
Çocuklarda kronik akciğer hastalıklarının antibiyotik tedavisinde yeni yaklaşımlar

Ümit ÇELİK, Emine KOCABAŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Adana.

ÖZET

Çocuklarda kronik akciğer hastalıklarının antibiyotik tedavisinde yeni yaklaşımlar

Kronik akciğer hastalıkları, çocukluk çağında hem hasta hem de hekim için önemli sağlık sorunlarından biridir. Tanı yöntemlerindeki gelişmeler sonucu, bu hastalıkların erken dönemde tanımlanması, gelişebilecek komplikasyonların erken tanısı, aşılama yöntemlerinde ilerlemeler ve erken antibiyotik tedavileri sonucu hastaların yaşam sürelerindeki uzama, bu hastalıkları sadece çocukların değil, erişkinlerin de önemli bir sağlık sorunu haline getirilmiştir. Hastalığın prognozunu etkileyen en önemli etmenlerden birisi, üzerine eklenen infeksiyonlardır. Bu yazıda; çocuklarda ve erişkinlerde sık görülen kronik akciğer hastalıklarından olan kistik fibrozis, bronşektazi ve allerjik bronkopulmoner aspergillozda antibiyotik kullanım ilkeleri bu konudaki son gelişmeler eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Kronik akciğer hastalıkları, antibiyotik, çocuk.*

SUMMARY

New approaches in antibiotic therapies in chronic pulmonary diseases

Ümit ÇELİK, Emine KOCABAŞ

Division of Children Infectious Diseases, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Medicine, Çukurova University, Adana, Turkey.

Chronic lung diseases are one of the considerable problems in childhood both for physicians and patients. Due to early diagnosis of illness and complications; advances at vaccination methods and antibiotic therapies; life period of patients have

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Emine KOCABAŞ, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, 01330 ADANA - TÜRKİY

e-mail: ekocabas@cu.edu.tr, kocabas.emine@gmail.com

been prolonged so not only at childhood but at adults, chronic lung diseases seem to be important healthy problem. One of the most important factors affecting to prognosis of the diseases are concomitant infections. This review is an argument of antibiotic usage regimens at cystic fibrosis, bronchiectasis and allergic bronchopulmonary aspergillosis which are the most usual chronic lung diseases seen at childhood and adults.

Key Words: Chronic lung diseases, children, antibiotics.

Çocukluk çağının önemli problemlerinden biri olan ve hastaların yaşam süreleri uzadıkça erişkinlerin de problemi olmaya başlayan kronik akciğer hastalıklarının yönetiminde son yıllarda yeni ve akılcı antibiyotik politikaları sayesinde daha ileri bir düzeye gelinmiştir. Hastaların yaşam kalitelerindeki iyileşme yalnız hastalıklarının kontrolüyle değil, aynı zamanda yaşa uygun büyüme-gelişiminin sağlanmasıyla da ilişkilidir. Bu nedenle gelişmiş ülkelerde bu tür hastalar sadece çocuk veya göğüs hastalıkları uzmanları tarafından değil, aynı zamanda solunum fizyoterapisti, deneyimli bir hemşire, diyetisyen ve hatta sosyal danışmanları da kapsayan deneyimli bir ekip tarafından izlenmekte ve kistik fibrozis (KF) gibi daha ciddi seyreden hastalıklar için özel izlem merkezleri kurulmaktadır. Bu yazıda KF, bronşektazi ve allerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA) gibi kronik akciğer hastalıklarında akılcı ve yeni antibiyotik politikaları, bu konudaki son gelişmeler eşliğinde tartışılmıştır.

KİSTİK FİBROZİS

KF, yedinci kromozomda lokalize kistik fibrozis “transmembran conductance regulator” (KFTR) gendeki mutasyon sonucu oluşan multisistemik bir hastalıktır (1). Beyaz ırkın en sık rastlanılan öldürücü genetik hastalığıdır. Bu hastalıkta ortalama yaşam süresi 1955 yılında 5 yıl, 1969 yılında 14 yıl iken, 2002 yılında bu süre 32 yıla kadar uzamıştır (2). KF’de mortalite ve morbiditeden ilerleyici akciğer hasarı sorumludur. Tedavide temel olarak akciğere yoğunlaşılsa da, hastaların sinüs infeksiyonu, beslenme durumları, glikoz kontrolü ve psikososyal durumları düzenli aralıklarla izlenmelidir. Bu durum multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Özel merkezlerde tedavi edilmesi gereken hastalar, hemşire, diyetisyen, solunum terapisti, fizik tedavi uzmanı ve sosyal danışmanlar tarafından da izlenir. Sadece KF’li hastaların bakıldığı özel KF merkezlerinde

izlenen hastaların, diğer hastaların da izlendiği genel hastanelere göre, daha iyi bir klinik gidiş gösterdikleri bildirilmiştir (3).

KF’li hastaların hava yollarında kronik bakteriyel infeksiyonlar sık görülmektedir. Bu hastaların optimal tedavilerinde hastalardan izole edilen mikroorganizmaların bilinmesi önem taşır. *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae* çocukluk çağında ve yaşam boyu en sık görülen infeksiyon etkenleridir. Hastaların hava yolları *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonu için duyarlıdır ve yaşamın ilk yıllarından itibaren *Pseudomonas* infeksiyonları görülmeye başlar (4-6). Bu suşlar hayatın ilk yıllarında nonmukoid tipte iken, yaşın ilerlemesiyle birlikte mukoid forma doğru geçiş gösterir. Yaşla beraber *Pseudomonas* infeksiyonu insidansı da artar ve erişkinlerin %70’i kronik olarak infekte hale gelir. *Pseudomonas* kolonileri alginat ürettiği için mukoid görünüm kazanır. *Burkholderia cepacia* kompleks, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* gibi gram-negatif mikroorganizmalar, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), nontüberküloz mikobakteri, *Aspergillus* gibi diğer mikroorganizmalar da KF’li hastalarda sık görülmekle birlikte, genellikle bu mikroorganizmalar daha ileri yaşlarda görülmektedir (2).

Pürülan hava yolu sekresyonlarına antibiyotiklerin geçişinin zor olması, doğal veya kazanılmış antibiyotik direnci, KF’ye bağlı mukozal savunmada bozukluk ve biyofilm üretimi bu ajanların eradikasyonunu son derece güçleştirir (4).

Kronik infeksiyon “kolonizasyon” olarak nitelendirilse de, bu mikroorganizmaların varlığı iyi bir klinik gidiş oluşturmaz. Epidemiyolojik çalışmalar, kronik *Pseudomonas* infeksiyonlarında, hızlı bir solunum fonksiyon kaybını ve yaşam süresinin kısaldığını göstermiştir (6,7). *Burkholderia* infeksiyonları ise kötü prognoz anlamına gelmemekle beraber, bazı suşları son derece virülandır (4).

Tablo 1. Kistik fibrozisli hastalarda saptanan mikroorganizmalar ve özel besiyerleri.

Bakteri	Besiyeri
<i>Staphylococcus aureus</i>	Mannitol salt agar
<i>Haemophilus influenzae</i>	Columbia/kolistin nalidiksik asit agar
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MacConkey agar
<i>Burkholderia</i>	BCSA, OFPBL agar, PC agar
<i>Stenotrophomonas</i>	MacConkey agar, VIA agar, DNase agar
<i>Achromobacter</i>	MacConkey agar

BCSA: *Burkholderia cepacia* selective agar, OFPBL: Oxidation fermentation base-polymyxin B-bacitracin-lactose, PC: *Pseudomonas cepacia*, VIA: *Stenotrophomonas* selective agar contained vancomycin-imipenem-amphotericin B.

Akut Pulmoner Atak ve Tedavisi

KF'li hastalarda akut veya subakut öksürük, balgam ve/veya nefes almada güçlük gelişirse antibiyotik rutin olarak başlanmalıdır. Hastaların spirometre bulguları bozulurken, akciğer grafilerinde belirgin bir değişiklik görülmez. Subfebril ateş olabilir. Genel olarak antibiyotik seçimini, balgam kültürü sonuçları belirler. Rutin balgam kültürleri en azından yıllık olarak alınmalıdır. Alınan sonuçlar akut ataklarda seçilecek antibiyotiği belirler. Ancak gram-negatif basillerin standart besiyerlerinde üreme gücü nedeniyle özel besiyerleri gerekmektedir (Tablo 1) (2).

Oral antibiyotikler: Hastanın akut atağı hafifse ve patojenler antibiyotiğe duyarlıysa, oral antibiyotikler verilebilir (8). Etken *S. aureus* ise seçilecek antibiyotikler; dikloksasilin, amoksisilin-klavulanik asit, sefalekssin, eritromisin, klaritromisin, trimetoprim-sülfametoksazol veya hasta sekiz yaşın üzerinde ise doksisisiklin olabilir. Bazı hekimler akut atak tedavisinde oral tedaviye ek olarak, aerosolize ajanlar (tobramisin, kolistin) önerse de, bu yaklaşımların etkinliği gösterilememiştir (8). Tedaviye 14-21 gün arası devam edilmeli ve tedavinin sonlandırılması hastanın kliniğine ve solunum testi sonuçlarına göre yapılmalıdır.

İntravenöz antibiyotikler: İntravenöz antibiyotikler; akut atak ciddi ise, oral antibiyotiklere direnç varsa ve oral antibiyotik tedavisiyle başarısızlık söz konusu ise tercih edilmelidir. Mümkünse tüm gram-negatif ajanlar, ikili antibiyotikle tedavi edilmelidir. Bu uygulama, sinerjistik etki sağlamakta ve antibiyotik direncini azaltmaktadır. Bu bilgi azlosilin ve tobramisin verilen 76 ol-

guluk bir çalışma ile doğrulanmıştır (9). Bu çalışmada yeni bir pulmoner atakla başvuru süresi, azlosilin-tobramisin verilen grupta, plasebo alan gruba göre daha uzun bulunmuştur.

Pseudomonas infeksiyonları için kullanılan intravenöz rejim, tobramisin ile birlikte bir antipsödomonal penisilin veya seftazidim-sefepim gibi üçüncü kuşak antipsödomonal sefalosporin veya karbapenem olmalıdır. Tobramisin, gentamisine göre daha seçicidir. Ancak mikroorganizma tobramisine dirençli ise amikasin verilebilir. Eğer *Pseudomonas* infeksiyonlarına, metisiline duyarlı *S. aureus* eşlik ediyorsa, ikinci antibiyotik olarak tikarsilin-klavulanik asit, piperasilin-klavulanik asit, imipenem, meropenem veya sefepim kullanılabilir. Genellikle tedavi en az 10 gün olmakla birlikte, ilerlemiş hastalıkta üç hafta veya daha uzun süre verilebilir. Mikroorganizmalara göre seçilecek antibiyotik tedavisi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Doz: KF'li hastalarda birçok antibiyotiğin farmakokinetiği normal kişilere göre farklıdır (10). Hastalarda yağ dokusu azaldığından dolayı penisilin, aminoglikozid ve sefalosporinler gibi hidrofilik ilaçların dağılım volümü artmıştır (11,12). İntravenöz vankomisin ve florokinolonlar için doz ayarı gerekmez ancak oral florokinolonların absorpsiyonu gecikebilir. Sülfametoksazolün hepatik atılımı asetilasyonun hızlanmasına bağlı olarak artmıştır. Bilinmeyen bir mekanizmayla trimetoprim-sülfametoksazol ve aminoglikozidlerin renal atılımı hızlanmıştır. Bu nedenle her iki ilaç da günde üç doz verilmelidir. Tobramisinle yapılan çalışmalarda, bu ilacın tek doz verilebileceği bildirilmektedir (13).

Tablo 2. Mikroorganizmalara göre seçilecek antibiyotik tedavisi.

Bakteri	Antibiyotik	Doz
<i>Staphylococcus aureus</i> , metisiline duyarlı	Sefazolin, nafsilin	30 mg/kg 8 saatte bir 25-50 mg/kg 6 saatte bir
<i>Staphylococcus aureus</i> , metisiline dirençli	Vankomisin	15 mg/kg 6 saatte bir
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperasilin + tazobaktam, seftazidim, imipenem, meropenem ve tobramisin veya amikasin	100 mg/kg 6 saatte bir 100 mg/kg 6 saatte bir 50 mg/kg 8 saatte bir 15-25 mg/kg 6 saatte bir 40 mg/kg 8 saatte bir 3 mg/kg 8 saatte bir 5-7.5 mg/kg 8 saatte bir
<i>Staphylococcus aureus</i> , metisiline duyarlı ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Tikarsilin-klavulanik asit, piperasilin + tazobaktam, sefepim, imipenem, meropenem ve tobramisin veya amikasin	100 mg/kg 6 saatte bir 100 mg/kg 6 saatte bir 50 mg/kg 8 saatte bir 15-25 mg/kg 6 saatte bir 40 mg/kg 8 saatte bir 3 mg/kg 8 saatte bir 5-7.5 mg/kg 8 saatte bir
<i>Staphylococcus aureus</i> , metisiline dirençli ve <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Vankomisin ile yukarıda belirtilen antipsödomonal ilaçlar	

Kronik Pulmoner Hastalık

Hava yolları *Pseudomonas* veya *B. cepacia* ile infekte olduysa, yoğun eradikasyon tedavilerine rağmen bu mikroorganizmalar kalıcı olabilir. Mikroorganizma devamlı hava yollarında olmasına rağmen balgamdaki yoğunluğu her zaman sabit değildir ve akut ataklar sırasında artar. Antibiyotiklerin kronik kullanımıyla birlikte bakteri sayısının baskılanıp baskılanmadığı, hava yolu zararlanması ve/veya akut atak sayısında azalma olup olmadığı açık değildir.

Deneyisel çalışmalar olmamasına rağmen, birçok hekim pratikte kronik oral antibiyotik uygulamasını tercih eder (14). Ancak antibiyotiklerin kronik kullanımı direnç gelişimini artırmakta olup, bu nedenle sürekli florokinolon kullanımı önerilmemektedir (15). Profilaktik olarak antibiyotiklerin aralıklı uygulamalarından kaçınılmalı beraber, bu yaklaşımın yararları ile ilgili az sayıda klinik veri elde edilmiştir. Az sayıda hasta-

nın alındığı bir çalışmada, hastalara bir yıl boyunca her üç ayda bir 10 gün süreyle siprofloksasin verilmiş ve bir yılın sonunda hastaneye yatışta azalma, zorunlu ekspiratuar volüm (FEV₁)'de düzelme veya intravenöz antibiyotik gereksiniminde herhangi bir azalma gösterilememiştir (16).

Periyodik Hastane Yatışları (clean-out)

Önleyici tedavi için, intravenöz antibiyotik verilmesi amacıyla yapılan periyodik hastane yatışları, geçmiş dönemde günümüze göre daha sık olarak uygulanmaktaydı. Günümüzde bu yaklaşımı destekleyen kontrollü bir çalışma yoktur. Bu yaklaşımın en güçlü uygulayıcıları Kopenhag'daki Danimarka Kistik Fibrozis Merkezi'dir (17). Bu merkezde kronik olarak *Pseudomonas* ile infekte hastalar, her üç-dört ayda bir iki hafta süreyle hastaneye yatırılmakta ve intravenöz beta-laktam grubu bir antibiyotik ve aminoglikozid ile birlikte, aerosolize kolistin tedavisi verilmek-

tedir. Bu yaklaşımla daha iyi bir yaşam süresi olduğu bildirilmiştir. Ancak, Kuzey Amerika'daki merkezler, hastane giderleri ve direnç gelişiminin artması nedeniyle bu yaklaşıma pek sıcak bakmamaktadır. Sonuçta bugün için periyodik hastane yatışlarıyla ilgili bir uzlaşa bulunmamaktadır.

Aerosolize Antibiyotikler

Birçok antibiyotik in vitro olarak *Pseudomonas*'a etkiliyse de, oral olarak uygulandıklarında etkisizdir. En iyi çalışılmış aerosolize antibiyotik, tobramisindir. KF'li 520 hastasının alındığı bir çalışmada, günde iki kez inhale 300 mg tobramisin jet nebulizerle verilmiş, 20. haftanın sonunda bu hastaların balgamında *P. aeruginosa* yoğunluğu azalmış ve hastaneye yatışta %26 oranında azalma sağlanmıştır (18). Nefrotoksiste veya ototoksiste bildirilmemiştir. Bu grubun iki yıllık izleminde, FEV₁'de düzelleme ile birlikte kiloda ve beden kitle indeksinde artış gözlenmiş olup, aminoglikozid direncinde artmaya doğru bir eğilim saptanmamıştır (19).

Kolistinin de antipsödomonal etkinliği mevcuttur. Ancak bu antibiyotik çoklu ilaç dirençli suşlar için saklanmalıdır. İntravenöz kullanımda nörolojik ve renal yan etkiler fazla görüldüğü için sık kullanılmamaktadır. İnhalde kolistin, 150 mg kolistimetat ile 2 mL steril su içinde dilüe edildiği zaman yan etkileri azalmaktadır. İnhalde kolistinin bronkospazm yapabileceği unutulmamalıdır (20).

Randomize bir çalışmada, bir aylık kolistin veya tobramisin uygulanmasıyla bakteriyel yükün azaldığı, ancak sadece tobramisin akciğer fonksiyonlarında iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (21).

Patojen Mikroorganizma Kazanımının Önlenmesi

"*S. aureus*'un kazanımı *Pseudomonas* infeksiyonlarına zemin hazırlamaktadır" hipotezinden yola çıkarak, kronik antistafilokokal tedaviyle *Pseudomonas* infeksiyonlarının önlenilebileceği ve hava yolu fonksiyonlarının korunabileceği düşüncesi doğmuştur (22). Bu hipoteze dayanarak, yedi yıllık randomize kontrollü bir çalışma yürütülmüş, yeni tanı almış KF'li çocuklara sefaleksin başlanmış ve yedi yılın sonunda *S. aureus*

infeksiyonlarında azalma saptanırken, *P. aeruginosa* infeksiyonlarında ise artış bildirilmiştir (22). Bu klinik uygulamanın yararı olduğuna dair bir kanıt elde edilememiştir.

Erken Eradikasyon

Yabancı ülkelerin bazı özel KF merkezlerinde hastalardan aylık balgam kültürleri alınmakta, ilk *P. aeruginosa* ürediğinde oral siprofloksasin ve aerosolize kolistin tedavisine başlanmaktadır. Eğer eradikasyon sağlanamazsa, tedavi tekrarlanmakta veya uzatılmaktadır. Bu merkezlerin eski deneyimleri ile karşılaştırıldığında, bu tedavi protokolü başlanılan hasta grubunda, akciğer fonksiyonlarının daha iyi olduğu gözlenmiştir (23). On beş hastanın dahil edildiği, kontrol grubu olmayan bir çalışmada, inhale tobramisin verildikten sonra 14 hastada boğaz kültüründe *Pseudomonas* eradikasyonunun sağlandığı bildirilmiştir (24).

Burkholderia cepacia Kompleks (*B. multivorans*-*B. cenocepacia*)

B. cepacia gram-negatif bir mikroorganizma olup, infeksiyonlarında akciğer fonksiyonları hızla azalmakta ve yaşam süresi kısalmaktadır. Bu tablo fulminan cepacia sendromu olarak bilinir. Tedavi seçenekleri kısıtlı olmakla birlikte, bazı izolatları trimetoprim-sülfametoksazol, doksisisiklin, seftazidim ve/veya meropenem duyarlıdır. Yeni karbapenemlerden olan doripenem de bazı suşlar duyarlılık göstermektedir.

Tek antibiyotik etkili olmadığında, iki veya daha fazla antibiyotikle yapılan kombinasyonların in vitro olarak duyarlılık gösterdiği bildirilmektedir (25). Hastalar arası mikroorganizma geçişi nedeniyle hastane infeksiyonu olabileceğinden, bu hastaların izolasyonu önerilmektedir (26). Toprak bu mikroorganizma için bir kaynak olabilir.

MRSA

KF'li hastalar, bazen KF olmayan bireylerden MRSA ile infekte olabilir. Genelde bu kazanım hastanede daha fazla zaman geçiren, daha fazla sefalosporin ve siprofloksasin kullanan ve *Aspergillus*'u olan hastalarda sık olmaktadır. Hem nebulize vankomisin, hem de oral rifampisin ve sodyum fusidat, MRSA tedavisinde kullanılmış

ancak her ikisi ile de kalıcı etkinlik sağlanamamıştır. Hastaların burun ve cilt taşıyıcılığı zorunlu olarak eradike edilmelidir. İntravenöz antibiyotik gerektiğinde günde tek doz teikoplanin verilebilir. Oral ajan kullanmak gerekirse doksisisiklin veya yeni antibiyotiklerden linezolid önerilir (27).

Nontüberküloz Mikobakteri (NTM)

NTM KF'li hastaların yaklaşık %13'ünün balgamlarında izole edilebilir (28,29). Bu hastaların %75'inde etken *Mycobacterium avium* kompleks, %16'sında *Mycobacterium abscessus*'dur (29,30). Özellikle *M. abscessus* ile infekte hava yollarında basilin eradikasyonu son derece güçtür. Bu tip infeksiyonlarda klinik oldukça değişkendir. İnvaziv hastalık, sistemik semptomlara, pulmoner fonksiyonlarda bozulmaya ve akciğer grafisinde veya yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde nodüler infiltratlara neden olmaktadır. Bu hastalarda da tıpkı normal NTM hastaları gibi aynı antibiyotik stratejisi uygulanmalıdır.

Aspergillus Türleri

ABPA, bu hastaların sadece bir kısmında görülmektedir. ABPA'da sistemik steroid kullanımının, NTM infeksiyonlarını artırdığına dair kısıtlı sayıda veri mevcuttur. Allerjik semptomu olmayan çoğu hastalar için, *Aspergillus* infeksiyonu klinik gidişi etkilemiyor olarak görünmektedir. Bu nedenle özel bir tedavi gerekmez. Ancak bazı transplant merkezleri akciğer transplantasyonuna gidecek hastalar için itrakonazol ile baskılama önermektedir.

İnfeksiyon Kontrolü

Patojenik mikroorganizmanın özellikle *Pseudomonas* ve *B. cepacia* kompleksin hastadan hastaya geçişi, KF'li hastalarda bilinen bir komplikasyondur (26,31). Ek olarak toprak ve nebülizerlerle de geçiş bildirilmiştir. Genel ve spesifik infeksiyon kontrol önlemleri infeksiyonların yayılımını önleyebilir. Ayrıca, viral üst solunum yolu infeksiyonlarıyla indüklenen inflamasyon atakları başlatabilir. Bu nedenle hastalara yıllık grip aşısı zorunlu olarak yapılmalıdır. KF'li hastalar *Streptococcus pneumoniae* ile nadiren infekte olmalarına rağmen, pnömokok aşısı da genellikle önerilmektedir.

Makrolidler

Makrolid grubu antibiyotikler ilk kez difüz panbronşiyolitli hastalarda saptanan antiinflamatuvar etkinliğinden dolayı dikkat çekmiştir. Bu grup antibiyotiklerin KF'li hastalarda iki mekanizma ile etki ettiği düşünülmektedir. Birincisi; patojen üzerine direkt etkisi, ikincisi ise; antiinflamatuvar aktivite ve konak savunma sistemi üzerine olan olumlu etkileri. Makrolidler nötrofil kemotaksisini, nötrofil elastazını ve proinflamatuvar sitokinlerin yapımını azaltmaktadır (32). Alginat üretimi *Pseudomonas*'ı fagositozdan ve antimikrobiyal ajanların etkisinden korumaktadır. Makrolidlerden özellikle azitromisin bu mekanizma ile etkili olduğu düşünülmektedir (32). Azitromisin ayrıca gecikmiş bakterisidal etkinliği de mevcuttur. Ayrıca, *Pseudomonas* kolonileri uzun süre makrolid etkisinde kaldığında patojenik faktörlerinin, motilite ve protein sentezlerinin değiştiği görülmüştür.

Makrolid kullanımı ile ilgili KF'li hastalarda yapılmış en geniş araştırma Saiman ve arkadaşlarına aittir (33). Bu çalışmada FEV₁'i 30'un üzerinde olan *P. aeruginosa* ile infekte 185 olgu çalışmaya alınmıştır. Hastalara randomize olarak, 500 mg azitromisin veya plasebo, 24 hafta süreyle haftada üç gün olmak üzere verilmiş ve çalışma sonunda azitromisin alan grupta FEV₁'de %4.4'lük iyileşme görülmüş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ek olarak azitromisin alan grupta %40 oranında daha az atak gözlenmiştir (33). Egui ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, yaşları 8-18 arasında değişen 41 çocuğa altı ay boyunca randomize olarak azitromisin ve plasebo vermişler, bitiminde iki ay ilaçsız bıraktıktan sonra diğer tedavilere geçmişlerdir. Azitromisin verilen grupta FEV₁ ve zorunlu vital kapasite (FVC) daha yüksek seyretmiş ve belirgin bir yan etki gözlemlenmemiştir. Ancak plasebo alan grupta karşılaştırıldığında, pozitif balgam kültürü ve egzersiz toleransı yönünden fark bulunamamıştır (34). KF'li hastalarda, azitromisin tedavisine başlamadan önce balgam örneği NTM açısından incelenmelidir. Balgamda NTM varsa azitromisin başlanmamalı, direnç testleri beklenmelidir. Tedavi başladıktan sonra NTM ürerse, direnci önlemek için tedavi kesilebilir.

Sonuç olarak; makrolidlerin birçok çalışmada akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ve infeksiyon ataklarını azalttığı gösterilmiştir. Toksisitesi sınırlı olup en sık yan etkisi bulantı ve ishaldir.

BRONŞEKTAZİDE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Bronşektazi, kronik öksürük, günlük yapışkan balgam atılımı, hava yollarında dilatasyon ve bronş duvarlarında incelleme ile karakterize bir klinik tablodur. Bu klinik tablo, bronşektazi gelişimiyle ilişkilidir. Genellikle bir mikroorganizmayla infeksiyon gelişimi sonucu drenaj bozukluğu, hava yolu obstrüksiyonu ve/veya konak savunmasında yetersizlikle sonuçlanır (35).

Tedavide amaçlanan, infeksiyonu kontrol etmek ve bronşiyal hijyeni iyileştirmektir. Seçilmiş hastalarda cerrahi yararlı olabilir.

İnfeksiyonun Tedavisi

İnfeksiyon, bronşektazinin oluşmasında önemli bir etken olduğu gibi, aynı zamanda bronşektazinin ilerlemesinde de bir etkidir. Genellikle geçmişte sık tekrarlayan solunum yolu infeksiyonları etken olmasına rağmen, tek bir ağır bakteriyel pnömoni atağı, boğmaca, tüberküloz ve mikoplazma infeksiyonları bronşektazi ile sonuçlanabilir. Mikrobiyal yükün ve eşlik eden mediatörlerin azaltılması tedavinin ana noktalarını oluşturur. Antibiyotikler akut atakların tedavisi, baskılanma veya floranın eradikasyonu yoluyla tekrarlayan infeksiyonları önlemek amacıyla kullanılmaktadır (36).

Akut atak: Akut atak kararı, klinik ile ilişkili olarak verilir. Akut infeksiyonda genellikle öksürük miktarında artış, balgamda koyulaşma ve yoğunluk, plöritik tipte göğüs ağrısı, nefes alıp vermede zorluk görülür. Ateş ve titreme genelde yoktur, akciğer grafisinde yeni infiltrasyon görülmez. Kolonize olan bakteriler diğer kronik bronşiyolitli hastalardan biraz farklıdır. Sıklıkla *H. influenzae*, *P. aeruginosa* ve daha az sıklıkla da *S. pneumoniae* görülür (37). Bu nedenle ayaktan oral uygulamalarda florokinolonlar tercih nedeni (38). Siprofloksasine ek olarak inhale tobramisin de çalışılmıştır. Ancak ikili antibiyotik uygulamasının klinik gidişi çok etkilemediği görülmüş, hatta wheezing insidansı ikili tedavi verilen grupta daha da artmıştır. Ancak ikili antibiyotik

uygulanmasında, *Pseudomonas* yoğunluğunda belirgin azalma saptanmıştır. Bu nedenle bronşektazide akut atak tedavisinde tobramisin tek başına veya siprofloksasinle kullanımı önerilmez (39). Akut atak tedavi süresi iyi tanımlanmakla beraber, en az 7-10 gün arasındadır. İlaç seçiminde balgam kültürüne göre antibiyotik duyarlılığının değerlendirilmesi faydalı olabilir.

İnfeksiyonun önlenmesi: Preemptif, süpresif veya önleyici tedavinin rolü tam olarak çalışılmamıştır. Ancak birkaç strateji vardır:

Strateji 1: Günlük antibiyotik tedavisi (örn. siprofloksasin). Alternatif olarak benzer antibiyotik her ay 7-14 gün (40).

Strateji 2: Günlük veya haftada üç kez makrolid tedavisi (33).

Strateji 3: Günlük yüksek doz oral antibiyotik (örn. amoksisilin) (41).

Strateji 4: Aerosolize antibiyotik (*P. aeruginosa* ürettiğinde) (18,42).

Strateji 5: Aralıklı intravenöz antibiyotik. Bu strateji, dirençli mikroorganizma söz konusuysa veya hasta majör cerrahiye hazırlanacaksa verilmelidir.

Strateji 1 ve 2 ile ilgili uzun dönemli çalışmalar yoktur. Son iki strateji ise, pahalı ve ekstra personel ve araç gerektirmektedir.

Problem Patojenler

Pseudomonas: Bronşektazili hastalarda *Pseudomonas* eradikasyonu son derece güçtür. Bu mikroorganizmaya sahip olan hastaların, *H. influenzae* ile karşılaştırıldığında, yaşam kalitelerinin daha düşük, hastane yatış sayılarının daha fazla ve bilgisayarlı tomografide daha fazla bronşektazik alanlara sahip oldukları saptanmıştır (43). Siprofloksasin tek etkili oral ajan olarak görülmektedir. Ancak iki-üç tedavi siklusundan sonra bu ilaca karşı da direnç gelişmektedir. Tekrarlayan semptomatik ataklarda aerosolize antibiyotik gereksinimi olabilmektedir.

Mycobacterium avium complex (MAC): MAC infeksiyonları; *M. avium* veya *M. intracellulare*'yi kapsamaktadır. Zedelenmiş akciğer alanları ve bronşektazik bölgelerde yerleşmektedirler.

Aspergillus: ABPA'nın tedavisinde temel olan 0.5-1 mg/kg/gün prednizon tedavisidir. Ek olarak hastalar itrakonazolden fayda görebilir. Bronşektazi gelişmeden önce verilen tedavi kalıcı hava yolu destruksiyonunu önleyebilir veya geciktirebilir (44).

ALLERJİK BRONKOPULMONER ASPERGİLLOZ (ABPA)

Aspergillus fumigatus, dimorfik bir fungus olup toprakta, suda ve organik materyallerde bulunur. Nazal mukozanın kolonizasyonu, genellikle dissemine hastalığa veya akciğer infeksiyonuna yol açar. Genelde üç tip hastalık yapar:

1. Hava yolunda kolonizasyon sonucu kavite (aspergilloma) ve nekrotik doku,
2. Allerjik hastalık (ABPA),
3. İnvaziv hastalık (genellikle akut ve hızlı fatal seyirli).

ABPA; sıklıkla astım ve KF'li hastaların bronşlarında kolonize olan *Aspergillus* tarafından oluşturulan kompleks bir hipersensitivite reaksiyonudur (45,46). Tekrarlayan bronşiyal obstrüksiyon atakları, inflamasyon ve mukoid tıkaçlar, bronşektazi ve fibrozis oluşumuna ve sonuçta solunumsal sorunlara yol açar (47). Patolojik olarak, astımın histolojik bulgularının yanı sıra, bronşlarda mukoid tıkaç, eozinofilik pnömoni ve bronş çevresinde granülom oluşumu gözlenir (47). Mukusla dolu bronşiyal lümende septalı hifalarla akut dikotom dallanma görülürken, fungus mukozayı invaze etmez. *Aspergillus*, hastaların 2/3'ünün balgam kültüründe üretilebilirken, hifa direkt mikroskopide genellikle görülmez.

Akciğer grafisinde üst loblarda parmağa benzer silüet görülür. Bu silüet geçici olmaya eğilimlidir. Ancak, haftalar veya aylarca bu görünüm sebat edebilir. Mukus plaklar kalsifiye olup görüntüye yansiyabilir.

ABPA, esas olarak KF ve astımlı hastalarda görülür. Hastaların kliniğinde astım bulguları egemendir. Bronşiyal obstrüksiyon atakları, ateş, yorgunluk, kahverengimsi mukus plakları, periferik eozinofili ve zaman zaman hemoptizi atakları görülür (47). ABPA tanısında majör kriterler Tablo 3'te gösterilmiştir. ABPA-CB (santral bronşektazi)'nin temel kriterleri ise Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tedavi yönetiminde ABPA'nın evrelendirilmesi önemlidir (Tablo 5).

Tedavi

ABPA'nın tedavisinde amaç, akut inflamasyon ataklarını kontrol etmek ve ilerleyici akciğer hasarının önüne geçmektir. Bu amaçla kortikosteroidler kullanılmaktadır. Kortikosteroidler, tedavide oldukça etkili olmalarına rağmen, önemli yan etkileri mevcuttur (48). İn hale steroidler, astım semptomlarını kontrol edebilir ancak akut ABPA ataklarını önleyemez.

Tedavi önerileri hastalığın evresine bağlıdır. Evre I'de 14 gün süreyle 0.5-1 mg/kg/gün prednizon, ardından gün aşırı uygulama yapılır. Prednizonun üç-altı ay içinde azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Kortikosteroidlere klinik cevap, seri olarak aylık veya iki ayda bir serum IgE konsantrasyonu ölçülerek değerlendirilir (49). Radyografik olarak infiltrasyonlarda düzelme ve kli-

Tablo 3. Allerjik bronkopulmoner aspergilloz tanı kriterleri.*

1. Astım öyküsü
2. *Aspergillus* antijenlerine karşı deri testi reaktivitesi
3. *Aspergillus fumigatus*'a karşı serumda antikor
4. Serum IgE > 1000 ng/mL
5. 500/mm³'ün üzerinde periferik eozinofili
6. X-ray veya yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde infiltrasyonlar
7. Göğüs tomografisinde santral bronşektazi
8. *Aspergillus fumigatus*'a karşı yükselmiş serum IgE ve IgG düzeyleri

* İlk dört kriter varsa tanı kesindir. Ancak santral bronşektazi eşlik etmiyorsa, tanı allerjik bronkopulmoner aspergilloz-seropozitifdir.

Tablo 4. Allerjik bronkopulmoner aspergilloz-santral bronşektazi (ABPA-CB)'nin tanı kriterleri.

1. Astım öyküsü
2. *Aspergillus fumigatus*'a karşı hızlı deri testi reaktivitesi
3. Yüksek serum total IgE
4. Santral bronşektazi
5. Yüksek spesifik serum IgE ve IgG düzeyleri

Tablo 5. Allerjik bronkopulmoner aspergillozun evrelendirilmesi.

Evre	Tanım	Radyografik bulgular	Total serum IgE
I	Akut	Üst veya orta lob	Belirgin yüksek
II	Remisyon	İnfiltrasyon yok, prednizonsuz 6 ay	Yüksek veya normal
III	Alevlenme	Üst veya orta lob	Belirgin yüksek
IV	Kortikosteroid bağımlı astım	İnfiltrasyon yok veya sadece intermittant	Yüksek veya normal
V	Son evre	Fibrotik, büllöz veya kaviter lezyon	Normal olabilir

nik iyileşme (remisyon veya evre II hastalık) genellikle serum total IgE konsantrasyonunda %35'lik azalmaya eşdeğerdir (49,50). Serum IgE artışı ve periferik eozinofili eşlik eden radyografik infiltrasyonun habercisi olabilir (49,50). Evre III'te yineleyen ataklar sıktır ve serum IgE'de bazal değere göre %100 artışla karakterizedir. Fizik muayenede asemptomatik alevlenme saptanırsa, akciğer grafisi çekilmelidir. Hastanın kortikosteroid bağımlı astımı varsa evre IV hastalık söz konusudur. Evre II hastalık veya evre V hastalıkta (fibrotik akciğer) kortikosteroid tedavisi gerekmez.

İtrakonazol: Antifungal ajanlar genel olarak önerilmemesine rağmen, itrakonazol yapılan çalışmalarda yararlı bir tedavi seçeneği olarak görülmüştür (51-53). Bu konuda yapılmış en kapsamlı çift-kör çalışmada, halen kortikosteroid almakta olan 55 hastaya plasebo ve itrakonazol verilmiş; 16 hafta itrakonazol verilen grupta klinik yanıtta belirgin düzelmeye (%49'a karşın %16) görülmüştür. Yanıt ölçütleri; steroid dozunda en az %50 azalma, serum IgE konsantrasyonunda %25 azalma ve solunum fonksiyon testlerinde veya egzersiz toleransında %25'lik iyileşme veya pulmoner infiltratlarda kısmi veya tam düzelmeye olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada, yan etkiler

her iki grupta benzer bulunup, tedavi ile total IgE seviyesi azalırken, *A. fumigatus*'a karşı spesifik IgE antikor yanıtı değişmemiştir (52).

İtrakonazolün etki mekanizması bilinmemektedir. İtrakonazol metilprednizolonun serum düzeyini artırarak steroidün etkisini artırırken, benzer etki prednizolonda saptanmamıştır (52). Bu etkileşimden dolayı, Cushing sendromu, kortikosteroid ve itrakonazol alan hastalarda tanımlanmaktadır (54).

İki denemenin değerlendirildiği bir meta-analizde, itrakonazolün serum IgE konsantrasyonunu %25'in üzerinde azalttığı saptanmıştır (51). Diğer yeni antifungallerden vorikonazol ile ilgili olarak yapılmış çok yeni bir çalışmada, KF'li genelleksel tedaviye dirençli olgularda steroid olmaksızın tek başına vorikonazol kullanıldığında oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (55).

İtrakonazol için öneriler: ABPA tedavisinde itrakonazol, kortikosteroidlerin yerini tutamaz. Ancak kortikosteroidlere yavaş veya kötü cevabı olan hastalarda, relapslarda, kortikosteroid bağımlı hastalarda ve kortikosteroid toksisitesinde önerilmektedir (47). 5 mg/kg/gün tek doz veya total doz 200 mg/gün, günlük doz 400 mg'ı aşmayacak şekilde ikiye bölünerek verilir. Teda-

vi süresi üç-altı ay arasındadır. Bu sürede, karaciğer fonksiyonları aylık olarak izlenmeli, kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığı zaman rabdomyoliz ve adrenal yetmezlik açısından hastalar yakından izlenmelidir. Hastalığın doğal gidişi, evreler arası geçiş, remisyon ve rekürrensler çok iyi anlaşılammıştır (56). Erken dönemdeki tedavi, bronşektazi gelişimini önlerken, evre V'in prognozu kötüdür.

KAYNAKLAR

- Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
- Slieker MG, Viterwool CS, Sinaasappel M, et al. Birth prevalence and survival in cystic fibrosis: A national cohort study in the Netherlands. *Chest* 2005; 128: 2309-15.
- Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: Cross sectional study. *BMJ* 1998; 316: 1771-5.
- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918-51.
- Brennan AL, Geddes DM. Cystic fibrosis. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 175-82.
- Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 356-66.
- Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 91-100.
- Simon RH. Treatment of cystic fibrosis. www.uptodate.com
- Smith AL, Doershuk C, Goldmann D, et al. Comparison of a beta-lactam alone versus beta-lactam and an aminoglycoside for pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1999; 134: 413-21.
- Rey E, Treluyer JM, Pons G. Drug disposition in cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 313-29.
- Bolton CE, Ionescu AA, Evans WD, et al. Altered tissue distribution in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2003; 58: 885-9.
- Touw DJ. Clinical pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. *Pharm World Sci* 1998; 20: 149-60.
- Smyth A, Tan KH, Hyman-Taylor P, et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis the TOPIC study: A randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 573-8.
- Breen L, Aswani N. Elective versus symptomatic intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD002767.
- Diver JM, Schollaardt T, Rabin HR, et al. Persistence mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients undergoing ciprofloxacin therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1538-46.
- Sheldon CD, Assoufi BK, Hodson ME. Regular three monthly oral ciprofloxacin in adult cystic fibrosis patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med* 1993; 87: 587-93.
- Szaff M, Hoiby N, Flensburg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 651-7.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 23-30.
- Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121: 55-63.
- Allothman GA, Ho B, Alsaadi MM, et al. Bronchial constriction and inhaled colistin in cystic fibrosis. *Chest* 2005; 127: 522-9.
- Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20: 658-64.
- Smyth A, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD001912.
- Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 330-5.
- Ratjen F, Doring G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001; 358: 983-4.
- Aaron SD, Ferris W, Henry DA, et al. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with *Burkholderia cepacia*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1206-12.
- Holmes A, Nolan R, Taylor R, et al. An epidemic of *Burkholderia cepacia* transmitted between patients with and without cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1999; 179: 1197-205.
- Nadesalingam K, Conway SP, Denton M. Risk factors for acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2005; 4: 49-52.
- Olivier KN, Yankaskas JR, Knowles MR. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in cystic fibrosis. *Semin Respir Infect* 1996; 11: 272-84.
- Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, et al. Nontuberculous mycobacteria: I: Multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 828-34.

30. Esther CR Jr, Henry MM, Molina PL, Leigh, MW. Nontuberculous mycobacterial infection in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 39-44.
31. Doring G, Jansen S, Noll H, et al. Distribution and transmission of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* in a hospital ward. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 90-100.
32. McArdle JR, Talwalkar JS. Macrolides in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007; 28: 347-60.
33. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1749-56.
34. Equi A, Balfour Lynn IM, Bush A, et al. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: A randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2002; 360: 978-84.
35. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1383-93.
36. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1277-84.
37. Angrill J, Agusti C, de Celis R, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: Microbiological pattern and risk factors. *Thorax* 2002; 57: 15-9.
38. Tsang KW, Chan WM, Ho PL, et al. A comparative study on the efficacy of levofloxacin and ceftazidime in acute exacerbation of bronchiectasis. *Eur Respir J* 1999; 14: 1206-9.
39. Bilton D, Henig N, Morissey B, et al. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest* 2006; 130: 1503-10.
40. Rayner CF, Tillotson C, Gole PJ, et al. Efficacy and safety of long-term ciprofloxacin in the management of severe bronchiectasis. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 149-56.
41. Currie DC, Garbett ND, Chan KL. Double-blind randomized study of prolonged higher-dose oral amoxicillin in purulent bronchiectasis. *Q J Med* 1990; 76: 799-816.
42. Barker AF, Couch L, Fiel SB, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 481-5.
43. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, et al. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J* 1997; 10: 1754-60.
44. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee YJ, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 756-62.
45. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 685-92.
46. Zander DS. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: An overview. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 924-8.
47. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 225-64.
48. Greenberger PA, Patterson R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and the evaluation of the patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 646-50.
49. Ricketti AJ, Greenberger PA, Patterson R. Serum IgE as an important aid in management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 68-71.
50. Marchant JL, Warner JO, Bush A. Rise in total IgE as an indicator of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Thorax* 1994; 49: 1002-5.
51. Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD001108.
52. Salez F, Bricet A, Desurmont S, et al. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 1999; 116: 1665-8.
53. Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 952-7.
54. Bolland MJ, Bagg W, Thomas MG, et al. Cushing's syndrome due to interaction between inhaled corticosteroids and itraconazole. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 46-9.
55. Hilliard T, Edwards S, Buchdahl R, et al. Voriconazole therapy in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 215-20.
56. Vlahakis NE, Aksamit TR. Diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 930-8.