

Alerjik Fungal Sinüzit

Muharrem DAĞLI¹, Adil ERYILMAZ², Hakan KORKMAZ¹

¹ Uzm. Dr. S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. K.B.B. Kliniği

² Doç. Dr. S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. K.B.B. Kliniği

Özet

Alerjik fungal sinüzit, son on yılda tanımlanmış bir terimdir. Son zamanlarda bu hastalık üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Alerjik fungal sinüzit, fungal sinüzitlerin bir çeşidi olarak kabul edilir. Fungal sinüzitin diğer formları ise, non-invaziv fungal sinüzit ve invaziv fungal sinüzitlerdir. Alerjik fungal sinüzit prevalansı, cerrahi tedavi gerektiren kronik sinüzitli hastalar arasında %5-10 arasındadır. Alerjik fungal sinüzitin immünolojik bir yönünün olması nedeniyle diğer fungal sinüzitlerden daha karmaşık yapıya sahiptir. Bu nedenle bu hastalığın tanısı ve tedavisi güç olmuştur.

Anahtar sözcükler: Alerjik Fungal Sinüzit, Alerjik Fungal Rinosinüzit.

Allergic Fungal Sinusitis

Abstract

Allergic fungal sinusitis, described in last decade, is a term. Recently, many studies have been carried out on this disease. Allergic fungal sinusitis is considered as a variety of fungal sinusitis. Other forms of fungal sinusitis are invasive fungal sinusitis and non-invasive fungal sinusitis. Prevalence of AFS is 5-10 % of patients with chronic sinusitis who are needed surgical treatment. Because allergic fungal sinusitis has a immunologic aspect, it has a more complicated character than other fungal sinusitis. Because of this the diagnosis and treatment of this disease has been difficult.

Keywords: Allergic Fungal Sinusitis, Allergic Fungal Rhinosinusitis.

Alerjik Fungal Sinüzit (AFS):

Fungal sinüzitlerin 3 ayrı klinik formu mevcuttur. 1- Alerjik fungal sinüzit (AFS), 2- non-invaziv fungal sinüzit, 3- invaziv fungal sinüzit.

Alerjik fungal sinüzit; 1989 da Robson ve arkadaşlarının kronik sinüzit yakınması olan ve alışılmadık bulgulara sahip bir hasta grubunda tanımladığı bir terimdir (8). Amerika'da en sık karşılaşılan fungal sinüs infeksiyonu alerjik fungal sinüzittir (20). Alerjik fungal sinüzit etyolojisinin Alerjik-Bronko-Pulmoner-Aspergillozis (ABPA) etyolojisine benzediğine inanılır. ABPA'ı ilk olarak 1952 yılında Hinson tanımlamıştır

ve 1959 yılında da fungal antijenlere karşı deri ve bronşial reaktivite ve presipite edici antikor oluşumu tanımlanmıştır (23).

ABPA'da tipI ve tipIII aşırı duyarlılıklarının rol oynadığı düşünülmektedir. TipIII aşırı duyarlılık reaksiyonlarını entegre eden presipite edici antikorlar (IgG) ABPA li hastaların %90'nından fazlasında bulunabilmektedir. Millar günümüzde AFS şeklinde tanımlanan bir hasta grubunda Aspergillus Fumigatus'a karşı tipI aşırı duyarlılık olduğunu göstermiştir (21). Daha sonra Katzenstein "Yeni Bir Sinüzit

Şekli; Aspergillus Sinüziti" adındaki makalesinde hastanın histopatolojik bulgularının ABPA'ya benzerliğini tarif etmiştir (10).

AFS'deki etken organizmaları izole eden tekniklerdeki ilerlemeler, AFS'de en sık görülen etkenin, ABPA etkeninin aksine, Aspergillus olmadığını ortaya koymuştur. AFS'de en sık izole edilen etken ise Dematiaceous familyasının üyeleridir. Daha spesifik olarak ise en sık, Bipolaris spicifera, daha az sıklıkta ise, Drechslera, Alternia, Curvularia, Exserohilum, Rhizopus, Fusarium ve Chrysosporium'dur (22, 4).

TipIII aşırı duyarlılık reaksiyonunun ABPA'da bulunmasından dolayı, benzer reaksiyonun AFS'de de olabileceği farzedilmiştir. TipIII aşırı duyarlılık reaksiyonlarını entegre eden presipite edici antikorların ABPA'lı hastaların %90'ından fazlasında bulunmasına rağmen, AFS gelişiminde immün komplekslerin benzer gösterimi mevcut değildir. ABPA'nın tipI ve tipIII aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla ilgili olması buna karşın AFS'nin tipI aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ilgili olması nedeniyle birbirlerinden farklıdır(8) AFS'nin enfeksiyöz kaynaklı mı, yoksa alerjik kaynaklı mı olduğu hakkında çelişkiler mevcuttur ve bu konu birçok araştırmacının antifungal ajanların muhtemel adjuvan rolleri üzerine araştırma yapmalarına yol açmıştır. Manning ve arkadaşları ve Feger ve arkadaşları çalışmalarında AFS nin enfeksiyöz fungal hastalık spektrumunda enfeksiyöz hasatalıktan çok immünolojik bir hastalık olduğunu destekleyen kuvvetli immünolojik ve histolojik veriler ileri sürmüşlerdir (5, 14). AFS'deki mukoza invazyonunun karakteristik olmaması nedeniyle sistemik antifungal ajanların kullanımı sınırlı olmuştur. Eğer ilaç sinonazal mukozada yeterli konsantrasyonlara ulaşırsa ve etken mantara

karşı etkiliyse sistemik antifungaller yararlı olabilir. Sistemik antifungal ajanlardan itraconazole, Amfoterisin B den daha iyi tolere edilebilir bir ajandır. Topikal antifungal ajanların, hastalığın ekstra mukozal olması nedeniyle AFS hastalarında yararlı olabileceği umulmaktadır. Bent ve Khun ketokonazolün AFS'li hastaların sinüslerinden alınmış mantar kültürlerinde multipl mantarlara karşı invitro olarak etkili olduğunu göstermişlerdir. Fakat ketokonazolün invivo yararlılığı henüz gösterilememiştir (8).

AFS prevalansı, cerrahi tedavi gerektiren kronik sinüzitli hastalar arasında %5-10 arasındadır (1). Fungal toxonomi ve kültür tekniklerindeki ilerlemeler nedeniyle günümüzde AFS daha yaygın bir şekilde tanınır hale gelmiştir. AFS genç yaşlarda daha sıklıkla görülür. Büyük serilerin ortalama yaş oranları 23 ile 42 yaş arasında değişmektedir (2). Pediatrik hastalar erişkin AFS'dekilerle aynı özellikleri gösterir (15) . Bazı çalışmalar AFS'nin her iki cinste eşit oranda görüldüğünü bildirmelerine rağmen, Manning ve Holman 1,6 oranında erkek predominansının olduğunu bildirmiştir (3). Hastalık sıcak ve nemli iklimlerde daha yaygın gibi görünmektedir. AFS'li hastaların 1/3'ünde astım mevcuttur (22). Cody ve ark.ları AFS'li hastaların %27'sinde aspirin intoleransının olduğunu tanımlamışlardır (3).

AFS'deki mukus kalın ve yapışkandır, rengi ise sarımsı kahve renginden yeşile kadar ve kahve renginden siyaha kadar değişen renklerde görülebilir (22). Alerjik musinin hematoxilen-eozin boyamasıyla yapılan incelemesinde eozinofiller, Charcot-Leyden kristalleri ve muhtemelen mantar hifaları, eozinofilik yada bazofilik musinöz materyal zemininde görülebilir.

Charcot-Leyden kristalleri lizofosfolipazdan oluşmuştur. Boyutları ise 2-60 mikrometre arasındadır. Kristaller özellikle Brown-Bernn boyamasıyla iyi bir şekilde tanınırlar. Alerjik musin içindeki, fungal elementleri göstermek için, tipik olarak Gomori methenamine-silver boyaması kullanılır. Fontana-Masson boyaması mikroskopistin Dematiaceous familyasının mantarlarını diğer septalı mantarlardan ayırmasında yardımcı olur(20).

AFS'de klinik

Hastalarda klinik tablo yaygın nazal polipozis veya genellikle bilateral kronik sinüzit, tedaviye dirençli veya defalarca yapılmış olan cerrahi müdahalelere rağmen devamlı tekrarlayan kronik sinüzit veya nazal polipozis şeklinde karşımıza çıkar. Bu klinik görünümlerinin yanında AFS in genellikle güç farkedilen bir yanı vardır. Bu hastaların sorgulamalarında tipik olarak tedrici bir şekilde nazal obstrüksiyon ve koyu, yarı katı nazal kurutlanma ve sekresyon olduğunu söylerler. Nazal obstrüksiyon çok yavaş gelişip hastalar bu obstrüksiyonun farkına varmayabilirler. AFS hastalarında fasiyal dismorfizm de mevcuttur, bu da tedrici bir şekilde geliştiği için hasta bunun farkına pek varmaz.

Fizik muayenede nazal obstrüksiyona neden olan intranasal inflamasyon ve polipozisten yüz cehresi değişiklikleri ve oküler veya orbital anormalitelere kadar uzanan geniş bir yelpazedeki bulgular mevcuttur. Alerjik fungal musin etkilenmiş olan paranazal sinüsler içinde sekestre olur ve birikir. Bunların miktarı arttıkça sinüs içinde mukosel görünümüne benzerler. Zamanla kemikte dekalsifikasyon ve remodeling görülebilir ve komşu dokulara invazyon gösteren bir hastalığı taklit edebilirler. Kemik destrüksiyonunun yeri ve hastalığın lokalizasy-

onuna bağlı ekzoftalmus, fasiyal dismorfizm veya invazyon göstermeyen intrakranial yayılım görülür. Bu yayılım klinik olarak dramatik bir görünüm yaratabilir (18). Yapılan araştırmalara göre en sık karşılaşılan göz manifestasyonu proptozistir (16). Bunun dışında telekantus ve görme kaybı görülebilir. Görme kaybı anında yapılacak cerrahi girişim ile geri döner (18).

AFS'de tanı

AFS'nin fungal rinosinüzitin diğer formlarından ayrılması gerekir. Fungal sinüzitteki etken mantardan bağımsız olarak konağın immünolojik spektrumunu yansıtan durumu tanıda yardımcı olabilir. İmmünolojik olarak zayıf olan kişilerde hızlı ve fatal seyreden invaziv fungal sinüzit gelişebileceği gibi, immünolojik olarak normal bir şahısta da invaziv fungal sinüzit gelişebilir, fakat klinik tablo genellikle daha çok kroniktir. Mantar topu immünolojik olarak normal şahıslarda ve hemen hiçbir zaman invaziv olmayan bir şekilde görülür. AFS'nin manifest hale geçtiği hastalar, immünolojik spektrumda immünolojik olarak yetersiz olanların tam karşıt ucunda bulunan aşırı duyarlı, atopik hastalardır (4).

AFS'li hastaların semptomları diğer kronik sinüzit hastalarına benzeyebilir; hastalarda tipik olarak nazal polipozis hikayesi mevcuttur ve daha önce geçirilmiş sinonazal cerrahi hikayesi de mevcut olabilir. Proptozis AFS'li çocuklarda sık görülür. AFS tanısı almış hastaların %75'inde koyu renkli ve koyu kıvamlı nasal sekresyon görülür. Bu, içinde mantarların hifal formlarının bulunabileceği alerjik musinin koyulaşmasından ibarettir (14).

AFS için Bent ve Khun'un geliştirdiği tanı kriterleri(2) kabul görmektedir.

1-TipI hipersensivite,

- 2- Nazal polipozis,
- 3- Karakteristik CT bulguları,
- 4- pozitif fungal boyama veya kültür,
- 5- Fungal elementlerle birlikte olan alerjik musin ve doku invazyonun bulunmaması.

Marple aynı kriterleri kullanmakta fakat fungal kültür gereksinimini hariç tutmaktadır, çünkü laboratuvar deneyimsizliğinden dolayı negatif kültür elde edilebilir veya saprofit bir mantar pozitif kültür şeklinde sunulabilir (17). Aslında polibi olmayan atopik bir hastada pozitif fungal kültür ve hifal elementlerle birlikte görülen alerjik musinin karakteristik histopatolojik bulgularına sahip hastada AFS tanısı konur. Mantar antijenlerine karşı tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu RAST veya deri testi ile gösterilebilir.

Fungal antijenlere karşı gecikmiş reaksiyonda görülebilir. Deri testlerinde pozitif sonuç vermiş ABPA'li hastaların %33 ile %16'sında bu tip reaksiyon görüleceği için buna, deri testlerinde dikkat edilmelidir (23). Geç reaksiyon 48 saate kadar görülebilir. İlginç bir şekilde gecikmiş yanıt oranı, T supressor aktivitesi artmış ise daha yüksek oranda görülebilir, fakat anergiye yol açmaz (9). AFS'de polipozis insidansı hemen hemen %100 dür (22). Nasal polipozis, kronik nasal enflamasyonun non-spesifik bir indikatorüdür ve polipoid rinosinüzit için endoskopik cerrahisi geçiren hastaların %5 -10'unda AFS olma ihtimali beklenir (8). Preoperatif steroid nasal polipozisi azaltabilir ve cerrahi landmarkların tanınmasını sağlar fakat AFS tanısını gizleyebilir. Graham ve Ballas bu tip bir hastada preoperatif yüksek doz steroidin eozinofilik musini ortadan kaldırdığını gösterdiler ve patolojist sadece hifa materyalini görüp vakaya fungus topu tanısı koymuştur. Steroid postoperatif olarak yavaşça azaltıldığında AFS tekrarlar ve karakteristik histopatolojik bulgularla tanı teyit

edilir (7).

AFS de destekleyici laboratuvar bulguları ise şunlardır:

- 1- Total eozinofil sayısı,
- 2- Total serum IgE,
- 3- Hem fungal ve hem de inhalan antijenlere spesifik IgE (invitro veya deri testi),
- 4- Fungal antijene spesifik IgG (eğer mevcut ise),
- 5- Presipite edici antikorlar (eğer mevcut ise),
- 6- Müsinin mikroskopik olarak incelenmesi, musinin fungal kültürü.

AFS'de görüntüleme

AFS'nin CT bulguları karakteristiktir; sinüs kavitesi içinde dansite artışı gösteren santral bir alan izlenir MRI da ise aynı yere tekabül eden T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens alan, T2 ağırlıklı kesitlerde ise sinyal yokluğu (signal void) şeklinde görülür.

Bu santral alanlar proteinöz karakterli alerjik musini gösterir. CT de görülen yüksek dansiteli santral alanlar, yıldız dolu gökyüzü, buzlu cam manzarası veya serpiginöz patern gibi çeşitli paternlerde görülebilir (8). Bu bulgular AFS için spesifik olmamasına karşın, rölatif olarak karakteristiktir ve tanıyı destekler (18). Genişleme gösteren enflamatuvar lezyonun itmesi ve etraf kemik dokuyu inceltmesi sonucu kemik dokusu kaybı sıklıkla görülür. Hastalık frontal sinüsten orbitaya doğru yayılabilir veya posterior olarak ilerleyerek posterior duvar yoluyla ön kafa tabanına yayılabilir. Etmoid bölgeden laterale yayılarak lamina papiraseayı erode edebilir. Yumuşak doku bariyerleri olan dura ve periorbita maruz kalmalarına rağmen mantar tarafından invaze edilmez. Burun ve sinüslerin tutulumunun sık olmasına rağmen AFS'li hastaların hemen hemen yarısı sadece unilaterale hastalığa sahiptir

(8). Bir başka çalışmada ise vakaların %51 bilateral, %78 ise unilateral tutulum yapar. Etkilenmiş sinüsün içinde yüksek dansite artışı gösteren alanlar hastaların çoğunda görülür. Bu radyolojik görünüm-ler nadir görülen osteoid ve kondroid matrxs üreten sinonazal sarkom veya menejiomada da görülebilir. En sık tutulan sinüs etmoid sinüs ve demineralizasyonun en sık görüldüğü bölge lamina papi-raiseadır. Paranasal sinüslerden başka bölgelere yayılımda en sık yayılımın olduğu komşu anatomik bölge ise orbitadır, bunu sırasıyla ön kafa çukuru, orta kafa çukuru ve arka kafa çukuru izler. Bazen komşu anatomik bölgelere bazen önemli derecede yayılım görülmesine rağmen, histolojik düzeyde invazyon hiçbir vakada gösterilmemiştir (18).

AFS'de cerrahi tedavi

Önceleri fungal enfeksiyonların invaziv potansiyel taşıdıkları hakkında endişeler olduğundan tedavi genellikle agresif açık cerrahi yaklaşımlarla beraber sistemik antifungal ilaçların birlikte kullanılması önerilirdi. Bu agresif yaklaşıma rağmen hastalığın tekrar etme oranı yüksek kalırdı. Günümüzde ise AFS'nin patofizyolojisinin anlaşılmasındaki ilerleme onun tedavisinde de köklü değişimlere yol açmıştır. Bilgiler biriktikçe birçok otör AFS'nin enfeksiyöz bir hastalıktan çok immünolojik bir durum olduğu konusunda fikir birliğine vardılar. AFS'deki temel anlayışa bağlı olarak tedavi planı, kabul edilen birçok faktör de hesaba katılarak yapılır. Hastalığın medikal kontrolü antifungal ilaçlar, steroidler ve immünoterapinin çeşitli kombinasyonlarıyla değişen derecedeki kontrolü sağlanır. Tedavideki kombinasyonun tek değişmeyen komponenti cerrahi olmuştur. Medikal tedavi sistemik anti-fungal terapiden topikal tedavinin çeşitli

formlarına ve immünomodülasyona doğru kaymaya başlamıştır. Aynı şekilde cerrahi tedavi tüm tedavi planında pratik bir komponent olarak durmaktadır, fakat cerrahi tedavide radikalden daha konservatif aynı zamanda komplet yaklaşıma doğru kaymıştır. Önemli olmasına rağmen sadece cerrahi tedavi hastalığı uzun süre kontrol altına alamaz. Sadece cerrahi olarak tedavi edilen AFS'li hastalarda hastalık hemen hemen her zaman rekürrens gösterir. Son olarak AFS'nin uzun süreli kontrol altında tutan tedavi planı hem medikal hem de cerrahi tedavinin birlikte uygulandığı tedavi şeklidir (19).

AFS rekurensinin önlenmesinde steroidin tedavisindeki rolü

AFS'de gerçekten doku invazyonu yok ise ve fungal antijenlere karşı immünolojik bir reaksiyon olarak gelişmişse mantarın tam olarak temizlenmesi küre yol açmalıdır. Aslında, tam bir cerrahi çıkarım, muhtemelen ulaşılamayacak bir olaydır. Mukosilyer klerens sinüs mukozasının kalmış olan fungal elementlerini dışarıya doğru süpürmesi için restore edilmelidir. Prednisonun kesilmesinden önce ne kadar süre sinüs normal kalmalıdır? Stage 0 da 4 aylık bir periyot prednisonun azaltılmaya başlanacağı nokta olarak seçilir. Bu zaman aralığı 4 aydan sonra da rekürrenslerin görülmesi üzerine 6 aya uzatılmıştır. Hastalığın rekürrensine sebep olan etyolojik faktörler tam olarak bilinmemektedir, ya hasta çevresindeki mantarlardan tekrar inoküle olmaktadır yada rezidüel fungal elementlerden salınan kemotaktik ajanlar eozinofilleri sinüs içine tekrar çekmektedirler, bunların hangisinin olduğu ise bilinmemektedir. Sonuç olarak kronik rinosinüzit semptomlarından şikayetçi olan hastalarda AFS belirgin bir

rol oynamaktadır (11) . Opere edilmiş tüm kronik sinüzitli hastaların %7'sinden fazlası AFS tanısı alır (3).

Antifungal terapi

Antifungal terapi olarak Amfoterisin B, Ketokonazol, İtrakonazol, Flukonazol sistemik olarak kullanılmaktadır. Fakat Amfoterisin B nin ciddi toksik etkilerinin olması nedeniyle tercihleri daha az toksik olan Ketokonazol, İtrakonazol ve Flukonazol'a yönelmiştir. Fakat bu üç antifungal ajanın Dematiaceous mantarlarına karşı in vivo etkileri zayıftır (14).

Ferguson ise sistemik antifungal ajan kullanımı ile ilgili sınırlı veri olması, ilaça bağlı morbidite potansiyelinin olmalarından dolayı bu tip non-invaziv mantar hastalığında kullanım yararlarının sınırlı olduğunu işaret etmiştir (6).

Bu nedenle antifungal ajanların topikal olarak kullanımının yararlı olabileceği ve post-op rekurrensi azaltabileceği düşünülmüştür. Bununla ilgili çalışmalar ise halen sürmektedir.

AFS'de immünoterapi

3 ila 5 yıl immünoterapi yapılmış 8 hastalık bir seride immünoterapi kesildikten 17 ay sonra rekurrens saptanmamıştır (13).

Fungal spesifik immünoterapi fungus yüklü alerjik müsinin cerrahi olarak temizlendiği müddetçe hastalık sürecinin kontrolünde yardımcı olabilir. İlgili multipl fungal ve fungal olmayan antijenlerle yapılan spesifik immünoterapi hastalığın tekrarlamasını ve tekrar eden cerrahi tedavi ihtiyacını önlerken kortikosteroid tedavi ihtiyacını da dramatik olarak azaltmaktadır. Bu konuda devam eden 4 yılı aşkın deneyimler, bu tedavi şeklinin AFS'de standart hale

geleceğini kuvvetle desteklemektedir (12).

Yazışma Adresi

Dr. Muharrem DAĞLI
S.B. Ankara Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
3. K.B.B. Kliniği
Ankara

Kaynaklar

1. ALLPIN AL, STRAUSS MY, ABDULKARIM FW: *Allergic fungal sinusitis, problems in diagnosis and treatment. Laryngoscope 101: 815-820, 1991.*
2. BENT JP, KUHN FA: *Antifungal activity against allergic fungal sinusitis organisms. Laryngoscope 106: 1331-1334, 1996.*
3. CODY DT, NEEL HB, FERREIRO JA: *Allergic fungal sinusitis. Laryngoscope 104: 1074-1079, 1994.*
4. CORREY JP, DELSUPEHE KG, FERGUSON BJ: *Allergic fungal sinusitis: Allergic, infectious, or both? Otolaryngol. Head Neck Surg. 113: 110-119, 1995.*
5. FEGER T, RUPP N, KUHN F: *Local and systemic eosinophil activation. Ann. Allergy Asthma Immunol 79: 221-225, 1997.*
6. FERGUSON BJ: *What role do systemic corticosteroids, immunotherapy and antifungal drugs play in the therapy of allergic fungal sinusitis? Arch. Otolaryngol. Head Neck surg. 124: 1174-1177, 1998.*
7. GRAHAM SM, BALLAS ZK: *Preoperative steroids confuse the diagnosis of allergic fungal sinusitis J. Allergy Clin. Immunol. 101: 139-140, 1998.*
8. HOUSER SM, COREY JP: *Allergic fungal rhinosinusitis Otolaryngol. Clinics of North America 33: 399-408, 2000.*
9. KNUTSEN FP, CHAUHAN B, SLAVIN RG: *Cell mediated immunity in allergic bronchopulmonary aspergillosis Immunol. and Allergy Clinics of North*

America 18: 575-599, 1998.

10. KUPFERBERG SB, BENT JB, KUHN FA: Prognosis for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 117: 35-41, 1997.

11. KUHN FA, JAVER AR: Allergic fungal rhinosinusitis, perioperative management, prevention of recurrence and role of steroids and antifungal agents. *Otolaryngol. Clinics of North America* 33: 419-430, 2000.

12. MABRY RL, MABRY CS: Allergic fungal sinusitis the role of immunotherapy. *Otolaryngol. Clinics of North America* 33: 433-440, 2000

13. MABRY RL, MARPLE BF, MABRY CS: Outcomes after discontinuing immunotherapy for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 122: 104-106, 2000.

14. MANNING SC, HOLMAN M: Further evidence for allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 108: 1485-1496, 1998.

15. MANNING SC, MERKEL M, KRIESEL K: Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 107: 170-176, 1997.

16. MARPLE BF, GIBBS SR, NEWCOMER MT, MABRY RL: Allergic fungal sinusitis-induced visual loss. *Am. J.*

Rhinol. 13: 191-195, 1999.

17. MARPLE BF, MABRY RL: Comprehensive management of allergic fungal sinusitis. *Am. J. Rhinol.* 12: 263-268, 1998.

18. MARPLE BF: Allergic fungal rhinosinusitis: Current theories and management strategies. *Laryngoscope* 111: 1006-1019, 2001.

19. MARPLE BF: Allergic fungal rhinosinusitis surgical management. *Otolaryngol. Clinics of North America* 33: 409-418, 2000

20. MORPETH JF, RUPP NT, DOLEN WK: Fungal sinusitis: an update. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 76: 128-140, 1998.

21. NOVEY HS: Epidemiology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol. and Allergy Clinics of North America* 18: 641-653, 1998.

22. SCHUBERT MS, GOETZ DW: Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis I. Demographics and diagnosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102: 387-394, 1998.

23. VARKEY B: Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Clinical perspective. *Immunol. and Allergy Clinics of North America* 18: 479-501, 1998.