

MANTAR İNFEKSİYONLARI

Behice KURTARAN*

Mantarların Genel Özellikleri

Mantarlar mikrobiyolojik özelliklerine ve oluşturdukları klinik infeksiyon tablolarına göre farklı başlıklar altında incelenebilen geniş bir infeksiyon yelpazesine sahip mikroorganizmalardır. Sayıları 250 000'e kadar ulaşan fungus türü tanımlanmıştır ve bunlardan 500'den azı insan hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Nadir durumlar hariç insandaki fungal infeksiyonlar çevreden ekzojen yol ile kazanılmaktadır ve inhalasyon, sindirim ya da travmatik implantasyon ile geçmektedir. Aynı zamanda bu infeksiyonların klinik bulguları sıklıkla özgül olmadığından tanıları, klinik gözlem ile mikrobiyolojik, histolojik, radyolojik ve serolojik kanıtların kombinasyonu ile konulmaktadır. Küf ve maya formundaki mantarların genel özellikleri de birbirinden farklıdır (Tablo 1).

Küf Mantarları: *Aspergillus* türleri, *Fusarium* türleri, *Penicillium* türleri,...

Dimorfik mantarlar : *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*.

Maya Mantarları: *Candida* türleri, *Trichosporon* türleri, *Blastoschizomyces capitatus*, neoformans dışı *Cryptococcus* türleri, *Malassezia* türleri, *Rhodotorula rubra*, *Hansenula aromala*, *Saccharomyces cerevisia*.

Tablo 1. Küf ve maya formundaki mantarların genel özellikleri

Küf mantarları	Maya Mantarları
<ul style="list-style-type: none">• Aspergilloza benzer klinik tablo• Cilt lezyonları daha sık• SSS tutulumu daha sık• Nötropeni/Kemik iliği transplantasyon/GVHD/Kortikosteroid kullanımı risk• Tanı/tedavi güç• Mortalite yüksek	<ul style="list-style-type: none">• Kandidoza benzer klinik tablo• SSS tutulumu• Mukozit/kateter varlığı risk• Mortalite yüksek

Fungal İnfeksiyonların Değişen Paterni

Son iki dekatta insanda gelişen mantar infeksiyonlarının paterninde değişiklikler gözlenmiştir. Özellikle sağlık bakımındaki gelişmeler, hayatı tehdit eden mantar infeksiyon-

larının sayısını istenmeyecek boyuta çıkarmıştır. Bu infeksiyonlar özellikle görülme sıklıklarının arttığı kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS), solid organ ya da hematopoietik kök hücre transplant alıcıları, hematolojik maligniteli kişiler ve diğer debilitesi olan ve immünkompromize hastalarda daha büyük öneme sahip hale gelmişlerdir. Fungal infeksiyonların önlenmesi ve tedavisindeki gelişmelere karşın sağlık uygulamalarındaki majör değişiklikler yeni bir risk popülasyonunun oluşması ile sonuçlanmıştır. Yoğun bakım ünitelerindeki invazif monitorizasyon ve agresif tedavi teknolojileri hayatı tehdit eden hastalıkları olan bireylerin yaşam süresini iyileştirmekte ancak hastaları fungal infeksiyon riski ile karşı karşıya bırakmaktadır. Medikal tedavi uygulamalarındaki diğer gelişmeler ise risk altındaki hasta grupları arasında fungal infeksiyon sıklığının değişmesine yol açmaktadır. Bu tedavi uygulamaları azol antifungal ajanların tedavi ve kemoprofilaksisde kullanımının artması ve ampirik tedavi için amfoterisin B'nin yaygın kullanımındadır.

İyi tanımlanmış mantar infeksiyonlarının prevalansının artışı yanında saprofit olarak kabul edilen ya da daha az invazif seyreden mantar infeksiyonlarının oluşturduğu klinik tablolarda da değişiklikler oluşmuştur. Örneğin *Fusarium* türleri uzun yıllardır tırnak ve korneal infeksiyonlardan sorumlu tutulmuş iken, transplant alıcıları ve nütropenik kanser hastalarında hayatı tehdit eden ciddi infeksiyonlarda etiolojiden sorumlu tutulur hale gelmiştir. Bu infeksiyonun önemi yalnız aspergilloz gibi sık görülen mantar infeksiyonlarını taklit etmesi değil febril nütropenik hastalarda ampirik antifungal tedavide kullanılan amfoterisin B'ye dirençli olmasından da kaynaklanmaktadır.

Uluslararası seyahatlerin artışının getirdiği bir takım epidemiyolojik değişiklikler de söz konusu olmaktadır. Örneğin histoplazmoz ve koksidioidomikoz etkenleri, hastalığın endemik olduğu bölgelerden uzak olan bölgelerde yaşayanlara bu seyahatler aracılığı ile taşınabilmekte ve sporadik infeksiyonların görülmesine neden olmaktadır. Ayrıca HIV ile infeksiyonlar da mantar infeksiyon sıklığını son yıllarda arttıran önemli bir sebep olarak karşımıza çıkmaktadır.

* Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Mantar İnfeksiyonları

Fungal infeksiyonların insidansı intravasküler ve üriner kateter, mekanik ventilasyon ve diğer invazif girişimlerin uygulandığı başta cerrahi yoğun bakımlar olmak üzere tüm yoğun bakım ünitelerinde diğer hastane bölümlerine göre belirgin şekilde fazladır. Bu infeksiyonlar mortalitede belirgin artış ve hastanede yatış süresinde uzamaya neden olmaktadır. *Candida* türleri infeksiyonların çoğundan sorumludur ve tüm dolaşım sistemi infeksiyonları arasında en yüksek mortaliteye sahiptir. Zaman içinde *Candida* infeksiyonlarında *C.albicans*'tan albicans dışı türlere şift olmuş ve bundan flukonazol profilaksisi sorumlu tutulmuştur. İmmünkompromize hastalarda görülen majör invazif fungal infeksiyonların risk faktörleri, bulaş yolları ve organ tutulumları tablo 2'de gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) fungal infeksiyonların mortalitelerinin yüksek olmasının çeşitli nedenleri vardır. Bunlar, hastaların ağır hastalık tablosu içinde olmaları, eşlik eden çok sayıda komorbidite olması, erken tanıda güçlükler, hastanede yatış süresinin uzun olması, antifungal ilaçların immünsüpresif ilaçlar ile etkileşimi ve antifungal profilaksi konusunun net olmayışdır. Örneğin çok değişkenli analiz yöntemleri kullanılarak yapılan değerlendirmelerde nozokomiyal dolaşım sistemi infeksiyonu etkeni olarak *Candida* türleri hastanın sonlanımını bağımsız olarak etkileyen tek organizma türü olarak belirlenmiştir. Ayrıca albicans dışı *Candida*'ların neden olduğu infeksiyonlarda mortalitenin daha yüksek oranda olduğu da ortaya konulmuştur. YBÜ'nde ikinci sıklıkta etken *Aspergillus* türleridir ve organizma en sık akciğeri tutmaktadır. Kemik iliği transplant alıcılarında pulmoner aspergillozda mortalite oranlarının tedaviden bağımsız olarak yaklaşık %95 olduğu ve nötropenik olmayan hastalarda da mortalite oranlarının benzer olduğu belirlenmiştir.

Tablo 2. Yoğun bakım ünitesinde görülen mantar infeksiyonlarının etiyolojisi

	Candida türleri	Aspergillus türleri	Mucorales ailesi
1. Yatkın hasta grupları	Cerrahi sonrası YBÜ'nde yatış Nötropeni Total parenteral beslenme Yanıklar Yenidoğanlar Kortikosteroid kullanımı İntravenöz ilaç kullanımı	Nötropeni Transplantasyon Kortikosteroid kullanımı Yanıklar Kronik granlomatöz hastalık KOAH	Nötropeni Diyabet Yanıklar İntravenöz ilaç kullanımı
2. Bulaş yolları	Endojen Nozokomiyal el teması ile bulaş Vasküler girişim	Hava yolu Nozokomiyal	Hava yolu
3. Sık organ tutulumları	Böbrek Karaciğer ve dalak Endoftalmit Endokardit Meningit Gastro-intestinal kanal Kemik	Akciğer Beyin Sinüsler Deri Kemik	Sinüs ve beyin Akciğer Gastro-intestinal kanal Böbrek Deri (Yanık)

Fungal İnfeksiyonların Klinik Tabloları

Fungal infeksiyonlar infeksiyonun bölgesine göre sınıflandırılabilirler;

Yüzeyel Mantar İnfeksiyonları

Subkütanöz Mantar İnfeksiyonları

Sistemik (İnvazif) Mantar İnfeksiyonları

I. Yüzeyel Mantar İnfeksiyonları

İnfeksiyon deri, tırnaklar ve mukoz membranlar ile sınırlıdır. Bu hastalıklar dünya üzerinde milyonlarca kişiyi etkilemektedir ve tedaviye yanıtları iyidir. Dermatofitozlar, yüzeyel kandidozlar ve pek çok diğer fungal etkenle oluşturulan yüzeyel mantar infeksiyonları aşağıda irdelenmiştir.

1. Dermatofitozlar

Dermatofitoz deri, saç ve tırnağın filamentöz funguslar ile olan infeksiyonunu tanımlamaktadır. Tanıları zor ve sıklıkla da gözden kaçan ya da diğer dermatozlar ile karışan infeksiyonlardır. Doğru tedavi edildikleri takdirde tamamen düzelirler.

Klinik sunumları infeksiyon bölgesine, konağın immün yanıtına ve fungus türüne göre değişmektedir. Dermatofitozların çoğu formu stratum korneumda yüzeyel kalmakla birlikte dermisin tutulduğu ve keriyon adı verilen daha derin infeksiyonlar da gelişebilmektedir ve derin infeksiyonlar süpüratif lezyonların oluşumu ile sonuçlanabilir.

Etken Organizmalar ve Özellikler

Üç dermatofit generi (genera) vardır: *Trichophyton*, *Microrosporum* ve *Epidermophyton*. Kırk kadar türü olmakla birlikte, genellikle 10 tür insanda infeksiyondan sorumlu tutulmaktadır.

Dermatofitler doğal yaşam ortamlarının toprak, hayvan ve insan oluşuna göre jeofilik, zoofilik ve antropofilik olarak ayrılırlar. Antropofilik türler nadiren diğer hayvanları infekte eder ve genellikle vücudun bir bölümünü (skalp, tırnak gibi) hedef alır.

Dermatofitler keratinofilik funguslardır ve ölü keratin dokuda (derinin stratum korneum, tırnak ve saç) yerleşirler. Bu dokularda hifa oluşturularak, dallanarak ve artrospor (ya da artrokonidya) adı verilen spor zincirinden segment oluşturularak çoğalırlar. Bazı dermatofit türlerinde hifa ve artrospor saç şiftnin içinde kalırken (endotriks), bazılarının dışında (ektotriks) kalır. Endotriks infeksiyonunda saç şaftı tamamen harap olur ve saç follikülünün ağzından kırılırken ektotriks infeksiyonunda follikülün 2-3 mm üstüne kadar saç sağlam kalır.

Laboratuvar Tanısı

Cilt ve tırnak materyallerinin direkt mikroskopik incelemesi dermatofit infeksiyon tanısı için yeterlidir ancak türü hakkında fikir vermez. Saç örneğinde ise artrosporum özelliği (boyut ve karakteri) türü işaret edebilir. Kültür direkt mikroskopiden daha spesifik bir tanı yöntemidir. Dermatofit türünü belirlediği gibi tedaviye de yön verir ve infeksiyon odağı hakkında da bilgi verir. Mikroskopinin negatif olduğu durumlarda kültür pozitifliği olabilir ancak daha sık karşılaşılan mikroskopinin pozitif olmasına karşın kültürün negatif olmasıdır. Deri, saç ve tırnak örnekleri kloramfenikol (bakteriyel üreme inhibisyonu) ve sikloheksimid (dermatofit dışındaki mantarların inhibisyonu) eklenmiş glukoz pepton (Sabouraud) ya da malt agar da kültüre edilebilir. Pek çok dermatofit 28-30°C'da inkübasyondan 1-2 hafta sonra identifiye olmaktadır. Dermatofit dışındaki mantarları anormal tırnak ve deriden izole etmek oldukça nadirdir.

2. Süperfisyal (Yüzeysel) Kandidoz

Candida'nın yol açtığı mukozal, kütanöz ve tırnak infeksiyonlarıdır. *Candida albicans* en önemli etkindir ancak diğer türler de etken olabilir. Dimorfik, dallanarak çoğalan, psödohif ve/veya gerçek hif yapan mantarlardır. Tipik olarak *C.glabrata* dokularda sadece maya hücresi oluştururken sadece *C.albicans* gerçek hifa oluşturur. *Candida* türleri normal erişkin popülasyonun %30-50'sinde ağız ve gastrointestinal kanalında ve kadınların yaklaşık %20'sinin genital kanalında kolonize halde bulunurlar. Olguların çoğunda yüzeysel *Candida* infeksiyonu ağız, gastrointestinal kanal, alt genital yol ya da derideki endojen floradan kaynaklanır. Nadiren kişiden kişiye geçiş olur. Yenidoğan oral kandidozu sıklıkla vajinal kandidozlu anneden yenidoğana geçer. Hümorale ve hücresele bağışıklığın normal olması infeksiyonun önlenmesi için yeterlidir.

Tanı: Tipik semptom ve bulgular ile birlikte mantarın yayma ve kültür ile gösterilmesi ile konulur. Lezyondan yapı-

lan yayma ve kültür tanıda önemlidir. Ağız içinde normal flora üyesi olduğundan izolasyonları her zaman infeksiyona işaret etmez. Sürüntü öncesi lezyon bölgesi su ile nemlendirilmeli ve örnek laboratuvara taşıyıcı besiyeri ile gönderilmelidir.

Tedavi: Komplike olmayan orofarengeal kandidozda nistatin ile topikal tedaviye yanıt iyidir. İmmünsüprese bireylerde topikal tedavi ile tekrarlama oranı yüksektir. Bu nedenle güvenilir oral antifungal ilaçlar bu hastaların tedavisinde tercih edilmektedir. Tedaviye ek olarak oral hijyene dikkat edilmelidir. Oral flukonazol (100-200 mg/gün 7-14 gün), itrakonazol (200-400 mg/gün 14 gün) ya da ketokonazol (200-400 mg/gün) tedavide kullanılır. Flukonazolün emilimi gastrik asit sekresyonunu azaltan ilaçlardan etkilenmezken diğer ikisinin etkilenir. İtrakonazolün oral solüsyonu kapsüllerinden daha iyi emilmektedir.

Vajinal kandidozu olan pek çok hasta nistatin ya da imidazol ile topikal tedaviye iyi yanıt verir. Nistatin daha uzun tedavi süresi gerektirir ve azol tedavisine göre (%85-90) başarı oranı düşüktür (%75-80). Farklı oral azoller ile tedavi süresi 1-7 gün arasında değişmektedir. Flukonazol tek doz 150 mg, itrakonazol iki doz 200 mg verilir. Eğer hasta nistatin ile tedavi edilecekse bir ya da iki vajinal ovül 14 ardışık gün boyunca vajinaya yerleştirilmelidir. Beraberinde vulvitin olduğu olgularda 2 hafta boyunca nistatin krem tedaviye eklenmelidir. Erkeklerde genital kandidoz antifungal kremlerin lokal uygulanması ile tedavi edilir. Nistatin her sabah ve akşam en az iki hafta boyunca, klotrimazol, mikonazol ya da ekonazol en az bir hafta boyunca uygulanmalıdır.

Kütanöz kandidozlu hastaların çoğu nistatin, imidazol, alilamin gibi antifungal ilaçların lokal uygulanması ile tedavi edilir. Altta yatan hastalığın kontrolü önemlidir. Topikal steroidlerin ve bazen antibakteriyel ilaçların antifungal ilaçlar ile kombine edilmesi sıklıkla yararlıdır.

İnfantlarda *Candida* infeksiyonu ile ilişkili napkin dermatiti kombinasyon preparatları ile tedavi edilebilir. Emilim riski nedeni ile hidrokortizon içeren preparatlar diğer daha potent steroidlere göre tercih edilmelidir.

Önleme

Orofaringeal kandidozda oral hijyene dikkat edilmesi, sigara içiminin kesilmesi, uygun olmayan antibiyotik ve steroid kullanımından kaçınılması gerekmektedir. Aynı zamanda uygun olmayan antibiyotik kullanımından kaçınmak kadında vajinal kandidoz oluşumunu da azaltır. Kütanöz kandidoz oluşumunu azaltmada derinin kuru tutulması önemlidir. Nötropenik bireylerde orofaringeal kandidoz gelişimini önlemek ve *Candida* türleri ile oral kolonizasyonunu azaltmak için nistatin, amfoterisin B oral formları, flukonazol (50-200 mg/gün) gibi çeşitli kemoprofilaksi tedavileri mevcuttur.

HIV ile infekte bireylerde kandidozun yüzeysel formlarını

engellemede azol profilaksisi ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Oral flukonazol (50-200 mg/gün ya da 150-200 mg/haftada bir kez) orofaringeal ya da vajinal kandidoz insidansını azaltmakta ancak kolonizasyonu engellemektedir ve infeksiyon tekrarlamaktadır. En etkili yöntem aktif antiretroviral tedavi ile altta yatan immünsüpresyonu azaltmaktır.

3. Diğer Kütanöz Fungal İnfeksiyonlar

Pitriyazis versikolor (Tinea versikolor)

Stratum korneumun sık görülen, hafif seyirli fakat tekrarlama özelliği gösteren mantar infeksiyonudur. Etken lipofilik karekterdeki *Malassezia* türleridir. Bu türler insan derisinin normal florasının bir parçasıdır ve kolonizasyon yoğunluğu postpubertal dönemde artar. Lezyonlar genellikle göğüs ve kollar gibi sebace glandların bulunduğu bölgelerde olmaya eğilimlidir ve yağlı derilerde daha sık görülür. İnsandan insana geçiş mümkündür, bunun dışında kontamine giysi ve yatak ile temas ile de bulaşır. Karekteristik lezyonlar boyunda, gövdede ve kolların üst kısmında yerleşen ince kahverengi pullanan yama tarzı lezyonlardır. Beyaz tenli bireylerde lezyonlar normalden koyu iken koyu tenli bireylerde lezyonlar renk kaybına uğrar ve depigmente olur. Hastalık güneş ışığı ve terleme ile alevlenir.

Tedavi: Tedavisiz bırakılırsa uzun süre persiste eder. Pek çok hasta topikal tedavi ile düzelir ancak 12 ay içinde relaps olur. Yaygın ve inatçı lezyonlarda oral tedavi endikedir.

Selenyum sülfid (%2) şampuanı gece uygulanır ve ertesi sabah yıkanır. Bu tedavi, 1 ve 6 hafta sonra tekrarlanır. Ketokonazol şampuan ise beş gün süre ile her gün uygulanır. Uygulamada şampuan lezyonda 3-5 dakika kaldıktan sonra yıkanmalıdır. Diğer topikal ilaçlar (klotrimazol, ekonazol, mikonazol gibi) 4-6 hafta süre ile sabah akşam uygulanır. Topikal terbinafin ise 2 hafta süre ile lezyonlara uygulanır.

Oral antifungal ilaçlardan itrakonazol (200 mg/gün 1 hafta) ve ketokonazol (200 mg/gün 1 hafta) etkilidir. Oral griseofulvin ve terbinafin tedavide etkisizdir.

Diğer *Malassezia* infeksiyonları

Pitriyazis versikolor dışında *Malassezia* türleri iki deri infeksiyonu daha yapar. Bunlar:

***Malassezia* folliküliti:** Genç erişkinlerde sırt, göğüs ve önkolda yerleşen, küçük, pullanan, kaşıntılı, eritematöz folliküller papüllerdir ve püstülleşir. Güneş ışığı, antibiyotik kullanımı ve immünsüpresifler ile artar. Seboreik dermatitle ve dermatitsiz olarak görülebilir.

Tedavi: Topikal imidazol ya da selenyum sülfid tedavisi etkilidir ancak yaygın ve inatçı lezyonlarda ketokonazol (200 mg/gün 1-2 hafta) tedavisi gerekir.

Seboreik dermatit: Yüz, skalp ve gövdenin kronik tekrarlayan ve pullanma ile giden hastalığıdır. Erkeklerde daha fazladır ve toplumun %2-5'ini etkiler. Patogeneizde *Malassezia*'nın rolü kesin değildir ancak topikal ya da oral antifungal ilaçlara çoğu olgu yanıt verir.

Tedavi: Topikal imidazoller ve hafif kortikosteroid kremler tedavide etkilidir. Relaps sıktır. Ketokonazol şampuan haftada iki kez 2-4 hafta süre ile verildiğinde etkilidir. Bir-iki hafta aralıklarla tedaviyi uygulamak rekürrensi önler. Ketokonazol ile oral tedavi (200 mg/gün) topikal tedaviye yanıtız olgularda kullanılmalıdır.

Piedra

Saç shaftı üzerinde ve boyunca yerleşen ve fungal elementlerden oluşan sert, düzensiz nodüller ile seyreden hastalıktır. Nodüllerin rengine ve etiyolojik etkene göre beyaz piedra ve siyah piedra olmak üzere iki gruba ayrılır. Beyaz piedra siyah piedradan daha az sıklıkta görülür.

Tedavi: Güçtür. Etkilenen saçların kesilmesi ve traşlanması genellikle infeksiyonun düzelmesi için yeterlidir fakat relaps sıktır. Topikal salisilik asit preparatları ya da imidazol krem tedavide genellikle etkilidir. Oral itrakonazolün (100 mg/gün 8 hafta) skalp saçlarının infeksiyonunda etkili olduğu bildirilmiştir.

Nadir görülen diğerleri: *Phaeoannellomyces werneckii* (Tinea nigra), *Scytalidum dimidiatum* ve diğer *Scytalidum* türleri ile *Alternaria* genusu üyeleri de çeşitli deri infeksiyonlarına yol açar. Özellikle *Scytalidum* türleri antifungal ilaçlara direnç özelliği nedeni ile tedavide benzoik asit kullanımını gerektirir. Tinea nigranın ve *Alternaria* infeksiyonlarının tedavisinde pek çok antifungal ilaç etkilidir.

II. Subkütanöz Mantar İnfeksiyonları

Bu infeksiyonlar dermis, deri altı doku ve komşu kemiği tutarlar. Genellikle organizmanın toprak ya da çürümüş bitkilerin dokuya travmatik implantasyonu ile oluşur. Sıklıkla tropikal ve subtropikal bölgelerdeki insanları etkilemektedir. Hastalık implantasyon alanında lokalize kalabilmekte ya da komşu dokulara yayılabilmektedir. Sporotrikoz, kromomikoz, maduramikoz, rinosporoidoz ve lobomikoz bu grupta yer alan ve farklı mantar türlerince oluşturulan deri altı mikozlardır.

III. İnvazif (Sistemik) Mantar İnfeksiyonları

İnvazif fungal infeksiyonlar bağışıklığı baskılanmış hastaları daha sık olarak etkileyen ve hayatı tehdit eden önemli infeksiyonlardır. Klinik önemleri ve yüksek mortalitelerine rağmen bu infeksiyonların tanısında güçlük çekilmektedir. Bu infeksiyonlar sıklıkla akciğerlerden orijin alır ancak diğer organlara yayılabilir. Sıklıkla organizmanın sporlarının inhale edilmesi ile alınır. Antifungal tedavi verilmedik-

çe prognozları kötüdür. Bu nedenle hızlı tanı, yaşam oranını arttırmada önemlidir. İnsanlarda dissemine infeksiyona yol açan funguslar; *Candida* türleri, *Cryptococcus* türleri, *Aspergillus* türleri, *Mucorales* ailesi, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fusarium*'lar, bazı *Trichosporon* türleri, *Geotrichum candidum* ve *Rhodotorula rubra*'dır. Sistemik fungal infeksiyona neden olan bu mikroorganizmalar iki ayrı grupta incelenebilir: gerçek patojenler ve fırsatçı olanlar.

İlk grupta *H.capsulatum* ve *C.immitis* gibi organizmalar vardır ve bunlar herhangi bir tanımlanmış predispozisyon olmadan normal konak dokularını invaze edebilir ve infeksiyon oluşturabilir. Sıklıkla bu mikroorganizmalar konaktaki yaşamlarında tek bir morfolojik seyre sahiptirler. Pek çok durumda gerçek patojenik funguslar ile oluşan infeksiyonlar asemptomatiktir ya da hafif seyirli ve kısa sürelidir. Çoğu olgu etiyolojik ajanın doğal olarak bulunduğu coğrafik bölgede oluşur ve çevreden salgılanan sporların inhalasyonu ile gelişir. İyileşen hastalar reinfeksiyona dirençli hale gelirken az sayıda hastada kronik ya da rezidüel hastalık oluşabilir. Gerçek patojenik funguslar immünkompromize bireyler için de önemli hastalıklar haline gelmiştir. Histoplazmoz ve koksidiyomikoz AIDS-tanımlayıcı hastalıklar olarak kabul edilmektedir. İmmünkompromize bireylerde bu infeksiyonlar sıklıkla hayatı tehdit edici ve antifungal tedaviye yanıtız olabileceği gibi tedavinin kesilmesini takiben tekrarlama özelliği gösterebilmektedir.

İkinci grup fırsatçı organizmalar daha az virulan ve daha az adaptasyon özelliği gösteren organizmalardır. Örneğin *A.fumigatus* sadece immünkompromize konak dokularını invaze edebilir. Fırsatçı fungal infeksiyonlar altta yatan hastalık ya da tedavi sonucu immünsüprese olan bireylerde oluşur. Çoğu olguda infeksiyon belirgin hastalık ile sonuçlanır. İnfeksiyonun iyileşmesi durumunda koruyuculuk oluşmaz; reinfeksiyon ya da reaktivasyon konak direnci yeniden düştüğünde görülebilir. Özellikle toprakta, havada ve organik yüzeylerde bulunmak üzere dünya üzerinde yaygın bulunurlar. En sık bildirilen dört fırsatçı infeksiyon kandidoz, aspergilloz, kriptokokkoz ve mukormikozdur ve bu infeksiyonlar yüksek mortaliteye sahiptirler. İnvazif fungal infeksiyonlara insanda en sık neden olan etkenler *Candida* türleri olup, bunların doğru identifikasyonu, özellikle azol dirençli türlerin belirlenmesinde önemlidir. İnsanlarda infeksiyona sebep olan pek çok mantar, antifungal ajanların pek çoğuna başlangıçta doğal dirençli ya da direnç geliştirmektedir. Bu invazif infeksiyonların uygun tedavisi, çoğunlukla etyolojik ajanın hızlı ve doğru identifikasyonuna bağlıdır. Örneğin *Candida lusitanae*, amfoterisin B'ye *in vitro* dirençli olabilmektedir, *Candida glabrata* ve *Candida krusei* flukonazole dirençli bulunabilmektedir. Aşağıda invazif mantar infeksiyonlarına yol açan mantarların tanı yöntemleri özetlenmiştir.

Candida türleri

Steril bölgelerden alınan yaymalarda maya hücrelerinin görülmesi, kandidoz tanısı için önemli olmakla birlikte, duyarlılığı düşüktür. Kalkoflor beyazı ile boyama, fungusların tespiti için duyarlı bir metottur ancak floresan mikroskop gerektirir. Kalkoflor beyazına alternatif boyama, gram boyama (fungal elementler gram-pozitif boyanırlar) ve germ tüp testidir. Germ tüp testi, 90 dakika içinde, *C.albicans*'ı, hifal element oluşumunu gösterme yoluyla, *albicans* olmayanlardan ayırmaya yarayan testtir. Blastokonidya (tomurcuklanmış mantar), hifa ve psödohifanın gösterilmesi, doku invazyonunu kuvvetle destekler ancak tanısal değildir. Doku incelenmesinde hematoksilen eozin (HE), periyodik asit-schiff (PAS) ve Gomori'nin metenamin gümüş boyası (MGB) tanıda yararlıdır. Derin dokuların biyopsi örneklerinde *Candida* organizmalarının görülmesi kandidozun kesin tanısını sağlar.

Hematojen kandididozdan şüphelenilen hastaların incelenmesi, balgam, orofariks, dışkı, idrar, dren yerleri ve kan kültürlerinin alınmasıyla başlar. Özellikle derin fungal infeksiyondan şüphelenilen tüm vakalardan mutlaka kan kültürü alınmalıdır. Bir fungusun kan kültüründe izole edilmesi, antifungal tedavinin başlaması için mutlak endikasyondur. Herhangi bir bölgede *Candida* saptanmayan bir hastada kandidoz gelişmesi, son derece nadirdir. Ancak insan için kommensal olan *Candida* türlerinin kolonize olabileceği ve infeksiyonun ayırt edilmesi gerekliliği akılda tutulmalıdır. Buna karşılık, otopside kandidiyaz olduğu kanıtlanan hastaların antemortem kan kültürlerinin pozitif olma olasılığı, %30-50 arasında değişmektedir. Kan kültür pozitifliğini arttırmak ve *Candida* türlerinin saptanmasına kadar geçen süreyi kısaltmak için çeşitli yöntemler araştırılmıştır. *Candida* türlerinin anaerobik koşullarda iyi ürememesi nedeniyle, kan kültür şişelerinin havalandırılması, en az 20 ml kanın aerobik kültürünün yapılması ve birden fazla kan örneği alınması ile verimin artacağı düşünülmüştür. Bifazik medya kullanımı ve son yıllarda geliştirilen lizis sentrifüjasyon yöntemi ile kandideminin daha çabuk ve daha yüksek bir duyarlılıkta saptanabileceği bildirilmiştir. Ancak kanser hastalarında yapılan başka bir çalışma, bu sonuçları destekler nitelikte değildir. Radyometrik yöntemlerin kültür sistemlerinde uygulanması ile, mantarların erken tanısının sağlanabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. BACTEC ve BacT/Alert metodları, kan kültürlerinde mantarların tespitini hızlandırmıştır. Ayırıcı kültür vasatı (CHROMagar *Candida*) *albicans* ile *albicans* dışı türleri birbirinden ayırabilir. Sabauraud-dekstro-agar (SDA) gibi rutin besiyerlerinde, oda sıcaklığında ve 37°C'da 24 saatte üreyip genellikle kirli-beyaz veya krem rengi, yumuşak kıvamlı ve tipik olarak mayamsı, kokulu koloniler yaparlar. Koloninin besiyeri yüzeyinde kalan bölümü blastokonidyalardan oluşmuştur; besiyeri yüzeyinin altında ise yalancı hifler bulunur. Tween 80 agarda, 25°C'da 72 saatte, psödohif, (bazen gerçek hif), septalarında yuvarlak

blastokonidyalar ve geniş, kalın-duvarlı terminal klamidosporeler oluşturur. Serumdaki *Candida* enolaz veya mannan antijenlerinin araştırılması, son yıllarda üzerinde en çok durulan serolojik yöntemlerdir. Bunun dışında galaktomannan ve mannoproteinler de belirlenebilmektedir. Kandidal bir enzim olan enolaz tüm *Candida* türlerince yapılır ve tespit edilebilir bir fungemi yokluğunda bile derin doku invazyonunun bir göstergesi olarak kabul edilir. İnvazif kandidoz tespitinde duyarlılığı %72-85; özgüllüğü %96-100 olarak belirlenmiştir. Literatürde karışık hasta popülasyonu üzerinde yapılan ve farklı enzim immün-assay'ler ile yapılan hücre duvar mannan testinin duyarlılık ve özgüllüğü, sırasıyla, %53-100 ve %89-100 arasında değişiklik göstermiştir. Tanısal değer tekrarlayan örneklemelemlerle artmaktadır.

D-arabinitol bir fungal metabolittir ve serum D-arabinitol düzeyinin enzimatik florometrik yöntem veya kombine gaz kromatografi ve mass spektrometri ile saptanması, umut verici diğer bir yöntemdir. İdrarda D/L-arabinitol oranını değerlendiren hızlı bir testin, eğer test birden çok tekrarlanırsa, duyarlılığının %88 ve özgüllüğünün %91 olduğu bulunmuştur. Hastaların serumlarındaki antikandidal antikorlar dissemine hastalığı, kolonizasyon ve lokal infeksiyondan ayırmaya yardımcı değildir. Bir başka sorun da, immünkompromize bireylerdeki zayıflamış immün yanıt ile infeksiyonun başlangıcındaki zayıf immün yanıtıdır. Antikorlar lateks aglütinasyon (LA), ELISA, immünelektroforez (İE) ve immünodiffüzyon (İD) ile saptanabilir. Klinik örneklerdeki *Candida* türlerinin polimeraz zincir reaksiyon (PZR) amplifikasyon gibi moleküler tekniklerle araştırılması halen araştırılmakta olan bir konudur. Tür spesifik PZR metodu *C. albicans*, *A. fumigatus* ve *P. jiroveccii* için uygulanabilmektedir. Diğer *Candida* türleri ile *Aspergillus* türleri için moleküler yöntemler geliştirilmektedir.

Aspergillus türleri

Aspergillus boyalı preparatlarda ikiye ayrılarak dallanan septalı hifa şeklinde görünen bir küf mantarıdır. *Aspergillus*'lar sağlıklı bireylerin %1-6'sının balgamından izole edilebilirler. Aynı zamanda kronik akciğer hastalığı olanlar, sigara içiciler ve HIV infeksiyonu olanlarda kolonizasyona rastlanmaktadır. Ancak lökemik hastaların nazal sürüntü kültürlerinde üremeleri invazif pulmoner aspergilloz için anlamlı kabul edilmelidir. İnvazif aspergillozda pozitif kan kültürü oldukça nadirdir. Standart bakteri besiyerlerinde üreyebilmesine rağmen, mantar besiyerlerinde üreme olasılığı daha yüksektir. En önemli tanısal sorun laboratuvar ortamından kontamine olabilmesidir. *Aspergillus*'lar alerji, kolonizasyon, invazyon tablosuna yol açabilirler. Gübre yığınlarında bol miktarda bulunur. Havadaki sporların %0,1-22'sini oluşturur. Taze klinik örnek veya aynı örnek ya da vücudun birçok bölgesinden çok sayıda üretilirse anlamlıdır.

Anti-aspergillus antikorları sadece akciğer ve kalp trans-

plantasyonu yapılan ya da kronik invazif aspergillozu olan hastalarda tanıya yardımcı olan bir testtir. Bir *Aspergillus* antijeni olan galaktomannan hızla lateks aglütinasyon testiyle belirlenebilir. Özgül ancak duyarlılığı iyi olmayan bir yöntemdir. Sandviç ELISA yöntemi ile galaktomannan tespiti yeni geliştirilmiş olup bunun yanlış pozitiflik oranı yüksektir (%5,7-29). *Aspergillus* türlerinin bronko-alveolar lavajda (BAL) ya da kanda PZR ile tespiti kültürden daha duyarlıdır, ancak laboratuvar kontaminasyonu ve hasta kolonizasyonu gibi nedenlerden ötürü yanlış pozitif sonuçlarla karşılaşmaktadır.

Cryptococ türleri

C. neoformans, doku ve kültürde kapsül üreten maya şeklindedir. Kanatlı hayvan dışkısında bol miktarda bulunur. HIV zarf proteini, makrofajların bu mantara karşı aktivasyonunu bozar. Diğer mantarlardan Çini mürekkebi ile boyalı preparatlarda gözle görülür hale gelen kapsülü ile ayrılır. Eşit miktarda sıvı örneği ve mürekkep karıştırıldıktan sonra tomurcuklanmış çift duvarlı ve kapsüllü mantar şeklinde görülür.

C. neoformans Sabouraud agarda 36-72 saatte, beyaz-krem renkli mukoid koloniler yapar. Kan kültürü için lizis-sentifügasyon yöntemi önerilmektedir. Sikloheksimide duyarlı olduğundan, besiyeri sikloheksimid içermemelidir. Kriptokoklar üre varlığında yüksek miktarda üreaz ürettiğinden, *C. neoformans*'ın hızlı tanısında üreaz testi kullanılabilir. BOS örnekleri en az 4-8 ml alınmalı ve santrifüj edilmelidir.

Vücut sıvılarında kriptokokal antijenin LA ya da ELISA ile tespiti duyarlı ve özgüldür. 1:4 ve üzeri dilüsyonda pozitiflik kriptokokal infeksiyon için yüksek oranda destekleyicidir. Ancak romatoid faktör (RF), *Trichosporon beigellii* ve *Capnocytophaga canimorsus* gibi mikroorganizmalar ile çapraz reaksiyona ve laboratuvar kontaminasyonu nedeniyle yanlış pozitif sonuçlara rastlanmaktadır. Beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nda yanlış negatiflik düşük ya da yüksek antijen miktarına ve immün kompleks varlığına bağlı olarak karşımıza çıkabilir. BOS'nda antijen testi Çini mürekkebi ve kültüre oranla daha duyarlı bir yöntemdir. *C. neoformans*'a karşı antikorların tanısal değeri yoktur ve sağlıklı bireylerde de bulunabilir.

Epidemiyolojik amaçlarla *Cryptococ* suşlarının DNA bazlı ya da enzimatik metodlarla biyotiplendirilmesi yapılmaktadır. Bu yöntemler tanı testi olarak günümüzde kullanılmamaktadır.

Mucorales

Mucorales'ler HE, PAS ve Grocott-Gomori MGB ile ışık mikroskopunda düzensiz olarak ve dik açı ile dallanmış, septasız ve geniş hifli, olarak görülürler. Doku örneklerinde sıklıkla kan damarlarının yakınında ve nötrofilik infil-

trat çevresinde bulunurlar. Mucorales türlerinin klinik izolatları aerobik koşullarda 2-5 gün inkübasyonu takiben ürer. Sikloheksimid üremeleri engellediğinden besiyerine eklenmemesi gerekmektedir.

Fusarium türleri

PAS ve Gomori'nin MGB ile boyanmış histo-patolojik doku örneklerinde infarktüs ve nekrozun olduğu alanda vas-küler invazyona yol açan hifalar şeklinde görülürler. Disse-mine fuzaryozda *Aspergillus* türlerinin aksine %50-70 oranında kan kültürü pozitifliği vardır. *Fusarium* türleri agarda hızlı ürerler ancak, üremeleri sikloheksimid ile in-hibe edilir.

B. dermatitidis

B. dermatitidis'in karakteristik maya hücreleri, pü, eksuda, BAL ve diğer örneklerde kalkoflor beyazı ya da potasyum hidroksit ile görülebilir. Tipik olarak geniş ve kalın duvarlıdır. Hücre duvarı kırılıgandır ve sıklıkla tekli olarak tomur-cuklanır. HE ile doku preparatlarında maya sitoplazması koyu boyanırken, hücre duvarı renksiz görülür. Mantar çok nükleusludur. *B. dermatitidis*, çeşitli mantar besiyerlerinde üreyebilir. Kültürler oda ısısında ve dört hafta inkübe edil-melidir. Primer koloniler beyaz-kahverengi, çeşitli küf yapı-ları içeren ve potansiyel olarak enfeksiyöz konidyalar oluş-turan özelliktedirler. Bazı laboratuvarlar direkt hayvan ino-külasyonu metodu ile tanımlamaya gitmektedir. En yararlı serolojik test enzim immünassay (EIA) ile antijen A'ya kar-şı antikorların gösterilmesidir. 1:16 ve üzeri titrelerin du-yarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %77 ve %92'dir. *B. dermati-tidis*'e gecikmiş tip aşırı duyarlılığın tespit edildiği deri testi blastomisin (kültür filtrat antijeni) ile yapılabilir. An-cak duyarlılık ve özgüllüğünü yitirmiş olduğundan öneril-memektedir.

C. immitis

Koksidiyomikozun kesin tanısı balgam, sinüs drenaj mater-yali ve doku örneklerinde *C. immitis*'in sferüllerinin görül-mesi ile konulur. Klinik eksüda %10 veya 20'lik KOH (kalkoflor beyazı ile birlikte veya tek başına) ile değerlendirilirken, doku örnekleri HE ve Gomori'nin MGB, PAS gi-bi özel mantar boyaları ile değerlendirilir. Mikroskopik de-ğerlendirmenin duyarlılığı %85'tir. Ancak balgam incele-mesinde bu oran %50'ye düşer. *C. immitis* için örnekler blastomikoz gibi rutin mantar besiyerlerine ekilir. Koloni-ler bir-iki haftada gelişir ve karakteristik artrokonidyalar mikroskop altında değerlendirilir. Ekzoantijen F yapımını ortaya koyan antijen testi *C. immi-tis*'in identifikasyonunu destekler. Bu hızlı metod sporlan-mamış, genç kültürlerde kullanılabilir. *C. immitis*'in DNA bazlı identifikasyonu için ticari kitler mevcuttur.

H. capsulatum

Histoplazmoz için uygun örnekler balgam, biyopsi mater-yalleri, BOS ve kandır. Kan örneklerinde mantar ile dolu

makrofajları görmek mümkündür. Ateşli hastaların kemik iliğinde de mantar hücreleri görülebilir. Wright veya Gi-emza boya ile küçük, elipsoid mantar hücreleri makro-fajlar içerisinde görülür. Histoplazmoz için balgam örne-kleri sabah erken saatte toplanmalıdır ve pürülan kısmı kül-tür için seçilmelidir. Steril olmayan örnekler antibiyotikli mantar besiyerlerine ekilmeli ve en az dört hafta inkübe edilmelidir. *H. capsulatum* çok yavaş ürediğinden, eğer mümkünse negatif sonuç vermeden önce 12 hafta inkübe edilmelidir. Sporlanma oluştuğunda karakteristik makro-konidyaları görülür. Lizis sentrifugasyon metodu, *H. cap-sulatum*'un kandan izolasyonunda en duyarlı ve en hızlı ta-nı yöntemidir.

H. capsulatum antijenlerine karşı spesifik antikorlar infek-siyon boyunca belirlenebilirler. Bunun için kompleman bir-leşme (KB) ve İD metodları kullanılmaktadır. KB testi his-toplazmin ve ölü mantar hücrelerinin standartize edilmiş süspansiyonları ile yapılmaktadır. *H. capsulatum* antijen-lerine karşı antikorlar karşılaşma sonrası 2-4 haftada be-lirlenebilmekte ve dokuz ay sonra kaybolmaktadırlar. 1:32 titrenin sebat ettiği ya da titre artışı saptanan hastalarda test pozitif olarak kabul edilir ve aktif hastalığa işaret eder. Bu test %90 duyarlılığa sahiptir. İD testi daha az du-yarlı ve daha zaman alıcı olmasına karşın daha özgül bir testtir. Antijenemi ve antijenüri için başarılı bir radyoim-münessey (RİE) yöntemi geliştirilmiştir. Polisakkarit yapı-da antijen dissemine histoplazmozlu hastaların %79'unun serumunda ve %97'sinin idrarında pozitif saptanmıştır. Histoplazmin antijeni ile yapılan deri testi epidemiyolojik amaçlar için kullanılmaktadır. İnfeksiyondan sonra hafta-lar içinde pozitif reaksiyon gözlenir ve bu reaktivasyon yıl-larca devam eder. Tanısal değeri azdır. Negatif reaksiyon immünkompetan bireylerde aktif histoplazmozun dışlan-masına yarar.

P. brasiliensis

Balgam, doku ve mukokütanöz lezyon kazıntı örneklerinde tomurcuklanma sayısı birden fazla olan mantar hücreleri-nin görülmesi *P. brasiliensis* için patognomoniktir. *P. bra-siliensis* de, diğer sistemik funguslara benzer şekilde man-tar besiyerlerine ekilir.

P. brasiliensis'in kültür filtrat antijenlerinin belirlenmesin-de İD ve KB testi kullanılmaktadır. İD testinin tanı değeri yanında prognostik değeri de vardır. Bantların sayısı has-talığın şiddeti ile koreledir. KB testi kantitatif ve yararlı olmakla birlikte diğer funguslarla çapraz reaksiyon söz ko-nusudur.

P. jiroveci

Pneumocystis jiroveci tek hücreli ökaryottur. Kist, sporozo-it ve trofozoit formu vardır. Kist; kalın duvarlıdır ve 8 adet trofozoit içerir. Trofozoit kistin dışındaki sporozoitlerdir. HIV ile infekte ve proflaksi almayanların %60-80'inde ge-

lişir. %99 akciğere sınırlıdır ve interstisyel pnömoni yapar. Monoklonal antikor direkt floresan antikor testi (DIF) ile belirlenebilir. *P.jirovecii*'nin in vitro kültürü yoktur.

Sistemik Mantar İnfeksiyonlarının Tedavi ve Önlenmesinde Yönelimler

İnvazif fungal infeksiyon sıklığında olan artışlar antifungal ilaç sıklığını arttırmış ve yeni ilaçların üretimi çalışmalarına ivme kazandırmıştır. Flukonazol, klasik ve lipid formüllü amfoterisin B gibi ilaçlar yanında çeşitli yeni azoller (vorikonazol, posakonazol ve ravukonazol) ve ekino-kandinler (kaspofungin, anidulafungin ve mikafungin) kullanıma girmiştir. Bunların dışında mantar hücresinde hedef noktalara yönelen sordarin gibi ilaçlar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Geliştirilen pek çok yeni ilaca rağmen mukormikoz gibi bazı fungal infeksiyonların tedavisi hala problem oluşturmaktadır. Yine immünkompromize olan hastalardan izole edilen bazı mantarlar mevcut antifungallere dirençli olabilmektedir.

Kaçınılmaz kateterizasyon uygulamaları ve immünsüpresif tedavilere ek olarak çevrede doğal olarak bulunan mantar türlerinin varlığı bu infeksiyonlarının önlenmesini güçleştirmektedir. Hastane ortamında aspergilloz gibi fırsatçı fungal infeksiyonların oluşmasının önlenmesinde laminar hava akımı bulunan odaların kullanılması önerilmektedir. Ancak bu tür uygulamalar bile fungal infeksiyonların oluşumu uzun dönemde engelleyememekte ancak özellikle transplant alıcılarında bu tür infeksiyonların daha geç dönemde oluşmasına yol açmaktadır. Yüksek riskli hastaların hastane dışında geçirecekleri süreyi azaltmak, antifungal kemoprofilaksi, laminar hava akımı olan odaları oluşturulması gibi hastalığı önleyecek stratejilerin maliyet etkinliğini ortaya koyma yönünde dikkatli bir değerlendirme gerekli görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aşçıoğlu S, Rex JH, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An internationale consensus. Clin Infect Dis, 2002; 34: 7-14.
2. Banerjee SN, Emori TG, et al. Trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1986-1989. Am J Med, 1991; 91(Suppl 3B): 86-95.
3. Bell-Syer SE, Hart R, Crawford F, et al. A systematic review of oral treatments for fungal infections of the skin of the foot. Journal of Dermatological Treatment. 2001; 12: 69-74.
4. Body BA, Pfaller MA, et al. Comparison of the lysis centrifugation and radiometric blood culture systems for recovery of yeasts. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1988; 7: 417-20.
5. Boutati EI, Anaissie EJ. Fusarium, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management. Blood, 1997; 90: 999-1008.
6. Bradsher RW Jr. Blastomycosis. Clin Infect Dis, 1992; 14(Suppl 1): S82-90.
7. Braunstein H, Tomaasulo M. A quantitative study of the growth of *Candida albicans* in vented and unvented blood-culture bottles. Am J Clin Pathol, 1976; 66: 87-90.
8. Bretagne S, Costa JM, et al. Comparison of serum galactomannan antigen detection and competitive polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998;26; 1407-12.
9. Buchaille L, Freydiere AM, et al. Evaluation of six commercial systems for the identification of medically important yeasts. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1998; 17: 479-488.
10. Crawford F, Young P, Godfrey C, et al. Oral treatments for toenail onychomycosis: a systematic review. Archives of Dermatology. 2002; 138: 811-816.
11. Creger RJ, Weeman KE, et al. Lack of utility of the lysis-centrifugation blood culture method for detection of fungemia in immunocompromised cancer patients. J Clin Microbiol, 1998; 36: 290-3.
12. Denning DW, Evans EGV, Kibbler CC, et al. Fungal nail disease: a good practice. British Medical Journals. 1995; 310: 1277-1281.
13. Denning DW. Epidemiology and pathogenesis of systemic fungal infections in the immunocompromised host. J Antimicrobiol Chemother 1991; 28: 1-16.
14. Denning DW, Evans EGV, Kibbler CC, et al. Management of genital candidiasis. British Medical Journals. 1995; 311: 1241-1244.
15. Duong TA. Infection due to *Penicillium marneffeii*, an emerging pathogen: review of 155 reported cases. Clin Infect Dis 1996; 23: 125-30.
16. Edwards JE Jr, Bodey GP, et al. Internationale conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. Clin Infect Dis, 1997; 25: 43-59.
17. Edwards JE Jr. *Candida* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases, 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995:2289-306.
18. Einstein HE, Johnson RH. Coccidioidomycosis: new aspects of epidemiology and therapy. Clin Infect Dis, 1993; 16: 349-56.
19. Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis, and management. Clinical Microbiology Reviews. 1998; 11: 415-429.
20. Faergeman J. Management of seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor. American Journal of Clinical Dermatology. 2000; 1: 75-80.
21. Fricker-Hidalgo H, Vandapel O, et al. Comparison of the new API *Candida* system to the ID 32C system

- for identification of clinically important yeast species. *J Clin Microbiol*, 1996; 34: 1846-1848.
22. Gaines JD, Remington JS. Disseminated candidiasis in surgical patients. *Surgery*, 1972; 72: 730-6.
 23. Hart R, Bell-Syer SE, Crawford F, Boissel JP, et al. Systematic review of topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the feet. *British Medical Journals*. 1999; 319: 79-82.
 24. Hopfer RL, Orenge A, et al. Radiometric detection of yeast in blood culteres of cancer patients. *J Clin Microbiol*, 1980; 12: 329-31.
 25. Kaufman L. Laboratory methods for diagnosis and confirmation of systemic mycoses. *Clin Infect Dis*, 1992; 14(Suppl 1): S23-9.
 26. Klein BS, Vergeront JM, et al. Isolation of *Blastomyces dermatitidis* in soil associated with large outbreak of blastomycosis in Wisconsin. *N Engl J Med* 1986; 314: 529-34.
 27. Lehtonen L, Anttila VJ, et al. Diagnosis of disseminated candidiasis by measurement of urine D-arabinitol/L-arabinitol ratio. *J Clin Microbiol*, 1996; 34: 2175-9.
 28. Lin CCS, Fang DYC. Conventional and rapid methods for yeast identification. *Crit Rev Microbiol*, 1987; 14: 273-288.
 29. Lipovsky MM, Hoepelman AIM. Opportunistic fungi. In: Armstrong D, Cohen J, eds. *Infectious Diseases*, London 1999; section 8: 26.1-26.16.
 30. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*, 2002; 100: 4358-4366.
 31. Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 2001; 34: 641-47.
 32. Mitchell TG. Systemic fungi. In: Armstrong D, Cohen J, eds. *Infectious Diseases*, London 1999; section 8: 27.1-27.18.
 33. Mitsutake K, Miyazaki T, et al. Enolase antigen, mannan antigen, Cand-Tec antigen, and beta-glucan in patients with candidemia. *J Clin Microbiol*, 1996; 34:1918-21.
 34. Ness MJ, Vaughan WP, et al. *Candida* antigen latex test for detection of invasive candidiasis in immunocompromised patients. *J Infect Dis*, 1989; 159:495-501.
 35. Panackal AA, Hajjeh RA, Cetron MS, et al. Fungal infections among return travellers. *Clin Infect Dis*, 2002; 35: 1088-1095.
 36. Parker JC, Mc Closkey JJ, et al. Pathobiologic features of human candidiasis: A common deep mycosis of the brain, heart, and kidney in the altered host. *Am J Clin Pathol*, 1976; 65: 991-1000.
 37. Pfaller MA. Laboratory aids in the diagnosis of invasive candidiasis. *Mycopathologia*, 1992; 120: 65-72.
 38. Powderly WG. Cryptococcal meningitis and AIDS. *Clin Infect Dis*, 1993; 17: 837-42.
 39. Powderly WG, Clou GA, et al. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*, 1994; 18: 789-92.
 40. Ramani R, Gromadzky S, et al. Efficacy of API 20C and ID 32C systems for identification of common and rare clinical yeast isolates. *J Clin Microbiol*, 1998; 36: 3396-3398.
 41. Reiss E, Morrison CJ. Nonculture methods for diagnosis of disseminated candidiasis. *Clin Microbiol Rev*, 1993; 6: 311-23.
 42. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 10: 662-678.
 43. Richardson MD, Warnock DW. Dermatophytosis. In: *Fungal Infection Diagnosis and Management*: Blackwell Publishing. 2003: 80-108.
 44. Richardson MD, Warnock DW. Superficial candidosis. In: *Fungal Infection Diagnosis and Management*: Blackwell Publishing. 2003: 109-128.
 45. Richardson MD, Warnock DW. Other cutaneous fungal infections. In: *Fungal Infection Diagnosis and Management*: Blackwell Publishing. 2003: 129-141.
 46. Roberts GD, Horstmeier C, et al. Recovery of yeast from vented blood culture bottles. *J Clin Microbiol*, 1975; 2: 18-20.
 47. Shin JH, Nolte FS, et al. Rapid identification of *Candida* species in blood cultures by a clinically useful PCR method. *J Clin Microbiol*, 1997; 35: 1454-1459.
 48. Solomkin JS, Flohr AB, et al. The role of *Candida* in intraperitoneal infections. *Surgery*, 1980; 88: 524-30.
 49. Sugar AM. Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 1992; 14(Suppl 1): 126-9.
 50. Tümbay E.. *Candida* türleri. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, ed Ustaçelebi Ş, 1999.
 51. Wheat LJ, French MLV, et al. The diagnostic laboratory tests for histoplasmosis. Analysis of experience in a large urban outbreak. *Ann Intern Med*, 1982; 97: 680.
 52. Wheat LJ, Connolly-Strigfield PA, et al. Histoplasma capsulatum polysaccharide antigen detection in diagnosis and management of disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*, 1989; 87:396-400.
 53. Willemssen JR. Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis*, 1995; 20: 115-125.