

GEZGİN MİKOZU ETKENLERİ VE OLGU ÖRNEKLERİ

TRAVEL MYCOSES: AGENTS AND CASE EXAMPLES

Burçe YALÇIN ve Semra KUŞTİMUR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Anahtar Sözcükler: Gezgin mikozu, etkenler, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffe*, *Lacazia loboi*, *Cryptococcus neoformans* var. *gatti*

Keywords: Travel mycoses, agents, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffe*, *Lacazia loboi*, *Cryptococcus neoformans* var. *gatti*

Geliş: 28 Ağustos 2008

Kabul: 30 Ocak 2009

ÖZET

Seyahat ile ilişkili fungal infeksiyon etkenleri endemik mantarlardır. Bunların çoğu doğada, toprakta küf halinde bulunup vücut ısısında (37° C) ise maya olarak bulunan dimorfik mantarlardır. Bu mantarların başlıcaları; *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffe*, *Lacazia loboi*, *Cryptococcus neoformans* var. *gatti*'dir. Hastalık endemik bölgelere yapılan seyahat sırasında o yöredeki etkene maruz kalınması sonucu gelişmektedir. Seyahat ile ilişkili mikoz etkenleri dünyanın hemen her yerinde görülmekle beraber en sık olarak kuzey ve orta Amerika'da saptanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Mississippi ve Ohio Nehir vadileri özellikle önemli bölgelerdir. Güney Amerika, Güneydoğu Asya ve Afrika'da da endemik alanlar bulunmaktadır. Bu endemik bölgeleri ziyaret edenlerde etkenlere maruz kalınması ve konidyumların inhalasyonu sonucu sıklıkla akciğer infeksiyonu gelişmektedir. En sık histoplazmoz ve bunu takiben de koksidiyoidomikoz olguları bildirilmiştir.

Bu derlemede; seyahat ile ilişkili fungal infeksiyon etkenleri, özellikleri ve bildirilen olgular ele alınmıştır.

SUMMARY

Endemic mycoses are the agents of travel-associated fungal infections. The majority of these mycoses are due to the dimorphic fungi which grow as a mould in nature and as a yeast in mammalian tissues. The most common dimorphic fungal diseases are caused by *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffe*, *Lacazia loboi* and *Cryptococcus neoformans* var. *gatti*. The disease develops due to the exposure to these fungal agents in people traveling to endemic areas. Although travel-associated endemic mycoses are encountered worldwide, they are seen most frequently in North and Central America, and significantly in Mississippi and Ohio River Valleys. There are also endemic areas in Africa, Southeast Asia and South America. Pulmonary disease develops after exposure to and inhalation of the conidia in people traveling to these endemic areas. The most commonly reported cases are histoplasmosis and coccidiomycosis.

In this review, the characteristics of the of travel-associated fungal agents are discussed with a review of the literature.

İnsanda mantar infeksiyonlarının büyük bir bölümü endojen kaynaklı olmasına rağmen toplumları ilgilendiren, epidemik potansiyeli olan, önlenebilir ve korunabilir mantar hastalıkları çoğunlukla ekzojen kaynaklıdır.

Seyahat ile ilişkili fungal infeksiyon etkenleri endemik mantarlardır. Bunların çoğu doğada, toprakta küf halinde, vücut ısısında (37° C) ise maya olarak bulunan dimorfik mantarlardır. Başlıca gezgin mikozlar şunlardır:

Histoplazmoz, blastomikoz, koksidiyoidomikoz, parakoksidiyoidomikoz, penisilloz (*Penicillium marneffe*), kriptokokkoz ve lobomikoz.

Hastalık riskinin boyutu; endemiklik derecesine, o yörede kalış süresine, kişisel davranış biçimi ve alınan önlemlere göre değişiklik göstermektedir (1). Gidilecek ülkelerdeki karşılaşılması olası hastalıklar ve önlemler Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)'nin çeşitli yayınları ile ayrıntılı bir şekilde bildirilmiştir (2).

Dünya çapında 25 tropikal ve seyahatle ilişkili sağlık merkezinin birleşerek ortaklaşa yaptıkları bir çalışmanın sonucunda, Nisan 1998 ile Mart 2002 tarihleri arasında, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde de seyahatten dönen gezginlerde 32 sistemik mikoz olgusu saptanmıştır. Bunların 23'ünün histoplazmoz, üçünün koksidiyoidomikoz, üçünün kriptokokkoz, ikisinin blastomikoz ve birisinin de parakoksidiyoidomikoz olduğu gösterilmiştir (3).

Histoplazmoz

Histoplazmoz ilk olarak Panama'da 1906 yılında Darling tarafından önce bir otopside ve takibinde iki farklı kişide saptanmıştır. Daha sonraki histoplazmoz olgusu ise Minnesota (ABD) bölgesinde görülmüştür (4). Bindokuz-yüzotuzdörtte yenidoğan bir bebekten yapılan kan yaymasında Darling'in orjinal olgusuna benzer organizmalar görülmüştür. Bu bebeğin otopsisinden elde edilen kan ve kemik iliği kültürlerinden *Histoplasma capsulatum* üretilmiştir. Daha sonraki 10 yılda 70'in üzerinde yaygın ve ölümcül histoplazmoz olgusu saptanmıştır (4).

Duncan 1958 yılında Afrika'da histoplazmozun farklı bir formunu tanımlamıştır. Bu organizma *H. capsulatum* var. *duboisii* ve yaptığı hastalık Afrika histoplazmozunu olarak adlandırılmıştır (5).

Türkiye'de ilk histoplazmoz olgusu 1945'te Tefik Sağlam tarafından Rizeli bir hastanın otopsi materyalinin histolojik inceleme sonuçlarına göre, ikinci olgu ise Kamile Mutlu tarafından Yozgatlı bir hastaya ait biyopsi materyalinin histolojik bulgularına dayanılarak yayınlanmıştır (6).

Türkiye'de *H. capsulatum*'un doğadan izolasyonuna ilişkin çalışmaların ilki Unat ve Yücel (7) tarafından 1965'te yapılmıştır. Araştırmacılar İstanbul'un birçok semtinde *C. neoformans* ve *H. capsulatum* aramışlar, ancak her iki mantarı da saptayamamışlardır. Türkiye'de ilk kez Yücel ve Kantarcıoğlu (8, 9) 1997'de Manisa-Sart Antik Kent Nekropolü Bintepe Tümlüsü odun buluntularında *H. capsulatum*'u bulup üretmişlerdir. Daha sonraki yıllarda Ergin ve ark. (10) tarafından Denizli Çürüksu

vadisinde Pamukkale benzeri travertenlerin bulunduğu iç ortam ısı ve nemin yılboyu sabit kaldığı Kaklık mağarasında *H. capsulatum* varlığı araştırılmıştır. Yarasa pislikleri ile bulaşık toprak örneklerinden yapılan kültürler iki ay süresince incelenmiş, sadece bir petride şüpheli koloni saptanmıştır. M proteini kodlayan DNA parçası polimeraz zincir reaksiyonu ile amplifiye edilerek suşun *H. capsulatum* olduğu belirtilmiştir (10).

Histoplazmoz ABD'de en sık görülen endemik mikoz olup etkeni dimorfik özellikli *H. capsulatum* var. *capsulatum*'dur. Pamuksu yapıda olabilen kolonileri başlangıçta beyazken sonradan kahverengiye dönüşür. *Histoplasma capsulatum* iki tip konidyum oluşturur. Bunlar tüberkülokonyum görünümünde olan makrokonidyumlar ve mikrokonidyumlardır. Memeli dokusunda veya kanlı agar ve beyin-kalp infüzyon agarda konidyumların 37° C'de inkübasyonu sonucunda maya formu oluşur. Başlangıçta koloni rengi krem veya bej rengi olup koloni yaşlandıkça renk griye döner. Maya hücreleri ovaldir.

Dokuda *H. capsulatum* var. *duboisii*'nin tomurcuklanan hücreleri ise *H. capsulatum* var. *capsulatum*'un hücrelerinden büyük ve daha belirgin tomurcuk izinin olmasıyla ayırt edilir (11). *Histoplasma capsulatum*'un miçel formu, doğada yüksek oranda azot içeren alkali toprakta bulunur. Bu ortamlara örnek olarak çürük odunların olduğu yerler, kuş, yarasa ve tavuk gibi kümes hayvanlarının pisliklerinin sık olduğu yerler, kuş yuvaları, mağaralar, yıkılmış binaların olduğu yerler gösterilebilir (11).

Histoplasma capsulatum var. *capsulatum* dünyanın hemen her yerinde görülmekle beraber en sık olarak kuzey ve orta Amerika'da saptanır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Misisipi ve Ohio nehir vadileri özellikle önemli bölgelerdir. Güney Amerika, Güneydoğu Asya ve Afrika'da da endemik alanlar bulunmakta, Güney ve Doğu Avrupa ve Avustralya'dan, az sayıda bile olsa olgular bildirilmektedir. *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* enfeksiyonları Afrika'nın Gabon, Uganda ve Kenya gibi tropikal bölgelerinde gözlenir (3).

İnfeksiyonun doğal bulaşı mikrokonidyumların inhalasyonu yolu ile olmaktadır (11). Etkene düşük şiddette maruz kalınması durumunda hastaların %90'ında asemptomatik enfeksiyon gelişir. Ağır bulaştan sonra ise çoğu enfeksiyon semptomatik seyredir. Akut, sınırlı bir pulmoner histoplazmoz oluşturur. Erişkinlerde yaklaşık 2000 olgunun birinde akut enfeksiyonu takiben progresif dissemine histoplazmoz (PDH) gelişir (11).

Histoplasma capsulatum var. *duboisii* (Afrika histoplazmozunu) enfeksiyonlarında kemik ve deri tutulumu daha sık,

pulmoner hastalık ise daha nadirdir (11). Asemptomatik pulmoner histoplazmoz infeksiyonu olan hastalarda spesifik tedavi gerekmez. Ağır olgular için amfoterisin-B kullanılır (11).

Histoplazmoz tanısı vücut doku veya sıvılarından elde edilen örneklerden mantarın üretilmesini gerektirir. Örneklerin özel boyama yöntemleri sonrasında direk mikroskopik incelemede oval şekilli, tek çekirdekli, tomurcuklanan maya fazının saptanması yoluyla da hızlı bir şekilde tanı konulabilir (11). Mantarı kandan izole etmek için en etkili yöntem lizis santrifügasyondur. *Histoplasma capsulatum*'ün miçelyal formu diagnostik değildir. Ayırımın yapılabilmesi için 37° C'de maya formuna dönüşüm gereklidir. Miçelyal formun ayırımı ekzo-antijen testi veya DNA prob yöntemi kullanılarak yapılabilir (11). Akut akciğer histoplazmozunun tanısında immün difüzyon (ID) ve kompleman fiksasyon (CF) veya antijen arayıcı serolojik testlerden yararlanılabileceği belirtilmiştir. Radyo-immünoassay (RIA) ve enzim immüno-assay (EIA) yöntemleri de geliştirilmiştir (3).

Histoplazmoz olgu örnekleri

İkibinbir yılı Mart ayında ilkbahar tatillerini geçirmek üzere ABD'den Acapulco – Meksika' ya giden 250'nin üzerinde kolej öğrencisinde eve dönüşlerinden sonraki bir-iki hafta içerisinde ateş, öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı benzeri semptomların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bir öğrenciden alınan transbronşiyal akciğer biyopsisi örneğinin histopatolojik incelemesi *H. capsulatum* ile uyumlu tomurcuklanan mayalar saptanmıştır. Öğrencilerin %54'ünde serum örneklerinden yapılan serolojik testlerin sonuçları pozitif bulunmuştur. Yapılan incelemede infeksiyonun otelde devam etmekte olan merdiven inşaatından kaynaklandığı anlaşılmıştır (12).

Kanada'nın batısında 2006 yılında yapılan bir golf kursu sırasında toprağa temas sonucu geliştiği düşünülen dört akut histoplazmozlu olgu bildirilmiştir. Tanı olguların birinde kültür ile kanıtlanmıştır. Üç hastada da serolojik testler pozitif bulunmuştur (13).

İkibinbir yılı Haziran ayında ABD'den Nikaragua'ya giden 15 kişilik bir gezgin grubundan yarasa dolu bir mağarayı ziyaret eden 14'ünde, beklenmedik bir şekilde ağır histoplazmoz gelişmiştir. Her ne kadar gezginlerde histoplazmozun ağır seyri nadir ise de bu seride mağarada 10 dakika kalan ve eve dönüşten üç gün sonra gelişen akut hastalık kliniği gözlenmiştir. Mağaraya giren 14 gezginin tümünde infeksiyon ortaya çıkmış, 12'si semptomatik seyretmiştir. İdrarda antijen varlığının gösterilmesi, sero-

lojik inceleme, histopatolojik inceleme ve kültür ile tanıları doğrulanmıştır. Olguların %80' inin semptomatik olarak tanımlanması, ve % 40'ının hastanede yatarak tedavi görmesi ve mağaraya girmeyen kişinin infekte olmaması gezgin mikozuna ilginç bir örnektir (14).

Karayip adalarında Martinik bölgesine seyahate giden 25 Amerikalıdan 13'ü yaptıkları yürüyüş esnasında yarasa-ların çok olduğu bir dağ tüneline geçerek, diğer 12'si ise tüneli kullanmadan yürüyüşü tamamlamışlardır. Temasdan 11-23 gün sonra tünel grubundaki hastaların tümünde öksürük, ateş ve uzamış grip benzeri semptomlar ortaya çıkmıştır. Diğer grupta ise infeksiyon kliniği saptanmamıştır. Tünel grubundakilerin tümünde 5-13 hafta sonra ID yöntemi ile *H. capsulatum*'a spesifik H ve M bantlarının varlığı saptanmıştır (15).

Ekim 1998 ile Nisan 1999 tarihleri arasında Kosta Rika'da yarasa-ların yoğun olarak bulunduğu bir mağaraya giren iki farklı gruptan toplam 51 kişide akut histoplazmoz gelişmiştir. Öksürük, ateş, baş ağrısı ve benzeri semptomlar gezginlerde ortalama 14 günlük bir inkübasyon süresi sonunda ortaya çıkmıştır. Mağarada yarasa pisliklerinden *H. capsulatum* izole edilmiştir (16).

Japonya'da yapılmış bir çalışmada 1980 öncesinde altı, 1981-1990 arasında beş, 1991'den sonra ise 19 histoplazmoz ve yedi ölüm olgusu bildirilmiş, olguların bir kısmının AIDS' li olduğu vurgulanmıştır. Olguların % 67'sinin Orta ve Güney Amerika'yı ziyaret etmiş olan kişiler olduğu belirtilmiştir. Altı olguda ise Japonya dışına seyahat öyküsünün olmayışı Japonya'nın histoplazmoz için endemik bir bölge olduğunu düşündürmüştür (17).

Histoplazmoz birçok Avrupa ülkesinde de en sık görülen gezgin mikozu olarak kabul edilmiştir. Daha önce İspanya dışında bulunmamış olan ve İspanya'dan, *H. capsulatum* yönünden endemik bir bölge olan, Latin Amerika' ya seyahat eden 342 kişi histoplazmin deri testi pozitifliği açısından kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İkibinbeş yılında yayınlanan sonuçlara göre, Latin Amerika'ya gidenlerde histoplazmin deri testinin pozitiflik oranı % 20 bulunurken kontrol grubunda %0 saptanmıştır. Deri testi pozitif saptananlarda hafif infeksiyona ait öksürük ve ateş gibi semptomlarında anlamlı olarak fazla olduğu görülmüştür. Seyahatin süresi ve seyahat sırasında açık havada uyumak risk faktörü olarak belirtilmiştir. Histoplazmoz, Latin Amerika'ya yapılan seyahatler sonrasında ortaya çıkan ateş ve öksürükle seyreden bulgular varlığında akla gelmelidir (18).

Norveç'den Orta Amerika'ya 2004 yılında yapılan bir geziye katılanlarda artmış bir pulmoner hastalık saptan-

mıştır. Klinik olarak histoplazmoz düşündüren bir hastada serolojik yöntemler ve kültür ile *H. capsulatum* saptanmıştır. Yapılan sorgulamada tüm gezginlerin El Salvador ve Guatemala'da yarasaların sık olduğu bazı mağaraları ziyaret ettikleri belirlenmiştir. Gezinin son on günü içinde gezginlerin %84'ünde respiratuvar hastalık meydana gelmiştir. Saptanan 14 olgunun sekizinde tanı serolojik olarak doğrulanmıştır (19).

Fransa'da 1970-1994 tarihleri arasında, göç ile ilişkili mikozlar konulu bir çalışmada 94 histoplazmoz olgusu saptanmış, bunlardan 41'inin Orta ve Güney Amerika, 25'inin Afrika 13'ünün Karayip adaları ve 15'inin diğer endemik yerlerden kazanıldığı bildirilmiştir (3).

İkibinüç yılında Fransız araştırmacılar Afrika'dan döndükten 34 yıl sonra ortaya çıkan oral histoplazmoz olgusu bildirmişlerdir. Yetmişsekiz yaşında bir erkek hastada ağız çevresinde ahududu benzeri bir lezyon ve kilo kaybının eşlik ettiği bir olgu bildirilmiştir. Patolojik olarak dev hücreli granülom varlığından dolayı başlangıçta tüberküloz kuşkusu olan bu olguda Afrika'da yaşamış olma öyküsü ve serolojik testler sonucunda histoplazmoz düşünülmüştür. Histiositler içinde maya hücrelerinin varlığının gösterilmesi ile histoplazmoz tanısı konulmuştur (20).

Seeliger ve ark. (21) 1980 yılında, yaşamının çoğunu batı Afrika'da geçirmiş olan akciğer tümörü şüpheli bir kişinin akciğer doku örneğinde dev hücreli *H. capsulatum* var *duboisii* saptandığını bildirmişlerdir.

Koksidiyoidomikoz

Vadi ateşi, çöl romatizması olarak da adlandırılan enfeksiyonun etkeni dimorfik bir mantar olan *Coccidioides immitis*'tir. Bu mantarın konidyumları dokuda sferüllere dönüşürler. Sferülün yırtılması ile endosporlar serbest kalırlar ve vücutta kan yolu ile yayılırlar (22).

Koksidiyoidomikoz da histoplazmoz gibi ilk olarak güney yarımkürede, Latin Amerika'da saptanmıştır. Amerika Birleşi Devletleri'nin güneybatısı (Arizona, Orta-Güney Kaliforniya, Teksas ve Utah'ın bir bölümü), Arjantin, Brezilya, Kolombiya, Guatemala, Nikaragua, Paraguay ve Venezüella'nın bir bölümü *C. immitis* için endemik bölgelerdir. İnşaatlar, toprağı havalandırıcı kazılar, çiftçilik, deprem ve fırtına gibi toz bulutlarının yayılmasına neden olan doğal afetler enfeksiyon riskini artırır (22).

Bulaş inhalasyon yolu ile olmaktadır. İnkübasyon süresi 7-21 gündür. Tek bir artrokonidyumun girmesi solunum enfeksiyonunun gelişmesi için yeterlidir. AIDS ve diğer

immün sistemi baskılanmışlar dışında özellikle Filipinliler ve Afrika kökenli Amerika vatandaşları ve üçüncü trimesterde bulunan gebeler yaygın hastalık için riskli gruba oluştururlar. Histoplazmozun aksine, *C. immitis* ile enfekte kişilerin re-enfeksiyona bağışık olduğu gösterilmiştir (22). *Coccidioides immitis* ile enfekte olanların % 60'ı asemptomatik olup bunlarda sadece deri testi pozitifliği saptanabilir. Kalan % 40 olgu grip benzeri hastalık şeklinde kendini sınırlar (11). Hastalık kendini sınırladığı için akut semptomlu hastaların çoğu ilaç tedavisine gerek duymazlar. Yaygın enfeksiyon riski olanlara flukonazol tedavisi uygulanmalıdır (11).

Akut akciğer koksidiyoidomikoz tanısında direkt mikroskopik incelemede sferüllerin saptanması patogonomiktir. Kültürde gelişme üç-beş gün içinde sonlanır. Serolojik yöntemlerden ise ID tüp presipitin (IDTP) yeni enfeksiyonun tanınmasında yararlıdır (11).

Koksidiyoidomikoz olgu örnekleri

Kasım 2001'de Kaliforniya'nın Kern şehrinde düzenlenen dünya model uçak şampiyonasına 30 ülkeden 300'ün üzerinde yarışmacı katılmıştır. Yarışmacılar evlerine döndükten bir hafta kadar sonra katılımcılarda grip benzeri semptomların görüldüğü ve bu kişilerin koksidiyoidomikoza yakalandığı yapılan kültür ve seroloji sonuçları ile doğrulanmıştır (23).

Japonya'da görülen seyahat ile ilişkili mantar enfeksiyonlarının incelendiği bir yazıda (24), 31 tane *C. immitis* olgusu bildirilmiştir. Bu olguların %87'si, Arizona ve Kaliforniya'yı kapsayan ABD seyahatleri sırasında enfekte olmuşlardır.

Geçtiğimiz yıllarda endemik alanlara sahip olan Meksika'ya giden gezginlerde salgınlar görülmüştür. Bindokuyüzdoksanalında bir kilise grubuna mensup 21 kişinin ve daha sonrada 2000 yılında 35 kişinin Meksika'da bir inşaat projesinin kazı işinde çalışıp ülkelerine döndüklerinde çoğunun iki hafta içerisinde grip benzeri enfeksiyona yakalandığı görülmüş, serolojik testlerle gezginlerde koksidiyoidomikoz tanısı doğrulanmıştır (25). Daha önce Arizona'da yaşayıp ülkelerine dönen Hintliler arasında da hastalığın görüldüğü bildirilmiştir (25).

Blastomikoz

Hastalık etkeni dimorfik bir mantar olan *Blastomyces dermatitidis*'tir (11). Kuzey Amerika blastomikozu olarak da bilinir. İlk blastomikoz olgusu 1894 yılında Gilchrist tarafından bildirilmiş olup 1896'dan 1968'e kadar 1476 olgu rapor edilmiştir. Bindokuzyüzseksenbeş yılında

Wisconsin'de Eagle nehri çevresinde blastomikoz salgını olmuş ve ilk kez organizma topraktan izole edilmiştir. Bu salgında kuş pisliği ile kontamine ıslak toprakla temas öyküsü bildirilmiştir (4).

Mantarın eşeysiz şekli 25-30° C arasında besiyerlerinde kabarık, beyaz koloniler oluşturur. Küf formunda oval armut şeklinde mikrokonidyumlar oluşur. Memeli dokularında ve 37° C'de yuvarlak maya hücreleri görülür (11). Endemik olan bölgeler arasında Mississippi ve Ohio nehri kıyıları, New York'un küçük bir bölümü gibi ABD'nin doğu eyaletleri ve Kanada ile Afrika sayılabilir (4).

Konidyumların inhalasyonu ile infeksiyon oluşur. İn hale edilen organizma alveol içinde maya formuna dönüşür. Mantar bazen de travma sonrası deri yoluyla girip infeksiyona yol açar (11). Pulmoner hastalık ve ekstrapulmoner yaygın hastalık olarak seyredebilir. Pulmoner hastalık asemptomatik olabildiği gibi subakut veya kronik respiratuvar hastalıklar olarak da kendini gösterebilir. Olguların yarısından çoğu asemptomatik seyreder (11). Ciddi olgularda amfoterisin-B ile tedaviye başlanır (11).

Hastalığın tanısı klinik örneklerde mikroskopik yöntemlerle mantarın gösterilmesi ve bunun kültür sonucu ile doğrulanmasına dayanır. Radyo-immüno-assay yöntemi tanıda yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahiptir (11).

Blastomikoz olgu örnekleri

Özellikle ABD'nin doğu eyaletleri ve Kanada'da endemik olarak saptanan *B. dermatitidis*'e Asya, Afrika ve Orta Amerika ülkelerinde sporadik olgular şeklinde rastlanmıştır. Bindokuzyüzdoksansekiz – 2002 tarihleri arasında iki blastomikoz olgusunun görüldüğü bildirilmiştir (3).

İkibinaltı yılında bildirilen bir olguda ise Amerika'da blastomikozun endemik olduğu bilinen bir bölge olan Wisconsin eyaletine seyahat eden Hindistan'lı bir gezginde blastomikoz saptanmıştır (26).

Parakoksidiyoidomikoz

Etkeni dimorfik özellikli *Paracoccidioides brasiliensis*'dir. Güney Amerika blastomikozu olarak bilinir. Coğrafik olarak Latin Amerika ile sınırlı tek mikotik infeksiyondur. Olguların çoğu Brezilya, Kolombiya ve Venezüella'dan bildirilmektedir (11).

Yüzeyi beyazdan kahverengiye değişen miçelyal kolonileri vardır Dokuda ve zenginleştirilmiş besiyerinde 37° C'de maya formu oluşur. Beyaz ve beyimsi görünümündedir. Ana hücreye yandan bağlantılı, sferik veya limon şeklinde tomurcuklanan hücreler gelişebilir. Bu patogo-

nomonik görünüme "pilot dümeni" veya "gemici dümeni" denir (11).

Bu organizma doğada çok zor izole edilir. Endemik olduğu bölgeler ılıman iklim, yüksek nemli ve bol ormanların olduğu yerlerdir. Mantar doğadaki sporların inhalasyonu yolu ile vücuda girer ve akciğer parenkiminde maya haline dönüşür (27).

İnfeksiyon genelde 30 yaş üstü erkeklerde siktir. Deri testi pozitifliği her iki cinsiyette eşit olsa da hastalığın semptomatik seyri erkeklerde daha siktir. Organizmanın vücutta uzun zaman latent kalabilme yeteneği vardır ve konak bağışıklığında zayıflama olursa hastalık ortaya çıkar. Seçilecek en etkili ilaç altı aylık itraconazol tedavidir. Ağır olgular amfoterisin-B ile tedavi edilir (27).

Tanı; direkt mikroskopi ve kültürel yöntemlerle beraber, ID, CF, immün enzimatik ve counter immün elektroforez gibi serolojik testlerden yararlanılarak konulur (27).

Parakoksidiyoidomikoz olgu örnekleri

Venezüella'nın endemik bölgelerinde yaşayıp İspanya'ya dönen 72 yaşındaki bir erkek hastaya parakoksidiyoidomikoz tanısı konulmuş olması oldukça ilginç bulunmuştur (28).

Japonya'da görülen seyahat ile ilişkili mikozların derlendiği bir yazıda 15'i erkek olmak üzere toplam 17 parakoksidiyoidomikoz olgusu bildirilmiştir. Tüm hastalarda Latin Amerika'ya seyahat öyküsünün varlığı saptanmıştır (24).

Penisillinoz

Etken, *Penicillium* cinsinin tek dimorfik üyesi olan, Güneydoğu Asya'da ve özellikle Güney Çin, Kuzey Tayland'da bulunan ve ilk kez 1956'da bambu sıcanından izole edilmiş olan *Penicillium marneffe*'dir (4). İç ve dış ortam havasında yaygın olarak bulunan, bazı türleri toksin üretebilen, laboratuvarında kontaminasyona en sık neden olan küf mantarıdır. Besiyerlerinde hızlı ürer, önce beyaz, sonra yeşil-mavi, tozumsu koloniler oluşturur. Koloniden yapılan taze preparatlarda; septalı, hyalen hifler, konidyoforlar ve konidyafordan dallanan birkaç metül üzerinde şişe biçiminde fiyalitler, her bir fiyalitten ayrılan yuvarlak konidyum zincirleri görülür. Organizma konidyumların inhalasyonu yolu ile yerleşir (3). *Penicillium marneffe* infeksiyonu genellikle yaygın, sistemik hastalık şeklindedir. Ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali, lökositoz, anemi, öksürük, güçsüzlük, kilo kaybı, deri lezyonları, subkutanöz apse görülür (29, 30).

Uygun ısıda inkübe edilen, koyun kanlı agarda, glikoz veya maltoz içeren besiyerinde maya benzeri yuvarlak beyaz koloniler oluşturur. Steril vücut sıvılarından izole edildiklerinde bile, izolasyonun bir kontaminasyon olmadığına kanıtlanması gerekir. Kan, idrar, balgam, deri ve mukoza kazıntıları, subkutanöz apseden biyopsi, dışkı örnekleri kültürden mantarın izolasyonu için uygun örneklerdir.

Uygun serolojik testi olmadığından tanı; kemik iliği, deri ve lenf düğümü örneklerinden direk mikroskopi ve kültür yöntemleri ile yapılır. Mikroskobide *H. capsulatum*'dakine benzeyen 2-3 x 6-8 µm boyutlarında elips şeklinde bölmeli maya benzeri hücrelerin görülmesi ile tanı konur. Histopatolojik inceleme tanıya yardımcı ve aynı zamanda doğrulayıcıdır. Son zamanlarda immün floresan antikor (IFA) testi önerilmektedir (31). Özellikle HIV ile enfekte olanlar olmak üzere immün yetmezliklilerde sıklıkla Hong Kong, Endonezya, Malezya, Singapur, Tayvan, Vietnam ve ayrıca Avrupa ve ABD'den de olgular bildirilmiştir (11).

Penisilloz olgu örnekleri

*Penicillium marneffe*i ile ilk doğal insan enfeksiyonu 1973'te Tayland'ı ziyaret eden Hodgkin'li, 61 yaşında ABD vatandaşı olan erkek hastaya aittir. İkinci olgu yine 1984'te Güneydoğu Asya'ya gezi amacıyla giden 59 yaşındaki Amerikalı bir erkek hastadır (3). Bindoküzyüzsensensekiz-2004 yılları arasında bu endemik bölgelerde bulunan ve gezi sonrası Avustralya, Fransa, İtalya, Hollanda, İngiltere ve ABD'ye dönen 37 kişilik AIDS'li hasta grubunda yaygın enfeksiyon görülmüş, *P. marneffe*i'nin hastalığa neden olduğu bildirilmiştir (3). İkibinbeş yılında immün yetmezlikli bir Amerikalı hastada gelişen yaygın *P. marneffe*i enfeksiyonu olgusu saptanmıştır (32). İkibinaltı yılında İtalya'dan daha önce dört yıl süre ile Kuzey Tayland'ta kalmış olan ve yaygın penisilloz saptanan AIDS'li bir hasta bildirilmiştir (33).

Lobomikoz

Etken *Lacazia loboi*'dir. Bindoküzyüzotuzbirde Brezilya'da Lobo tarafından bulunmuştur. Lobo hastalığı ya da blastomikoz queloidiana da denir. Lobomikoz Güney Amerika'da tropikal yağmur ormanlarında sık görülen fungal enfeksiyondur. Doğal enfeksiyon yunuslarda görülmektedir. Balıkçılık, avcılık, altın madenciliği ile uğraşanlarda ve erkeklerde sık rastlanmaktadır. Yapılan incelemede, multinükleer dev hücrelerin görüldüğü histiositlerle beraber çoklu tomurcuklanan kısa zincirler oluşturmuş büyük maya hücreleri gözlenir. Deri yüzeyinde ufak

travma veya mantar konidyumlarının inhalasyonu yoluyla hasta enfekte olur.

Kronik, subkutan bir enfeksiyondur. Ekstremitelerde, yüzde, kulakta, sert ağrısız nodüller ve verrüköz ve ülseratif lezyonlar görülür. Tedavisinde cerrahi yöntemler ve amfoterisin-B kullanılır. *In vitro* koşullarda besiyerinde üretilmemiştir.

Daha önce, özellikle Venezüella'dan olmak üzere bildirilen lobomikoz olguları olmakla birlikte ABD'de ilk lobomikoz olgusunun 2000 yılında 42 yaşında bir erkek hastada geliştiği bildirilmiştir. Hastanın yedi yıl önce Venezüella'ya seyahat ettiği ve seyahati sırasında en az üç kez şelalelerin altında yürüyerek, şelalelerden düşen yüksek basınçlı suya maruz kaldığı anlaşılmıştır. Göğüs duvarındaki lezyondan yapılan incelemede *L. loboi* için karakteristik olan kısa zincirler oluşturan çoklu tomurcuklanan maya hücreleri gözlenmiştir (34).

İkibindört yılında ise Kanada'daki ilk, endüstrileşmiş dünya ülkelerinde ise beşinci olarak bildirilen insan lobomikoz olgusu yayınlanmıştır. Jeolojist olan 42 yaşındaki kadın hasta üst kolda meydana gelen bir deri lezyonu ile başvurmıştır. Hastanın farklı tropikal bölgelerde olmak üzere yedi yılı aşkın bir süre jeolojik çalışmalar yaptığı öğrenilmiştir. Bu çalışmalar sırasında açık havada kamp yapmış, doğada toprak ve su ile temas içinde olmuş ve mağaralarda bulunmuştur. Histopatolojik inceleme ve direkt mikroskobik inceleme ile tanısı konulmuş, kültürde üretilmemiştir (35).

Kriptokokkoz

Cryptococcus neoformans, klinik örneklerde ve kültürlerinde ortalama 5-10 µm büyüklüğünde, yuvarlak, tomurcuklanan ve geniş bir kapsül ile çevrili bir maya mantarıdır. *Cryptococcus neoformans* hif oluşturmaz, ancak çok nadir kökenler klinik örneklerde hif başlangıcı şeklinde görülen güdük hif yapabilirler. Mantar Sabouraud-dekstroza-agar gibi rutin besiyerlerinde 30° C'nin altında ve 37° C'de üreyip mukoit koloniler oluşturur. Kolonilerin rengi zamanla koyulaşır. Geniş kapsüllü kökenlerin kolonileri çok sümüksü olup besiyeri üzerinden kayıp besiyerinin dibinde mukoit bir kitle şeklinde birikebilirler. Tüm dünyada görülen bu mantar özellikle kuru güvercin dışkı-sında yoğun olarak bulunur. Doğada bulunan kuru, çok ince kapsüllü *C. neoformans* hava akımları ile kolaylıkla savrulup solunum yolundan vücuda alınıp kriptokokkoz hastalığı yapar. Kriptokokkoz daha çok bağışık sistemi baskılı hastalarda görülmekle birlikte sağlıklı kişilerde de gelişebilir (11). *Cryptococcus neoformans* var. *gatti*

sadece tropikal ve subtropikal bölgelerde sık görülmektedir. Vancouever – Kanada’da 1999’da yapılan bir çalışmada gezginlerde saptanan *C. neoformans var. gatti* infeksiyonu dikkat çekici bulunmuştur ve inkübasyon süresinin de ortalama altı-yedi ay olarak saptandığı bildirilmiştir (36).

Günümüzde artan uluslararası seyahatlerle birlikte daha önceden sadece sınırlı bölgede endemik olan mikozlar artık daha yaygın ve önemli infeksiyonlara neden olmaktadır. Özellikle immün yetmezliği olan gezginlere

hastalıklar ile ilgili bilgiler anlatılmalı infeksiyon riskini azaltan tedbirler uygulanmalı ve infeksiyonların birkaç haftadan birkaç yıla uzanan latent periyotlarından dolayı hastalar kısa ve uzun döneme ait oturdukları ve seyahat ettikleri yerler açısından sorgulanmalıdır.

Seyahat ile ilişkili infeksiyon etkenlerinin özelliklerinin iyi bilinmesi ve tanılarının doğru bir şekilde konulması ayrıca önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Yeğenoğlu Y. Seyahat ile ilişkili fungal etkenler. XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (12-16 Eylül 2006, Antalya) Kongre Kitabı’nda. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2006: 138-43.
2. Steffen R, de Bernardis C, Banos A. Travel epidemiology - a global perspective. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 89-95.
3. Panackal AA, Hajjeh RA, Cetron MS, Warnock D W. Fungal infections among returning travelers. *Travel Med* 2002; 35: 1088-95.
4. Bradsher RW. Geographic, travel and occupational fungal infections. In: Anaissie EJ, Mc Ginnis MR, Pfaller MA, eds. *Clinical Mycology*. Elsevier Science, 2003: 583-88.
5. Duncan JT. Tropical African histoplasmosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1958; 52: 468-74.
6. Yücel Y, Kantarcıoğlu AS. *Histoplasma capsulatum*’un epidemiyolojisi. *T Parazit Derg* 1999; 23: 56-61.
7. Unat EK, Yücel A. Konak dışında *C. neoformans* ve *Histoplasma capsulatum* araştırmaları. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1965; 28: 47-51.
8. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Türkiye’de konak dışında ayırdığımız *Histoplasma capsulatum* kökeninde ayrıntılı bir çalışma. *T Parazit Derg* 1999; 23: 62-71.
9. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Türkiye’de doğadan (Sardes Bintepeler 89 Tümülüsü odun buluntularından) ilk kez elde edilen *Histoplasma capsulatum* (teleomorfu, *Ajellomyces capsulatus*) kökeni. *İnfek Derg* 2000; 14: 1-14.
10. Ergin Ç, Şengül M, Kaleli İ, Hilmioğlu S, Tavares PMS. Moleküler onaylama ne zaman yapılınsın? Kaklık mağarasında *Histoplasma capsulatum* varlığının araştırılması. 3. Ulusal Mantar hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi (27-30 Mayıs 2003, Bodrum). İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2003: 163.
11. Perea S, Patterson TF. Endemic mycoses In: Anaissie EJ, Mc Ginnis MR, Pfaller MA, eds. *Clinical Mycology*. Elsevier Science, 2003: 352-69.
12. Morgan J, Cano MV, Feikin DR, Phelan M. A large outbreak of histoplasmosis among American travelers associated with a hotel in Acapulco, Mexico, spring 2001. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69: 663-9.
13. Anderson H, Honish L, Taylor G, Johnson M. Histoplasmosis cluster, golf course, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 163-5.
14. Weinberg M, Weeks J, Lance-Parker S, Traeger M. Severe histoplasmosis in travelers to Nicaragua. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1322-5.
15. Salomon J, Flament Saillour M, De Truchis P. An outbreak of acute pulmonary histoplasmosis in members of a trekking trip in Martinique, French West Indies. *J Travel Med* 2003; 10: 87-93.
16. Lyon GM, Bravo AV, Espino A, Lindsley MD, Gutierrez RE, Rodriguez I. Histoplasmosis associated with exploring a bat-inhabited cave in Costa Rica, 1998-1999. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 438-42.
17. CDC. Imported mycoses in Japan. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 45.
18. Gascon J, Torres JM, Jimenez M, Mejias T, Trivino L. Histoplasmosis infection in Spanish travelers to Latin America. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24(12): 839-41.
19. Nygard K, Brantsaeter A, Feruglio S, Ravn J, Dotevall L. Histoplasmosis among travellers to Central America. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006; 126: 2838-42.
20. Chauvet E, Carreiro M, Berry A, Tohe M. Oral histoplasmosis 34 years after return of Africa. *Rev Med Interne* 2003; 24: 195-7.
21. Seeliger HP, Kracht J, Bikfalvi A. African histoplasmosis of the lung. *Dtsch Med Wochenschr* 1980; 25: 609-13.
22. Ampel NM: Coccidioidomycosis. In: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD, eds. *Clinical Mycology*. New York: Oxford University Press, 2003: 311-27.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Coccidioidomycosis among persons attending the world championship of model airplane flying - Kern County, California, October 2001. *JAMA* 2002; 287: 312.
24. Kamei K. Imported mycoses in Japan: their present status and problems. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2005; 46: 17-20.
25. Cairns L, Blythe D, Kao A, et al. Outbreak of coccidioidomycosis in Washington state residents returning from Mexico. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 61.
26. Savio J, Muralidharan S, Macaden RS, D’Souza G. Blastomycosis in a South Indian patient after visiting an endemic area in USA. *Med Mycol* 2006; 44: 523-9.
27. Moreno A R. Paracoccidioidomycosis. In: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD, eds. *Clinical Mycology*. New York: Oxford University Press, 2003: 328.

28. **Gandara KJM, Brown SF, Diz GP.** Import from paracoccidioidomycosis to Spain by a Galician immigrant in Venezuela. *Oral Med* **1997**; 2: 39.
29. **Richardson MD.** *Aspergillus* and *Penicillium* species. In: Collier L, Balows A, Susman M, eds. *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. Vol 4: *Medical Mycology*. New York: Oxford University Press, **1998**: 281-312.
30. **Filiotou A, Velegraki A, Giannaris M, et al.** First case of *Penicillium marneffei* fungemia in Greece and strain susceptibility to five licensed systemic antifungal agents and posaconazole. *Am J Med Sci* **2006**; 332: 43-45.
31. **Anaissie EJ, Mc Ginnis MR, Pfaller MA.** *Clinical Mycology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, **2003**; 273-296, 309-324.
32. **Carey J, Hofflich H, Amre R, Protic J, Perlman DC.** *Penicillium marneffei* infection in an immunocompromised traveler: a case report and literature review. *J Travel Med* **2005**; 12: 291-4.
33. **Antinori S, Gianelli E, Bonaccorso C, Ridolfo AL, Croce F.** Disseminated *Penicillium marneffei* infection in an HIV-positive Italian patient and a review of cases reported outside endemic regions. *J Travel Med* **2006**; 13: 181-8.
34. **Burns RA, Roy JS, Woods C, Padhye AA, Warnock DW.** Report of the first human case of lobomycosis in the United States. *J Clin Microbiol* **2000**; 38: 1283-5.
35. **Elsayed S, Kuhn SM, Barber D, Church DL, Adams S, Kasper R.** Human case of lobomycosis. *Emerg Infect Dis* **2004**; 10: 715-8.
36. **Kidd SE, Hagen F, Tscharke RL, Huynh M, Bartlett KH.** A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). *Proc Natl Acad Sci (USA)* **2004**; 101: 17258-63.

İLETİŞİM

Dr. Burçe YALÇIN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
06510 Beşevler, ANKARA
e-posta: burceyalcin@yahoo.com