarak bulunur. *F.solani* özellikle allerjik hastalıklardan sorumludur. Yapılan bir çalışmada atopik hastaların %24'ünde *F.solani* ekstrelerine karşı deri testi pozitif bulunmuştur. *F.solani* için majör protein olan 65 kDa ağırlığında bir allerjen saflaştırılmış ve tanımlanmıştır (3,13)

## **4. Allerjik Mantar Hastalıklarının Tanısında Kullanılan Testler:**

### **1. Allerjene Özgül Ig E Tayini**

#### **a. Deri testleri**

İç ve dış mekan olmak üzere her yerde yaygın olarak buldukları için allerjiye sebep olabilecek mantarların sayısı, deri testlerinde kullanılan ajanlardan çok daha fazla sayıdadır. Bu yüzden çevreden örnekleme yapılması, testlerde dikkate alınacak mantarların sayısının azaltılması açısından oldukça önemlidir. Dünyanın değişik yerlerinde yapılan aerobiolojik çalışmaların sonuçlarına göre deri testi panellerinde en azından *A.alternata*, *A.fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *E.nigrum*, *Fusarium roseum* ve *Penicillium chrysogenum* bulunmak zorundadır (2,3).

Deri testleri günümüzde halen allerjen spesifik IgE saptamada en önemli yöntemdir; çünkü duyarlılığı yüksek, maliyeti düşük, uygulaması kolay ve hızlıdır. Epikutan (perkutan) ve intradermal olmak üzere iki şekilde uygulanabilirler.

Deri testi sonuçları, klinik hikaye ve hastaya ait risk faktörleri göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Hastanın hikayesi, o kişinin belirli bir allerjene maruz kalma sonrası semptomatik hale geldiğini destekliyorsa ve allerjene karşı deri reaksiyonu pozitifse büyük bir olasılıkla o allerjene bağlı bir hastalık söz konusudur. Ancak hastanın kliniği ile hikayesi uyumsuzsa ve deri testi negatif ise, allerjik hastalık olasılığı düşüktür. Ayırt edilmesi en zor durum, hikaye ve deri testinden birinin negatif birinin ise pozitif olduğu olgulardır. Tek başına IgE pozitifliği birşey ifade etmez çünkü deri testinin pozitif olması, sadece allerjene spesifik IgE'nin bulunduğunu gösterir.

#### **b. In vitro testler**

##### **Radioallergosorbent test (RAST)**

Yapılan çeşitli çalışmalarda deri testleri ile in vitro testler kıyaslanmıştır (Tablo 1). In vitro testlerde anafilaksi riski yoktur ve hastalar için uygulaması daha kolay bir testir. Dermatografizm veya yaygın dermatit gibi hastaya ilişkin faktörler testin sonucunu etkilemez. Ancak deri testleri

**Tablo 1.** Deri testleri ile in vitro testlerin karşılaştırılması

Deri testi	İn vitro test
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>En duyarlı test</i></li> <li>• <i>Sonuçlar dakikalar içinde elde edilebilir</i></li> <li>• <i>Test için kullanılan allerjen çeşidi fazladır</i></li> <li>• <i>Az personele ihtiyaç vardır</i></li> <li>• <i>Minimum malzeme gerektirir</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Anaflaksi riski yok (güvenli)</i></li> <li>• <i>Hastalar için uygulaması daha kolay</i></li> <li>• <i>Derinin durumu testin sonucunu etkilemez</i></li> </ul>

RAST'a nazaran daha duyarlıdır. In vitro test pozitifse, hastanın o allerjene karşı allerjik olma olasılığı yüksektir; ancak test negatifse bu, hastanın allerjik olma ihtimalini ortadan kaldırmaz. Dolayısıyla hastanın hikayesi kuvvetle allerjik bir hastalığı desteklemesine rağmen in vitro test negatifse, tanıyı netleştirmek için hastaya mutlaka deri testi yapılmalıdır (2,8).

## 2. Total IgE Düzeyinin Belirlenmesi

Allerjik hastalıklarda total IgE seviyesi yüksektir. Ancak yapılan çalışmalarda IgE seviyesi ile allerjik hastalıklar arasında bir korelasyon bulunamamıştır.

Total IgE seviyesini saptamanın faydalı olduğu tek klinik tablo ABPA'dır. Bu parametre ABPA'nın hem tanısında hem de tedavisinin takibinde kullanılmaktadır. Bu hastalarda total serum IgE >500 IU/ml'dir ve glukokortikoid tedavisi verildikten sonra IgE seviyesinde düşme görülmektedir (14).

## 5. Mantarlara Bağlı Başlıca Allerjik Tablolar

Mantarlarla meydana gelen allerjik hastalıkların başında astım, sinüzit/rinosinüzit ve ABPA gelmektedir. Bu hastalıklar, mantar sporları, vejetatif hücreler veya mantarların metabolitleri ile karşılaşma sonucu meydana gelirler. Bu derlemede sadece ABPA ve allerjik fungal sinüzitten bahsedilecektir.

### A. Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA)

ABPA, ilk kez 1952 yılında Hinson tarafından tanımlanmış olan, *Aspergillus* antijenlerine karşı

bronşlarda hipersensitivite reaksiyonu sonucu meydana gelen bir klinik tablodur (15). Bunu takip eden yıllarda ABPA tanı kriterleri klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları kullanılarak giderek geliştirilmiştir. ABPA tanısında kullanılan kriterlerin hepsinin bir vakada bulunması gerekmez çünkü hastalığın aktivitesine ve evresine göre bu kriterler değişebilir.

ABPA oluşmasında konağın immün durumu, çevre koşullarından daha önemlidir. Astım ve kistik fibrozis, hastalığın oluşmasını predispose eden klinik tablolardır. Astımlı hastaların %1-2'sinde ve kistik fibrozisli hastaların %10'unda ABPA meydana gelmektedir.

### 1. Etiyoloji

*A.fumigatus*, ABPA'nın başlıca etkenidir. *A.niger*, *A.terreus*, *A.flavus*, *A.nidulans*, *A.oryzae*, *A.ochraceus* gibi diğer *Aspergillus* türleri de bu hastalığa yol açabilir. *Aspergillus* dışında diğer mantarlar da ABPA'ya benzer klinik tablolar oluşturabilirler. Diğer mantarlarla oluşan klinik tabloya Allerjik bronkopulmoner fungozis (ABPF) adı verilir. ABPF insidansı tam olarak bilinmemektedir (16).

### 2. İmmünopatogenez

ABPA'da meydana gelen immünolojik cevap, allerjik astımlı hastalarla kıyaslandığında, kantitatif olarak daha büyüktür. Bronşial hava yollarına doğru inhale edilen *A.fumigatus* sporları burada luminal mukus içinde hapsolür ve germinasyona uğrayarak hifal yapılar oluşturur. Daha sonra buradan antijenler salınmaya başlar. Bu antijenler, antijen sunan hücreler (APC) tarafından işleme sokularak T hücrelerine sunulur (14,17).

*Aspergillus* antijenlerine karşı oluşan T hücre cevabı, Th2 CD4 (+) T hücre cevabına doğru kayar. Böylece IL4, IL 5, IL 10, IL 13 sitokinleri sentezlenir ve salınır. IL10'nun, Th1 CD4(+) T hücre cevabını baskılamasıyla immün cevap iyice Th2 CD4(+) yolağına kayar. IL4 ve IL13, B hücrelerinde Ig E izotipik değişimini indükler. Ayrıca IL4, vasküler endotel hücrelerinde VCAM-1 ekspresyonunu uyarır (17,18).

Allerjik cevapta mast hücreleri ve eozinofiller hakimdir. *A.fumigatus* antijeni, mast hücresine bağlı IgE'ye bağlanır ve mast hücresinden histamin, lökotrienler, platelet aktive edici faktör (PAF) gibi mediatörler salınır. Böylece düz kas kontraksiyonu ve vasküler permeabilite artışı indüklenir. Mast hücresinden salınan PAF ve LTB4 gibi mediatörler, eozinofiller için kemoatraktan görevi görürler. Kemokinler (eotaksin, RANTES, MCP-3 gibi), eozinofil kemotaksisini ve aktivasyonunu uyarırlar (17,18).

Oluşan Th2 cevabı sonucunda salınan IL3 ve IL5 etkisi ile kemik iliğinde eozinofillerin olgunlaşması ve eozinofillerin aktivasyonu sağlanır.

Sonuç olarak hem kemotaktik moleküller, hem de hücre-yüzey-adezyon molekülleri, Th2 CD4(+) hücrelerinin ve eozinofillerin iltihap bölgesine toplanmasını sağlar.

### 3. Klinik

ABPA, genellikle çocukluk döneminde başlamasına karşın tanının konması yıllar sonra olur. ABPA'nın evresine (Tablo 2) göre semptomları farklılıklar gösterir. Wheezing, öksürük sık görülen semptomlardır ama bu semptomlar, astım semptomlarından farklı değildir. Kahverengi balgam

tıkaçlarının çıkarılması karakteristiktir ama sık olarak rastlanmaz. Fizik muayene bulgularının normal olduğu olgular da vardır. Ateş genellikle akut atak sırasında görülür (17-19).

ABPA, 5 evrede incelenmektedir. Birinci evrede genellikle astım bulunur. Bu evrede, prodaktif öksürük ve akciğer filminde infiltrasyon görülür. Kortikosteroid tedavisi uygulandığında hastanın bulgularında düzelme görülür. İkinci evrede, kortikosteroid tedavisi kesildikten sonra hasta asemptomatik kalmaya devam eder. Akut fazdaki IgE seviyesinin yaklaşık %50'si kadar artmış IgE seviyesi devam eder. Hasta bir süre ya da tamamen remisyonda kalabilir. Üçüncü evrede, klinik artık oldukça aşıkardır. Birinci evredeki bulgular aynen tekrarlar. Bazı vakalarda ise sadece Ig E'nin seviyesinde artış ile kendini gösterir. Henüz bilinmeyen sebeplerden dolayı bir, iki ya da üçüncü evreden sonra hasta dördüncü evreye geçebilir. Bazı hastalar tanı konulduğunda henüz bu evrededir. Çoğunlukla klinik ve radyolojik olarak astım kliniğinden farkı yoktur. Beşinci evrede irreversible bronşektazik değişiklikler ve pulmoner fibrozis görülür. Bu evredeki hastalar nadiren bildirilmiştir (17-19).

### 4. Laboratuvar bulguları

Eozinofili miktarının  $1000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olması ABPA'da sık karşılaşılan bir durumdur. Kortikosteroid tedavisinden sonra normal düzeye inebilir. Balgamda eozinofili saptanabilir. Balgam mikroskopisinde hifal yapılar görülebilir. Balgam kültürü, 1/2 - 2/3 hastada pozitifdir ama astımı veya diğer akciğer hastalığı olan kişilerde de pozitif olarak bulunabilir. Deri testi pozitifdir. ABPA

**Tablo 2.** ABPA evreleri

Evre	Total serum IgE	Presipitinler	Periferik kanda eozinofili	Serum	
				IgE-Af	IgG-Af
I (akut)	+++	+	+	+	+
II (remisyon)	+	+/-	-	+/-	+/-
III (exacerbasyon)	+++	+	+	+	+
IV (KS-dependent astım)	++	+/-	+/-	+/-	+/-
V (fibrotik)	+/-	+/-	-	+/-	+/-

IgE-Af: *Aspergillus fumigatus*'a özgül IgE tipi antikorlar

IgG-Af: *Aspergillus fumigatus*'a özgül IgG tipi antikorlar

bulunan hastaların çoğunda total Ig E seviyesi >1000 ng/ml'dir (14-19).

### 5. Tanı kriterleri

ABPA'da kullanılan tanı kriterleri şunlardır (14,20):

1. Astım varlığı
2. Erken tip deri reaksiyonu: *Aspergillus*'a karşı deri reaksiyonu, %23-28 astımlı hastada pozitifdir. ABPA tanısı almış hastaların ise hepsinde pozitif olarak saptanmıştır. Dolayısıyla deri testi tarama testi olarak kullanılabilir.
3. Pulmoner infiltrasyon: Özgül olmayan bir bulgudur.
4. Serum IgE seviyesinde artış
5. Periferik eozinofili: ABPA'de orta seviyede eozinofili vardır (1000-3000/mm<sup>3</sup>).
6. *A.fumigatus*'a karşı serum presipitinlerinin varlığı
7. Santral bronşektazi
8. *A.fumigatus*'a özgül IgE ve IgG tipi antikorların seviyelerinde artış

### 6. Tedavi

Prednizon, hala ABPA'da uygulanan başlıca tedavidir. Akciğer infiltrasyonunun oluştuğu akut atak durumunda 0,5 mg/kg dozunda iki hafta süreyle verilmektedir. İlacın dozu 3 ayda giderek azaltılır. Yeni infiltrasyonların meydana gelmesi halinde ya da resolüsyonun gecikmesi durumunda tedavi 2 hafta daha uzatılır. Total IgE seviyesinde düşme olmazsa tedaviye devam edilir. Total Ig E seviyesi normal seviyelere inmez ama azalma meydana gelir (21).

Prednizon dışında amfoterasin B, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol gibi antifungal ilaçlar kullanılarak balgamdan *Aspergillus* eliminasyonu sağlanabilir. Böylece kullanılacak olan kortikosteroid dozu azaltılabilir (20).

### B. Allerjik Fungal Sinüzit

Klinik ve histopatolojik olarak ABPA'ya benzeyen yeni tanımlanmış bir fungal sinüzit tablosudur. İlk kez 1980'li yıllarda Miller ve ark. (22) ile Katzenstein ve ark. (23) tarafından

tanımlanmıştır. Mantara bağlı meydana gelen sinüzit tabloları içinde en sık görüleni olmasına rağmen patogenezi halen tam olarak anlaşılmış değildir. Giderek artan oranlarda görülmektedir. Kronik sinüzit tanısı almış olan hastalar retrospektif olarak tekrar gözden geçirildiğinde bunların %5 ila %10'nunun kliniğinin allerjik fungal sinüzite uyduğu görülmüştür (24). Allerjik fungal sinüzitin hem kronik bakteriyel sinüzitten hem de diğer mantar sinüzitlerinden ayırt edilmesi gerekmektedir.

Fungal sinüzitler, invaziv ve non invaziv olmak üzere ikiye ayrılırlar(Tablo 3).

Akut /fulminant sinüzit, genellikle immün sistemi baskılanmış ve diabeti olan hastalarda görülür. Klinik oldukça hızlı ilerler ve tedavi edilemezse ölümle sonuçlanır. *Rhizopus*, *Mucor* ve *Absidia* gibi Mucoraceae ailesinde yer alan mantarlar en sık görülen etkenlerdir. Kronik/indolent sinüzit, en sık immünolojik bakımdan normal hastalarda görülür. Atopik olmayan kronik sinüzit hikayesi verenlerde rastlanır. Yavaş ilerler ve granülomatöz değişiklikler gösterir. Dematisiyöz (Esmer) mantarlar ve *Aspergillus* başlıca etkenlerdir. Klinik olarak allerjik fungal sinüzit ile benzerlik gösterir ve ondan histolojik incelemede doku invazyonu varlığı ve eozinofillerin görülmeşi ile ayırt edilebilir. Miçetoma (mantar topu) invazyon göstermeyen bir klinik tablodur. Antibiyotik tedavisine cevap vermeyen, hafif-orta derecede burun tıkanıklığı ve yüz ağrısı görülür. Hastalar immünolojik olarak normaldirler ve atopik değildirler. Fungal top hif kümeleri içerir ve genellikle maksiller sinüsü tutar. Etken sıklıkla *A.fumigatus*'tur (25-28).

**Tablo 3.** Fungal sinüzitler.

<u>Invaziv</u>	Akut/fulminant Kronik /indolent
<u>Noninvaziv</u>	Allerjik fungal sinüzit Miçetoma

Allerjik fungal sinüzit (AFS), en yeni tanımlanmış ve patogenezi en az anlaşılmış olan, mantarlara bağlı gelişen bir sinüs hastalığıdır. İnvaziv olmayıp immün sistemi normal, ancak atopik hastalarda görülür. AFS genellikle gözden kaçan bir klinik tablodur. Bunun sebebi, yaygın olarak kabul edilmiş tanı kriterlerinin bulunmaması ve klinisyenlerin böyle bir tablodan haberdar olmamasıdır(25-28).

### 1. Epidemiyoloji

Kronik rinosinüziti olan hastaların %5-10'unu AFS oluşturmaktadır. Hastalar genellikle gençtir (%23-42.4). Bu hastalık 8 ile 71 yaş arasında değişen bir aralıkta görülse de, en sık 20'li yaşlarda gözlenir. 1/3 ile 1/2 hastada astım bulunmaktadır. Bu hastalar atopik bünyeli hastalardır (29).

### 2. Klinik

Hastalarda genellikle en az iki geçirilmiş sinonazal operasyon öyküsü vardır. Bu hastalarda antibiyotik tedavisine cevap vermeyen uzun süreli burun tıkanıklığı hikayesi mevcuttur. Nazal polipozis varlığı yaygın bir bulgudur. Yüksek oranda orbital tutulum mevcuttur. Genç hastaların sinüs yapıları tam kalsifiye olmadığı için hastalarda proptozise karşı eğilim olduğu düşünülmektedir. AFS'i olan hastaların %75'inde lastik kıvamında, koyu renkli nazal tıkaçların atılımı söz konusudur. Bu tıkaçlar, hifal yapıları da içerebilen allerjik museden meydana gelmektedir (29,30).

AFS'i olan hastaların 1/3'ünde astım saptanmıştır. Astım sık görülmesine rağmen ABPA nadiren birlikte bulunur. Bunun tersi ise doğru değildir. Yani ABPA'i olan hastaların %10 unda burundan *A. fumigatus* üretilmiş ve kronik nazal tıkaçların varlığı gösterilmiştir. AFS'i olan hastalarda ise *Aspergillus* değil, Dematisiyöz mantarlar baskın olup kronik sinüziti olan hastalarınkine benzer semptomlar görülmektedir.

### 3. Laboratuvar bulguları

ABPA'de bulunan laboratuvar bulgularına dayanarak AFS için parametreler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bunlar arasında eozinofil sayısında, total serum Ig E miktarında ve spesifik Ig E

seviyesinde artış, ilgili mantar antijenlerine karşı deri duyarlılığının pozitif olması ve spesifik serum presipitinlerinin varlığının gösterilmesi yer almaktadır.

AFS laboratuvar bulguları ABPA ile benzerlik gösterir. Ama hiç bir laboratuvar bulgusu AFS için patognomonik değildir (24,30).

Artmış eozinofil sayısı ( $> 600/\text{mm}^3$ ), %50 hastada görülür. Hastalığın aktivitesine göre eozinofil sayısı değişir. AFS'i olan hastaların çoğunda total serum IgE seviyesi 100 ng/ml'in; bazı hastalarda 1000 ng /ml'in üzerindedir.

Çok az hastada kültürden izole edilen mantarla deri testinde pozitif bulunan mantar aynıdır. Hemen her hastada sık inhale edilen mantarlara karşı IgE pozitifdir. Chrzanowski adlı araştırmacı (31), 18 kD ağırlığında panfungal allergen özelliği taşıyan bir protein tespit etmiştir. Bu ortak antijen, bize AFS'li hastaların intradermal deri testi sırasında niye bir çok mantara karşı pozitiflik gösterdiğini açıklayabilir.

### Mikoloji

Genellikle klinik tablo ve laboratuvar bulguları AFS olasılığını akla getirir. Kesin tanı için mantar, kültür ya da boyama ile histopatolojik olarak mukozada gösterilmelidir. İlk olgularda sadece *Aspergillus* cinsi tanımlanmıştır, çünkü mantarların tanımlanmasında hematoksilin-eozin ve Gomori-metenamin gümüşleme boyaları kullanılmıştır. Ne yazık ki bu iki boya Dematisiyöz mantarları *Aspergillus*'dan ayırt ettirmez. Fontana-Masson boyası melanini boyayarak pigmentli mantarları tanımlar ve Dematisiyöz mantarları, *A.niger* hariç *Aspergillus* türlerinden ayırır (26).

Tanı tekniklerinde ilerlemeler kaydedilmesi üzerine AFS'e en sık neden olan etkenlerin Dematisiyöz mantarlar olduğu anlaşılmıştır. En sık izole edilen mantar *Bipolaris spicifera*'dır. *Drechslera*, *Alternaria*, *Curvularia*, *Exserohilum*, *Rhizopus*, *Fusarium* ve *Chrysosporium*, *Bipolaris*'den sonra en sık izole edilen mantarlardır.

Kültür ile mantarların tanımlanması oldukça problemlidir; çünkü üretmesi nazlı olan bu mantarları üretebilmek ve doğru olarak tanımlayabilmek

zordur. Ayrıca üremeleri laboratuvar kontaminantı diye atlamak mümkündür.

### Radyoloji

Allerjik fungal sinüzitte, bilgisayarlı tomografi bulguları karakteristiktir. Sinüs kavitesi içinde santral hiperatenüasyon alanları bulunur. Bu bölgeler proteinöz allerjik musin varlığını gösterir. Çoklu sinüs tutulumu vardır; tek sinüs tutulumu varsa bu daha ziyade mycetoma ile uyumludur. %50 hastada kemik erozyonu ya da sinüs duvarlarında incelleme mevcuttur (24,29).

### 4. Tanı kriterleri

Allerjik fungal sinüzit için tanı kriterleri şu şekilde belirlenmiştir (30,32):

1. Histolojik olarak allerjik musin varlığının gösterilmesi
2. Nasal mukozada ya da kemikte fungal invazyon olmaması
3. Mantar antijenlerine karşı Tip 1 hipersensitivite reaksiyonunun görülmesi
4. Karakteristik radyolojik bulgular
5. Mantarın boyama ya da kültür ile gösterilmesi

### 5. Tedavi

Doğru tedavi uygulayabilmek için doğru tanıyı koyabilmek çok önemlidir. AFS'de sıklıkla kemik erozyonu görüldüğü için invaziv sinüzit ile karıştırmamak gerekir. Bu yüzden iki klinik tablonun birbirinden ayırt edilebilmesi için doku invazyonunun olmadığını histolojik olarak gösterilmesi gerekmektedir. Doku invazyonu yoksa tanı AFS'dir ve sistemik antifungal tedavinin yeri yoktur. İtrakonazol ABPA'da başarıyla kullanılmasına karşın Dematisiyöz mantarların itrakonazole duyarlılığı azdır. Topikal olarak antifungal ilaçların kullanımı konusu halen aydınlanmış değildir. Amfoterisin B ve ketakonazol ile sinüs irrigasyonunun etkinliğini belirlemek için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (29,30,32).

Başlıca tedavi cerrahi debridmandır ama ne yazık ki cerrahi tedaviye rağmen bu hastalarda relaps yüksek oranda görülmektedir. Cerahi

sonuçlarının çok da başarılı olmaması nedeniyle kortikosteroid tedavisi gündeme gelmiştir. Ancak kortikosteroid tedavisinin kesilmesinden sonra relapsların görüldüğü kaydedilmiştir (29,30).

İmmünoterapi ile desensitizasyon konusu halen açıklık kazanmamıştır ve üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Platts-Mills TA. Allergens. In: Frank MM, Austen KF, Claman HN, Unanue ER. Immunological diseases Vol II, 5<sup>th</sup> ed. United States: Little, Brown and Company, 1995: 1231-56.
2. Terr AI. The atopic diseases. In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB. Medical Immunology, 10<sup>th</sup> ed. United States: McGraw-Hill, 2001: 349-69.
3. Horner WE, Helbling A, Salvaggio JE, Lehrer SB. Fungal allergens. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 161-79.
4. Yuluğ N, Kuştımur S. Ankara'nın çeşitli semtlerinde akşam ve sabah havasında fungal flora. Mikrobiyol Bült 1977;11: 355.
5. Ayata C, Coşkun Ş, Okyay T. 1989 yılında aylara göre İzmir ilinin çeşitli semtlerinde havanın fungal florası ve bunun allerjik hastalıklar yönünden önemi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1991; 21: 219-26.
6. Sapan N, Gedikoğlu S, Tunalı Ş. Bursa ilinde ev içi mantar florası. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1991;21:73-8.
7. Aşçı Z, Kızırgil A, Seyrek A, Yılmaz M. Elazığ'ın çeşitli bölgelerinde ev içi havası mantar florasının araştırılması. Enfeksiyon Derg 1996; 10: 288-91.
8. Kurup VP, Shen HD, Banerjee B. Respiratory fungal allergy. Microbes and Infection 2000; 2: 1101-10.
9. Bush RK, Portnoy JM. The role and abatement of fungal allergens in allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 2001;107:S430-40.
10. Paris S, Debeaupuis JP. The 31 kD major allergen Alt al of *Alternaria alternata*. J Allergy Clin Immunol 1991; 88:902-8.
11. Banerjee B, Greenberger PA, Fink JN, Kurup VP. Immunological characterization of Asp f2, a major allergen from *Aspergillus fumigatus* associated with allergic bronchopulmonary Aspergillosis. Infect Immun 1998;66:5175-82.
12. Banerjee B, Greenberger PA, Fink JN, Kurup VP. Conformational and linear B-cell epitopes of Asp f2, a major allergen from *Aspergillus fumigatus* bind differently to immunoglobulin E antibody in the sera of allergic bronchopulmonary Aspergillosis patients. Infect Immun 1999;67:2284-91.
13. Verma J, Gangal SV. *Fusarium solani*: Immunochemical characterization of allergens. Int Arch Allergy Immunol 1994;104:175-83.
14. Terr AI. The atopic diseases. In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB. Medical Immunology, 10<sup>th</sup> ed. United States: McGraw-Hill, 2001: 380-93.



15. Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Bronchopulmonary aspergillosis: a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952;73:317.
16. Varkey B. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Clinical perspectives. *Immunol and allergy clin north Am* 1998;18:655-9.
17. Knutsen AP, Chauhan B, Slavin RG. Cell-mediated immunity in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol and allergy clin north Am* 1998;18:575-99.
18. Murali PS, Greenberger PA, Krup VP. Cytokins in Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol and allergy clin north Am* 1998;18: 681-93.
19. Novey HS. Epidemiology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol and allergy clin north Am* 1998;18:641-53.
20. Vlahakis NE, Aksamit TR. Diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:930-8.
21. Fink JN. Therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol and allergy clin north Am* 1998;18: 655-8.
22. Miller JW, Johnston A, Lamb D. Allergic Aspergillosis of the maxillary sinuses. *Thorax* 1981;36:710.
23. Katzenstein ALA, Sale SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:89-93.
24. Nash DR, Fireman P. Allergic fungal sinusitis. *Immunol and allergy clin north Am* 1998;18:695-709.
25. Ferguson BJ. Definitions of fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol clin north Am* 2000;33:227-36.
26. Schell WA. Histopathology of fungal rhinosinusitis: *Otolaryngol clin north Am* 2000;33:251-76.
27. Gillespie MB, O'Malley BW. An algorithmic approach to the diagnosis and management of invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised patient. *Otolaryngol clin north Am* 2000;33:323-34.
28. Stringer SP, Ryan MW. Chronic invasive fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol clin north Am* 2000;33:375-88.
29. Schubert MS. Medical treatment of allergic fungal sinusitis. *Ann allergy asthma Immunol* 2000;85:90-101.
30. Hauser SM, Corey JP. Allergic fungal rhinosinusitis: Pathophysiology, epidemiology and diagnosis. *Otolaryngol clin north Am* 2000;33:399-407.
31. Chrzanowski RR, Rupp NT, Kuhn FA, Philips AE, Dolen WK. Allergenic fungi in allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:431-5.
32. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol head neck surg* 1994;111:580-8.

---

**Geliş Tarihi:** 17.10.2002

**Yazışma Adresi:** Dr. Banu SANCAK  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD,  
ANKARA  
banusancak@yahoo.com