

# Mantarların Rinosinüzitlerdeki Rolü: Epidemiyoloji, Mikoloji, İmmünoloji, Patogenez, Sınıflama Kriterleri, Laboratuvar Tanımı, Antifungallerin Tedavideki Yeri

A. Serda KANTARCIOĞLU<sup>1</sup>, Ayhan YÜCEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

## Özet

İç ve dış ortamlardaki havada ve çevrede her yerde bol bulunan çeşitli mantarlar, insanın solunum yollarında bulunabildikleri gibi invazif olan ve olmayan tipte rinosinüzitlere de sebep olabilmektedirler. Etken olarak bildirilen mantarlar arasında başta *Aspergillus*'lar ile *Pseudallescheria* ve ayrıca *Bipolaris*, *Drechslera*, *Stemphylium* ve *Chaetomium* gibi Dematiaceous mantar türleri bulunmaktadır. Bu mantarlar, konakta allerjik reaksiyona sebep olmakta, burun dokusunda eozinofilik bir infiltrasyonu tetikleyebilmektedir. Mantarla konak arasındaki immünolojik ilişkiye dayandırılarak, olguların akut invazif, kronik invazif, mantar topu ve allerjik mantar sinüziti olarak sınıflandırılması ve kabul gören sınıflandırma kriterleri, rinosinüzitlerde rastlanan etken mantarlar ile bunların mikolojisi ve tanım özellikleri ile sınıflandırılmalarına göre önerilen farklı tedaviler yeni bilgilerle birlikte gözden geçirilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Mantar sinüzitleri, sinüzit etkeni mantarlar

Cerrahpaşa Tıp Derg 2006; 37: 137 - 154

## *The Role of Fungus in Rhinosinusitis: Epidemiology, Mycology, Immunology and Pathogenesis, Criteria For Categorization, Laboratory Diagnosis, The Role of Antifungals in Treatment*

### Abstract

Fungi found ubiquitously in internal and external air and the environment, may commensally present in human respiratory system but also involves in invasive and non-invasive rhinosinusitis. Fungal genera reported as aetiologic agents include predominantly *Aspergillus*, *Pseudallescheria*, and dematiaceous taxa like *Bipolaris*, *Drechslera*, *Stemphylium* and *Chaetomium*. These fungi cause an allergic reaction and may trigger an eosinophilic infiltration in nasal tissue. This paper, reviews new concepts and consensus criteria and categorization of fungal rhinosinusitis as acute invasive, chronic invasive, fungus ball and allergic fungal rhinosinusitis based on the immunologic relationship between the host and fungus, mycology and laboratory identification of fungi causing rhinosinusitis, and different treatment proposals according to the four categories.

**KeyWords:** Fungal sinusitis, fungi causing sinusitis

Cerrahpaşa J Med 2006; 37: 137 - 154

**B**ilindiği gibi frontal, maksiller, etmoid ve sfenoid sinüsler olmak üzere dört çift sinüs bulunur ve her sinüs ostium denilen küçük bir açıklıkla burunla irtibatlıdır. Sinüs infeksiyonlarının çoğu, nadiren burunda patolojiye sebep olan paranasal mantar topu (MT) dışında, yalnız paranasal sinüsleri değil burnu da etkilediğinden hastalığı rinosinüzit teriminin daha doğru açıkladığı öne sürülmektedir [1]. Yazımızda da bu kurala uyulmuştur. Mantardan ileri gelen rinosinüzitlerin sınıflandırılması, prognozu doğru belirlemek ve etkili tedaviyi en uygun şekilde uygulamak için gerekli görülmemekte ve bu sınıflandırma mantarla konak arasındaki immünolojik ilişkiye dayandırılmaktadır [1-4].

Paranasal sinüslerin mantar infeksiyonu ilk kez 1893'de Mackenzie tarafından tarif edilmiştir [1].

## EPİDEMİYOLOJİ

**İnsidans:** Literatürde mantardan ileri geldiği bildirilen sinüzitlerin insidansının oldukça farklı oranlarda ve Avrupa'da çok yüksek oranlarda olduğu belirtilmektedir [5]. Grigoriu ve ark. [6], 600 maksiller sinüzit olgusunun 81 (% 13.5)'inde etkenin başta *Aspergillus fumigatus* olmak üzere mantarlar olduğunu bildirdiler. Laskownick ve ark. [7], maksiller sinüzitli 414 çocukta, 22 olguda mantar nedeni, 97 olguda mantar ve bakterilerle komplike infeksiyon ile % 28.7 insidans bildirdiler.

Literatürde sinüslerin ne sıklıkla mantarlarla kolonize olduğunu bildiren çelişkili bildirimler bulunmaktadır. Spektrumun bir ucunda Allphin ve ark. [8], klasik allerjik musini bulunan 14 hastayı değerlendirmiş ve hiçbirinde

**Alındığı Tarih:** 22 Mart 2005

**Yazışma Adresi (Address):** Dr. A. Serda KANTARCIOĞLU  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
34303 Cerrahpaşa İstanbul  
**E-posta:** onenunsalver@yahoo.com

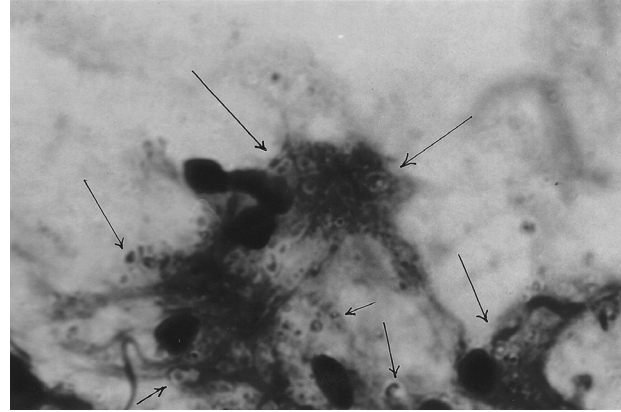
mantar elemanına ait bir kanıt bulamamışlardır. Diğer uçta, Rupa ve ark. [9], allerjik mantar rinosinüziti (AMRS) tanımı almış 25 hastayı değerlendirmiş ve her olguda mantar hifleri bulmuşlardır. Ponikau ve ark. [10], kronik rinosinüzitli 101 hastadan cerrahi girişimin ardından % 96'sında allerjik musin bulmuşlardır. Bu hastaların örneklerinden 40 farklı cins mantar tanımlanmıştır, bunlardan 31'inin daha önce AMRS ile ilişkisinden söz edilmemiştir. Bu araştırmacılar, patoloji ile de olguların % 81'inde mantar elemanları bulduklarını bildirmişlerdir. Ancak 14 sağlıklı kontrol grubunun da % 100'ünün mantar kültürleri pozitif bulunmuş, kişi başına ortalama 2.3 mantar ayrılmıştır. Hastalarla sağlam kontroller arasında özgül ve total IgE değerleri de anlamlı değişiklik göstermemiştir. Yalnızca eozinofiller kronik rinosinüzitli hastaların pek çoğunda bulunurken sağlıklı kontrollerde bulunmamıştır [10].

Fungal sinüzitin endemik olduğu Sudan, Kuzey Hindistan, Suudi Arabistan gibi ılık ve kuru iklim bölgeleri dikkate alınarak coğrafya ve iklimin etkili olduğu öne sürülmektedir [5,11,11a]. Amerika'da *dematiaceous* mantar sinüzitlerinin çoğunun Güneybatı ve Hawaii'den bildirildiği dikkat çekicidir [5]. AMRS ile ilgili literatürde farklı coğrafyalardan serilerde farklı insidans oranları bildirilmiştir. Söz gelimi Amerika'da Şikago'dan 99 olgudan % 0, Teksas San Antonio'dan 205 olgudan % 6.8, Hindistan'da Bombay'dan 85 olgudan % 8.2 oranlarında insidans bildirilmiştir [12,13,14]. *Alternaria*, *Aspergillus*, *Bipolaris* ve *Curvularia* sayımları ile AMRS insidansı arasında korelasyon bulunmamıştır. Yurdumuzda yapılan dört yılı kapsayan bir araştırmada araştırmacılar, 22'si invazif olmayan tipte olmak üzere, 27 mantar sinüziti olgusunun 11'inin misetoma, 9'unun AMRS, 3'ünün akut fulminan (yıldırım) ve 2'sinin kronik indolen (yavaş hafif seyirli) tipte olduğunu bildirmişlerdir [15]. Bilinen bağışıklık bozukluğu olmayan hastalardan fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESS) ile alınarak derin mikoz laboratuvarımıza gönderilen ve doğrudan mikroskopta inceleme ile kültür sonucu birleştirilerek çalışılan 111 örnekten yalnızca üçü pozitif bulunmuştur. Coğrafyaya göre bir farklılık olabileceği öngörülmekle birlikte, sınıflama kriterlerine uygun histopatoloji ve mikoloji çalışması yapılmış geniş serilerden verilerin birikmesiyle konu daha fazla açıklık kazanacaktır.

**Etkenler:** Ayrılan mantarlar arasında başta *Penicillium*, *Aspergillus* ve *Mucorales* türleri en olağan olmak üzere *dematiaceous* ve *hiyalen* mantarlar ile *Candida*'lar bildirilmiştir. Diğer cinsler, *Acremonium* (eskiden *Cephalosporium*), *Alternaria*, *Chaetomium*, *Cryosporium*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Dendrostibella*, *Epicoccum*, *Exserohilum*, *Fusarium*, *Gliocladium*, *Graphium*, *Mortierella*, *Mycelia*, *Paecilomyces*, *Pseudallescheria*, *Rhodotorula*, *Scopulariopsis*, *Sporothrix*, *Stemphylium*, *Stachybotris*, *Torulopsis*, *Trichoderma* ve *Trichosporon* olarak sayılabilir [1,12,16,17]. Olgulardan ayrıldığı bildirilen *Candida*, *Rhodotorula* ve *Trichosporon* insanın deri yüzeyinde bulunabilen ma-

yamsı mantarlarken, hifomisetlerin hepsi çevre kaynaklıdır.

Geniş serilerde en sık ayrıldığı bildirilen mantarlar başta *Aspergillus*'lardır [1]. Alta yatan sebebi olan veya olmayan hastalarda *Pseudallescheria boydii*'den (anamorfu *Scedosporium apiospermum*) ileri geldiği bildirilen olgular da çok sayıdadır ve mantarın buradan beyine ilerleyerek irinli abse oluşturduğu da gözlemlenmiştir [18,45-46]. *Zygomycetes* infeksiyonlarının çoğunda etken *Mucoraceae* ailesinden ise de *Saksanea* ve *Cunninghamella* da bildirilmiştir [47]. Histoplasma capsulatum sinüziti disemine histoplazmozlu AIDS'lilerde tanımlanmıştır [48, 49]. *Cryptococcus neoformans* sinonazal yolu nadiren infekte eder [47,50]. *Cryptococcus luteolus*, *Actinomucor elegans*, *Ascostricha chartarum* ile rastlantısal olgular bildirilmiştir (Şekil 1) [51,52,53].



**Şekil 1.** FESS yöntemi ile elde edilen sinüs materyalinde kapsüllü *Cryptococcus luteolus* hücreleri (Giemsa boyalı preparat,100x) [51].

Hindistan'dan 176 olgudan oluşan bir seride en sık karşılaşılan etken *Aspergillus* türlerini *dematiaceous* mantarların izlediği, *Zygomycetes*'in fulminan tipte olağan olduğu belirlenmiş, en sıklıkla *A.flavus* (% 80), *A.fumigatus* (% 9.7), *Rhizopus arrhizus* (% 6.3) ve ayrıca *Alternaria* türleri, *Curvularia lunata*, *Apophysomyces elegans* ve *Candida albicans*'ın her biri bir hastadan (% 1.1) ayrılmıştır [54].

Diğer yandan dematiaceous mantarların taksonomisindeki karışıklık ve yeni taksonomik düzenlemeler bu mantarlardan ileri gelen AMRS olgu veya seri bildirimlerinin sağlıklı olarak gözden geçirilmesini ve insidansının belirlenmesini olanaksız kılmakta ve AMRS olgularında en olağan etken gibi gözükken *Aspergillus*'ların aslında en olağan olmayabileceği öne sürülmektedir [55].

**Burundaki mukusta bulunan mantarlar ve çevre ile ilişkisi:** Dış ve iç ortamlarda bulunan ve normal bağışıklığa sahip insanlar için ender olarak patojen olan küflerin bazı allerjik solunum yolu semptomlarına sebep oldukları bi-

linmektedir. İç ortamlarda gelişen mantarlar, bina ile ilişkili semptomlara sebep olmaktadır. Mantarlar çevrede her yerde çok bol bulduklarından hava filtre sistemleri ve ortam sanitasyon önlemleri alınmadıkça, iç ortam havasının mantarlarından arındırılması mümkün olamayacaktır. Ancak, mantar içeriğinin azaltılabilmesi için mekanlarda mantar gelişmesini destekleyen nemin kaynağının belirlenerek önlenmesi gereklidir. Buna karşın bağışıklık sistemi bozuk olmayan kişilerde infeksiyon yapabilen patojen *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ve *Cryptococcus neoformans* gibi mantarlar ise dış ortam kaynaklı patojenlerdir.

Atmosfer nemi sadece mantarların çoğalmasını değil, toz ve diğer parçacıklara takılan kuru hücrelerinin havada aerosol şeklinde yayılmasını da kolaylaştırdığından havadaki mantar sporu sayısı tipik olarak yağmur, sis, nem ve gece koşullarında artar. *Fusarium*, *Phoma*, *Acremonium* ve *Trichoderma* gibi mantarların havadaki yoğunluklarının yağmurlu günlerde ve *Cladosporium*, *Alternaria*, *Epicoccum*, *rhizopus*, *Aspergillus*, *Penicillium*'ların yağışlı sonbahar mevsiminde pik yaptığı gösterilmiştir [56]. Bunlardan *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium* gibi cinsler başlıca allerjen mantarlar olarak bilinirler. Ancak, solunum yollarının immünoloji aracılı hastalıklarına yakalanmış hastaların hava yollarında hangi mantarların bulunduğu ve tüm mantarların mı yoksa sadece belirli mantarların mı anlamlı bir bağışıklık yanıtını uyandırdığı henüz tam olarak ortaya konulamamıştır.

Ponikau ve ark. [10], 14 normal gönüllünün burnundan ortalama 2.3 farklı mantar türü ayırdıklarını bildirmişlerdir. Bu mantarların başında hem olağan kontaminant hem de öndegelen rinosinüzit etkeni olabilen *Aspergillus* türleri bulunmaktaydı. Buzina ve ark. [57], 28 ay boyunca kronik rinosinüzitli 210 hasta ile 23 sağlam kontrolün burun mukus örneklerini inceledikleri bir çalışmada toplam 84 türü içermek üzere hasta başına 9 farklı kökene kadar (ortalama 3.2 tür) mantar ayırmışlar, sağlıklı gönüllülerden alınan örneklerden de en fazla 9 köken (ortalama 4.0 tür) elde etmişlerdir. Bu çalışmada her iki grupta da en önde gelen cinsler *Aspergillus* (% 20.2), *Penicillium* (% 19.9), *Cladosporium* (% 13.6), *Candida* (% 6.1), *Alternaria* (% 5.5), *Aureobasidium* (% 2.2) olarak belirlenmiş, *Alternaria* türleri, *Cladosporium* türleri ve *Aureobasidium pullulans*'ın en yüksek prevalansının yaz sonu/sonbahar başı olmak üzere mevsimle ilgili anlamlı dalgalanma gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu araştırmacılar, hastada mukus fazlalaştıkça burnun ön kısmında kontrol grubuna göre daha fazla mantar hücreleri tutulduğu, fakat cerrahi girişim geçiren grupta bu hücrelerin etkilenen sinüslerde daha fazla bulunduğunu öne sürmüşlerdir. *Aspergillus* gibi bazı mantarların bir dereceye kadar hastaların mukusunda bulunduğu ve diğer nadir veya hiç patojenlik göstermeyen mantarların sağlıklı kişilerde mukosilyer taşıma ile hızla belimine edildiğini hipotezlemişlerdir. Vennwald ve ark. [57a]'nın burunda kommensal olarak bulunan mantarlarla ilgili histopatolojik inceleme bulguları da bu hipotezi desteklemektedir.

**Yaş ve cinsiyet:** Geniş serilerde bildirilen yaş aralıkları yaklaşık 14-87 arası olup kadınlarda erkeklerden daha fazla oranlardadır [58-61]. Daha genç seriler de bildirilmiştir [60]. Veriler orta yaşlıların (> 49) MT'ne daha duyarlı olduğunu ve kadınlarda daha sık görüldüğünü göstermektedir [62]. Bir Amerikan retrospektif serisinde, yaş aralığı 28-86 olup 29 hasta 64 yaşındadır [63]. Kapsamlı birer gözden geçirme yazan Klossek ve ark. [59], deSchazo ve ark. [64]'da benzer yaş aralıkları bildirmişlerdir. AMRS, göreceli olarak gençleri, genellikle atopik ve astım tanısı konmuş kişileri etkileme eğilimindedir [65].

**Hazırlayıcı faktörler:** *Aspergillus* ve *dematiaceous* mantarlarına bağlı sinüzitlerin gelişmesinde, allerjik nedenler ve mukoza kalınlaşması başlıca hazırlayıcı faktör gibi gözükmemektedir. Uzun süreli antibiyotik tedavisi, uzun süre lokal veya sistemik steroid kullanımı, konakta kronik bakteriyel sinüzit, diyabet, karsinom, kanın gelişim bozuklukları (kan dyscrasias'ı) gibi kronik hastalıkların bulunması, bağışıklık sisteminin baskılanması, bağışıklığın bozulması gibi durumlar da hazırlayıcı faktörler arasında sayılmaktadır [5]. Konağın direnci ile ilgili faktörlere ek olarak, lateral nazal duvarın orta meatus'unda lokal anatomik faktörler de bölgesel kapanma (obstrüksiyon) yaparak hazırlayıcı rol oynamaktadır. Sonuçta mukoza değişiklikleri, ostium tıkanması, azalmış mukosilyer taşıma, sinüslerin daha az havalanması, pH düşmesi mantarın kolonizasyonunu ve üremesini kolaylaştırmaktadır [5]. Dufour ve ark. [66] bir deneysel fare modelinde de ostiyum tıkanıklığının invazif olmayan sinüzit gelişmesini uyarıcı olduğunu gösterdiler.

**Kaynaklar ve bulaşma:** Etken olan mantarlar, çoğunlukla çevreden alınan toprak ve hava kaynaklı mantarlardır. Bulaşma yolları beş grupta toplanabilir; (i) hava yolu (ii) diş tedavi girişimleri (iii) travma, (iv) kontamine sular ve (v) raslantısal yollar. Bulaşmada hava yolu başlıca giriş kapısını oluşturur. Diş tedavisinden kaynak aldığı bildirilen olguların [21,67] yanısıra bir kısım serilerde önceki diş tedavileri altta yatan sebepler arasında öne sürülmüş ancak tam ilişki ispatlanmamıştır [60,61,64,69]. *Dematiaceous* mantarlarla rinosinüzit bildirilen olguların bir kısmı yüzücü ve bu mantarların sulardaki kaynakları ile temas eden kişilerdir [46,47]. Ayrıca, az sayıda raslantısal bulaşma yolları da bildirilmiştir. Söz gelimi *Drechslera spicifera* osteomyelitli bir hasta ile fizik temasından sonra insandan insana bulaşan bir olgu bildirilmiştir [46]. Diyabetli bir kadın hastada *Fusarium oxysporum*'dan ileri gelen sinonazal mikozun hastanın çalıştığı hastane mutfağında temasla alması olabileceği bildirilmiştir [46].

## MİKOLOJİ

**Sinonazal aspergilloz:** Toprakta ve çürüyen organik maddelerde bol bulunan *Aspergillus*'lar mikotik sinonazal hastalığın tüm klinik şekillerinin en olağan etkenidir.

Başlıca patojen türlerden olan *A. fumigatus*' un havada bulunan canlı mantar hücrelerinin yaklaşık % 75'ini oluşturduğu bildirilmiştir. Kültürle doğrulanan mantarlardan ileri gelen sinüzitlerin yaklaşık % 80'inde *A. fumigatus* ve *A. flavus* ya yalnız başına yada birlikte patojendir. *Aspergillus* infeksiyonu özellikle bağışıklığı bozuk kişilerde önemli, ölümcül sonuçlara varabilmektedir. Nemli ve tozlu ortamlar gelişmesini teşvik eder ve bol miktarda konidyumla karşılaşan bağışıklığı normal konaklarda da kronik sinüzal infeksiyon oluşturabilmektedir. Sudan ve Suudi Arabistan'da geniş ölçüde görülmektedir [46,58,70]. Yurdu-muzda yapılmış bir çalışmada da 27 mantar sinüziti olgusunun 11'i misetoma ve tüm misetomalarda da etken *Aspergillus* olarak bildirilmiştir [71].

**Sinonazal ve rinoserebral mukormikoz:** *Zygomycetes*'lerden *Mucorales* takımı üyeleri olan *Mucoraceae*, *Cunninghamellaceae*, *Saksenaceae* ve diğerleri şeker içeriği yüksek olan çürüyen meyvalar, bitkiler, bayat ekme ve gübrede bol bulunur. Çevrede yapılan az sayıda çalışma bulunmakla beraber, yaşanan mekanların iç ortam havasında sporadik olarak bulunduğu bildirilmektedir [47,71]. Steroid kullanan hastalar başta olmak üzere *Rhizopus* ve *Absidia* cinsleriyle oluşan rinoserebral mukormikoz olguları bildirilmiştir [47,72,73]. Asitli ve yüksek glukozlu ortamları seven *Mucorales* üyeleri diyabetik ketoasidozlu hastalarda mukoza yüzeyinde ve ayrıca zigomikotik tromboza sebep olarak nekrozlu dokudaki düşük pH ortamında uygun üreme koşullarına kavuşarak yerleşebilmektedir [74]. Bağışıklığı tam konaklarda *Mucorales* ile granüloamatöz sinonazal infeksiyon olağan değildir.

**Rinoserebral pseudallescheriasis:** *Pseudallescheria boydii* (anamorfu *Scedosporium apiospermum*) ve *S. proliferans* altta yatan sebebi olan ve olmayan hastalarda kronik, ekstramukoza, invazif sinüzitlerden ayrılmıştır [18-46]. İnvazif şekli, hematolojik maligniteli, nötropenik veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalarla sınırlı gözük-mektedir. Paranazal misetomadan da ayrılmıştır [75]. MT' de basınç nekrozu ile kemik erozyonu bildirilmiştir [39]. Sinüsden beyine ilerleyerek pürülan abselere yol açtığı olgular bulunmaktadır [46]. En sık maksiller sinüsden ayrılmıştır.

**Rinoserebral feohifomikoz:** *Askomiset*'lerin *Pleosporales* takımında bulunan ve otsu bitkilerin patojenleri olan *Curvularia*, *Bipolaris* ve *Exserohilum* cinsi mantarlar hava yoluyla dağılırlar. Bunların konidyumları solunumla alındığında alveollere ulaşamayacak kadar büyük olduğundan sinüsde birikirler [76]. Bu türlerin sebep oldukları sinüzit ekseri mantarın mukoza zarlarında bulunmasından dolayı allerjik bir reaksiyondur [17,77]. Kronik infeksiyon durumunda çok büyük sinüs mantar topları oluşabilmekte ve polipozis görülebilmektedir [60,63,65,68,72,78]. Mantar raslantısal olarak buradan hematojen yolla beyine ilerleye-

rek sekonder infeksiyon yapabilmekte, sfenoid ve etmoide nüfuz ederek kemikte erozyona sebep olabilmektedir [76].

**Hyalen mantarlardan ileri gelen rinosinüzitler:** Kanser tedavisi alan, diyabetik hastalarda *Fusarium oxysporum*' un sebep olduğu invazif intranasal infeksiyonun klinik görünümünün rinoserebral mukormikoza benzediği bildirilmiştir [79]. Literatürde *Paecilomyces lilacinus* ve *P. variotii*'den ileri gelen olgu bildirimleri de bulunmaktadır [80-84].

**Olağandışı mantarlardan ileri gelen rinosinüzitler:** Mantar türü sayısının 1.5 milyon kadar olduğu tahmin edilmektedir. Bunlardan yaklaşık 7000 tarif edilmiştir ve her yıl 500-800 yeni mantar tarif edilmektedir. Bunlar içerisinde bir kısmı diğerlerinden daha virulandır. Ancak, duyarlı konak sayısı arttıkça olağandışı mantarlar da insan infeksiyonlarından etken olarak ayrılmaktadırlar. Bu durum, insan mikozlarının gerçek insidansının tam olarak bilinememesine neden olmaktadır [85]. Rinosinüzitlerde de durum aynıdır. Söz gelimi, *Aspergillus* türleri sıklıkla rinosinüzite sebep olmaktadır ve uzun yıllardır doku örneğinin mikroskopta incelenmesinde bölmeli hifler görülmesi aspergilloz olarak yorumlanmıştır. Ancak, artık başka mantarların da bu sendroma sebep olabildiği ve bunların hiflerinin de *Aspergillus* türlerine benzediği açıklık kazanmıştır [85]. Mantar etyolojisinin tam dokümantasyonu için ayrılan mantar doğru tanımlanmalıdır.

## PATOGENEZ VE İMMÜNOLOJİ

Hazırlayıcı sebepler çevreyle ve konakla ilgili olmak üzere iki grupta toplanabilir. Konağın genel durumu, virüs ve bakteri infeksiyonları, sigara içme gibi sebepler üzerinde durulmaktadır [86].

Üst solunum yolu sürekli olarak havada bulunan mantar sporlarına maruz kalır. Yapışkan bir madde olan sinonazal mukus ortamdaki havada bulunan mantar elemanlarını tutar ve herkesin burun ve sinüsünden alınan örneklerinde mantar bulunmaktadır. Normal kişiler bunları hemen uzaklaştırırken, bu hava kaynaklı mantarlar bazı kişilerde normal floraya dönüşür ve bir inflamatuvar bağışıklık yanıtını uyandırarak AMRS'ye dönüşür. Bağışıklığı bozulmuş kimselerde ise durum farklıdır.

Bakterilerden ileri gelen hastalıkta nötrofilik bir inflamasyon görülmesine karşılık, mantarlar eozinofilik bir inflamasyonu tetiklerler. Eozinofiller genelde fagositlenemeyecek kadar büyük organizmalara karşı konak savunmasında rol oynamaktadırlar. Kronik tipin patogenezinde mantara karşı T-hücre duyarlılaşması ile Th2 hücrelerin interlökin (IL)-5 üretmesi hastalığın başlamasını sağlamakta ve diğer yandan IL-5 eozinofiloporez ve eozinofillerin canlılığını sürdürmesinde de rol oynamaktadır [87].

Hamilos ve Lund [87], AMRS'nin patogenezinde 6 aşama bulunduğunu öne sürmüşlerdir; 1. Konağın mantar

antijenlerine duyarlılaşması, 2. Mantar hücrelerinin burun veya sinüsde mukus tarafından tutulması ve çimlenerek hif üretmesi, 3. Lokal mantar antijen yükünün artmasıyla lokal bir bağışıklık yanıtının uyarılması, 4. Eozinofillerin mantar hücrelerine saldırması ve degranülasyonu, 5. Eozinofilik inflamatuvar sürecin, hava yollarının şekil değiştirmesi ve nazal polipozis oluşumuna katkıda bulunabilen çoklu sitokinler ve gelişme faktörlerini ortaya çıkarması, 6. Mukoza tahribi oluşması ve bakterilerin mukozaya nüfuz etmesinin kolaylaşmasıyla bakteri infeksiyonu gelişebilmesi ve inflamatuvar yanıtın artması şeklinde sıralanabilir.

Konağın mantar antijenlerine duyarlılaşmasında genetik yatkınlığın rolü hakkında bilinenler azdır. Mantar hücreleri burun mukozası tarafından tutulmakta ve burada kolayca çimlenerek kolonize olabilmektedir. Ponikau ve ark. [10], bu olayın hem kronik rinosinüzitli hastalarda hem de normal kontrol lerde gerçekleştiğini ve normal kişilerle kronik rinosinüzitli hastalarda bulunan mantar türü sayısında anlamlı bir farklılık da bulunmadığını gösterdiler. AMRS'de IgE üretimi ortak bir bulgu olmasına karşın yeni veriler, esas özellik olmadığına işaret etmektedir [87]. Allerjik burun dokusunda gelişen, kısmi Th2 yanıtı, deri testi hem pozitif hem de negatif olan hastalarda ortak özellik olarak gözlemlenmiştir. Th2 sitokinleri IL-4, IL-5, IL-13 IgE üretimini, bölgedeki mast hücrelerinin degranüle olmasını ve burun dokusunda allerjene özgü Th2 hücrelerini artırmaktadır. Allerjik olmayan kronik rinosinüzitli hastalarda Th1 sitokin üretimine de deliller bulunmaktadır ve başta interferon- $\mu$ , IL-2, tümör nekroz faktörü- $\alpha$  da olaya katılmaktadır [87]. Artan antijen yükü mantara duyarlılaşmada rol oynamakta, bölgede yoğun bir inflamatuvar yanıtı yol açmaktadır. Eozinofiller mantarlara saldırarak degranüle olmakta, bu arada çeşitli sitokinler ortaya çıkmaktadır. Eozinofil göçünün kronik rinosinüzitli hastalarda normal kontrollere göre ısrarla daha fazla olduğu belirlenmiştir [87].

Ponikau ve Rochester [88] kendi laboratuvar bulgularına göre kronik sinüzit hastalarında perifer kanındaki T-lenfositleri duyarlılaşması ve eozinofillerin dolaşıma girmesiyle, kronik mantar rinosinüzitinin sistemik bir aşırı duyarlılık hastalığı olduğunu öne sürmüşlerdir.

Kronik invazif mantar sinüzitli hastaların çoğu bağışıklığı tam kişilerdir veya gizli kalmış bir bağışıklık anormalliğine sahiptirler. Özgül bir immünolojik defekt belirlenmemiştir [89]. Chakrabarti, *Aspergillus*'ların sebep olduğu granülomatöz tipte invazif rinosinüzit olgularının % 29'unda *Aspergillus* antijenlerine tip IV aşırı duyarlılık yanıtı saptanırken, granülomatöz tipte olmayanların hiç birinde tip IV reaksiyon belirlemediklerini bildirmiştir [90]. DeShazo [62] DeSchazo ve ark. [64], granülomatöz olmayan tipteki tüm kronik invazif mantar sinüziti olgularının diyabetli hastalar olduğunu bildirmişlerdir.

## SINIFLAMA KRİTERLERİ

Mantarlardan ileri gelen rinosinüzitlerin sınıflandırılması, hastalığın oluşunu açıklamaya, tanı konmasına ve

tedaviyi belirlemeye yardımcı olmaktadır. Bu sınıflama farklı tedaviler gerektirmektedir. Ancak yanlış tanım veya yanlış sınıflama oldukça siktir [91]. Mantarlarla olan hastalığın invazif olan ve invazif olmayan olarak başlıca iki tipi bulunmaktadır. Bunlar da immünolojik spektrumuna göre başlıca dört alt başlıkta gruplandırılmaktadır; akut invazif, kronik invazif (granülomatöz olan ve olmayan şekiller dahil), MT (sinüs misetomalari) şeklinde saprofitik kolonizasyon ve AMRS. Bağışıklığı bozuk konaklarda invazif şekille karşılaşılırken, bağışıklığı tam kişilerde granülomatöz, saprofitik kolonizasyon veya MT ile ve atopik bireylerde AMRS ile karşılaşılmaktadır. Bunlardan invazif olmayan şekiller, konağın bağışıklığı bozulduğunda invazif şekle dönüşebilmektedir [1]. Olguların büyük çoğunluğu bu gruplardan birine uymaktaysa da, arada kalan veya farklı durumlarla da karşılaşılabilmektedir. Chakrabarti ve Sharma [92], invazif olmayan yıkıcı olarak beşinci bir tip daha bulunabileceğini öne sürmüştür.

Akut fulminan mantar hastalığına sıklıkla kontrol altına alınamamış diyabetiklerde veya lösemili, lenfomalı, aplastik anemisi olan bağışıklığı bozuk kimselerde karşılaşılır. Blitzer ve ark. [5] gözden geçirdikleri 179 olgunun 126'sında (% 70) altta yatan başlıca sebebin diyabetik ketoasidoz olduğunu belirlemişlerdir. Önde gelen etkenler *Mucor*, *Rhizopus* ve *Absidia* cinsi üyeleridir. Bu tabloya *A.fumigatus*, *A.flavus*, *A.niger* ve *A.oryzae* de sebep olabilmektedir. Literatürde az sayıda bağışıklığı tam bir hastada karşılaşılan ve etken olarak *Drechslera spicifera* ayrıldığı bildirilen bir olgu da bulunmaktadır [93]. Buna karşın, hücresel bağışıklığı bozuk olan AIDS olgularında nadir olarak özellikle de CD4+ lenfosit sayısı < 50/mm<sup>3</sup> olduğunda bildirilmiştir [94]. İnfekte dokunun histolojik incelemesi mantar invazyonu, nekroz ve nötrofilik infiltrasyonu ortaya koymaktadır [95]. *Aspergillus*, *Fusarium*, *Pseudallescheria* ve *Rhizopus* ile burun septumu ülserleri bildirilmiştir [96]. Mantarın vasküler invazyonu ve trombotik iskemiye neden olmaları söz konusudur ve hızla ölümlü sonuçlanabilir. Mortalite oranının % 50-80 arasında olduğu tahmin edilmektedir [97].

Kronik invazif mantar sinüziti, dokuda granülomlar ve mantar hifleri bulunması ile özellenmektedir; çok bol üreyen mantar, bölgesel dokuya da invaze olur. Başlıca ayırt edici unsur dokuya invazyondur. Granülomatöz invazif mantar sinüziti (primer paranazal granüloma, indolent mantar sinüziti) sağlam görümlü kimselerde bildirilmiş bir sendromdur. Sudan, Hindistan, Pakistan ve ABD'den olgular bildirilmiştir. Mantar bol gelişirken çevre dokuya da invaze olmakta ve kazeöz olmayan granülomalarda dev hücreli, plazma hücreleri bulunmaktadır. Eozinofiller, fibrinli nekroz, fibröz ve vaskülit ile merkezi mikrogranülomata da bildirilmiştir. Cerrahi olarak çıkarılmadıkça oluşan fibröz mantar kitlesi göz çukuruna, duraya ve beyine yayılabilmektedir [62]. Kronik rinosinüzit çok faktörlü inflamatuvar bir hastalıktır. Hazırlayıcı faktörlere genetik, kirlilik, anatomik anormallikler, bakteriler ve mantarlar dahildir. Bazı çalışmalarda rinosinüzitli ve nazal polipozisli hasta-

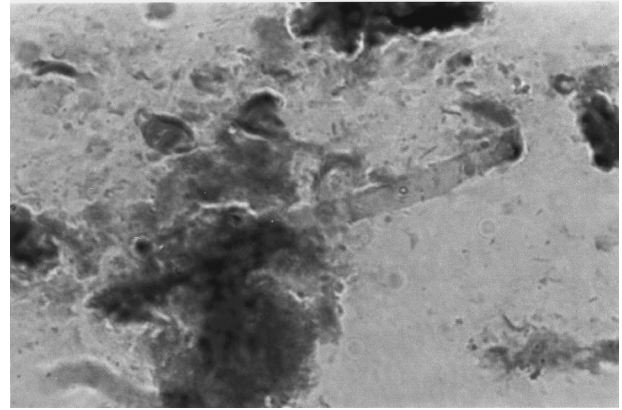
ların hemen hemen % 100'ünden mantarlar üretilmiştir [87]. Etkenler sıklıkla *Aspergillus* türleri ve *dematiaceous* mantarlardır. Hindistan'dan *Fusarium solani* ile olgular da bildirilmiştir [98]. Akut invazif şeklin aksine bağışıklığı tam, atopik olmayan kişilerde oluşmaktadır ve yavaş gelişirler [16]. Mantara karşı T-hücre duyarlılaşması ile Th2 hücrelerin IL-5 üretmesi hastalığın başlamasında anahtar rolü oynamaktadır. IL-5 aynı zamanda eozinofilopoz ve eozinofillerin canlılığını sürdürmesinde de rol oynamaktadır. Bu zıtlık, mantarın belirgin bir klinik şekil olan kronik eozinofilik rinosinüzite sebep olmasını ortaya çıkarmaktadır [87]. Histoloji, lenfosit plazma hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, Langerhans dev hücreleri infiltrasyonunun yanısıra kemik nekrozu ortaya koyabilir [16]. Hastalarda allerji hikayesi bulunabilir.

Mantar topu veya vana sinüs misetoması, allerjik musin ve dokuya invazyon bulunmaksızın konsantrik olarak sıkıca iç içe geçmiş hiflerden ibarettir, bir çimento maddesi bulunabilir. Kronik inflamatuvar yanıt lenfositleri, plazma hücrelerini, mast hücrelerini ve eozinofilleri içerebilir. Histopatolojik incelemede mukozaya, kan damarlarına invazyon ve granülomatöz reaksiyon bulunmaması AMRS'den ayırt edilmesini sağlamaktadır [64]. Bir MT'nin tipik histopatolojik özelliklerini gösteren AMRS olguları da bildirilmiştir. Hatta bunların bazıları MT olarak yazılmıştır. Ancak, bu ikisinin tedavisi farklı olduğundan, bir kısım otoriteler bunları gerçek mantar toplarından ayırt etmeyi yeğlemektedirler [60,99]. Bir olguda AMRS bulunan bir hasta, yüksek doz steroid ile tedavi edilmiş ve cerrahide patolojik örnek MT lehine yorumlanmıştır. AMRS için karakteristik olan allerjik musin steroid etkisi ile kaybolmuştur. Steroidler kesildiğinde AMRS tekrar kendini göstermiş ve karakteristik histopatolojisi ile AMRS olarak tanımlanmıştır. Sistemik steroid tedavisinin ardından alınan bir örneğin histopatolojik olarak yorumlanması AMRS olgularının MT olarak uygunsuz bir tanım almasına sebep olabilmektedir [60].

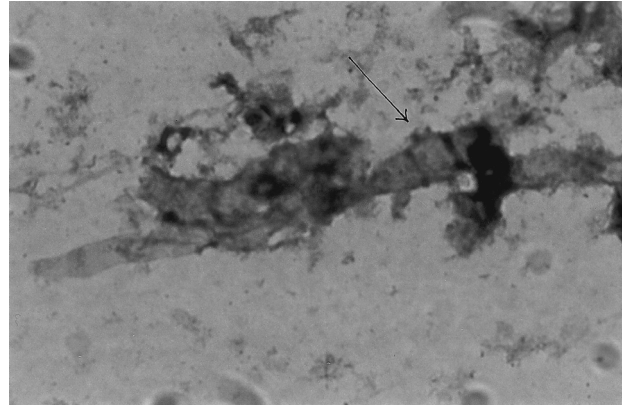
MT olgularında *Aspergillus fumigatus*, *Pseudallescheria boydii*, *Alternaria* ve diğer *dematiaceous* türler sıklıkla etkindir. Bazı olgu bildirimlerinde paranazal sinüs MT'nin *Mucorales*'den ileri geldiği bildirilmişse de bunların hiçbiri kültürle doğrulanmamıştır. MT ekseri yalnızca bir sinüsde ve sıklıkla maksiller sinüsde oluşmaktadır, bunu sfenoid izlemektedir [60]. Konağın bağışıklığı tamdır, ancak eğer bağışıklığı bozulursa bu invazif olmayan görünüm invazif ve yaşamı tehdit eden şekile geçebilir. Klinik semptomlar ekseri kronik bakteriyel sinüziti taklit eder. Hasta asemptomatik de olabilir. Tedavi cerrahidir ve nüks nadirdir.

AMRS, bol miktarda musin, bol eozinofil, Charcot Leyden kristallerinden oluşan "allerjik musin" ve seyrek, invazif olmayan mantar hifleri bulunması ile özellenmektedir (Şekil 2 ve 3) [60,100,101]. Bir pnömolog olan Safirstein 1976'da bu belirgin kliniğin immünoloji yönünden allerjik bronkopulmoner aspergilloza benzediğini fark etmiş; hastalık ilk kez 1981'de tarif edilmiştir [87]. 1999'da ABD'de Mayo Kliniğinde, duyarlı kültür ve histopatoloji yöntemleri ile patogenezinde mantarların rolü araştırılmış ve kronik

rinosinüzitin tüm tiplerinde mantarla karşılaşmaktan dolayı bir şekilde allerjik olmayan eozinofilik inflamasyon bulunduğu öne sürülmüştür [4]. Bir kısım literatürde "eozinofilik musin rinosinüziti", "eozinofilik mantar rinosinüziti" terimleriyle de karşılaşmaktadır. Eozinofilik musin rinosinüziti tanımı histopatolojik incelemede mantar hifleri görülmeksizin eozinofilik musinin gösterilmesine ve eozinofilik mantar rinosinüziti tanımı musin içerisinde mantar hiflerinin gösterilmesine dayanmaktadır [102]. Eozinofilik mantar rinosinüzitli hastalardan, sorumlu mantara allerjik yanıt verenler allerjik fungal rinosinüzitli ve vermeyenler, allerjik olmayan mantar rinosinüzitli olarak tanımlanmaktadır. Eozinofilik rinosinüzitin Avrupa'da yaygın olduğu bildirilmektedir [103].



Şekil 2. Mukus içerisinde hiyalen, bölmeli mantar hifi (Giemsa boyalı preparat, 100x) (Fotomikrograf A. S. Kantarcıoğlu).



Şekil 3. Mukus içerisinde feoid, bölmeli mantar hifleri ve makrokonidyum (ok) (Giemsa boyalı preparat, 100x) (Fotomikrograf A. S. Kantarcıoğlu).

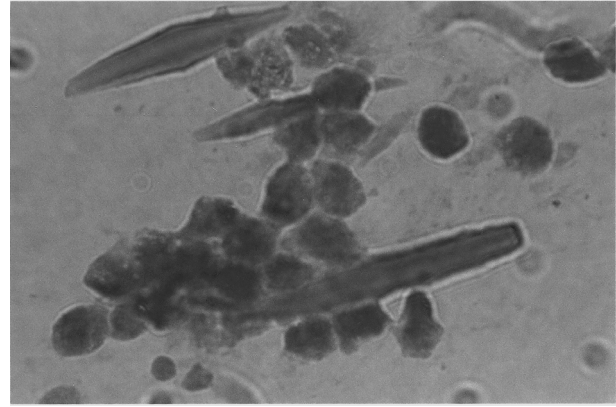
Allerjik fungal rinosinüzitlerin patofizyolojisi ile ilgili genelde kabul gören görüş, hastalık hazırlayıcı etmenleri olan bireyin mantar sporlarına allerjik bir yanıtıdır. Mantar sporlarının bulunması koşuldur: Allerjik mantar sinüzitleri ile ilişkilendirilen çok sayıda mantar bulunmaktadır. Ancak kültürde ayrılan sorumlu mantara bakılmaksızın patofiz-

yolojik olaylar, histopatoloji bulguları ve klinik tablo aynı olabilmektedir [55,104-114]. Sorumlu tutulan en olağan mantarlar dematiaceous olanlar ve bunlardan *Bipolaris* türleridir [55]. Prevalansı tam olarak bilinmemektedir. ABD'de cerrahi girişim gerektiren kronik rinosinüzitli hastalar arasında AMRS prevalansı % 5-10 olarak bildirilmektedir. Tayland'dan 214 hastalık bir seride altı olgu eozinofilik mantar rinosinüziti, bunlardan ikisi AFRS olarak tanımlanmıştır. Araştırmacılar, Tayland'da AMRS prevalansının ABD'ye göre çok düşük olmasını, bu hastalığın henüz hekimler ve patologlarca tam anlaşılmasını ve *dematiaceous* mantarlar için ticarete antijen bulunmamasıyla açıklamışlardır [104]. Granville ve ark. [91]'da, Teksas Methodist Hastanesinde 1996 - 2001 yılları arasındaki 384 olgudan cerrahi ile alınmış 788 sinüs örneğinin patolojisi, histolojik spektrumu ve kültürle doğrulanması yönünden yeniden değerlendirilmiş ve başlangıçta tipik özellikler bulunmasına rağmen AMRS olgularının % 47'sinin yanlış sınıflandırılmış olduğunu bildirmişlerdir.

Klinik olarak AMRS bulunan hastaların çoğu, çok sayıda antibiyotik tedavisine ve multipl cerrahi girişime rağmen tekrarlayan sinüzit hikayesi olan bluğ çağındaki gençler veya genç erişkinlerdir. Bunların çoğu atopiktir, çok sayıda hava kaynaklı allergene deri reaksiyonu verirler. Astımlı olabilirler; hemen tümünün bağışıklığı tamdır. AMRS sıklıkla nazal poliposis ile birlikte. Etkin olarak bildirilen mantarlar arasında *Bipolaris*, *Drechslera*, *Alternaria*, *Curvularia*, *Exserohilum*, *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Fusarium*, *Chrysosporium* türleri bulunmaktadır [8,13,55,115-117]. *Dematiaceous* olmayan mantarlarla daha ender karşılaşmaktadır [117,118]. Histopatolojik incelemede musin eozinofilik veya bazofilik özelliktedir ve eozinofiller, Charcot-Leyden kristalleri ve mukoza dışında bulunan hifler gözlemlenir. Mukozaya invazyon olmaması tanım için esastır. Charcot-Leyden kristalleri enine kesitte heksagonal ve boyuna kesitte çift piramid biçimli görünürler (Şekil 4). Boyutları 2-60 µm arasında değişir; H-E boyası ile soluk portakal renğinde görünürler. Brown-Brenn boyası ile özgül olarak boyanırlar [119].

### LABORATUVAR TANIMI

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve sinüs endoskopisinin kullanılması tanıya yardımcı olmaktadır [1,120-124]. Radyolo-



**Şekil 4.** Musin içerisinde eozinofiller, Charcot-Leyden kristalleri ve bir hiyalen hif parçası (Giemsa boyalı preparat,100x) (Fotomikrograf A. S. Kantarcıoğlu).

jik olarak bir veya birden fazla sinüsde total opaklaşma vardır. Bilateral tutulumun olağan olduğu allerjik şekil dışında hastalık tek taraflı olma eğilimindedir.

Klinisyenin bir mantar infeksiyonundan kuşkulanması esastır. Kronik sinüzitli tüm hastalarda mantar sinüziti düşünülmalıdır [62]. Özellikle antibiyotik tedavisine dirençli kronik sinüzit şikayetleri bulunan olgularda uygun görüntüleme tekniklerine, histopatoloji ve mikoloji incelemesine başvurulmalıdır [125]. Laboratuara incelenmek üzere gönderilen örnek musin ile birlikte tüm dokuyu kapsamalıdır. Rengi olağan olmayan (yeşil, kahverengi, siyah) koyu bir mukus özellikle mantar infeksiyonunu düşündürmelidir.

Prognoz, infekte eden mantardan daha çok konağın bağışıklık durumu ile ilgili olarak mantar infeksiyonunun konaktaki tezahürlerine bağlıdır. Ancak etkin mantarın tanımlanması, uygun antifungal tedavinin belirlenmesi ve etkin mantarın tanımlanması, uygun antifungal tedavinin belirlenmesi ve AMRS olgularında cerrahi girişim sonrası bağışıklık tedavisi için doğru antijenleri seçme olanağını vermesi bakımından önemlidir [1].

### 1. Histopatolojik incelemede etkenlerin özellikleri

Klinik belirlemede misetoma ile invazif mikolitik hastalık açıkça ayırt edilemeyebilir. Kemik erozyonunun radyografik delili de bu probleme eklenir. Patolojik inceleme, komşu

**Tablo 1.** Mantar rinosinüzitlerinin sınıflama kriterleri

Kategori	Bağışıklık durumu	Mantarın rolü	Doku invazyonu	Etkilenen sinüs(ler)	Seyir	Tedavi
Akut invazif	Bozuk	Patojen	Var	Bir	Akut	Radikal debritleme, sistemik antifungaller
Kronik invazif	Tam, atopik değil	Patojen	Var	Değişken	Kronik	Tam eksizyon, sistemik antifungaller
Mantar topu	Tam, atopik değil	Saprofit	Yok	Bir	Kronik	Debritleme, havalandırma
Allerjik fungal sinüziti	Tam, atopik	Allerjen	Yok	Çoklu	Kronik	Debritleme, havalandırma, steroidler

dokuda mantar hiflerinin bulunup bulunmadığını ortaya koyabilir. Ayrıca, invazif olmayan mantar sinüzitlerinde solunum yolu mukozasının özgül olmayan inflamatuvar yanıt karşısındaki ayırt edici tanımı uzun bir listeyi kapsayabilmektedir [1].

İnvazif sinüzitin erken aşamasında solunum yolu mukozası nekroz olmaksızın yeni hemoraji ve damarların civarında hifler gösterebilir. AMRS ve kronik sinüzitte hifler seyrek ve mukozaya yüzeyinde bulunabilir. Hifler yalnızca musin içeriğinde de bulunabilir ve eğer inceleme için musin materyali gönderilmemişse tanımlanamaz.

Mantar enfeksiyonu kuşkulu doku örnekleri rutin olarak Giemsa (GMS), Gomori metanamin gümüş (GMG), Gridley mantar boyası (GM) ve periodik asit-Schiff (PAS) boyama ile incelenmelidir.

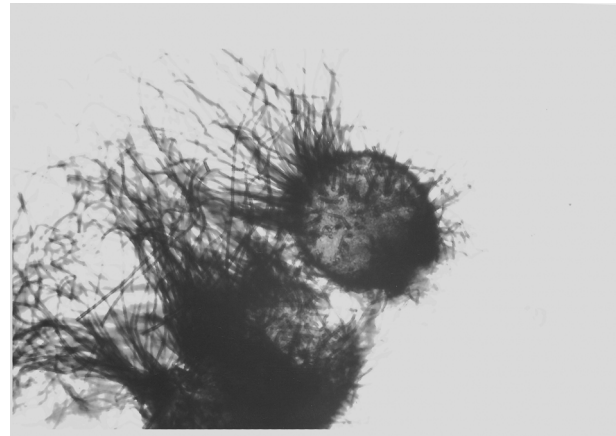
MT'nda hifler tipik olarak konsantrik daireler çizerek ilerler ve konidyumlu baş denilen yapı bulunabilir. Sterigmata, fiyalidler, konidyofor ve konidyum yapısı önemlidir. Bu yapı parafine gömülü kesitlere nazaran mikolojik pamuk mavili laktofenol preparatlarında ayrıntılı incelenebilir. *A.niger* mantar toplarında kahverengi siyah bir pigment ve kalsiyum oksalat kristalleri görülebilir. Kültürle doğrulama esastır [47]. Akut fulminan tipte vasküler invazyon sonucu mikotik tromboz görülebilir. Mantarın damar lümeninde gelişmesine bağlı damarlarda koagülatif nekroz gözlemlenebilir [47,58,70,126,127].

Etkenlerden *Aspergillus*'lar ile *Pseudallescheria* hiflerinin histopatolojik incelemede birbirinden ayırt edilmesi olanaksızdır. *Pseudallescheria* ile enfekte bir anatomik örnekte hifler (3-8 µm çapında) ve bazen klamidosporeler, tipik konidyum ve konidyoforlar, tomurcuklanan yapılar ve rastlantısal olarak coremia (*Graphium sinanamorfu*) bulunabilir.

Hifler hyalen iken coremia'nın duvarları koyu renklidir ve hematoksilen eozin boyası ile gösterilebilir. *Pseudallescheria*'nın *in vivo* hifleri morfolojik olarak karakteristik değildir. Histopatolojik incelemede *Pseudallescheria* ile *Aspergillus*, *Fusarium* hifleri veya *Alternaria* ve *Bipolaris* gibi dematiaceous mantarların pigmentli olmayan hifleri hiçbir güvenilirlik derecesinde ayırt edilemez ve kültür gerektirir. Ancak deneyimli bir mikolog tarafından MT'nin çok dikkatli incelenmesi ile tipik annellokonidyoforlar taşıyan annellokonidyoforlar gözlemlenebilir. Epitel erozyonu, eozinofili ve granülasyon dokusu bulunabilir [46].

*Mucorales* hifleri dokuda ince (7-20 µm), kıvrımlı, katlanarak ilerleyen, içi boş tüpler şeklinde görülür. H-E boyası ile hif duvarı bazofiliktir ve kalınlığı değişkendir. Hifler bölmeli olabilir, ancak sık ve düzgün aralıklı değildir. Hiflerin katlanmaları septayı taklid edebilir, dallanmalar hifin eksenine paraleldir, açığı da yapabilir. Doku kesitlerinde nadiren yuvarlak, geniş sporangium gözlemlenen olgular bildirilmiştir [128]. Akut fulminan rinoserebral mukormikozda, *Aspergillus* ve *Pseudallescheria* ile olan olgulardaki gibi vasküler invazyon ve trombotik infarkt görülür. Mantar merkez sinir sistemi (MSS) enfeksiyonuna götüreceği şekilde sinirlere de invaze olabilir. İnflamatuvar infiltratta seyrek dev hücreler de bulunabilir [47,127].

*Dematiaceous* mantar hifleri dokuda göreceli seyrek; ince veya geniş ve bölmelidir, pigmentli veya pigmentless olabilir ve *Aspergillus* ve *Mucorales* hif morfolojisini andırır, düzensiz ve pleomorfik olabilir [16,129]. Histopatolojik incelemede *Aspergillus* hifleri ile uyumlu olduğu düşünülen ancak mikolojik inceleme ve kültür sonucunda dematiaceous mantarlardan *Drechslera*, *Exserohilum* ve *Bipolaris*'den ileri geldiği ortaya konulmuş olgular bildirilmiştir [55,130,131,131a]. *Curvularia* dokuda lobut biçimi hücreler de gösterebilir. *Alternaria* dokuda çeşitli morfolojik özellikler gösterebilir; kalın ve paralel duvarlı, bölmeli, nadir dallanan hifler geliştirebilir. Bu mantarın hif duvarı yerleşim yerine göre hyalen veya feoid olabilmektedir, kutanöz olgulardan biyopsi materyallerinde feoid hifler tarif edilirken sinüs materyallerinden hyalen hifler bildirilmiştir [132,133,134]. *Cladosporium* hifleri sık dallanma gösterir. Dokudaki kahverengi hif parçalarından mantarı tahmin etmek olanaksızdır. H-E ile inceleme uygundur. Hifler dokuya invaze olabilirler. İlginç olarak *Chaetomium globosum*'dan ileri gelen bir olguda histopatolojik incelemede dokuda mantarın peritesyumlarının gözlemlendiği bildirilmiştir (Şekil 5) [135].



Şekil 5. Chaetomium sp kültür preparatında peritesyumlar (40x) (Fotomikrograf A. S. Kantarcioğlu).

*Dematiaceous* mantarlardan ileri gelen rinosinüzitlerde mukozaya eozinofiller ve plazma hücreleri ile nekroz, granülasyon dokusu ve kronik inflamasyon içerir. Granülatöz reaksiyon görülebilir. Allerjik tipte, *Aspergillus*'larla oluşana benzer şekilde eozinofiller, polimorf çekirdekli lökositler, debris ve Charcot-Leyden kristalleri bulunan musin vardır. Nadir olarak etken olmalarına rağmen *Candida*'lar ve *Cryptococcus neoformans* genelde karakteristik histopatolojik görünüme sahiptir. Sinonazal yolu yine nadiren tutan dimorfik bir mantar olan *Sporothrix schenckii*'nin *in vivo* şeklinin *C.glabrata*, *Histoplasma capsulatum* ve kapsül özüllü *C.neoformans*'dan ayırt edilebilmesi mümkün olmayıp kültür gerektirir [47].

*Hyalen* mantarların hifleri dokuda da renksiz veya a-



çık renklidir. *Fusarium* hifleri histolojik olarak *Aspergillus'* larinkilere benzer, üniform, 2-7 µm çaplı, bölmeli, ikiye çatallanarak dallanır [47]. Kıvrımlı olabilir [132]. *Paecilomyces* dokuda dallanan, geniş, kıvrılan hifler göstermektedir. Dimorfik mantarlar dokuda ve kültürde farklı yapı gösterirler. *H.capsulatum* dokuda dar bir boyunla tomurcuklanan küçük (2-4 µm) oval hücreler üretir. *Sporothrix schenckii* sinüzitinde inflamatuvar yanıt ekseri granülomatözdür. Bağışıklığı tam hastalarda eozinofillerle asteroid yapılar denilen görünüm bulunabilir [36]. Mantar dokuda maya şeklindedir, toparlak veya puro sigarası şeklinde hücreler gösterir. Hücreler tek tomurcukludur ve *C.neoformans'* a benzerler. *C.neoformans'*ın çökmüş (kollaps olmuş) hücreleri de dokuda puro şeklinde görülebileceğinden, kapsül boyama ayırımında yararlıdır [47].

Dokuda *H.capsulatum*, *S.schenckii*, *Pneumocystis carinii*, *B.dermatitidis* ve albicans dışı *Candida'*ların ayırt edilmesi önemlidir. *B.dermatitidis* dışındakilerin hepsi polisakarit hücre duvarına sahiptir. Ayrıca bu mantarın maya hücrelerinin tomurcuğu geniş bir boyuna sahiptir. Boyut ve biçimin ayrıntılı incelenmesi önem taşır. *H.capsulatum* hücreleri ekseri küçüktür ve hücre içinde bulunur. *P.carinii*, *C.neoformans* ile aşağı yukarı aynı boyutta, fakat yuvarlak değil kayık biçimlidir [47,132].

## MİKOLOJİK YÖNTEMLER

### Uygun örnekler

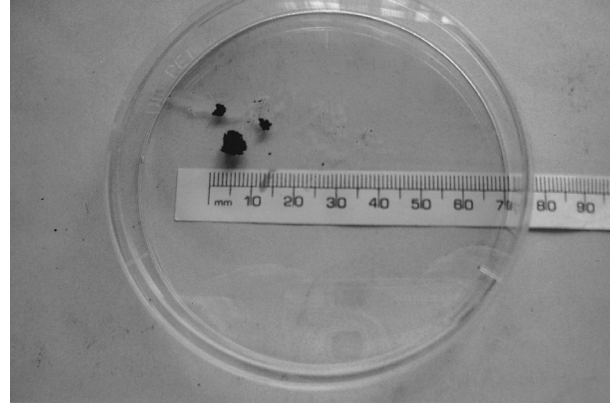
Kronik sinüzitten kuşkulandığında kültür için örnekler swab, aspirasyon, biyopsi gibi yöntemlerle alınmaktadır. Swab ile alınan örnekler kontaminasyonu da gösterebileceğinden, invazyonu ise göstermeyeceğinden anlamlı değildir, biyopsi örnekleri veya cerrahi girişim ile alınan materyal incelenmelidir. Biyopsi ve cerrahi işlem ile elde edilen örnekler mukus veya dokuda mantar hiflerinin varlığını da gösterecektir. Aspirasyon yöntemi ile doğrudan maksiller sinüsten alınacak örnekler, hasta için ıstıraplı bir girişim gerektirdiği gibi mantar yönünden çalışılacaksa biyopsi örneği kadar kıymetli değildir [137]. Ancak, bağışıklığı bozuk hastaların aspirasyon örneklerinin taze olarak incelenmesinde mantar hiflerinin görülmesi invazif hastalık varlığına kuvvetle işaret eder [47]. İnvazyonun standart delili histolojiktir. Mantar elemanları ve kemikteki yangı endoskopik sinüs cerrahisi ile biyopsiden daha iyi tanımlanabilmektedir [137].

Ponikau ve ark. [10], dikkatle ellenmesi ve taşınmasının mantar hücrelerinin kaybedilmemesi ve materyalin kontamine olmaması için önemliliğini gösterdiler. Biyopsi forsepsleri uygun şekilde kullanılmadığında mukusla birlikte mantar hücreleri de kaybedilmektedir. Materyalin kötü alınması veya hastanın antifungal kullanıyor olması mantarın kültürde ürememesine sebep olabilecektir.

### Örneğin çıplak gözle incelenmesi

Mantar topu olan olgulardan alınan örnekler kumlu, ba-

zen peynirimsi, ekseri kolayca parçalara ayrılan kil görünümünde topaklar şeklindedir. MT'nin rengi kahverenginden siyaha, yeşile, sarıya kadar farklı olabilir (Şekil 6). AMRS bulunan hastalardan elde edilen materyal koyu, lastiğimsi, ıslak kil görünümünde, ekseri yeşil veya kahverengidir.

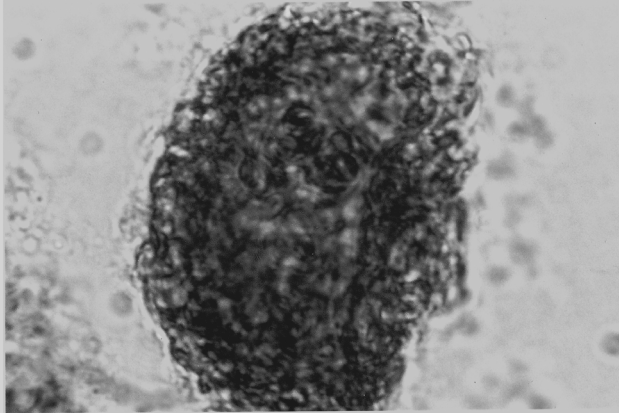


Şekil 6. FESS yöntemi ile alınmış paranazal sinüs mantar topu örneği (Fotograf A. S. Kantarcıoğlu).

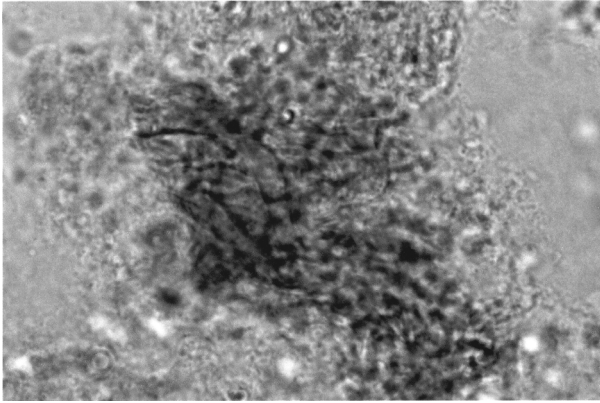
### Örneğin doğrudan mikroskopta incelenmesi

Taze ve uygun koşullarda alınmış örnekleri doğrudan mikroskopta incelemede mantarın örnekte bulunuşunun gösterilmesi klinik olarak anlamlı kabul edilir. Buzina ve ark., 47 hastanın mukus örneğini mantar içeriği bakımından mikroskopta incelemiş ve 33 tanesinde (% 70.2) pozitif bulmuştur [57]. Kronik invazif sinüzitlerde keratinli birikinti varsa mantar hücrelerinin daha iyi görülebilmesi için potasyum hidroksit ile lam lamel arası preparat yapılması uygundur [90]. Laktofenol pamuk mavili (LPM) lam lamel arası preparatlar MT'nin belirlenmesinde yararlıdır. Tıkız, girift, konsantrik halkalar şeklinde ilerleyen hifler (Şekil 7 ve 8), bazen konidyumlar gibi diğer yapılar da gözlemlenebilir. *Pseudallescheria*, *Fusarium* gibi mantarlar hifler arasında klamidokonidyum geliştirebilir (Şekil 9) [46]. Akut fulminan tipte, biyopsi materyalinin potasyum hidroksitle incelenmesi de hızlı ön tanımla sağlayabilmekte ancak sonucun kültürle irdelenmesi gereklidir [2].

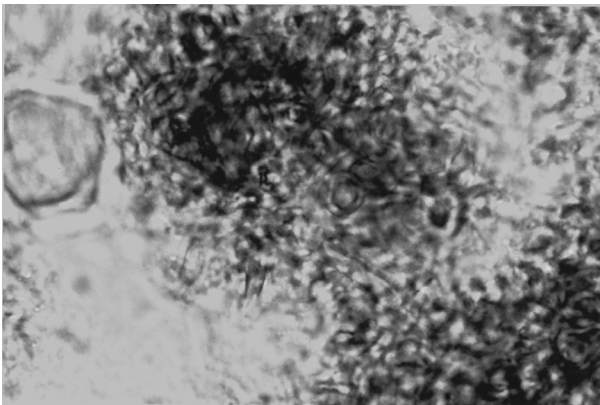
Doku örneklerinin mantar yönünden incelenmesinde Giemsa yöntemi ile boyama uygundur (Şekil 1). Bölmeli ve şeffaf (hiyalen) ve dar açılı ile ikiye çatallanan hifler görülmesi olası bir *Aspergillus* infeksiyonunu düşündürür; ancak şeffaf *Aspergillus* hiflerinin *Fusarium* türleri, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium* türleri ve diğer bazı küf mantarlarının hiflerinden ayırımı zordur; mikroskop bulgusu kültürle karşılaştırılmalıdır. *A.niger* koyu renkli, kahverengimsi hiflere sahiptir. Buna karşın feohifomisetlerin hiyalen hifleri de bulunabilir. *Dematiaceous* hiflerin ortaya çıkarılmasında Fontana-Mason boyası ve Charcot-Leyden kristallerinin hızla boyanması için Brown-Brenn boyası önerilmiştir [119,130].



**Şekil 7.** Mantar topu: karakteristik hif yumağı (lam lamel arası laktofenollü preparat, 10x) (Fotomikrograf A. S. Kantarcıoğlu).



**Şekil 8.** Mantar topundan ayrıntı: girift, bölmeli hifler (lam lamel arası laktofenollü preparat, 40x) (Fotomikrograf A. S. Kantarcıoğlu).



**Şekil 9.** Mantar topundan ayrıntı: girift hifler arasında klamidokonidyumlar (lam lamel arası laktofenollü preparat, 40x) (Fotomikrograf A. S. Kantarcıoğlu).

AMRS'deki musinin mikroskopta incelenmesi ile ilgili olarak, standart boyama yöntemlerine ek olarak yeni yöntemlerin araştırıldığı ancak henüz başka çalışmalarla desteklenmemiş az sayıda araştırma da bulunmaktadır. Taylor ve ark. [138], kronik rinosinüzitli 54 hastanın musininde, mantar hücre duvarında bulunan kitini hedef alan fluoresanla işaretlenmiş bir boyama tekniği ile standart Giemsa boyamayı karşılaştırmışlar. H-E ile boyanan tüm örneklerde eozinofilik musin bulunmuş, fluoresan boyama ile musin örneklerinin % 100'ünde bir veya daha fazla mantar hifi görülmüştür. Giemsa ile hif gösterilebilen örnek sayısı % 76 (41/54) olarak belirlenmiştir. Araştırmacılar fluoresanla işaretli kitinaz boyama tekniğinin eozinofilik musin içindeki mantarları belirlemede daha duyarlı bulunduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ELISA yöntemiyle belirli mantarların varlığının gösterilebildiği ve immünofluoresans mikroskopi ile sinüs örneklerindeki mantar türlerinin ortaya çıkarılabildiği öne sürülmüştür [139].

### Kültür

Etkenin kesin tanısı, kültürde üretilmesine bağlıdır. Chakrabarti ve ark. [90], sinüs materyallerinin kültür pozitifliğini % 42 olarak bildirmişlerdir. AMRS için kültür pozitifliğini Granville ve ark. [91], % 67 olarak bildirmişlerdir; en sık ayrılan dematiaceous mantarlardır. Ponikau ve ark. [10], ise AMRS için kültür pozitifliğini % 96 olarak bildirmişlerdir. Mantar toplarında kültürün negatif kalması olağandır ve tanım materyalin doğrudan mikroskopta incelenmesinde karakteristik hif yumağı görülmesine dayandırılır (Şekil 7 ve 8). MT kültürlerin yalnızca % 23-50'sinde mantarın ürediği bildirilmiştir [60]. Ferreira ve ark. [63], 22 olgunun 17'sinde (% 77) üreme bildirirken de Schazo ve ark., literatürü gözden geçirerek MT kültürlerinin % 50'sinin negatif kaldığını belirtmiştir [140]. Benzer şekilde Klossek ve ark. [59]'da gözden geçirdiği literatürlerde kül tür pozitif olguları % 31 olarak belirtmiştir. Bu üreme güçlüğü fazla homo jenizasyon ve kısmen kültür tekniklerine atfedilebileceği gibi mantar hiflerinin canlı değil aylar önce ölmüş olmasına da bağlanabilir. Pulmoner mantar toplarında da canlılık olmadığı bildirilmiştir [99,141].

### Mantar kültürlerinin yorumlanması

Bir rinosinüzit örneğinden üretilen küf mantarı, bu türün literatürde olgulardan ayrıldığı bildirilmiş olsa bile, kontaminant olup olmadığı açısından kuşku ile incelenmelidir. Doku örneğinin tam etrafında ve tek tip koloni üremesi ve örneğin ekildiği çeşitli besiyeri plaklarında aynı mantarın bulunması anlamlıdır [85]. Örneğin histolojik ve/veya mikolojik yöntemlerle mikroskopta incelenmesinde hifler görülmesi durumunda tanım için mantarın kültürde üretilmesi koşuldur. Birçok sinüs kültüründe mantar üremesine karşın laboratuvar kontaminasyonundan ayırt edilmesi için kültürde üreyen mantarın, materyalin mikolojik yöntemlerle doğrudan mikroskopta incelenmesinde gözlemlenen morfoloji ile uyumlu olması gereklidir [1,142].

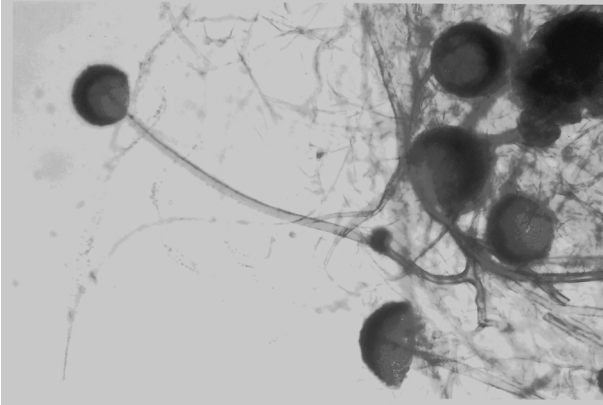
*Aspergillus* türlerinin havada bol bulunması sonuçların değerlendirilmesinde karışıklığa yol açabilir. Burun sürüntüsü örneklerinde *Aspergillus* üremesi hastalıklı kolonizasyona bağlı olabileceği gibi hastalıkla da ilişkili olabilir. Aspirasyon ve biyopsi yapılarak alınan örneklerde mikroskop bulgusuyla uyumlu olarak *Aspergillus* üremesi etken olduğu yönünde değerlendirilir.

### Kültürün makroskopi ve mikroskopisi

*Aspergillus* koloniler pamuksu olup türe ve kökene göre çok farklı renkler gösterir. *A.niger* kolonileri karakteristik siyahtır [143].

*Pseudallescheria* kolonileri pamuk görünümünde, genellikle kirlili beyaz veya fare tüyü diye tarif edilen grimsi renktedir. LPM preparatlarda hifler bölmeli dallanmalar ekseri dik açıdır. Eşersiz şekilde *Scedosporium apiospermum*'un üreyimli konidyoforları kısa ve dallanmasızdır, uçlarında konidyumlar kümeler oluşturabilir. Klamidokonidyumlar ve çok sayıda oval, uzunca, armut biçimli konidyumlar üretir. Konidyumlar karakteristik olarak annelokonidyum biçimindedir. Eşeyli şekilde *P.boydii* ask ve askosporlar üretir [46,144].

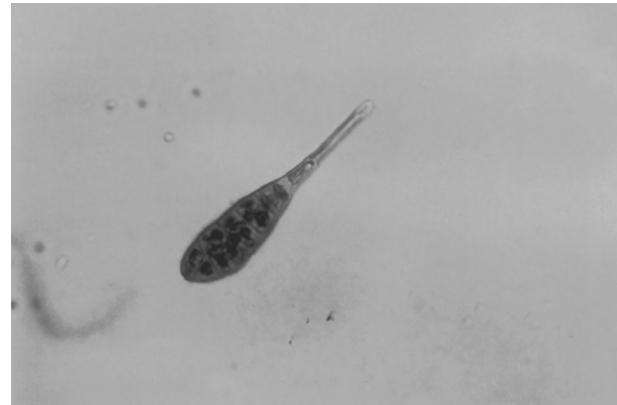
*Mucorales* kolonilerinin hava miselleri kabarık ince yün görünümündedir. Sporangiumlar çok sayıda sporangiospor içerir. *Rhizopus*, *Absidia* ve *Saksenaea* kökenleri stolon üzerinde rizoid geliştirirken *Mucor* cinsinde rizoid yoktur (Şekil 10). *Saksenaea* çok karakteristik olarak kısa sporangioforlar üzerinde uzun, şişe biçimli sporangia geliştirir.



Şekil 10. *Mucor* sp. kültür preparatı, (40x) (Fotomikrograf A. S. Kantarcıoğlu).

*Dematiaceous* mantarlar kültürde ve konak dokusunda koyu renkli (feoid) hiflere sahip mantarlardır. Başlıca toprakta, bitkilerde, ağaç gövdelerinde ve sularda bulunurlar. Bir kısım olgular su kaynaklıdır [92,145]. *Dematiaceous* mantar içeren sinüs materyalleri çıplak gözle incelendiğinde fındık ezmesi, çamur, dışkı gibi, yağimsi görünümde olabilir. LPM'de konidyoforların diz gibi çıkıntılar yaptığı (geniculate) veya zig zag görüldüğü dikkati çeker. Konid-

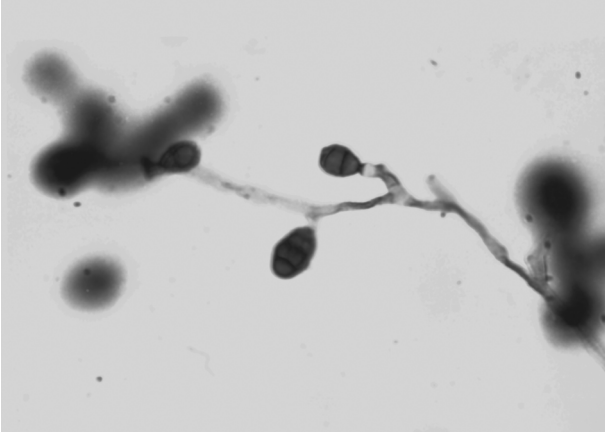
yumlar doğrudan konidyoforlardan doğar. Cinslerin ayırt edilmesinde konidyum morfolojisi önem taşır. Makrokonidyumların çimlenme borusu geliştirmesi tipiktir. *Bipolaris*, *Drechslera* ve *Exserohilum* konidyumları simpodiyal düzenlidir ve ilk ikisinin konidyum morfolojisi çok benzer. Yakın geçmişte taksonomileri de değişikliğe uğramıştır. *Bipolaris* makrokonidyumları füze biçimindedir ve iki uçtan polar çimlenme gösterir. *Drechslera* makrokonidyumları silindirik biçimlidir ve yan veya uçtaki herhangi bir hücreden (amfigen) çimlenir. *Exserohilum* makrokonidyumları oldukça uzundur; ekseri iki uçtan çimlenirse de herhangi bir yan hücreden de çimlenme gösterebilir. Çimlenme borusunun uçtaki hücrenin yan duvarından çıkması tanıma hizmet eder. Bu cinsten hila (konidyumların konidyofora bağlanma yeri) belirgindir. *Curvularia* ekseri sağlam konaklarda etken olarak bildirilmiştir. Bu cinsi *Bipolaris*, *Drechslera* ve *Exserohilum*'dan ayırt etmede olgun makrokonidyumların uçtaki ikinci hücrenin daha kalın ve koyu bir duvara sahip olması yol göstericidir. Bu ikinci hücre karakteristik olarak şişkin ve eğridir. Rinosinüzitlerden sık bildirilen *C.lunata*'nın makrokonidyumları üç bölmeli olup dört hücre taşır. *Alternaria* sebze ve tahıllardan sıklıkla ayrılır. Bu cins yüksek dozda laboratuvar hayvanları için ölümcül olan mikotoksin üretir. Havadaki konidyumları duyarlı kimselerde allerjiye yol açabilir (Şekil 11). Konidyumları ile uzun süre temasta bulunan bir hastada immün tolerans geliştiği ve T-lenfositlerin duyarlılaşmadığı öne sürülmüştür. Bağışıklığı tam ve bozulmuş kişilerde rinosinüzit etkeni olarak bildirilmiştir [47]. *Alternaria* kültürü için sikloheksimid içermeyen besiyeri kullanılmalıdır. LPM'de simpodiyal gelişme gösteren konidyum zincirleri görülmü-



Şekil 11. Hava örneğinde rastlanan *Alternaria* sp konidyumu (lam lamel arası laktofenollü preparat, 40x) (Fotomikrograf A. S. Kantarcıoğlu).

Düz duvarlı, basit veya dallanan konidyoforların üzerinde zincirler halinde gelişen kahverengi muriform konidyumların bir ucu sivri, diğeri daha yuvarlak ve hem enine hem boyuna bölmelidir. *Stemphylium* feoid, düz, basit veya birkaç dallı, ucu şişkinleşmiş konidyoforlar üzerinde tek tek, toparlağa yakın veya geniş elips şeklinde, pürtüklü

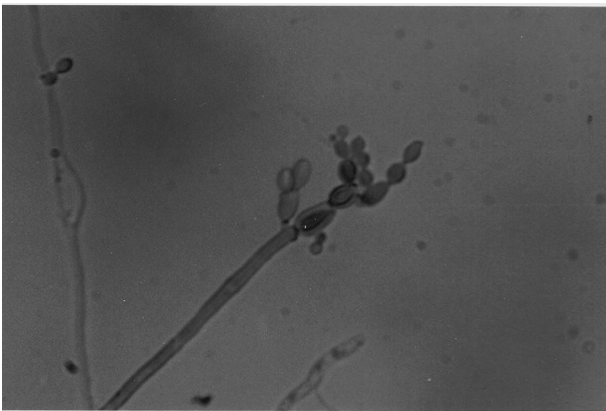
veya düz duvarlı, muriform porokonidyumlar üretir. Düşen konidyum yerinde bir iz bırakırken konidyoforum yeni bir şişkinliğinden tekrar konidyum üretilir (Şekil 12).



Şekil 12. Stemphylium sp kültür preparatı (40x) (Fotomikrograf A. S. Kantarcioğlu).

*Cladosporium* cinsi insan infeksiyonlarından nadir ayrılmıştır, patojen türler *Cladophialophora* cinsine geçirilmiştir [146].

*Cladosporium trichoidesin* (*Cladophialophora bantiana*) sinüs infeksiyonunu izleyerek beyin apsesine sebep olduğu bir olgu bildirilmiştir (Şekil 13) [147]. Konidyumları bölmesizdir, uzun, kırılğan zincirler halinde gelişirler. İnsanda nadir olarak patojen olan *Chaetomium* cinsi, 180'den fazla türü bilinen ve çoğu selülozdan zengin olan çalı ve otların, kağıt gibi ürünlerin biyodegradasyonunda rol oynayan bir toprak mantarıdır (Dh, aysk müze). Selüloz bileşiklerini şeker ve fosfat bileşiklerine dönüştüren *Aspergillus* gibi mantarların varlığı *Chaetomium*'ların gelişmesini uyarır. Mantar toparlak veya yumur tamsı, bir tarafında ostiyolü bulunan ve etrafında saç şeklinde feoid bölmeli hifler uzayan peritesyumlar içinde, ekseri limon biçimin-



Şekil 13. Cladophialophora bantiana kültür preparatı (40x) (Fotomikrograf A. S. Kantarcioğlu).

de askosporlar üretir ve bu yapıların, infekte sinüs materyalinin histopatolojik kesitlerinde de gözlemlendiği bildirilmiştir (Şekil 5) [135].

Hiyalen mantarlar kültürde renksiz veya açık renkli hifler üretirler. *Fusarium* türleri çiçeklerin, meyve, sebze ve tahılların patojenidir, çevrede yaygındır. Güçlü mikotoksin üretirler. Bağışıklığı tam hastalarda maksiller sinüsten ayrılmıştır [97]; Klinik olarak sinonazal mukormikozu taklid eden olgular bildirilmiştir [79]. Kültürde renksiz mikrokonidyumlar ve karakteristik makrokonidyumlar üretir. Makrokonidyumlar 2-6 hücreli olabilir, uçları kesik gibi görünür. *Paecilomyces* sinüzitlerden seyrek ayrılmıştır; *P.lilacinus* sağlam konaklarda da rinosinüzit etkeni olarak bildirilmiştir. Mantar makroskopik ve mikroskopik olarak *Penicillium*'a benzer, fiyalidlerin üzerinde fırça görünümünde mikrokonidyum zincirleri üretir. Fiyalidlerin dip kısmı şişkin ve boyunları incedir.

Dimorfik mantarlar dokuda ve kültürde farklı yapı gösterirler. *H.capsulatum* kültürde düz duvarlı, armut biçimli mikrokonidyumlarla parmak biçimi çıkıntıları olan kalın duvarlı iri makrokonidyumlar üretir. Benzer morfolojiye sahip olan *Sepedonium*, *Chrysosporium* ve *Reniospora flavissima*'dan ayırt edilmesi için *in vitro* dimorfizminin gösterilmesi gerekir. Endemik bir mantar olan ve AIDS'li-lerde sinüs materyalinden de ayrıldığı bildirilen bu mantarın yurdumuzda doğada bulunduğu da gösterilmiştir [148]. *Sporothrix schenckii* yeryüzünde yaygındır, ekseri odunda ve karayosunlarında bulunur. Aynı kültürde iki farklı düzende, ya hiflerin yan taraflarında tek tek (manşon biçiminde) veya ucu ekseri hafifçe şişkinleşmiş konidyoforların ucunda rozet tarzında kümelenmiş, armut biçimli konidyumlar üretir. Tanım için miselli şeklin maya şekline dönüştürülmesi gerekir [132].

### Seroloji

Mantara karşı allerji deri testi ile gösterilebileceği gibi özgül IgE düzeyi de *in vitro* ölçülebilir [107]. Önceleri total IgE ve mantar antijenlerine karşı özgül IgG düzeylerinin bilinmesi hastalığın yönetimi için çok yararlı bulunurken, yakın zamanlarda hastalarla sağlam kontroller arasında belirgin bir fark bulunmadığını öne süren yayımlarla, aksine bulunduğunu gösteren araştırmalar da bulunduğu dikkati çekmektedir [12,87,149]. Nem yükselmesi ile küf tahribine uğrayan bir okulun öğretmenlerinde mantarlarla karşılaşma ile olağan 20 mantar türüne karşı özgül IgG antikorları ve bunların solunum yolu hastalıklarıyla ilişkisini araştıran Patovirta ve ark. [149], çalışmanın başlangıcında bu küflere özgül IgG antikorlarının yoğunluğu açısından çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulmamıştır. Ancak, iki yıllık izleme sonunda, çalışma grubunda *Aspergillus fumigatus*, *A.versicolor*, *Aureobasidium pullulans*, *Chaetomium globosum*, *Cladosporium cladosporioides*, *Phialophora bubakii*, *Rhodotorula glutinis*, *Sporobolomyces salmonicolor*, *Stachybotrys atra* ve *Tritirachium roseum* için yükselmiş mantara özgül IgG

ile sinüzit arasında bir ilişki saptadığını bildirmiştir. Bununla beraber, Chakrabarti ve Sharma [11] presipitan antikorların bulunup bulunmadığının hastalığın ilerlemesi veya düzelme ile korele olduğunu bildirmiştir.

### ANTİFUNGALLERİN TEDAVİDEKİ YERİ

İnvazif olmayan hastalık yalnızca cerrahi debridman ve sinüs havalandırılmasını gerektirmektedir. İnvazif hastalıkta daha fazla ilerlemeyi ve rekürrensi önlemek için yardımcı medikal tedavi önerilmektedir. Fulminan tipte ise radikal cerrahi ve acilen kemoterapi gerekmektedir [11,151].

Akut fulminan hastalık, günler hatta saatler içinde ölümlerle sonuçlanabileceğinden tanı koyulmasının hemen ardından mantar yükünü azaltmak amacıyla tüm nekrotik dokunun debridmanı önerilmektedir. İntravenöz amfoterisin B (AMB) ve altta yatan hastalığın düzeltilmesi cerrahi tamamlayıcı ve diyabet hastalarında ketoasidozun hızla kontrol altına alınması hayatta kalmayı arttırıcı bulunmuştur [150,151]. AMB nefrotoksik olmasına rağmen hastalığın ilerlemesini önlemektedir. AMB fungostatik bir ilaç olduğundan uzun süreli kullanımda hastalığın ağırlığına ve hastanın toleransına bağlı olarak 0.8-1.0 mg/kg/gün dozunda önerilmektedir. Çok hızlı ilerleyen durumlarda 1.5 mg/kg/gün dozunun gerekli görüldüğü olgular bildirilmiştir [95]. Kümülatif doz 2500-4000 mg arasındadır [5]. Literatürde hayatta kalma oranı altta yatan sebep, premortem tanı konulması, debridman ve antifungal tedaviye bağlı olarak değişmektedir. Söz gelimi Ochi ve ark. [152] cerrahi ve 6 yıl AMB tedavisi uyguladıkları hematolojik maligniteli 11 hasta lık bir seride % 86 mortalite bildirmişlerdir. Buna karşın Blitzer ve ark. [5], cerrahi debridman ve iv AMB tedavisi uyguladıkları hastalarda hayatta kalma oranını % 81, bunlardan diyabetli olanlarda % 89 olarak bildirmişlerdir.

Kronik invazif mantar sinüzitinde doku invazyonu histopatolojik inceleme ile ortaya konulduktan sonra tedaviye derhal başlanması, mantarın tuttuğu doku ve kemiklerin cerrahi debridmanı ile birlikte antifungal tedavi planlanması önerilmektedir [16]. Erişkinlerde AMB total dozunun 2g'a kadar çıkabileceği yazılmıştır. AMB'ye yanıt alınmayan bazı olgularda veya başlangıç yanıtını aldıktan sonra keto-konazol ya da itrakonazole geçilebileceği de bildirilmiştir. Şifa oranı düşük ve nüks oranı yüksektir. Washburn ve ark., cerrahi ve antifungal tedavi uyguladıkları yedi hastayı 15 ay ile 9 yıl arasında izlemişler ve beşinde şifa bildirmişlerdir [16]. Granülomatöz invazif mantar sinüzitin tedavisi için itrakonazolün (8-10 mg/kg) operasyon sonrasında nüks oranını azalttığı bildirilmiştir [153]. MT tedavisi için mantar kitlesinin çıkarılması ve sinüslerin havalandırılması önerilmekte, şifa oranının yaklaşık % 100 olduğu bildirilmektedir [154].

AMRS'nin cerrahi ve ilaçla tedavisi önerilmektedir. Halen önerilen yöntem, FESS ile kitlenin tamamen çıkarılarak

sinüslerin havalandırılmasıdır. Postoperatif olarak fizyolojik serum irrigasyonu ve topik intranasal veya sistemik kortikosteroid uygulanması da önerilmektedir. Prognoz ve cerrahi sonrası steroid kullanılan veya kullanılmayanlarda nüks oranı % 32 ila % 100 gibi değişkendir [153,155].

### KAYNAKLAR

1. Ferguson BJ. Definitions of fungal rhinosinüsit. Otolaryngol Clin North Am 2000; 33: 227-235.
2. Morpeth JF, Ned T Rupp, Dolen WK, Bent JP, Kuhn FA. Fungal sinüsit: an update. Ann of Allergy, Asthma and Immunology 1996; 76: 128-140.
3. Wölke K, Jautzke G, Kaschje O, Seefeld B. Fungale sinüsitiden. Pathologie 2004; 25: 385-393.
4. Marple B. The role of fungus in chronic rhinosinüsit: a matter of perspective? Am Rhinol Soc Newsletter January 2002. <http://www.americanrhinologic.org/news.0102.archive.phtml>.
5. Blitzer A, Lawson W. Fungal infections of the nose and paranasal sinuses. Part I. Otolaryngol Clin North Am 1993; 26: 1007-1035.
6. Grigoriu D, Brambule J, Delacretaz J, Savary M. La sinuzite maxillaire fungique. Dermatologica 1979; 159: 180-186.
7. Laskownick AA, Kurdzielewicz J, Macura A, Okrasinska-Cholewa B. Mycotic sinusitis in children. Mykosen 1978; 21: 407-411.
8. Allphin AL, Strauss M, Abdul-Karim FW. Allergic fungal sinusitis: problems in diagnosis and treatment. Laryngoscope 1991; 101: 815-820.
9. Rupa V, Jacob M, Matthews MS. Increasing diagnostic yield in allergic fungal sinusitis. J Laryngol Otol 2001;115: 636-638.
10. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, Roberts GD. The diagnosis and incidence of allergic fungal rhinosinusitis. Mayo Clin Proc 1999; 74: 877-884.
11. Chakrabarti A, Sharma SC. Paranasal sinus micoses. Indian J Chest Dis Allied Sci 2000; 42: 293-304.
- 11a. Ferguson BJ. Geographic variation in allergic fungal rhinosinusitis. Otolaryngol Clin North Am 2000; 33: 441-449.
12. Corey JG, Romberger CF, Shaw GY. Fungal diseases of the sinuses. Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 103: 1012-1015.
13. Ence BK, Gourley DS, Jorgensen NL. Allergic fungal sinusitis. Am J Rhinol 1990; 4: 169-178.
14. Deshpande RB, Shukla A, Kirtane MV. Allergic fungal sinusitis. Incidence and clinical and pathological features of seven cases. Journal of the Association of Physicians of India 1995; 43: 98-100.

15. Karıcı B, Burhanoglu D, Erdem T, Hilmioglu S, Inci R, Veral A. Fungal infections of the paranasal sinuses. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2001; 122: 31-35.
16. Washburn RG, Kennedy DW, Begley MG, Henderson DK, Bennett JE. Chronic fungal sinusitis in apparently normal hosts. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67: 231-247.
17. Zieske LA, Kopke RD, Hmill R. Dematiaceous fungal sinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1991; 105: 567-577.
18. Bloom S M., Warner RPR, Weitzman I. Maxillary sinusitis: isolation of *Scedosporium (Monosporium) apiospermum*, anamorph of *Petriellidium (Allescheria) boydii*. *Mt Sinai J Med* 1982; 49: 492-494.
19. Bark, C. J., L. J. Zaino, K. Rossmiller, C. L. Cooper *Petriellidium boydii* sinusitis. *JAMA* 1978; 240: 1339-1340.
20. Bryan, C.S., A. F. DiSalvo, L. Kaufman, W. Kaplan, A. H. Brill, and D. C. Abbott *Petriellidium boydii* infection of the sphenoid sinus. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 846-851.
21. Chikhani L, Dupont B, Guilbert F, Improvisi L, Corre A, Bertrand JC. Une sinusite maxillaire fongique exceptionnelle d'origine dentaire à *Scedosporium prolificans*. [Uncommon fungal maxillary sinusitis of dental origin due to *Scedosporium prolificans*] *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1995; 96: 66-69.
22. Eckburg PB, Zolopa AR, Montoya JG. Invasive fungal sinusitis due to *Scedosporium apiospermum* in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1999; 29:212-213.
23. Fessler, R. G., and F. D. Brown. Superior sagittal sinus infection with *Petriellidium boydii*: case report. *Neurosurgery.* 1989; 24: 604-607.
24. Gluckman, S. J., K. Ries, and E. Abrutyn. *Allescheria (Petriellidium) boydii* sinusitis in a compromised host. *J Clin Microbiol.* 1977;5: 481-484.
25. Grigg, A. P., P. Phillips, S. Durham, and J. D. hepherd. Recurrent *Pseudallescheria boydii* sinusitis in acute leukemia. *Scand J Infect Dis.* 1993; 25: 263-267.
26. Groves CRN. Case presentation. The Johns Hopkins Microbiology Newsletter 1997, Vol.16, No. 13 [http://pathology5.pathology.jhmi.edu/micro/v16n13.htm].
27. Gucalp R., Carlisle P, Gialanella P, Mitsudo S, McKittrick A, Dutcher J. *Paecilomyces* sinusitis in an immunocompromised adult patient: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1996; 23: 391-393.
28. Guez S, Calas V, Couprie B, Stoll D, Cabanie G. À propos de deux cas d'infection nasosinusienne `Scedosporium apiospermum. [Apropos of 2 cases of *Scedosporium apiospermum* nasosinus infection]. *Rev Med Interne.* 1992; 13: 145-148.
29. Gwaltney J M, Jr, Scheld WM, Sande MA, Sydnor A. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: a fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90: 457-461.
30. Haapasaari J R V, Essen, A. Kahanpää, Kostiala AAI, Holmberg K, Ahlqvist J. Fungal arthritis simulating juvenile rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982; 285: 923-924.
31. Hecht R., Montgomerie JZ. Maxillary sinus infection with *Allescheria boydii (Petriellidium boydii)*. *Johns Hopkins Med J.* 1978; 142: 107-109.
32. Lawson W, Blitzer A. Fungal infections of the nose and paranasal sinuses. Part II. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993; 26: 1037-1068.
33. Machado, C. M., Martins MA, Heins-Vaccari EM, Lacaz CDS, Macedo MCA, Castelli JB, Medeiros RS, Silva RL, Dulley FL. *Scedosporium apiospermum* sinusitis after bone marrow transplantation: report of a case. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1998; 40: 321-323.
34. Mader, J. T., R. S. Ream, and P. W. Heath. *Petriellidium boydii (Allescheria boydii)* sphenoidal sinusitis. *JAMA.* 1978; 239: 2368-2369.
35. Meyer, R. D., C. R. Gaultier, J. T. Yamashita, R. Babapour, H. E. Pitchon, and P. R. Wolfe. Fungal sinusitis in patients with AIDS: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1994;73:69-78.
36. Morgan MA., Wilson WR, Neel HB, Roberts GD. Fungal sinusitis in healthy and immunocompromised individuals. *Am J Clin Pathol.* 1984;82: 597-601.
37. Salitan ML, Lawson W, Som PM, Bottone EJ, Biller HF. *Pseudallescheria* sinusitis with intracranial extension in a nonimmunocompromised host. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990; 102: 745-750.
38. Shaw CL, McCleave M, Wormald PJ. Unusual presentations of isolated sphenoid fungal sinusitis. *J Laryngol Otol.* 2000;114:385-388.
39. Stamm M A., Frable MA. Invasive sinusitis due to *Pseudallescheria boydii* in an immunocompetent host. *South Med J.* 1992;85: 439-441.
40. Terris D J, Steininger JR. *Scedosporium apiospermum*: fungal sinusitis in an immunocompetent patient. *Rev. Med Vet. Mycol* 1993 28: p. 260 2153. *Am. J Rhinology* 1992; 6: 49-53.
41. Washburn RG. Fungal sinusitis. *Curr Clin Top Infect Dis* 1998; 18: 60-74.
42. Watters G W, Milford CA. Isolated sphenoid sinusitis due to *Pseudallescheria boydii*. *J Laryngol Otol.* 1993; 107: 344-346.
43. Willinger B, Obradovic A, Selitsch B, Beck-Mannagetta J, Buzina W, Braun H, Apfalter P, Hirschl AM,

- Makrithatis A, Rotter M. Detection and identification of fungi from fungus balls of the maxillary sinus by molecular techniques. *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 581-585.
44. Winn, R. E., Ramsey PD, Mc Donald JC, Dunlop KJ. Maxillary sinusitis from *Pseudallescheria boydii*. Efficacy of surgical therapy. *Arch Otolaryngol.* 1983; 109: 123-125.
  45. Woelke K, Jautzke G, Kaschke O, Seefeld B. Classification of etiologic agents in fungal sinusitis by immunohistochemistry, histology and culture. *Pathologie.* 2004 Jun 4 [Epub ahead of print] (html-file).
  46. Guarro J, Kantarcioglu AS, Horr  R, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca Estrella M, Berenguer J, deHoog GS. *Scedosporium* infection, an emerging fungal disease entity. *Clin Microbiol Rev* 2005.
  47. Brandwein M. Histopathology of sinonasal fungal disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 949-980.
  48. Lucacorto F, Eversole R. Deep mycosis and palatal perforation with granulomatous pansinusitis in acquired immunodeficiency syndrome: case reports. *Quintessence Int* 1993; 24: 743-748.
  49. Butt AA, Carreon J. *Histoplasma capsulatum* sinusitis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2649-2650.
  50. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 837-874.
  51. Kantarcioglu AS, Yener M, Y cel A, Altuğ T. A *Cryptococcus luteolus* Strain Isolated From Endoscopic Sinus Surgery Specimens of An Apparently Normal Host, 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Milan, *Clin. Microbiol. Infect. (Suppl 1)*, 2002; 204.
  52. Davel G, Featherstone P, Fernandez A, Abrantes R, Canteros C, Rodero L, Sztern C, Perrotta D. Maxillary sinusitis caused by *Actinomucor elegans*. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 740-742.
  53. Singh SM, Naidu J, Jain S, Nawange SR, Dhindsa MK. Maxillary sinusitis caused by *Ascotricha chartarum* Berk. (anamorph *Dicyma ampullifera* Boul.): a new phaeoid opportunistic human pathogen. *J Med Vet Mycol* 1996; 34: 215-218.
  54. Panda NK, Sharma SC, Chakrabarti A, Mann SB. Paranasal sinus mycoses in north India. *Mycoses* 1998; 41: 281-268.
  55. Manning SC, Schaefer SD, Close LG, Vuitch F. Culture-positive allergic fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 174-178.
  56. Jacob B, Ritz B, Gehring U, Koch A, Bischof W, Wichmann HE, Heinrich J. Indoor exposure to molds and allergic sensitization. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 647-653.
  57. Buzina W, Braun H, Freudenschuss K, Lackner A, abermann W, Stammberger H. Fungal biodiversity-as found in nasal mucus. *Med Mycol* 2003; 41: 149-161.
  - 57a. Vennewald I, Henker M, Klemm E, Seebacher C. Fungal colonization of the paranasal sinuses. *Mycoses* 1999; 42: 33-36.
  58. Stammberger H, Jakse R, Beaufort F. Aspergillosis of the paranasal sinuses x-ray diagnosis, histopathology, and clinical aspects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984, 93: 251-256.
  59. Klossek MJ, Serrano E, P louin L, Percodani J, Fontanel JP, Pessey JJ. Functional endoscopic sinus surgery and 109 mycetomas of paranasal sinuses. *Laryngoscope* 1997; 107: 112-117.
  60. Ferguson BJ. Fungus balls of the paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 389-398.
  61. Barry B, Topeza M, Gehanno P. Aspergillosis of the paranasal sinus and environmental factors. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2002; 119: 170-173.
  62. DeSchazo RD. Fungal sinusitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 254-259.
  63. Ferreiro JA, Carlson BA, Cody DT 3rd. Paranasal sinus fungus balls. *Head Neck* 1997; 19: 481-486.
  64. DeSchazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Swain R, Lyons M, Bryars C, Alsip S. Criteria for the diagnosis of sinus mycetoma. *J Allergy Clin Immunol* 1999: 475-485.
  65. Bent JP III, Kuhn FA. Allergic fungal sinusitis/ polyposis. *Allergy Asthma Proc* 1996, 17: 259-268.
  66. Dufour X, Kauffmann-Lacroix C, Goujon JM, Grollier G, Rodier MH, Klossek JM. Experimental model of fungal sinusitis: a pilot study in rabbits. *Ann Orhol Rhinol Laryngol* 2005; 114: 167-172.
  67. Legent F, Billet J, Beauvillain C, Bonnet J, Miegewille M. The role of dental canal fillings in the development of *Aspergillus* sinusitis. A report of 85 cases. *Arch Otorhinolaryngol* 1989; 246: 318-320.
  68. Klossek JM, P loquin L, Fourcroy PJ, Ferrie JE, Fontanel JP. Aspergillomas of the sphenoid sinus: a series of 10 cases treated with endoscopic surgery. *Rhinology* 1996; 34: 179-183.
  69. Serrano E, Percodani J, Flores P, Dilem S, Pessey JJ. Paranasal sinus aspergilloma. A propos of 45 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1996; 113: 86-91.
  70. Stammberger H, Jakse R. Features of aspergillosis in ENT. Histopathology of fungal infections of the paranasal sinuses caused by *Aspergillus fumigatus*. *HNO* 1982; 30: 81-87.
  71. Karci B, Bilgen C, Gunhan O. Endoscopic sinus surgery in the isolated paranasal sinus aspergilloma. *Rev Laryngol Othol Rhinol (Bord)* 1999; 120: 327-330.

72. Henderson LT, Robbins KT, Weitzner S, Dyer TC, Jahrsdoerfer RA. Beningn Mucor colonization (fungus ball) associated with chronic sinusitis. *South Med J* 1988; 81: 846-850.
73. Ferguson BJ. Mucormycosis of the nose and paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 349-365.
74. Xavier SD, Korn GP, Granato L. Rhinocerebral mucormycosis: case report including survival and literature review. *Rev Brasil Otorhinolaryngol* 2004; 70: 710-714.
75. Thiagalingam S, Fernando GT, Tan K, O'Donnell BA, Weeks K, Branley M. Orbital apex syndrome secondary to *Pseudallescheria boydii* sinusitis in an immunocompetent patient. *Clin Experimental Ophthalmol* 2004; 32: 545-547.
76. Horr e R, de Hoog GS. Primary cerebral infections by melanized fungi: a review. *Stud Mycol* 1999;43: 176-193.
77. McGinnis MR, Rinaldi MG, Win RE. Emerging agents of phaeohyphomycosis: pathogenic species of *Bipolaris* and *Exserohilum*. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 250-259.
78. Bourjat P, Braun JJ. Polyps and polyposis of the paranasal sinuses. *J Radiol* 1999; 80 (Suppl 12): 1788-1794.
79. Valenstein P, Schell WA. Primary intranasal *Fusarium oxysporium* infection. Potential for confusion with rhinocerebral zygomycosis. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 751-754.
80. Rockhill RC, Klein MD. *Paecilomyces lilacinus* the cause of chronic maxillary rhinosinusitis. *J Clin Microbiol* 1980; 11: 737-739.
81. Thompson RF, Bode RB, Rhodes JC, Gluckman JL. *Paecilomyces variotii*. An unusual cause of isolated sphenoid sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114; 567-569.
82. Gucalp R, Carlisle P, Gialanella P, Mitsudo S,McKittrick J, Dutcher J. *Paecilomyces* sinusitis in an immunocompromised adult patient case report and review. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 391-393.
83. Nayak DR, Balakrishnan R, Nainani S, Siddique S. *Paecilomyces* fungus infection of the paranasal sinuses. *Int J Pediatr-Otorhinolaryngol* 2000; 15: 183-187.
84. Lawson W, Blitzer A. Fungal infections of the nose and paranasal sinuses. Part II. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26: 1007-1035.
85. Schell WA. Unusual fungal pathogens in fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 367-373.
86. Kennedy DW. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2004; 193: 6-9.
87. Hamilos DL, Lund VJ. Etiology of chronic rhinosinusitis: the role of fungus. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2004; 193; 27-31.
88. Ponikau J, Rochester MN. Chronic rhinosinusitis: The war of the immune system against fungi. *American Rhinologic Society News*, January 2002. <http://american-rhinologic.org/news.0102.archive.phtml>.
89. Stringer S, Ryan MW. Chronic invasive fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 375-387.
90. Chakrabarti A, Scharma SC, Chander J. Epidemiology and pathogenesis of paranasal sinus mycoses. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1992; 107: 745-750.
91. Granville L, Chirala M, Cernoch P, Ostrowski M, Truong LD. Fungal sinusitis: histologic spectrum and correlation with culture. *Hum Pathol* 2004; 35: 474-481.
92. Chakrabarti A, Sharma SC. Paranasal sinus mycoses. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2000; 42: 293-304.
93. Pratt MF, Burnett JR. Fulminant *Dreschlera* sinusitis in an immunocompetent host. *Laryngoscope* 1988; 97: 1343-1347.
94. Sarti EJ, Lucente FE. Aspergillosis of the paranasal sinuses. *Ear Nose Throat J* 1988; 67: 824-831.
95. Sugar AM. Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (Suppl 1): 126-129.
96. Amin P. Fungal sinusitis. *Bombay Hospital Medical Research J (Issue special)*. [www.bhj.org/journal/1999\\_4104\\_oct99/SP\\_677.HTM](http://www.bhj.org/journal/1999_4104_oct99/SP_677.HTM)
97. Waitzman AA, Birt BD. Fungal sinusitis. *J Otolaryngol* 1994; 23: 244-249.
98. Kurien M, Anandi V, Raman R, Brahmadathan KN. Maxillary sinus fusariosis in immunocompetent hosts. *J Laryngol Otol* 1992; 106: 733-736.
99. Schwartz DA. Organ-specific variation in the morphology of the fungomas (fungus balls) of *Pseudallescheria boydii*. Development within necrotic host tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 1989; 113: 476-480.
100. Percodani J, Serrano E, Uro-Coste E, Reyre J, Delisle MB, Abbal M, Linas MD, Recco P, Pessey JJ. Does allergic fungal sinusitis exist ? Preliminary results of a prospective study. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1999; 116: 78-84.
101. Serrano E, Percodani J, Uro-Coste E, Yardeni E, Abbal M, Linas MI, Recco P, Delisle MB. Value of investigation in the diagnosis of allergic fungal rhinosinusitis: results of a prospective-study. *Laryngol Otol* 2001; 115: 184-189.
102. Ferguson BJ. Eosinophilic mucin rhinosinusitis.: a distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope* 2000; 110: 799-813.
103. Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, Beham A, Stammberger H. "Eosinophilic fungal rhinosinu-



- sitis": a common disorder in Europe? *Laryngoscope* 2003; 113: 264-269.
104. Aejumjaturapat S, Saengpanich S, Isipradit P, Keelawat S. Eosinophylic mucin rhinosinusitis: terminology and clinicopathological presentation. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 420-424.
  105. Ferguson BJ. Categorization of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surgery* 2004; 12: 237-242.
  106. Ferguson BJ. Eosinophylic mucin rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2001; 111: 1670-1672.
  107. Ferguson BJ, Johnson JT. Allergic rhinitis and rhinosinusitis. Is there a connection between allergy and infection? *Postgrad Med* 1999; 105: 55-8, 61, 64.
  108. Schwartz HC. Allergic fungal sinusitis: experience in an ambulatory allergy practice. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 1996; 77: 500-502.
  109. Houser SM, Corey JP. Allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 399-408.
  110. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis. Surgical management. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 409-418.
  111. Mabry RL, Mabry CS. Allergic fungal rhinosinusitis. The role of immunotherapy. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 433-440.
  112. Goldstein MF, Atkins PC, Cogen FC, Comstein MJ, Levine RS, Zweiman B. Allergic Aspergillus sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 515-524.
  113. Katzenstein AA, Sale SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 89-93.
  114. Cody DT 2nd, Neel HB 3rd, Ferreiro JA, Roberts GD. Allergic fungal sinusitis: the Mayo Clinic experience. *Laryngoscope* 1994, 104: 1074-1079.
  115. Kinsella JB, Bradfield JJ, Gourley WK, Calhoun KH, Rassekh CH. Allergic fungal sinusitis. *Clin Otolaryngol* 1996; 21: 389-392.
  116. Torres C, Ro JY, el-Naggar AK, Sim SJ, Weber RS, Ayala AG. Allergic fungal sinusitis: a clinicopathological study of 16 cases. *Hum Pathol* 1996; 27: 793-799.
  117. Goldstein MF, Dvorin DJ, Dunsky EH, Lesser RW, Heuman PJ, Loose JH. Allergic Rhizomucor sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 394-403.
  118. Wickern GM. Fusarium allergic fungal sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 624-625.
  119. Gourley DS, Whisman BA, Jorgensen NL, Martin ME, Reid MJ. Allergic Bipolaris sinusitis: clinical and immunopathological characteristics. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 583-591.
  120. Lund VJ, Lloyd G, Savy L, Howard D. Radiology in focus. Fungal rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 2000; 114: 76-80.
  121. Zinreich SZ, Kennedy DW, Malat J, Curtin HD, Epstein JI, Huff LC, Kumar AJ, Johns ME, Rosenbaum AE. Fungal sinusitis: diagnosis with CT and MR imaging. *Radiol* 1988; 169: 439-444.
  122. Zinreich SJ. Imaging for staging rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2004; 193: 19-23.
  123. Braun JJ, Bourjat P. Imagerie TDM des sinusites caséuses fongiques et non fongiques. A propos de 50 observations. *J Radiol* 2000; 81: 227-231.
  124. Kuhn FA. Role of endoscopy in the management of chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 193: 15-18.
  125. Parikh SL, Venkatraman G, DelGaudio JM. Invasive fungal sinusitis: a 15-year review from a single institution. *Am J Rhinol* 2004; 18: 75-81.
  126. Stamberger H, Jakse R, Beaufort F. Aspergillosis of the paranasal sinuses. X-ray diagnosis, histopathology, and clinical aspects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 251-256.
  127. Schell WA. Histopathology of fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 227-235. *Otolaryngol C. North Am* 2000; 33: 251-276.
  128. LaTouche CJ, Sutherland TW, Telling M. Histopathological and mycological features of a case of rhinocerebral mucormycosis (phycomycosis) in Britain. *Sabouradia* 1963; 3: 148-150.
  129. Yücel A, Kantarcıoğlu as. Mantarlarda dimorfizm. *İnfeksiyon Derg.*, 2000; 14: 569-578.
  130. Friedman GC, Hartwick WJ, Ro JY, Saleh GY, Tarrand JJ, Ayala AG. Allergic fungal sinusitis. *Clin Microbiol* 1991; 96: 368-372.
  131. Taguchi K, Kawabata T, Wakayama M, Oharaseki T, Yokouchi Y, Takahashi K, Naoe S, Ogoshi T, Iwabuchi S, Shibuya K, Nishimura I. A case of allergic fungal sinusitis caused by *Bipolaris spicifera*. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2004; 45: 239-245.
  - 131a. Del Palacio A, Perez-Simon M, Arribi A, Valle A, Perea S, Rodriguez-Noriega A. *Bipolaris australiensis* en un enfermo español con sinusitis allergica cronica. *Rev Iberoam Mycol* 1997; 14: 191-193.
  132. Kwon Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. Philadelphia; Lea and Fabinger, 1992.
  133. Shugar MA, Montgomery WW, Hyslop NE. *Alternaria sinusitis*. *Ann Otol* 1981; 90: 251-254.
  134. Garau J, Diamond RD, Lagrotteria RB, Kabins SA. *Alternaria osteomyelitis*. *Ann Intern Med* 1977; 86: 747.
  135. Aru A, Munk-Nielsen L, Federspiel BH. The soil fungus *Chaetomium* in the human paranasal sinuses. *Eur Arch Otolaryngol* 1997; 254: 350-352.
  136. Morgan MA, Wilson WR, Neel HB. Fungal sinusitis in healthy and immunocompromised individuals. *Am J Clin Pathol* 1984; 82: 597.

137. Orlandi RR. Biopsy and specimen collection in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113 (Suppl 193): 24-26.
138. Taylor MJ, Ponikau JU, Sherris DA, Kem EB, Gaffey TA, Kephart G, Kita H. Detection of fungal organisms in eosinophylic mucus using a fluorescein-labelled chitin-specific binding protein. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127: 377-383.
139. Karpovich-Tate N, Dewey FM, Smith EJ, Lund VJ, Gurr PA, Gurr SJ. Detection of fungi in sinus fluid of patients with allergic fungal rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2000; 120: 296-302.
140. DeSchazo RD. Fungal sinusitis. *Am J Med Sci* 1998; 316: 39-45.
141. Campbell MJ, Clayton YM. Bronchopulmonary aspergillosis. *American Review of Respiratory Diseases* 1963; 89: 186-196.
142. Kantarcioğlu AS. Sistemik Mikozlularla Genel Hasta Gruplarından ve Doğadan Ayırıp Tanımladığımız Mantarların Antifungallere Duyarlılıklarının Karşılaştırılması. Doktora Tezi. Marmara Üniversitesi Biyoloji Bölümü. İstanbul 2001.
143. Kantarcioğlu AS, Yücel A. Aspergillus Cinsi Mantarlar ve İnvaziv Aspergilloz: Mikoloji, Patogenez, Laboratuvar Tanımı, Antifungallere Direnç ve Duyarlılık deneyleri. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2003; 34: 140-157.
144. Kiraz N, Yücel A, Kantarcioğlu AS. Infecciones por *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans* originadas por confusiones diagnosticas ocasionales, dificultad en su tratamiento. *Clinica Médica* 2003; 9: (Baskıda). <http://www.sciisalud.com/dato/dat031/03417000>.
145. Adam RD, Paquin ML, Petersen EA, Saubolle MA, Rinaldi MG, Corcoran JG, Galgiani JG, Sobonya RE. Phaeohiphomyces caused by the fungal genera *Bipolaris* and *Exserohilum*. A report of 9 cases and review of the literature. *Medicine* 1986; 65: 203-217.
146. DeHoog GS, Guarro J, Gené JL, Figueras MJ. Atlas of Clinical Fungi. 2nd ed. Centraal Bureauvoor Schimmelcultures, Universitat Rovira i Virgili, Utrecht/Reus, 1226 pp.
147. Brown JW, Nadel J, Sanders CV, Sandenga L. Brain abscess caused by *Cladosporium trichoides* (bantianum). A case with paranasal sinus involvement. *South Med J* 1976; 69: 1519-1521.
148. Yücel A, Kantarcioğlu AS. Türkiye'de Doğadan (Sardes Bintepeler 89 Tümülsü Odun Buluntularından) İlk Kez Elde Edilen *Histoplasma capsulatum* (Teleomorfu, *Ajellomyces capsulatus*) Kökeni. *İnfeksiyon Derg* 2000; 14: 1-14.
149. Patovirta RL, Reiman M, Husman T, Haverinen U, Toivola M, Nevalainen A. Mold specific IgG antibodies connected with sinusitis in teachers of mold damaged school: a two-year follow-up study. *Int J Occup Med Environ Health* 2003; 16: 221-230.
150. Blitzer A, Lawson W, Meyers BR, Biller HF. Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. *Laryngoscope* 1980; 90: 635-648.
151. Luna B, Drew RH, Perfect JR. Agents for treatment of invasive fungal infections. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 277-299.
152. Ochi JW, Harris JP, Feldman JI, Press GA. Rhinocerebral mucormycosis results of aggressive surgical debridement and amphotericin B. *Laryngoscope* 1988; 98: 1339-1342.
153. Gumaa SA, Mahgoup ES, Hay RJ. Post operative responses of paranasal sinus granuloma to itraconazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992; 86: 93-94.
154. Schweitzer LA, Gourley DS. Allergic fungal sinusitis. *Allergy Proc* 1992; 13: 3-6.
155. Sher TH, Schwartz HJ. Allergic Aspergillus sinusitis with concurrent allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 844-846.