

KLİNİK ÇALIŞMA

## Polipli veya polipsiz kronik rinosinüzitli olgularda mantar alerjisi

### Fungal allergy in chronic rhinosinusitis with or without polyps

Dr. Selim S. ERBEK, Dr. Özgül TOPAL, Dr. Seyra ERBEK, Dr. Özcan ÇAKMAK

**Amaç:** Mantarlar, sistemik ya da lokal alerjik etki ile, kronik rinosinüzit (KRS) patogenezinde rol oynayabilirler. Bu çalışmada KRS'li olgularda mantar alerjisi yaygınlığı ve mantar alerjisinin hastalığın klinik özellikleri üzerine etkisi araştırıldı.

**Hastalar ve Yöntemler:** Polipli ya da polipsiz KRS tanısı konan, 18 yaş ve üzeri 127 hasta (42 kadın, 85 erkek; ort. yaş 43±12; dağılım 19-78) çalışmaya alındı. Cilt prik testi sonuçları ile saptanan mantar alerjisinin kan eozinofil ve total immünoglobülin E düzeyleri, polip varlığı, paranasal sinüs bilgisayarlı tomografi skorları üzerine etkileri araştırıldı.

**Bulgular:** Seksen beş hastada (%66.9) alerji saptandı. Polipli ve polipsiz KRS olgularında alerji oranları farklı değildi ( $p>0.05$ ). En sık alerji saptanan antijen grubu ev tozu akarları (%62.2) idi. Alerjik KRS olgularında mantar alerjisi oranı %38.8 bulundu. Tek başına mantar alerjisi iki olguda (%1.6) saptandı. En sık saptanan alerji *Aspergillus*'tu, bunu *Alternaria* ve *Penicillium* takip ediyordu. Mantar alerjisi ile kan eozinofil ve total immünoglobülin E düzeyleri, polip varlığı ya da paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisi skorları arasında ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Bulgularımız KRS'li olgularda mantar alerjisi oranının yüksek olduğunu gösterdi. Mantar alerjisinin KRS klinik özellikleri ile kesin ilişkisini saptamak için kültür ve doku çalışmaları yapmak gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Hipersensitivite; mikoz/immünoloji; nazal polip/etioloji; rinit, alerjik, perennial; sinüzit/immünoloji.

**Objectives:** Fungi, by systemic or local allergic effect, may play a role in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis (CRS). We investigated the incidence of fungal allergy in patients with CRS and its effect on the clinical characteristics of the disease.

**Patients and Methods:** The study included 127 patients, aged 18 years or over, with CRS (42 females, 85 males; mean age 43±12 years; range 19 to 78 years). Fungal allergy was determined by skin prick test and its effect was analyzed on blood eosinophil and total immunoglobulin E levels, the presence of polyps, and paranasal sinus computed tomography scores.

**Results:** Eighty-five patients (66.9%) were found to have allergy. The incidence of allergy did not differ between patients with and without polyps ( $p>0.05$ ). House dust mites (62.2%) were the most frequent allergens. The incidence of fungal allergy was 38.8% in allergic patients. Isolated fungal allergy was detected in two patients (1.6%). The most frequent fungal allergens were *Aspergillus*, followed by *Alternaria*, and *Penicillium*. No association was found between fungal allergy and blood eosinophil and total immunoglobulin E levels, presence of polyps, or paranasal sinus computed tomography scores ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** The incidence of fungal allergy in patients with CRS was found to be high in this study. Tissue culture studies are required to determine the definitive relationship between fungal allergy and clinical features of CRS.

**Key Words:** Hypersensitivity; mycoses/immunology; nasal polyps/etiology; rhinitis, allergic, perennial; sinusitis/immunology.

♦ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı (Department of Otolaryngology, Medicine Faculty of Başkent University), Ankara, Turkey.

♦ Dergiye geliş tarihi - 4 Haziran 2007 (Received - June 4, 2007). Düzeltme isteği - 2 Temmuz 2007 (Request for revision - July 2, 2007). Yayın için kabul tarihi - 11 Temmuz 2007 (Accepted for publication - July 11, 2007).

♦ İletişim adresi (Correspondence): Dr. Selim S. Erbek. Başkent Üniversitesi Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Saray Cad. No:1, Selçuklu, Konya, Turkey. Tel: +90 332 - 257 06 06 Faks (Fax): +90 332 - 257 06 37 e-posta (e-mail): selimerbek@gmail.com

Kronik rinosinüzit (KRS) burun ve paranasal sinüs mukozasını etkileyen enflamatuvar bir hastalıktır. Enflamasyon mukozal kalınlaşmalardan yaygın polip varlığına kadar değişebilmekte; neden olduğu semptomlarla kişilerin yaşam kalitesini düşürdüğü gibi önemli bir ekonomik yük de oluşturmaktadır. Kronik rinosinüzitin patogenezi çoketkenlidir. Genetik faktörler, immün yetmezlik, alerji, anatomik varyasyonların yanı sıra bakteriler, virüsler ve mantarlar hastalığın oluşmasında rol oynayabilir.<sup>[1]</sup>

Mantarlar paranasal sinüsleri invaziv ve invaziv olmayan mantar sinüziti şeklinde etkileyebilmektedir.<sup>[2]</sup> İnvaziv fungal sinüzit, sıklıkla immün yetmezlikli ya da diyabetik hastalarda görülmektedir. İnvaziv olmayan fungal sinüzit ise immün sistemi sağlam kişilerde mantar topu ve alerjik fungal sinüzit (AFS) olmak üzere iki şekilde görülür. Alerjik fungal sinüzit, KRS olgularının yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır.<sup>[2]</sup> Yaygınlığı coğrafi değişiklikler gösterebilmektedir. Alerjik fungal sinüzit klinik özellikleri dirençli KRS, eozinofil ve mantar hifalarını içeren alerjik müsin, belirgin bir eozinofilinin eşlik ettiği doku hasarı, müsin içinde bulunan mantarlara karşı alerji varlığını içerir.<sup>[2]</sup> Bunlara karşılık dokularda invaziv mantar tutulumu yoktur. Tipik AFS'li olgular 30'lu yaşlarda, immün yetmezliği olmayan, atopik kişilerdir.<sup>[3]</sup> İlk tanı anında sıklıkla nazal polipler izlenir. Alerjik fungal sinüzitli olgularda, uygun cerrahi ve ameliyat sonrası medikal tedavilere rağmen nüks oranları yüksektir.<sup>[2]</sup>

Bu çalışmada KRS'li olgularda mantar alerjisi yaygınlığı ve mantar alerjisinin, hastalığın klinik özellikleri üzerine etkisi araştırıldı. Bu şekilde, sistemik mantar alerjisinin polipli ve polipsiz KRS patogenezindeki rolü üzerine bilgi sahibi olunacaktır.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya son iki yıl içinde polipli ya da polipsiz KRS tanısı konan, 18 yaş ve üzeri 127 hasta (42 kadın, 85 erkek; ort. yaş 43±12; dağılım 19-78) alındı. Kronik rinosinüzit tanısı klinik semptomlar ve daha önceden yapılmış olan tanımlamalar temel alınarak kondu.<sup>[4]</sup> Tüm olgularda yapılan endoskopik muayene orta meatus kaynaklı polip varlığı kaydedildi. İmmün yetmezlik, diabetes mellitus, kistik fibrozis, inverted papillom, antrokoanal polip tanılı olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olgularda alerji varlığı cilt prik testi (CPT) ile araştırıldı. Prik testi yapılan olguların hiçbir

ri test anında antihistaminik ve/veya sistemik steroid kullanmıyordu. Her olguda ev tozu akarları, polenler, hayvan epiteli, mantarları içeren aeroalerjenlere (ALK Abello, Madrid, İspanya) karşı duyarlılık değerlendirildi. Mantar ekstraktları *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium* ve *Candida* antijenlerini içerdi. Pozitif (histamin) ve negatif (serum fizyolojik) kontroller her panele dahil edildi. Cilt prik testi sonucu 20. dakikada okundu. En az bir alerjene karşı oluşan endurasyon çapının 3 mm'den fazla olduğu durumda test pozitif kabul edildi.

Olgularda çekilen paranasal sinüs bilgisayarlı tomografi sonuçları Lund-Mackay<sup>[5]</sup> sistemine göre evrelendirildi. Her bir sinüste, opasifikasyon olmaması, parsiyel ve tam opasifikasyon olması durumu sırasıyla 0, 1 ve 2 puan; osteomeatal kompleksin açık ve kapalı olması ise 0 ve 2 puan verilerek değerlendirildi. Böylece, her bir taraf için en yüksek 12, toplamda 24 puan elde edildi.

Olguların verileri SPSS programına kaydedildi. Elde edilen değerlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Student t-testi kullanıldı. P<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Kronik rinosinüzitli olguların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo I'de özetlendi. Seksen beş hastada (%66.9) alerji saptandı. Tek bir antijen grubuna karşı alerji 31 olguda saptanırken, 54 olguda birden fazla antijen grubuna karşı alerji vardı. En sık alerji saptanan antijen grubu 79 olgu (%62.2) ile ev tozu akarları idi. Polen alerjisi 23 olguda (%18.1), hayvan epiteline karşı alerji 22 olguda (%17.3) saptandı.

TABLO I  
KRONİK RİNOSİNÜZİTLİ OLGULARIN  
KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

	Sayı	Yüzde	Ort.±SS
Yaş ortalaması (yıl)			43±12
Cinsiyet			
Erkek	85	66.9	
Kadın	42	33.1	
Toplam eozinofil sayısı (µl)			356±291
Total IgE (IU/ml)			144±206
Alerji	85	66.9	
Astım	27	21.3	
Paranasal sinüs BT puanı			16±5
Nazal polip	96	75.6	

TABLO II  
ALERJİK KRONİK RİNOSİNÜZİTLİ OLGULARDA  
SAPTANAN MANTAR ALERJİSİ ORANLARI

Mantar tipi	Sayı	Yüzde
<i>Aspergillus</i>	17	51.5
<i>Alternaria</i>	13	39.4
<i>Penicillium</i>	13	39.4
<i>Cladosporium</i>	-	
<i>Candida albicans</i>	-	

Polipli ve polipsiz KRS olgularında alerji oranları farklı değildi (p=0.274).

Alerjik KRS'li olgularda mantar alerjisi oranı %38.8 (33 hasta) idi. Tek başına mantar alerjisi KRS'li iki olguda (%1.6) saptandı. Alerjik KRS'li olgularda mantarlara karşı alerji oranları Tablo II'de gösterildi.

Kronik rinosinüzitli olgularda mantar alerjisi olan ve olmayan gruplar arasında kan eozinofil ve total immünoglobülin E düzeyleri, polip varlığı ya da paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi skorlarının karşılaştırılması Tablo III'te gösterildi. Mantar alerjisi ile hastalığın klinik özellikleri arasında bir ilişki saptanmadı.

### TARTIŞMA

Alerjik rinit ve KRS birçok kronik hastalıktan daha fazla yaşam kalitesini bozmaktadır. Çeşitli merkezlerden yapılan alerjik rinit epidemiyolojik çalışmaları sonuçlarına göre Türkiye'de alerjik rinit sıklığı yaklaşık %10'dur ve artış eğilimindedir.<sup>[6,7]</sup> Alerji, yüksek oranlarda KRS ile birlikte bulunmaktadır.<sup>[8]</sup> Buna bağlı olarak, KRS olgularında artış olması da kaçınılmazdır. Ülkemizin farklı merkezlerinden bildirilen alerjik rinitli olgularda mantar alerjisi oranları %6 ile %40 arasında değişmektedir.<sup>[9-14]</sup>

Pant ve ark.<sup>[15]</sup> KRS'li olgularda %42.8 oranında mantar alerjisi saptamışlardır. Serrano ve ark.<sup>[16]</sup> da polipli ve polipsiz KRS'li olgularda *Aspergillus fumigatus* alerjisini %23.8 oranında bulmuşlardır. Bir başka çalışmada ise polipli KRS olgularında %45 oranında mantar alerjisi saptanmıştır.<sup>[17]</sup> Ülkemizde ise KRS'li olgularda mantar alerjisi yaygınlığı üzerine ayrıntılı bilgiye ulaşılamamıştır. Şapçı ve ark.<sup>[18]</sup> 67 olguyu içeren çalışmalarında KRS'li olgularda mantar alerjisi oranını %20 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda, KRS'li olguların %66.9'unda alerji, bunların da %38.8'inde mantar alerjisi saptandı.

Çalışmamızda en sık saptanan mantar alerjisi *Aspergillus*'tu. Bunu *Alternaria* ve *Penicillium* izlemekteydi. Alerjik fungal sinüzitte en sık üreyen mantar türleri *Dematiaceous* ve *Aspergillus* türleridir.<sup>[19]</sup> Ancak, yapılan bir çalışmada *Alternaria alternata* ve *Aspergillus fumigatus* alerjisinin AFS'li olgular ve kontrol grubunda benzer oranlarda olduğu bulunmuştur.<sup>[15]</sup> Asero ve Bottazzi<sup>[17]</sup> nazal polipozisli olgularda *Candida* alerjisinin alerjik rinitli olgulara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmanın aksine, biz KRS'li olguların hiçbirinde *Candida* alerjisine rastlamadık. Dolayısıyla, çalışmamızdaki olguların hiçbirinde *Candida* alerjisinin KRS patogenezinde rol oynamadığını saptadık.

Mantarların sistemik ya da lokal alerjik etkiyle KRS'li olgularda immün yanıtı artırdığı düşünülmektedir.<sup>[20]</sup> Bu nedenle, mantar alerjisi bulunan KRS'li olgularda hastalık kliniğinin daha ciddi olması beklenebilir. IgE'nin aracılık ettiği bir enflamasyon olarak kabul edilen AFS'nin genç kadınlarda daha sık görüldüğü, TES ve total IgE değerlerinin belirgin oranda yüksek olduğu, birçoğunda astım ve hemen tamamında nazal polipler izlendiği bildirilmektedir.<sup>[2,3,18]</sup> Diğer taraftan, saptanan mantar alerjisi bireyin o antijene karşı aşırı reaksiyon verdiğini yansıtmakta, her zaman AFS'nin tipik klinik

TABLO III  
MANTAR ALERJİSİ OLAN VE OLMAYAN ALERJİK KRONİK  
RİNOSİNÜZİTLİ OLGULARDA KLİNİK ÖZELLİKLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

	Mantar alerjisi		p
	Var (n=33)	Yok (n=52)	
Total IgE (IU/ml)	217.6±268.8	142.7±208.5	0.156*
Kan eozinofil sayısı (µl)	443.4±357.6	365.6±271.5	0.29*
Polip varlığı (n, %)	24, %72.7	43, %82.7	0.29**
Paranasal sinüs BT puanı	16.3±5.2	16.4±4.9	0.91*

\*Student t-testi; \*\* Ki-kare testi.

görüntüsünü oluşturmadığı öne sürülmektedir.<sup>[16]</sup> Çalışmamızda da sistemik mantar alerjisi ile polipli ya da polipsiz KRS'nin klinik özellikleri arasında ilişki saptanmadı. Bu durum, KRS'li olgularda CPT ile saptanan mantar alerjisinin, hastalık patogenezinde mantar antijenlerinin rolünü ortaya koymaya yeterli olmadığını göstermektedir. İki yüzden fazla mantar türü olduğu düşünüldüğünde,<sup>[17]</sup> CPT'de kullanılan sınırlı mantar antijenleri de çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Alınan sonuçlar, AFS tanısını desteklemek için immünolojik çalışmaların yanı sıra alerjik müsin içinde mantar hiflerinin izlenmesi gerektiği görüşünü desteklemektedir. Bundan sonra yapılacak doku ve kültür çalışmaları ile mantarın KRS patogenezindeki yeri ve ülkemizdeki AFS yaygınlığı saptanabilecektir.

Bu çalışmada polipli ve polipsiz KRS'de mantar alerjisi oranı yüksek bulunmuştur. Kronik rinosinüzitli olgularda *Aspergillus* alerjisi en sık iken, bunu *Alternaria* ve *Penicillium* takip etmektedir. Ancak, CPT'de saptanan yüksek mantar alerjisinin KRS patogenezini ile ilişkisini saptamak üzere kültür ve doku çalışmaları yapılmalıdır. Böylece, AFS'nin Türkiye'deki yaygınlığı hakkında fikir sahibi olunabilir.

#### KAYNAKLAR

- Kennedy DW. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2004;113:6-9.
- Schubert MS. Allergic fungal sinusitis: pathogenesis and management strategies. *Drugs* 2004;64:363-74.
- Bent JP 3rd, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:580-8.
- Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(3 Pt 2):S1-7.
- Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993;31:183-4.
- Kalyoncu AF. Rinitin Türkiye'deki epidemiyolojisi. In: Önerci M, editör. *Allerjik rinosinüzitler*. Ankara: Rekmay; 2002. s. 19-30.
- Topuz B, Kara CO, Ardic N, Zencir M, Kadikoylu S, Tumkaya F. The prevalence of allergic rhinitis in the adult urban population of Denizli. [Article in Turkish] *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2005;14:106-9.
- Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, Rodman S. Correlation of allergy and severity of sinus disease. *Am J Rhinol* 1999;13:345-7.
- Topuz B, Öğmen G. Denizli ili çevresinde mantar alerjisi insidansı. In: *Türk Otorinolarenoloji XXVI. Ulusal Kongresi Özet Kitabı*; 22-26 Eylül 2001; Antalya, Türkiye. 2001. s. 120.
- Uslu C. Erzurum'da alerjik rinitli hastalarda prik testi sonuçları. *KBB Klinikleri* 2003;5:22-5.
- Cingi C, Cakli H, Us T, Akgun Y, Kezban M, Ozudogru E, et al. The prevalence of allergic rhinitis in urban and rural areas of Eskişehir-Turkey. *Allergol Immunopathol* 2005;33:151-6.
- Uygur K, Tüz M, Doğru H. Isparta yöresinde alerjik rinitli hastalarda alerjen dağılımı. *KBB Klinikleri* 2000;2:139-42.
- Yasan H, Aynalı G, Akkuş Ö, Doğru H, Özkan M, Şahin M. Alerjik rinitten sorumlu alerjen profilinin değişimi ve semptomlarla korelasyonu. *KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 2006;5:155-7.
- Ungan M, Müderris S, Kunt T, Öztürkcan S. Alerjik rinitli hastalarda prick testi ve total IgE sonuçlarının değerlendirilmesi. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 1999; 6:199-202.
- Pant H, Kette FE, Smith WB, Macardle PJ, Wormald PJ. Eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis: clinical subgroups or a homogeneous pathogenic entity? *Laryngoscope* 2006;116:1241-7.
- Serrano E, Percodani J, Uro-Coste E, Yardeni E, Abbal M, Linas MD, et al. Value of investigation in the diagnosis of allergic fungal rhinosinusitis: results of a prospective study. *J Laryngol Otol* 2001;115:184-9.
- Asero R, Bottazzi G. Hypersensitivity to molds in patients with nasal polyposis: a clinical study. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:186-8.
- Şapçı T, Fethallah B, Karavuş A, Mercangöz E, Usta C, Yazıcı S ve ark. Kronik rinosinüzit ve nazal polipozis oluşumunda mantarlara karşı oluşan alerjik reaksiyonun rolü. *Türk Otolarenoloji Arşivi* 2006;44:18-24.
- Ferguson BJ. Eozinofilik kronik rinosinüzitin sınıflandırılması. In: Önerci M, editör. *Nazal polipozis*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi; 2006. s. 123-30.
- Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:125-31.