

## TÜRKİYE'DE İNSAN KRİPTOKOKKOZUNUN EPİDEMİYOLOJİSİ (1953-2003)\*

A. Serda KANTARCIOĞLU, Ayhan YÜCEL

**Background.-** We carried on a systematic literature review concerning on (i) studies examining the presence of *Cryptococcus neoformans* in natural sources and (ii) cases of cryptococcosis reported in this country between 1953-2003 to define the epidemiological characteristics of *C. neoformans* and cryptococcosis in Turkey.

The isolation rate of *C. neoformans* from natural sources in Turkey varies between 1.0% and 35.0%, however this data may not reflect frequency due to the differences of methodologies e.g. sampling, media and techniques used and the developments of the available knowledge of its ecology. In a recent large scale study covering 54 of 80 provinces of the country, 28 *C. neoformans* var. *neoformans* strain was isolated and among them 26 different karyotypes was found by PFGE, indicating a certain clonal population was not dominated in Turkey. A systematical analysis of twenty cases of cryptococcosis reported in Turkey between 1953 and 2003 was performed. For cases of cryptococcosis, overall, the majority of patients presented with CNS infections (73.2%, 30/41) and masculine predominance (63.2%, 24/38) and respectively high mortality (43.9%, 18/41) was evident in all patients.

Kantarcioğlu A.S, Yücel A. Epidemiology of human cryptococcosis in Turkey (1953-2003). Cerrahpaşa J Med 2003; 34: 95-109.

**C**ryptococcus *neoformans* kriptokokkoza sebep olan kapsüllü bir mayadır. Vücuda ekseri bir çevre kaynağından dolayı havada bulunan mantar elemanlarının solunumla alınmasıyla girer. Başta kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) olmak üzere, malignite, organ nakli gibi altta yatan sebebi olan bağışıklığı bozuk hastalarda sıklıkla karşılaşılmaktadır.<sup>1,2</sup> Ancak sağlam insanları da tutabilmektedir.<sup>3-8</sup> Başlıca tutulum yerleri akciğerler, merkez sinir sistemi (MSS), bağırsaklar, deri, kemikler, prostat ve gözdür.<sup>1,2,9,10</sup>

*Cryptococcus* cinsinde 34 tür bulunmakta ve bunlar kolonilerinin rengine, psödohipflerinin bulunup bulunmamasına, iki morfoloji ve 21 fizyoloji deneyine dayanarak birbirinden ayrılabilir.<sup>9,11</sup> *Cryptococcus* türleri içinde insanda ve hayvanlarda enfeksiyona yol açabilen ve patojen olarak kabul edilen tek tür *C. neoformans*'dir.<sup>11-14</sup> *C. laurentii* ve *C. albidus*'a bağlı enfeksiyonlar bildirilmiş ise de bunların anlamı şüpheli kalmıştır.<sup>1</sup>

*Cryptococcus neoformans* (Sanfelice, 1895) Vuillemin 1901; heterobasidiomisetlerden anamorf, hem dokuda hem de kültürde kapsül üretebilen bir mayadır.<sup>10-12,15</sup> *C. neoformans*'ın tam

yaşamı 1975'e kadar bilinmezken Kwon-Chung  $\alpha$  ve  $\beta$  olarak ayrılan iki çaprazlama tipinin olduğunu, bu iki tipin çaprazlanmasıyla teleomorf bir basidiomisetin geliştiğini bulmuştur. Bu tam şekil *Filobasidiella* cinsinde sınıflandırılmıştır.<sup>12</sup> *C. neoformans*'ın genetik, ekoloji ve bazı biyokimya özellikleri farklı *C. neoformans* var. *neoformans*, *C. neoformans* var. *gattii* ve *C. neoformans* var. *grubii* olmak üzere üç varyetesi ayrılmıştır. Kapsülün antijen farklılıklarına, aglütinasyon ve immunofluoresans deneylerine göre de *neoformans* varyetesinde (serotip D ve AD)'nin, *gattii* varyetesinde (serotip B ve C)'nin, *grubii* varyetesinde ise (serotip A)'nin bulunduğu belirlenmiştir.<sup>16,17</sup>

*Neoformans* varyetesinin bugüne kadar gösterilmiş en önemli kaynağı güvercin ve karatavuk dışkılarıyla kirlenmiş topraktır, ancak dışkısız toprakta da bulunabilir. Emmons mantarın saprop şeklini güvercin dışkısından ayırmış, daha sonra dünyada başka yörelerde de doğrulanmış, papağan, kanarya gibi başka kuşların dışkılarında da bulunmuştur. *Gattii* varyetesi güvercin ve karatavuk dışkısından ve topraktan hiç ayrılmamıştır ve çevrede bilinen başlıca kaynağı *Eucalyptus camadulensis* (kırmızı sakız)'dir.<sup>12</sup>

\* **Anahtar Kelimeler:** *Cryptococcus neoformans*, Türkiye'de kriptokokkoz, epidemiyoloji; **Key words:** *Cryptococcus neoformans*, cryptococcosis in Turkey, epidemiology; **Alındığı Tarih:** 13 Aralık 2001; Dr. A. Serda Kantarcioğlu, Prof. Dr. Ayhan Yücel: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; **Yazışma Adresi (Address):** Dr. A. Serda Kantarcioğlu, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34303 Cerrahpaşa, İstanbul.  
<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2003v34/s2/032r1.pdf>

*C.neoformans*'in bu mantarla karşılaşan insanların solunum yollarında, sağlıklı insanların derisinde, kriptokokkoz dışında çeşitli bronkopulmoner hastalığı olanlarda geçici flora veya kolonizasyon başlangıcı olarak bulunduğu bildirilmiştir.<sup>12,19</sup> Hücre aracılığıyla bağışıklıkta yetersizlik hastalığının oluşumu için en önemli risk faktörüdür. Bu infeksiyona genellikle AIDS'lilerde, transplant hastalarında, lenforetiküler malignitesi olan ve diyabetik hastalarda sık rastlanılmaktadır.

Türkiye'de de bazı yörelerle sınırlı kalarak *C.neoformans*'in güvercin ve diğer kanatlıların dışkılarında ve bunlarla kirlenmiş toprakta, samanda bulunuşunu araştıran birkaç çalışma yapılmış<sup>20-29</sup>; yakın tarihli bir araştırmada<sup>22</sup> ise yurdumuzdaki 80 ilin 54'ünden örnekler toplanmıştır. Diğer yandan kriptokokkoz yurdumuzda da vardır. Bu yazıda; Türkiye'de (i) *C.neoformans*'in doğal kaynaklarda bulunuşunu araştıran çalışmalar ve (ii) 1953-2003 yılları arasında bildirilmiş kriptokokkoz olguları ile ilgili literatür sistematik olarak gözden geçirilmiştir.

Bu yazıda; Türkiye'de bugüne kadar bildirilmiş kriptokokkoz olguları; Prof. Dr. Ekrem Kadri Unat ve Prof. Dr. Ayhan Yücel'in kişisel kitaplıkları ile Yüksek Öğretim Kurumu (YÖK), İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Behçet Uz kütüphanelerinde bulunan basılı kaynaklardan, ayrıca Prof. Dr. Haluk Eraksoy'dan sağlanan kaynaklardan ve European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Avrupa'da kriptokokkoz Epidemioloji Çalışma Grubu'nun 6ncı ECMM Kongresi (Barcelona, 9-11 Kasım 2000)'nde sunduğu ve Mycology Newsletter (February 2003: 6-7)'de güncellediği olan verilerden yararlanılarak incelenmiştir.

Bu değerlendirme yapılırken bu mantarın çevrede doğal kaynaklarda bulunuşu ile hastalarda bulunması arasındaki ilişki göz önünde tutularak öncelikle mantarın doğadan ayrılması ile ilgili çalışmalar incelenmiş ve sonra Türkiye'de bildirilmiş kriptokokkoz olguları, yazarların belirttikleri ayrıntılar ölçüsünde ve tarih sırası içinde epidemiyolojik karakteristikleri yönünden değerlendirilmiştir

## Türkiye'de Doğadan Ayırma Çalışmaları

*C.neoformans*'in yurdumuzda doğal kaynaklarda araştırılması 1965'de Unat ve Yücel tarafından başlatılmış; ancak bu ilk araştırmada İstanbul'da başta güvercin dışkısı olmak üzere çeşitli kanatlıların dışkılarıyla pislenen topraklarda *C.neoformans* ve *Histoplasma capsulatum* ayrılamamıştır.<sup>20</sup> Tümbay ilk defa İzmir'de 1977'de *Guizotia abyssinica* tohumlu besiyeri ile çalışarak İzmir ve dolaylarında bu mantarı güvercin dışkılı topraklar başta olmak üzere kuşların pisliklerinin bulunduğu yerlerden ayırmıştır.<sup>21</sup> *C.neoformans*'in Türkiye'de güvercin çıkartılarındaki sıklığını araştıran bir başka çalışmada<sup>22</sup>; 55 kentten alınan 634 örnekten 18 kente ait olanlardan 29, %4.6 *C.neoformans var.neoformans* kökeni ayrılmış; daha sonra bunlar arasında 28 farklı karyotip bulunduğu saptanarak bir klonun dominant olmadığı sonucuna varılmıştır.<sup>29</sup>

**Tablo II.** Türkiye'de doğadan, güvercin ve kanatlı dışkılarıyla ilgili örneklerden *C.neoformans*'in ayrıldığı bildirilen iller

İller	Araştırmacı	Yıl	Oran
Adana	Yıldıran ve ark.	1998	33.3
Ordu	Yıldıran ve ark.	1998	35.0
Yalova	Yıldıran ve ark.	1998	11.0
Sinop	Yıldıran ve ark.	1998	18.2
Trabzon	Yıldıran ve ark.	1998	15.8
Balıkesir	Yıldıran ve ark.	1998	14.3
Aydın	Yıldıran ve ark.	1998	11.8
Bursa	Karaman ve ark.	1980	3.2
	Yılmaz ve ark.	1989	13.9
	Yıldıran ve ark.	1998	11.8
İçel	Yıldıran ve ark.	1998	10.0
Rize	Yıldıran ve ark.	1998	10.0
Tekirdağ	Yıldıran ve ark.	1998	7.1
Artvin	Yıldıran ve ark.	1998	6.3
Sakarya	Yıldıran ve ark.	1998	5.6
Afyon	Yıldıran ve ark.	1998	5.0
İzmir	Tümbay	1977	10.3
	Sivrel ve Tümbay	1993	14.2
	Yıldıran ve ark.	1998	5.0
Giresun	Yıldıran ve ark.	1998	4.3
Erzincan	Yıldıran ve ark.	1998	4.0
Kayseri	Koç ve Durkut	1998	20.5
İstanbul	Aygün	1998	1.0
	Açıkgöz	2001	1.0

Türkiye'de güvercin ve papağan, muhabbet kuşu gibi başka kuşların dışkılarından, ayrıca kanatlı dışkılarıyla bulaşmış topraklar ve saman gibi diğer örneklerden bu mantarın ayrılmasına ilişkin çalışmalar<sup>20-29</sup> Tablo I'de özetlenmiştir.

Türkiye'de doğadan, güvercin ve kanatlı dışkılarıyla ilgili örneklerden *C.neoformans*'ın ayrıldığı bildirilen illerin listesi Tablo II'de verilmiştir.

Dünyada *C.neoformans*'ın güvercin ve kanatlı dışkılarıyla ilgili örneklerden ayrılmasına ilişkin yapılan bir kısım çalışmalarda bildiril-

miş izolasyon oranları ise Amerika'da %10-69 arasında, Avrupa'da %0.7-39 arasında ve Asya'da da %25-75 arasında bulunmuş olup bunlar Tablo III'de sunulmuştur<sup>30-43</sup>. Avrupa'da daha düşük oranlar bildirildiği görülmektedir.

1990 sonrasında *C.neoformans*'ın canlı ağaçlarda bir zoopatojen olarak bulunduğu, ölü bitkilerin ve odunun biyolojik bozulmasında rol aldığı, otsu bitkilerde ve koalaların burun ve derilerinde bulunduğu gösterildi. Bu mantarın bitkilerden ve koalalardan ayrıldığı bildirilen çalışmalar<sup>44-54</sup> Tablo IV'de özetlenmiştir.

**Tablo I.** Türkiye'de doğadan, güvercin ve kanatlı dışkılarıyla ilgili örneklerden *C.neoformans*'ı ayırma çalışmaları

Yer	Araştırmacı	Yıl	Örnek cinsi	Yöntem	Oran (%)
İstanbul	Unat ve Yücel	1965	dışkı	kültür +fare deneyi	--
			toprak	kültür +fare deneyi	--
	Aygün	1998	dışkı	kültür +fare deneyi	1.0
			toprak + diğer	kültür +fare deneyi	--
İzmir	Açıkgöz	2001	dışkı	kültür	1.0
	Tümbay	1977	dışkı	kültür	10.3
			toprak + saman	kültür	--
Bursa	Sivrel ve Tümbay	1993	dışkı	kültür	14.2
	Karaman ve ark.	1980	dışkı	kültür	3.2
			Yılmaz ve ark.	1989	dışkı
Kayseri	Koç ve Durkut	1998	toprak	kültür	--
			dışkı	kültür	20.5
Türkiye (54/80 il)	Yıldıran ve ark.	1998	dışkı	kültür	4.6

**Tablo III.** Dünyada *C.neoformans*'ın güvercin ve kanatlı dışkılarıyla ilgili örneklerden ayrılmasına ilişkin bir kısım çalışmaları

Kıta	Ülke/Eyalet/Kent	Araştırmacı	Yıl	Oran (%)	
Amerika	ABD / Üç eyalet	Denton ve Di Salvo	1968	50	
		Virginia	Emmons	1955	57
		Washington	Emmons	1960	69
	New York	Littman ve Schneierson	1959	36	
		Wisconsin	McDonough ve ark	1966	27
		San Francisco	Halde ve Fraher	1966	10
		Almanya /Hanover	Weiland ve ar.	1968	39
Avrupa	İngiltere /Londra	Partridge ve ark	1960	8	
		Londra	Randhawa ve ark.	1965	6
	Çekoslovakya /Güney Moravia	Hubalek ve ark.	1971	3	
	İsveç / Güney İsveç	Bergman ve ark.	1963	0.7	
Asya	Yunanistan	Kantargi ve ark.	1974	25	
		Japonya / Tokyo	Yamamoto ve ark.	1957	75
	Hindistan	Gugnani ve ark.	1967	25	

**Tablo IV.** Dünyada *C.neoformans*'ın bitkilerden ve koalalardan ayrılmasına ilişkin bir kısım çalışmalar

Ülke / Yer	Araştırmacı	Yıl	Örnek cinsi	varyete
Avustralya	Ellis ve Pfeiffer	1990	<i>Eucalyptus camaldulensis</i>	<i>gatii</i>
	Ellis ve Pfeiffer	1992	<i>E.tereticornis</i>	<i>gatii</i>
	Krockenburger	1999	Koalas	<i>gatii</i>
ABD / California	Pfeiffer ve Ellis	1991	<i>E.camaldulensis</i>	<i>gatii</i>
Brezilya / Rio de Janeiro	Lazera	1999	<i>E.camaldulensis</i>	<i>gattii + neoformans</i>
Brezilya / Boa Vista	Fortes	1999	<i>Guettarda sp</i>	<i>gatii</i>
			<i>Erythrina velutina</i>	<i>gattii + neoformans</i>
			<i>Cassia grandis</i>	<i>neoformans</i>
Brezilya	Lazera	1999	<i>Ficus microcarpa</i>	<i>neoformans</i>
Brezilya / Sao Paolo	Montenegro	1999	<i>Caesalpinia peltophoroides</i>	<i>neoformans</i>
Colombia	Castaneda	1999	<i>Acacia, Terminalia catappa</i>	<i>gatii</i>
Türkiye / İstanbul	Yücel ve Kantarcıoğlu	2001	<i>Cannabis saliva</i> (kenevir elyafından kağıt)	
Türkiye / Güneybatı	Ergin ve ark.	2001	<i>Eucalyptus sp.</i>	<i>gatii</i>

### Türkiye'de İnsan Kriptokokkozu Olgularının Dağılımı

Kriptokokkoz yurdumuzda da vardır<sup>57-94</sup> ve etkeni tanımlanamamış ve *Blastomyces* olarak bildirilmiş iki mikoz olgusu<sup>55,56</sup> dışında Türkiye'de ilk kriptokokkoz olgusu Sosyal, Unat ve Tahsinoğlu tarafından 1953 yılında bildirilmiştir.<sup>57</sup> Dünyada ilk defa rastlanan kolon kriptokokkozu olgusu da Unat ve arkadaşlarınınca yurdumuzda 1965'de bulunmuştur.<sup>57</sup> Yurdumuzda ilk defa ayrılıp incelenen *C.neoformans* kökeni ise İngiltere ve arkadaşlarınınca 1973'de yayımlanmıştır.<sup>61</sup> Türkiye'de olguların bir kısmı<sup>57,59,60,71</sup> ancak otopside saptanmıştır. Türkiye'de 1953-2003 yılları arasında bildirilmiş 41 kriptokokkoz olgusunun analizi Tablo V'de sunulmuştur.

Türkiye'de geçtiğimiz 50 yılda 41 olgu bildirilmiştir. Bu olguların 30'u MSS'de<sup>59,64-81,87,88</sup> [dört olgu],<sup>89,90,91,92,94</sup>, biri akciğerlerde<sup>61</sup>, biri kolonda<sup>58</sup>, biri paranazal sinüsde<sup>84</sup> yerleşmiş olup altısı<sup>57,60,63,76,81,83</sup> disseminedir ve bunların birinde<sup>81</sup> deri lezyonları dissemine hastalığın işareti olmuştur. Bir hastada septisemi bildirilmiştir.<sup>63</sup> Olguların cinsiyete göre dağılımı; ka-

dın 14; erkek 24 olup üç olgu ile ilgili yayında hastanın cinsiyeti belirtilmemiştir.

Olguların yaş aralığı 7-75 ve medyan yaş 42 olup yaşa göre dağılımı ve yerleşim yerlerine göre dağılımı Tablo VI'da sunulmuştur.

Olguların bir kısmında risk faktörleri belirlenememiş, diğerlerinde belirlenememiş veya ilgili yayında bildirilmemiştir. Bildirilmiş olan risk faktörleri Tablo VII'de özetlenmiştir. Kortikosteroid kullanımı beş hastada<sup>73,81,89,90,94</sup> ve diabetes mellitus<sup>68,88,91</sup> üçer hastada bildirilmiştir. Son birkaç yılda HIV seropozitif olgular (n=9)<sup>69,71,72,76,80,83,87,94</sup> ile AIDS'lilerde (n=7)<sup>69,71,72,80,83,87</sup> kriptokokkoz bildirilmiş olup bu olguların dağılımı Tablo VIII'de özetlenmiştir.

En sık karşılaşılan belirtiler baş ağrısı, mental değişme, ense sertliği ve diğerleri olup bir kısmında belirtiler olguya özgüdür. Bu olguların bir kısmı<sup>57,59,60,71</sup> ölümden sonra yapılan otopside (n=4) veya cerrahi girişimle elde edilen materyalin boyalı histopatolojik kesitlerinin incelenmesi ile (n=1) tanımlanmış<sup>58</sup>, bir kısmında<sup>61-70,72,85,87,88</sup> [dört olgu],<sup>89,90,91-93,94</sup> [üç olgu] mikrobiyolojik yöntemler (n=36) kullanılmıştır. Bir yayında<sup>62</sup> enfeksiyon belirlenmemiştir.

Mikrobiyolojik tanımda yalnız kültüre başvurulmuş (n=26) olgulardan başka kültürün yanı sıra fare deneyi<sup>61,64,65,67</sup> (n=4) ve/veya serolojik yöntem (*Cryptococcus* lateks aglütinasyon deneyi)<sup>81,85</sup> kullanılmış (n=2) olanlar da bildirilmiştir.

Olguların bir kısmında<sup>65,67-70,72-83,85,87,88</sup> [dört olgu],<sup>89,90,91-93,94</sup> [üç olgu] antifungal tedavi uygulanmış (n=30), iki olguda<sup>58,84</sup> cerrahi girişime başvurulmuş, diğerlerinde<sup>57,59,60,63,66,71</sup> tedavi yapılamamış (n=6) veya ilgili yayında bildirilmemiştir.<sup>61,62,64</sup> Altı olguda<sup>65,67,72,86,87,89</sup> amfoterisin B (AMB) deoksikolat, dört olguda<sup>83,86,90,94</sup> lipozomal AMB, onüç olguda<sup>68-70,74,75,77,78,79-81,91-93</sup> flukonazol (FKZ) monoterapisi seçilmiş; üç olguda AMB ardından FKZ<sup>76,88,90</sup> ve yedisinde FKZ ardından AMB<sup>73,78,85,94</sup> [üç olgu] kullanılmış, bir olguda<sup>86</sup> AMB'ye klinik yanı-

tın yavaş olması sebebi ile buna FKZ de eklenmiştir. AMB kullanılan iki olguda<sup>73,94</sup> tedavi flusitozin ile desteklenmiştir. Uygulanan tedaviler Tablo IX'da özetlenmiştir. Bir olguda<sup>85</sup> art arda üç BOS ve serum örneğinde kriptokok LA antijen titreleri belirlenerek antifungal tedavisine yanıt laboratuvar desteği ile izlenmiştir.

Tedavi uygulanabilmiş veya uygulanamamış tüm kriptokokkoz olgularının sonuçları incelendiğinde; on beş hasta şifa ile taburcu edilmiş<sup>58,67,68,72,74,76-78,84,88</sup> [iki olgu],<sup>89,90,92,93</sup> üç olgunun yayın sırasında takip edilmekte olduğu bildirilmiş<sup>75,85,88</sup>, on sekiz olgu<sup>57,59,60,63,65,66,69-71,73,80-83,87,91,94</sup> [üç olgu] exitusla sonuçlanmış; bir olguda<sup>79</sup> relaps gözlemlenmiş; relaps ile beraber üç olguda hasta izlenememiş<sup>64,79,88</sup> ve iki olgunun<sup>61,62</sup> sonucu belirtilmemiştir.

**Tablo V.** Türkiye'de 1953-2003 yılları arasında bildirilmiş insan kriptokokkozu olgularının (n=40) analizi (İnfeksiyon ?: infeksiyon olup olmadığı belirtilmemiş; bildirilm: bildirilmemiş; MSS: merkez sinir sistemi; izlenem: izlenememiş; mikrobiyol: mikrobiyolojik; CTF: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; TTP: trombotik trombositopenik purpura; kortikostrod. ted.: kortikosteroid tedavisi; DM: diabetes mellitus; izl.: izlenmekte; AMB: amfoterisin B, FKZ: flukonazol. FESS: endoskopik sinus cerrahisi (\*\*\*) Bu yazıda topluca altı olgu bildirilmiştir. Ancak bunlardan ikisi (\*) 1999 yılında teker teker de bildirilmiş olduğundan tabloda ayrıca yer almışlar ve bu satırda diğer dördü kaydedilmiştir; (\*\*\*)Bu yazıda etkenin mikolojik tanımı, serotipi, antifungallere duyarlılığı, aralıklı olarak antijen titreleri belirlenerek tedaviye yanıtın laboratuvar destekli olarak izlenmesi bildirilmiş; daha sonra bu bilgiler de kullanılarak (\*\*\*\*) aynı olgunun klinik yönü farklı yazarlar tarafından bildirilmiştir.)

Olgu no	Yıl	Yazar (Kaynak no)	Tanım	Hasta karakteristikleri				
				Yaş/Cinsiyet/Diğer	Predispozan faktörler/Alta yatan hastalıklar	Tutulmuş yeri veya örnek	Tedavi	Sonuç
1	1953	Soysal ve ark. (57)	patolojik	7 / E Çorlu'lu	Belirlenememiş	Dissemine	--	exitus
2	1959	Unat ve ark. (58)	patolojik	16 / E Rize'li	Belirlenememiş	Kolon	Cerrahi	şifa
3	1962	Tahsinoğlu ve ark. (59)	Patolojik	40 / E çiftçi	Habis lenfogradümatöz	MSS	--	exitus
4	1967	Koçak ve ark. (60)	Patolojik	56 / K Varna'lı	Karaciğer sirozu	Dissemine	--	exitus
5	1973	Anğ ve ark. (61)	Mikrobiyolojik	70 / E	Pankreasbaşı kanseri	akciğer	Bildirilmemiş	Bildirilm
6	1974	Öktem ve ark. (62)	Mikrobiyolojik	? / ?	Akciğer tüberkülozu	BAL Mikst enfeksiyon	Bildirilmemiş	Bildirilm
7	1978	Vural ve ark. (63)	Mikrobiyolojik	? / ?	Lupus eritematosus	Dissemine	--	exitus
8	1980	Meço ve ark. (64)	Mikrobiyolojik	55 / K Keskin, Ankara'lı	Belirlenememiş	MSS	İzlenememiş	İzlenem.
9	1985	Baykal ve ark. (65)	Mikrobiyolojik	33 / E	Belirlenememiş	MSS	AMB	exitus
10	1988	Söyletir ve ark. (66)	Mikrobiyolojik	36 / E	"Hairy cell" lösemi	MSS	--	exitus

11	1990	Aktan ve ark. (67)	Mikrobiyolojik	53 / E Çiftçi	Kanser + kemoterapi	MSS	AMB	şifa
12	1991	Tümbay ve ark. (68)	Mikrobiyolojik	73 / K	DM	MSS	FKZ	şifa
13	1991	Eraksoy ve ark. (69)	Mikrobiyolojik	27 / E	Kronik alkolizm, damarici ilaç kullanımı, AIDS	MSS	FKZ	exitus
14	1995	Leblebicioğlu ve ark. (70)	Mikrobiyolojik	52 / E	Belirlenememiş	MSS	FKZ	exitus
15	1995	Tabak ve ark. (71)	Patolojik	25 / ?	HIV + (AIDS)	MSS	--	exitus
16	1996	Leblebicioğlu (72)	Mikrobiyolojik	54 / K	HIV + (AIDS)	MSS	AMB	şifa
17	1996	Türkyılmaz ve ark. (73)	Mikrobiyolojik	54 / K	Uzun süreli yüksek doz steroid kullanımı / sarkoidoz	MSS	FKZ, AMB+5FC	Exitus
18	1996	Özgüneş ve ark. (74)	Mikrobiyolojik	35 / K	Belirlenememiş	MSS (kan örneği seropozitif)	FKZ	Şifa
19	1997	Gedik ve ark. (75)	Mikrobiyolojik	39 / K	İmmünkompetan	MSS	FKZ	İzl.
20	1999	Erbay ve ark. (76)	Mikrobiyolojik	56 / E	HIV + (AIDS)	Dissemine	AMB/ FKZ	Şifa
21	1999*	Hilmioğlu ve ark. (77)	Mikrobiyolojik	37 / E	Karaciğer nakli	MSS	FKZ	Şifa
22	1999*	Hilmioğlu ve ark. (78)	Mikrobiyolojik	54 / E	İdiopatik TP + kortikosterd.ted.	MSS	FKZ / AMB	Şifa
23	1999	Hitit ve ark. (79)	Mikrobiyolojik	40 / E	İdiopatik CD4+T lenfositopeni	MSS	FKZ	Relaps (izl.)
24	2000	Camcıoğlu ve ark. (80)	Mikrobiyolojik	16 / K	HIV + (AIDS)	MSS	FKZ	Exitus
25	2001	Kantarcioglu ve Yücel (81)	Mikrobiyolojik	27 / E	TTP / kortikosterd.ted.	Deri + dissemine	FKZ	Exitus
26	2001	Atahan Çağatay ve ark.(83)	Mikrobiyolojik	54 / E	HIV + (AIDS)	Dissemine	AMB	Exitus
27	2002	Kantarcioglu ve ark. (84)	Mikrobiyolojik	45 / E	Sağlam görünümlü	Paranasal sinus	Cerrahi (FESS)	Şifa
28/1	2002**	Kantarcioglu ve Yücel (85)	Mikrobiyolojik	45 / E	Sağlam görünümlü, çevre kaynağı ile sık temas	Dissemine	FKZ/ AMB	İzl (serum ve BOS'da aralıklı antijen titreleri ile)
29	2002	Hasman ve ark. (87)	Mikrobiyolojik	21 / E Nijerya'lı	AIDS	MSS	AMB	Exitus
30-33	2002***	Hilmioğlu ve ark. (88)	Mikrobiyolojik	27-72 / K(3), E (1)	Katı organ transplantasyonu (1), DM (1), belirlenem (1)	MSS (x4)	AMB/ FKZ/ AMB+FKZ (3), ITZ (1)	Şifa (2), izl. (1), izlenem. (1)
34	2002	Pekok ve ark. (89)	Mikrobiyolojik	35 / E	Behçet hastası, kortikosteroid ted.	MSS	AMB	
35	2002	Canataroğlu ve ark. (90)	Mikrobiyolojik	23 / K	Lupus eritematosus, steroid ted.	MSS	L-AMB/FKZ	
36	2003	Akçağlar ve ark. (91)	Mikrobiyolojik	75 / E	DM tip II, kronik böbrek yetmezliği	MSS	FKZ	Exitus
37	2003	Görenek ve ark. (92)	Mikrobiyolojik	21/ E212121 21 / E	Bildirilmemiş	MSS	FKZ	Şifa
38	2003	Timurkaynak ve ark. (93)	Mikrobiyolojik	31 / E	Sağlam görünümlü	MSS	FKZ	Şifa
28/2	2003****	Özgüneş ve ark. (86)					**, AMB+FKZ FKZ/AMB/ L-AMB/FKZ	Şifa (görme kaybı)
39	2003	Atahan Çağatay ve ark.(94)	Mikrobiyolojik	64 / K	Sarkoidoz, kortikosteroid ted.	MSS		Exitus
40	2003	Atahan Çağatay ve ark.(94)	Mikrobiyolojik	34 / E	HIV +	MSS	FKZ/AMB	Exitus
41	2003	Atahan Çağatay ve ark.(94)	Mikrobiyolojik	43 / K	HIV +	MSS	FKZ/AMB+5 FC	Exitus

**Tablo VI.** Olguların yerleşim yerlerine veya ayrıldığı örneğe göre dağılımı (\*\* Bu yaş aralığında topluca altı olgu bildirilmiştir, ancak bunların ikisi 1999 yılında birer birer (\*) de bildirilmiştir. (Parantez içindeki rakamlar Tablo V'deki olgu no.larını göstermektedir).)

Yaş aralığı	MSS	Dissemine	Akciğer	Paranasal sinus	Kolon	Deri+ dissemine	BAL'dan ayrılan
<10		1 (1)					
10-19	1 (24)				1 (2)		
20-29	5 (13, 15, 29, 35, 37)					1 (25)	1
30-39	8 (*) (9, 10, 18, 19, 21, 34, 38, 40)						
40-49	3 (3, 23, 41)	1 (28)		1 (27)			
50-59	6 (*) (8, 10, 11, 14, 17, 22)	3 (4, 20, 26)	1				
60-69	1 (39)	1 (7)					
>70	2 (12, 36)		1 (5)				1 (6)
24-72	4 (**)(30, 31, 32, 33)						
Toplam (n=41)	30	6	1	1	1	1	

**Tablo VII.** Predispozan (hazırlayıcı) sebepler, alta yatan hastalıklar ile diğer hastalıklar

Hazırlayıcı koşullar	Sayı (olgu no)
Habis lenfgranulomatosis	1 (3)
Karaciğer sirozu	1 (4)
Pankreasbaşı kanseri	1 (5)
Akciğer tüberkülozu	1 (6)
Lupus eritematosus	1 (7)
"Hairy cell" lösemi	1 (10)
Kanser + kemoterapi	1 (11)
Karaciğer transplantasyonu	1 (21)
İdiopatik trombositopenik purpura	1 (22)
İdiopatik CD4 + T lenfositopeni	1 (23)
Kortikosteroid tedavisi	5 (17, 25, 34, 35, 39)
Katı organ transplantasyonu	1 (30-33[bir olgu])
HIV+ (AIDS)	9 (13, 15, 16, 20,24, 26, 29, 40, 41)
Diabetes mellitus	3 (12, 30-33 [bir olgu], 36)
Belirlenemeyen / Bildirilmeyen	9 (1, 2, 8, 9, 14, 18, 30-33 [iki olgu], 37)
Sağlam görünümlü	3 (27, 28, 38)
İmmunokompetan	1 (19)
Toplam	41

**Tablo VIII.** HIV+ / AIDS'li olgular (1991-2003 arasında, n= 9/7) (Not: son ikisi dışındakiler AIDS'li)

Olgu no	Kaynak no	Yaş	Cinsiyet	Tutulmuş yeri	Sonuç
13	69	27	Erkek (yurtdışında yaşayan, damarici ilaç kullanıcısı)	MSS	Exitus
15	71	25	Erkek (Afrikalı)	MSS	Exitus
16	72	54	Kadın (eşi AIDS'li)	MSS	Şifa
20	76	56	Erkek	Dissemine	Şifa
24	80	16	Kadın (aktif seksüel hayat)	MSS	Exitus
26	83	54	Erkek (heteroseksüel)	Dissemine	Exitus
29	87	21	Erkek (Nijeryalı)	MSS	Exitus
40	94	34	Erkek (heteroseksüel)	MSS	Exitus
41	94	43	Kadın (heteroseksüel)	MSS	Exitus

**Tablo IX.** Uygulandığı bildirilen tedavi protokolü, tutulum yeri ve sonuç ilişkisi (? : Bildirilmemiş)

Olgu no	Tutulum yeri	Tedavi (süre, protokol)	Sonuç
2	Kolon	cerrahi	Şifa
9	MSS	AMB deoksikolat (? / ? i.v., 1 gün)	Exitus
11	MSS	AMB deoksikolat (? / ?, 15 gün)	Şifa
12	MSS	FKZ (400 mg/gün i.v./100mg/gün/50 mg/gün, toplam süre 7 ay, ilaç 27.8 g )	Şifa
13	MSS	FKZ (400 mg/gün i.v. yükleme dozundan sonra 200 mg/gün 6 hafta, 100 mg/gün süre ? ağızdan)	Exitus
14	MSS	FKZ (? / ? 1 gün)	Exitus
16	MSS	AMB (15 gün 0.7 mg/kg/gün) ardından FKZ (15 gün, 200 mg/gün)	Şifa
17	MSS	FKZ (400 mg/gün i.v.5 gün), AMB i.v. (1 mg/kg, 75 mg/gün) + 5FC (4 gr/gün)	Exitus
18	MSS	FKZ (400 mg/gün, i.v., 2 ay)	Şifa
19	MSS	FKZ (200 mg/gün, 4 hafta)	İzl.
20	Akciğer + MSS (Dissemine)	AMB (? /?, üç hafta) / FKZ (? ? 6 hafta)	Şifa
21	MSS	FKZ (400 mg/günü birbuçuk ay)	Şifa
22	MSS (C.uniguttulatus)	FKZ (400 mg/gün,i.v., 10 gün)/ AMB (1 mg/kg/gün, i.v., 3 ay), FKZ idame tedavisi	Şifa
23	MSS	FKZ (8 hafta), yaşam boyu supresyon tedavisi FKZ (200 mg/gün)	Relaps (6 hafta sonra)
24	MSS	FKZ (1x400 mg/gün, 7 gün)	Exitus
25	Dissemine	Lipozomal AMB (2 ay)	Exitus
26	Dissemine	AMB (1 mg/kg/gün)/ Lipozomal AMB (? / ? 4 hafta)	Exitus
27	Paranasal sinus (C.luteolus)	Cerrahi	Şifa
28/1-2	Dissemine	FKZ/AMB (2 hafta)/lipozomal AMB (8 hafta), 4. Haftada FKZ (800 mg i.v.)/ağızdan FKZ idame ted.	Şifa (görme kaybı)
29	MSS	AMB (1 mg/kg/gün, ?)	Exitus
30-33	MSS	AMB/ FKZ/ AMB+FKZ (3), ITZ (1)	Şifa (2), izl. (1), izlenem. (1)
34	MSS	AMB (?/8 hafta, toplam 2 g i.v.)	Şifa
35	MSS	L-AMB (?/3 ay)/ FKZ idame tedavisi	Şifa
36	MSS	FKZ (400 mg/gün, i.v., 8 gün)	Exitus
37	MSS (C.albidus)	FKZ (1x400 mg/gün, 6 hafta)	Şifa
38	Nekrotize fasciitis	L-AMB (5 mg/kg, 15 gün), ITZ (400 mg/gün, 6 hafta)	Şifa
39	MSS	FKZ (400 mg/gün, 5 gün)/AMB (1 mg/kg/gün, -75 mg/gün-, i.v.) + 5FC (4 g/gün) 4 gün	Exitus
40	MSS	FKZ (2x400 mg/gün i.v. 5 gün,)/AMB/L-AMB (3 mg/d, 4 hafta, yaklaşık 45 mg)/FKZ profilaksisi (hasta ilacı kullanmamış)	Relaps (3 ay sonra)
41	MSS	FKZ (800 mg/gün, 2 gün)	Exitus

## TARTIŞMA

Emmons mantarın saprofit şeklini topraktan (1951) ve güvercin dışkılarından (1954) ayırmış, daha sonra bu bulgular dünyada başka yörelerde de doğrulanmış, papağan, kanarya gibi başka kuşların çıkartılarında da bulunmuştur. *C. neoformans*'in olasılıkla yüksek vücut sıcaklıkları yüzünden güvercinlerde infeksiyon yapmadığı düşünülmektedir. Ancak injeksiyon ile  $5 \times 10^7$  hücre alan yaban güvercinlerinde yaygın infeksiyon geliştiği gözlemlenmiştir. Kurumuş güvercin dışkılarından ayrılan ve havada aerosol şeklinde bulunan parçacıklar ekseri  $2 \mu\text{m}$ 'den daha küçük olup alveollerde birikmeye uygun-

dur ve mantar topraktan rüzgarla ortalığa dağılır. Güvercin dışkısıyla temas etmek insan ve hayvanlarda *C.neoformans var.neoformans* infeksiyonuna yol açabilmektedir.<sup>12</sup>

*C.neoformans*, başta güvercininki olmak üzere, kreatininden zengin kanatlı hayvan dışkılarının bulunduğu yerlerde bol olarak bulunur. Ancak güvercinlerin hiç olmadığı bölgeler dahil doğada birçok yerde rastlanır ve dağılımında (*P.aeruginosa*, *B.subtilis* başta olmak üzere) topraktaki mikrop topluluğunun karşı koyucu<sup>74</sup>, bazı *Acanthamoeba* türlerinin fagositleyici etkisi<sup>97</sup> de rol oynar. Yurdumuzda da güvercin ve papağan, muhabbet kuşu gibi diğer kanatlıların dışkılarından mantar ayrılabilmiş,



ancak toprak örneklerinden ayrıldığına ilişkin bildirimle rastlanmamıştır. Türkiye'de yapılan araştırmalarda doğadan en yüksek ayırımı Ordu'dan toplanan örneklerde %35 bulunmuş<sup>28</sup>, en düşük oranlar ise İstanbul'da yapılan çalışmalarda (%1.0)<sup>27,29</sup> bildirilmiştir.

Diğer yandan bu mantarın ayrıldığı bildirilen yerlerden biri olan İzmir'de bronkopulmoner hastalığı olan kişilerden alınan 403 sabah balgamı ve meninks sendromu gösteren fakat cerahatli menenjit olmayan hastalardan alınan 152 beyin omurilik sıvısı örneğinden *C.neoformans* izole edilememiştir.<sup>98</sup> Aynı çalışmada sağlam görünüşlü güvercin besleyicilerinden alınan 125 ve kanatlılarla ilgisi olmayan 375 (toplam 500) serum örneği indirekt floresan antikor (IFA) yöntemi ile incelenerek *C.neoformans*'a karşı antikor aranmış; güvercin besleyicilerinde %16, kanatlılarla ilgisi olmayanlarda ise %5.1 oranında *C.neoformans*'a karşı antikor saptandığı bildirilmiştir.

*C.neoformans var.neoformans*'ın yeryüzünde başlıca çevre kaynağının kuş dışkıları olduğu anlaşıldıktan sonra, *C.neoformans var.gattii*'nin doğal yaşam ortamı bir zaman için bilinmeden kalmıştır.<sup>12</sup> Ahşap döşemelerden *var.gattii* serotip C izolasyonu ile ilgili bildirimler bulunmaktadır. Ellis ve Pfeiffer *C.neoformans var.gattii*'nin serotip B kökenlerini Avustralya'da *Eucalyptus camadulensis* bitkisinin artıklarından elde etmişler ve bu bitkinin normal florasından mı yoksa bitki patojeni mi olduğu bir süre açıklık kazanmamıştır. Bu bitkinin yetişme alanı Avustralya, Hawaii, Batı California, kısmen Afrika ve Güneydoğu Asya olduğundan bu araştırmacılar *C.neoformans var.gattii*'nin bu bölgelerden infekte tohumlarla yayıldığı hipotezini öne sürmüşlerdir.<sup>44</sup>

1991'de yine Ellis ve Pfeiffer *C.neoformans var.gattii*'nin bir serotip B kökenini San Francisco'da yetişen bir *E.camadulensis*'den izole etmişler ve elektroforetik karyotip çalışmalarını Avustralya kökenleri ile benzer kromozom bantları patterni göstermiştir.<sup>44</sup> Bu bulgulara dayanarak Ellis ve Pfeiffer *C.neoformans var.gattii*'nin konak bitkisinin *E.camadulensis* olduğunu, *C.neoformans var.neoformans*'ın konak bitkisinin henüz bilinmediğini; birinci-

nin basidiosporlarının koalalarla, ikincinin kuşlarla yayıldığını; her ikisinin de kapsüllü maya hücrelerinin gübre içinde canlılığını koruyabildiğini; birincinin doğal yaşam ortamında temizlendiğini, ikinci için ise gölgelik toprak ve bitki artıklarının bulunduğu ortamlarla gübre birikintilerinin rezervuar/vektör rolü oynadığını öne sürmüşlerdir.<sup>44</sup> Daha sonra Avusturalya'daki ökaliptus ağaçlarının da bol bulunduğu bir yabancı yaşam parkında, *C.neoformans var.gattii*'nin ortamdaki kaynaklarını ve koalalardaki kolonizasyonunu araştıran bir başka araştırmacı grubu bu varyetenin koalaların burun boşluklarında ve derilerinde de bulunduğunu göstermişlerdir.<sup>47</sup>

Yurdumuzda yapılan bir çalışmada<sup>53</sup> da mantar keten liflerinden yapılmış eski el yapımı kağıtlardan dört *C.neoformans* kökeni ayrılmıştır. *C.neoformans* ayrılan kağıtlarda kullanılmış olan bitki liflerinin cinsi, birbirini doğrulamak üzere Graaf C boyası ve Herzberg reaktifi kullanılmak yoluyla iki ayrı yöntemle incelenmiş ve kenevir (*Cannabis saliva*) olarak saptanmıştır. Bu bulgunun önemli bir zoopatojen olan *C.neoformans*'ın doğal yuvasının başta odun olmak üzere bitki materyaliyle ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalara ekleneceği gibi; Ellis ve Pfeiffer'in *C.neoformans var.neoformans*'ın da konağının kuşların beslendiği çayır otları veya hububat olabileceği görüşünü de desteklediği yazılmıştır.<sup>53</sup>

Yurdumuzdaki bir başka çalışmada Muğla yöresindeki *Eucalyptus* ağaçlarından bir *C.neoformans var.gattii* kökeninin ayrıldığı bildirilmiş<sup>54</sup>, ancak daha sonra bu kökenin *C.neoformans var.grubii* olduğu yazarlar tarafından ifade edilmiştir.

Türkiye'de geçtiğimiz 50 yılda bildirilmiş 41 kriptokokkoz olgusunun 30, %73.2'u MSS, biri %2.4 akciğer, biri %2.4 kolon tutulumlu ve altısı %14.6 disseminedir. Bir %2.4 köken BAL'dan ayrılmış, dissemine bir %2.4 olguda deri lezyonlarında da mantarın varlığı gösterilmiş, bir %2.4 olguda etken paranazal sinus örneğinden; dissemine olguların ikisi<sup>57,60</sup> ölümden sonra otopsi ile, ikisi<sup>63,81</sup> etkenin kan ve idrarda da bulunduğu gösterilmesi ile, ikisi<sup>73,83</sup> BOS örneğinden ve hastanın derin bir öksü-

rükle çıkardığı solid bir kitlede kriptokokların de bulunduğu belirlenmesi ile ortaya konmuştur. Dissemine olguların birinde<sup>81</sup> deri lezyonları da eşlik etmektedir ve deri lezyonları hastadaki dissemine kriptokokkozun da belirtisi olmuştur. Bir yayında<sup>62</sup> BAL örneğinden ayrılan mantarın infeksiyon etkeni olup olmadığı bildirilmemiştir. Bir kaynaktan bu mantarla temas eden kişilerde *C. neoformans* florada veya kolonizasyon yapmış olarak da bulunabilmekte olduğundan<sup>10,12</sup> bu bulgu tarafımızdan değerlendirilememiştir.

Etkeni ayrılarak üretilen biri akciğer, 28' i merkez sinir sistemi, dördü dissemine, biri deri ve sistemik tutulumlu, biri paranazal sinusden, biri BAL örneğinden olmak üzere otuz altı olgu bildirilmiş, bir olguda<sup>71</sup> kültür yapılmasına karşın üreme olmamıştır. Üretilen kökenlerin dördü dışında tümü *C. neoformans* olarak ve BOS'dan üretilen bir köken *C. uniguttulatus*<sup>78</sup>, biri *C. albidus*<sup>92</sup> olarak, paranazal sinus örneğinden üretilen bir köken *C. luteolus*<sup>84</sup> olarak tanımlanmıştır. Bir olguda<sup>82</sup> ayrılan köken serotip D ve altı olguda serotip A<sup>85,98</sup> olarak belirlenmiştir. Beş olgunun<sup>57-60,71</sup> tanımı patolojik olarak yapılmıştır.

Ulaşabildiğimiz kaynaklara göre, *C. neoformans*'ın yurdumuzda ilk defa insan kanından ve idrarından üretilmesi Vural ve ark.<sup>63</sup> tarafından, bir menenjit olgusundan ilk izolasyonu Meço ve ark.<sup>64</sup> tarafından ve kutanöz lezyonlardan ayrılarak üretilmesi ile ilgili ilk bildirim Kantarcıoğlu ve Yücel<sup>81</sup> tarafından yapılmış, aynı olgu bildiriminde belli Avrupa ülkelerinde dağılım gösterdiği bilinen serotip D'nin Türkiye'deki varlığı<sup>81</sup> da gösterilmiştir. Hastaların 24'ü erkek (24/38, %63.2), on dördü kadın (14/38, %36.8) olup üçünde<sup>59,60,71</sup> cinsiyet belirtilmemiştir (Tablo VII). Olguların yaş aralığı 7-75, medyan yaş 42'dir. Bunların birinin immunkompetan olduğu belirtilmiş 75; 30'unda immun yetmezlikle ilgili predispozan sebep veya altta yatan hastalık bildirilmiştir. Bunların da yedisi HIV pozitif (beşi AIDS'li), bunlardan ayrı iki olgu daha AIDS'li (Afrikalı)'dir<sup>71,87</sup>; altısında bu özellik belirlenememiş veya bildirilmemiştir. Steroid kullanımı beş 5/30, %16.6 ve diyabet üç hastada 3/30, %10 bildirilmiştir.

Bu çalışmada olguların çoğunun 30/41, %73.2 MSS'nde yerleşimli olduğu, bunların tanımdan sonraki bir-on yedi günde exitusla sonuçlandığı görülmektedir. Ancak, genel olarak dünyada akut kriptokok menenjitisi ile ilgili mortalitenin çoğunluğu tanımdan sonraki ilk iki hafta içinde olduğundan<sup>99</sup> bu durumun yurdumuzdaki olgulara özgü olmadığını kaydetmek gerekir.

Tüm olguların 18'i 18/41, %43.9 tanımdan sonra yaklaşık ilk bir ay içinde exitusla sonuçlanmış; iki olgunun 2/41, %4.9 sonucu izlenmemiş, üç olguda 3/41, %7.3 sonuç bildirilmemiştir, üç olgunun 3/41, %7.3 yayın sırasında henüz izlenmekte olduğu yazılmıştır. Olguların birinde cerrahi girişim ile mantar kitlesi çıkarılmış ve şifa ile sonuçlanmış, bir olgu da paranazal sinus cerrahi sonucunda şifa ile sonuçlanmış, 30'unda antifungal tedavi uygulanmış, bunların onüçü 13/30, %43.3 iyileşmiş, birinde 1/30, %3.3 nüks görülmüş, 13'ü 13/30, %43.3 exitus olmuştur, nüks eden olgu dahil üçü 3/30, %10 izlenmektedir. Bu olgularda ilaç uygulanmasına başlanması ile ölüm arasındaki süre bir iki gün<sup>65,70</sup> ile iki üç ay<sup>83,94</sup> arasında değişmektedir. Ayrılan kökenin antifungallere duyarlılığı dört olguda<sup>75,81,85,89</sup> belirlenmiştir.

Bir olguda<sup>65</sup> AMB uygulanmasına başlanmış fakat hasta kaybedilmiş; birinde<sup>67</sup> AMB tedavisi ile 15 günde iyileşme olmuş ve bir başkasında<sup>89</sup> 8 hafta kullanımdan sonra şifaya ulaşılmış, bir diğerinde<sup>83</sup> iki aylık lipozomal AMB tedavisine karşın hasta kaybedilmiş; ayrıca ikisinde<sup>72,90</sup> hasta AMB ve ardından FKZ tedavisi ile iyileşmiştir.

Flukonazol monoterapisi uygulanan olgulardan beşi<sup>70,80-83,91</sup> exitus ve beşi<sup>68,74,77,92,93</sup> şifa ile sonuçlanmış, birinde<sup>79</sup> relaps geliştiğinden yaşam boyu FKZ ile supresyon tedavisine geçilmiş; birinde de<sup>78</sup> 10 gün FKZ tedavisinden sonra AMB'ye geçilmiş, üç aylık terapiden sonra hasta iyileşmiştir. Bir olguda<sup>75</sup> ekonomik güçlük nedeniyle hastaya ancak 200 mg/gün flukonazol başlandığı, tedavinin dördüncü haftasında BOS kültüründe üreme olmamakla beraber çini mürekkebi ile yapılan incelemelerde maya hücreleri görülmeye devam ettiği, hastanın halen takip edilmekte olduğu bildirilmiştir.

Klinikte mantar hastalıklarının genel karakterine uygun olarak başka hastalıklara benzer belirtilerle karşılaşılabilirdiği bilinmektedir. Bir kısım yazarlar; hastalarında klinik açıdan çeşitli başka hastalıklara benzeyen belirtilerle karşılaştığını yazmışlardır. Kliniği hepatite benzeyen, romatizma tedavisi uygulanan, serebral pseudotumor olarak değerlendirilen, assit sıvısında mononükleer hücreler görülüp antitüberküloz tedavi uygulanan, tüberküloz menenjit olarak değerlendirilmiş olgular ifade edilmiştir.<sup>60,65-67,70,71</sup> Mikrobiyolojik tanımda ise örneklerin ekseri bakteriyolojik incelemeye yönelik olarak ele alındığı, bir kısmında örneklerin doğrudan mikroskopta incelenmesinde çini mürekkebi preparatı yapılmayıp ancak kültürde üreyen kolonilerden kuşulanılarak bu yöntemle preparat yapıldığı, ekimlerin ekseri bakteriyolojik besiyerlerine yapılmış olduğu, sırasında bunun yorumda karışıklığa sebep olabileceği, menenjit olgularında BOS'da antijen aranması hızlı tanıma yardımcı olabileceği halde seroloji deneylerine hemen hemen hiç başvurulmadığı anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak; *C.neoformans*'ın Türkiye'de doğal kaynaklarından ayrılmasıyla ilgili çalışmalarda %1.0-35.0 arasında değişen oranlar bildirilmiş olmakla birlikte metodolojik ayrıntı (örnekler, besiyerleri...) farklılıkları ve ayrıca bu mantarın ekolojisi ile ilgili bilgilerdeki yenilikler göz önüne alındığında bu verilerin gerçek frekansı yansıtmadığının kuşkulu olduğu düşünülebilir. Diğer yandan; Türkiye'deki tüm kriptokokkoz olgularında MSS infeksiyonlarının önde geldiği ve erkek cinsiyetin baskın olduğu, 1995'lerden sonra HIV seropozitif/AIDS'li kriptokokkozlarla karşılaşmaya başlandığı ve genel olarak mortalitenin yüksek olduğu anlaşılmaktadır.

Bir kısım olgularda etkenle kaynak arasındaki ilişki sorgulanmış, doğrudan bir ilişki belirlenememiş ise de, hastaların ikisinin<sup>59,67</sup> çifti olduğu, birinin de çiftlikte yaşadığı<sup>57</sup> ve birinin doğal kaynağı ile sık temas ettiği<sup>85</sup> bildirilmiştir.

## ÖZET

Türkiye'de *Cryptococcus neoformans* ve kriptokokkozun epidemiyolojik karakteristiklerini belirlemek için (i) *C.neoformans*'ın doğal kaynaklarda bulunmasını araştıran çalışmalar ve (ii) 1953-2003 yılları arasında bildirilmiş kriptokokkoz olguları ile ilgili literatür sistematik olarak gözden geçirilmiştir.

*C.neoformans*'ın Türkiye'de doğal kaynaklardan ayrılma oranı %1.0-35.0 arasında değişmektedir; ancak örnekler, besiyerleri, kullanılan teknikler gibi metodoloji farklılıkları ve bu mantarın ekolojisi ile ilgili bilgilerdeki gelişmeler sebebiyle bu veriler gerçek frekansı yansıtmıyor olabilir. Tüm kriptokokkoz olguları içinde, tutulum yerinin daha çok MSS olduğu 30/41, %73.2 olduğu, erkek cinsiyetin dominant olduğu 24/38, %63.2 ve mortalitenin göreceli olarak yüksek 18/41, %43.9 olduğu görülmektedir.

## Teşekkür

European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Epidemiology Working Group of cryptococcosis in Europe tarafından toplanan verileri göndermek nezaketinde bulunan Grup Başkanı Prof. Dr. M A Viviani'ye teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 515-548.
2. Cox GM, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* and *gattii* and *Trichosporon* species. In: Coklier L, Balows A, Sussman M. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Ajello L, Hay RJ vol eds. Medical Mycology 9<sup>th</sup> ed. vol 4. 2000: 461-486.
3. Perfect JR, Wong B, Chang YC, Kwon-Chung KJ, Williamson PR. *Cryptococcus neoformans*: virulence and host defences. Med Mycol 1998; 36 (Suppl 1): 79-86.
4. Nunez M, Peacock JE Jr, Chin R Jr. Pulmonary cryptococcosis in the immunocompetent host. Therapy with oral fluconazole: a report of four cases and a review of the literature. Chest 2000; 118: 527-534.

5. Agrawal A, Brown WS, McKenzie S. Cryptococcal arthritis in an immunocompetent host. JSC Med Assoc 2000; 96: 297-299.
6. Prendiville S, Bielamowicz SA, Hawrych A, Deeb ZE. Isolated cryptococcal sphenoid sinusitis with septicemia, meningitis, and subsequent skull base osteomyelitis in an immunocompetent patient. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 123: 277-279.
7. Patel P, Ramanathan J, Kayser M, Baran J Jr. Primary cutaneous cryptococcosis of the nose in an immunocompetent woman. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 344-345.
8. Bichile LS, Gokhale GA, Sridhar V, Gill NH. Disseminated cryptococcal infection in immune competent patients. J Assoc Physicians India 2001; 49: 377-378.
9. Yücel A. *Cryptococcus neoformans*'ın Mikolojisi. Ed. Tümbay E. *Cryptococcus neoformans* ve Kriptokokkoz'da. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No.12. İzmir: Bilgehan Basımevi 1988: 9-21.
10. Yücel A. *Cryptococcus neoformans* ve Diğer Maya formundaki mantarlar. İnfeksiyon Hastalıklar'nda Nobel Tıp Kitabevi 2nci baskı. Ed. Topçu Wilke A, Söyletir G, Doğanay M. 2002: 1809-1817.
11. Kwon-Chung KJ, Chang YC. *Cryptococcus* and cryptococcosis. 5<sup>th</sup> Congress of the European Confederation of Medical Mycology (June 3-6 1999, Dresden, Germany) Abstracts, 1999; 142-143.
12. Kwon Chung KJ, Bennett JE. Medical Mycology. Philadelphia; Lea and Fabinger, 1992.
13. Koneman EW, Allen SD, Junda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Cryptococcus neoformans* and cryptococcosis. Diagnostic Microbiology'de 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, JB Lippincott Company 1992; 844-861.
14. Walker TS. Cryptococcosis and *Cryptococcus neoformans*. Microbiology'de. London, WB Saunders, 1998; 313-319.
15. Warren N, Kevin CH. *Candida*, *Cryptococcus* and other yeasts of medical importance. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). Manual of Clinical Microbiology. Washington DC: ASM Press, 1995: 723-737.
16. Chang YC, Wickes BL, Miller GF, Penoyer L, Kwon-Chung KJ. *The STE12 $\alpha$  and virulence in Cryptococcus neoformans*. 4<sup>th</sup> International Conference on *Cryptococcus* and Cryptococcosis (September 12<sup>th</sup>-16<sup>th</sup> 1999) London 1999: 8-9.
17. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Epidemiologic differences between the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. Am J Epidemiol 1984; 120: 123-140.
18. Lipovski M, Hopelman AIM. Opportunistic fungi. Armstrong D, Cohen J (eds). Infectious Diseases. London, Mosby, 1999; 8.26.9-15.
19. Levitz SM. The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. J Infet Dis 1996; 13: 1163-1169.
20. Unat EK, Yücel A. Konak dışında *Cryptococcus neoformans* ve *Histoplasma capsulatum* araştırmaları. İÜ Tıp Fak Mec. 1965 ; 28 : 47-51.
21. Tümbay E. İzmir yöresinde *Cryptococcus neoformans* ve kriptokokoz. I.Kısım *Cryptococcus neoformans*'ın doğal kaynaklarından izolasyonu. TÜBİTAK 6. Bilim Kongresi Tıp Araştırma Grubu tebliğleri (17-21 Ekim 1977, Ankara) Tutanağı, 1977: 839.
22. Yıldırım ŞT, Saraçlı MA, Gönüm A, Gün H. Isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* from pigeon droppings collected throughout Turkey. Med Mycol 1998; 36: 391-394.
23. Karaman A, Tümbay E, Demir O. Bursa'da güvercin ve çeşitli kuş dışkı örneklerinde *Cryptococcus neoformans* aranması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1980; 1-2: 31-40.
24. Yılmaz A, Goral G, Helvacı S, Kılıçturgay K, Gökırmak F, Töre O, Gedikođlu S. Distribution of *Cryptococcus neoformans* in pigeon feces. Mikrobiyol Bul 1989; 2: 121-126.
25. Sivrel A, Tümbay E. İzmir'de güvercin dışkılarından izole edilen *Cryptococcus neoformans* suşları ve bunların amfoterisin B'ye in vitro duyarlılıkları. İnfeksiyon Derg 1993; 1-2: 107-113.
26. Koç A, Durkut S. Kayseri yöresindeki güvercinliklerde *Cryptococcus neoformans* ve *Histoplasma capsulatum*'ın varlığının araştırılması. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (4-9 Ekim 1998, Antalya), Program ve Özet Kitabı.
27. Aygün G. İstanbul'da doğal kaynaklarından *Cryptococcus neoformans* araştırılması. Uzmanlık Tezi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD. İstanbul, 1998.
28. Açıkgöz Aksu Ö. İstanbul ve çevresindeki kuş dışkılarında *Cryptococcus neoformans* görülme sıklığı. Uzmanlık Tezi. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD. İstanbul, 2001
29. Saraçlı MA, Yıldırım ST, Sener K, Gönüm A, Dogancı L. Karyotyping of Turkish environmental *Cryptococcus neoformans* variety *neoformans* isolates by pulsed-field gel electrophoresis. 13<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ECCMID (Glasgow, UK, 10-13 May 2003) Clin Microbiol Infect 2003; 9 (Suppl 1): 221.
30. Denton JF, Di Salvo EF. The prevalence of *Cryptococcus neoformans* in various natural habitats. Sabouradia 1967-1968; 6: 213.

31. Emmons CW. Saprophytic sources of *Cryptococcus neoformans* associated with the pigeon (*Columbia livia*). Amer J Hyg 1955; 62: 227.
32. Emmons CW. Prevalence of *Cryptococcus neoformans* in pigeon habitats. Pub Hith Rep 1960; 75: 362.
33. Littman ML, Schneierson SS. *Cryptococcus neoformans* in pigeon excreta in New York city. Amer J Hyg 1959; 69: 49.
34. Mc Donough ES, Lewis AL, Penn LA. Relationship *Cryptococcus neoformans* to pigeon in Milwaukee-Wisconsin, Pub Hith Rep 1966; 81: 1119.
35. Halde C, Fraher MA. *Cryptococcus neoformans* in pigeon faeces in San Francisco. Calif Med 1966; 104: 188-190.
36. Weiland E, Böhm KH, Abdallah IS. Zum vorkommen von *Cryptococcus neoformans* in Tauben. Berl Münch Tierarzt Wchschr 1968; 20: 409-410.
37. Partridge BM, Oxon VA, Winner HI, Cantab FC. *Cryptococcus neoformans* in bird droppings in London. Lancet 1965; 1: 1060.
38. Randhawa HS, Clayston YM, Riddell RW. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from pigeon habitats in London. Nature 1965; 12: 801.
39. Hubalek Z, Dvorak J, Kubik V. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from pigeon excreta in the South Moravia region. Ceskosl Epidemiol Mikrobiol Immunol 1971; 4: 212-215.
40. Bergman F. Occurance of *Cryptococcus neoformans* in Sweden. Acta Med Scand 1963; 174: 651.
41. Kantargi E, Marcelou-Kinti U, Capetnakis J, Papavassilou J. Frequency of *Cryptococcus neoformans* in pigeon droppings in Greece. Acta Microbiol Hell 1974; 19: 392.
42. Yamamoto S, Ishida K, Sato A. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from pulmonary granuloma of a cat and from pigeon droppings. Jap J Vet Sci 1957; 19: 17.
43. Gugnani HC, Shome SK, Shrivastav JB, Murty DK, Gupta NP. *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice) Vuillemin from natural habitats in India. Ind J Med Res 1967; 55: 1290.
44. Ellis DH, Pfeiffer TJ. Ecology, life cycle and infectious propagules of *Cryptococcus neoformans*. Lancet 1990; 336: 923-925.
45. Ellis DH, Pfeiffer TJ. The ecology of *Cryptococcus neoformans*. Eur J Epidemiol 1992; 3: 321-325.
46. Pfeiffer T, Ellis D. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans gattii* from California. J Infect Dis 1991; 163: 929-930.
47. Krockenberger M, Malik R, Canfield P, Connolly J, Halliday C, Muir D. *Cryptococcus neoformans* in kolalas : colonization by var. *gattii* and investigation of environmental sources. 4<sup>th</sup> Int. Conf. On *Cryptococcus* and Cryptococcosis (September 12<sup>th</sup> 1999, London, UK) Abstracts, 1999:194
48. Lazera M. Possible primary ecological niche of *Cryptococcus neoformans* 4<sup>th</sup> Int. Conf. On *Cryptococcus* and Cryptococcosis (September 12<sup>th</sup> 1999, London, UK) Abstracts, 1999: 88
49. Fortes ST, Lazera MS, Macedo RL, Pereira JAL, Neves MA, Nishikawa MM, Wanke B. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in Brazilian tropical rain forest. 4<sup>th</sup> Int. Conf. On *Cryptococcus* and Cryptococcosis (September 12<sup>th</sup> 1999, London, UK) Abstracts, 1999:195.
50. Lazera MS, Pires FDA, Camillo-Coura L, Nishikawa MM, Bezerra CCF, Trilles L, Wanke B. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in decaying wood forming hollows in living trees. J Vet Med Mycol 1996; 34: 127-131
51. Montenegro H, Mazzuia E. Isolation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in decaying wood forming hollow in a tree of *Caesalpinia peltophoroides* (Leguminosae), Sao Paulo, Brazil. *neoformans* 4<sup>th</sup> Int. Conf. On *Cryptococcus* and Cryptococcosis (September 12<sup>th</sup> 1999, London, UK) Abstracts, 1999:194.
52. Castaneda E, Ordonez N, Callejas A, Rodriguez MC, Castaneda A, Huerfano S. In search of the habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in Colombia. 4<sup>th</sup> Int. Conf. On *Cryptococcus* and Cryptococcosis (September 12<sup>th</sup> 1999, London, UK) Abstracts, 1999 :90-91
53. Yücel A, Kantarcioğlu AS. Doğadan ayırdığımız dört *Cryptococcus neoformans* kökeni ve bu mantarın ekolojisinde bitkinin yeri. İnfeksiyon Derg 2001; 2: 205-214.
54. Ergin Ç, Hilmioğlu S, Demirci M, Gülbaba G, Kaya S. Türkiye'de Güneybatı Anadolu Bölgesi Ökalyptus ağaçlarından ilk çevresel *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* izolasyonu. (Eds) S Kuştimur, A Kalkancı. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi (19-21 Haziran 2001, Ankara) Tutanaklar. Ankara, 2001: 218.
55. Kınacıgil R. Bir blastomycosis purulenta profunda (Typhus busse Buschke) vak'ası. Dirim 1953; 28:20.
56. Çam AÇ. Bir dermatitis blastomycetica vak'ası. Sağlık Dergisi 1956; 30: 705.
57. Soysal SS, Unat EK, Tahsinoğlu M. Bir cryptococcosis vakası. Türk Tıp Encm Arş 1953; 4: 115.
58. Unat EK, Pars B, Koysak J. Bir kolon cryptococcosis'i vakası. İstanbul Tıp Fak Mec 1959; 22: 1318.
59. Tahsinoğlu M, Özkan E, Bayraktar A. Habis lenfgranülolemlerle birlikte görülen bir cryptococcosis vakası. Yeni Tıp Alemi 1962; 11: 231.

60. Koçak N, Yenerman M, Ergun I, Özdoğan E. Karaciğer sirozu vakası üzerine eklenmiş cryptococcosis vakası. Türk Tıp Cem Mec 1967; 33: 651.
61. Anğ Ö, Tümbay E, Bügel E, Güvener Z. Balgamdan izole edilen *Cryptococcus neoformans* suşu. İstanbul Tıp Fak Mec 1973; 36: 850.
62. Öktem K, Cevahirci F, Amato E. 238 bronkoskopik aspirasyon sıvısı ve çeşitli materyalin fungus yönünden incelenmesi. Diyarbakır Üniv Tıp Fak Mec 1974; 3: 431.
63. Vural T, Özbek H, Anğ Ö. Septisemi ile seyreden jeneralize bir kriptokokkoz vakası. 18. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (24-26 Ekim 1978, İstanbul)'nde bildirilmiştir.
64. Meço O, Bayraktar M, Erkmen H ve ark. Bir subakut *Cryptococcus neoformans* meningoensefalitis olgusu. Mikrobiol Bül 1980; 14: 309.
65. Baykal M, Zileli T, Akalın E. A case of *Cryptococcus neoformans* meningitis. Mikrobiyol Bul 1985; 19: 158-160.
66. Söyletir G, Bayık M, Ener B, Göral M. "Hairy cell" lösemili bir hastada *Cryptococcus neoformans* meninjitisi. İnfeksiyon Derg 1988; 3:291-295.
67. Aktan G, Kasımoğlu Ö, Güven Ö, Şengül M. Bir menenjit olgusundan izole edilen *Cryptococcus neoformans* suşu. Türk Tıp Derneği Dergisi 1990; 9-12: 344-347.
68. Tümbay E, Yüce K, Hilmi Z, Ertem E, Sert E, Dereli D. Flukonazol iyileştirilen bir santral sinir sistemi kriptokokkozu olgusu. 3. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (22-26 Nisan 1991, Antalya) Kongre Kitabı. Ed. Tümbay E, Tünger A, Hilmi Z, 1991; 369.
69. Eraksoy H, Moral E, Karagül E, Özyürek S, Selçuk S, Yılmaz G, Badur S, Altuğ T, Dilmener M, Çalangu S. Cryptococcal meningitis and AIDS: early response to fluconazole treatment (abstract). In 5<sup>th</sup> European congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (September 9-11, 1991, Oslo, Norway). Abstracts, 1991: 133.
70. Leblebicioğlu H, Saniç A, Günaydın M, Emirler N, Özdemir Ş. Bir *Cryptococcus neoformans* meninjitisi olgusu. Mikrobiyol Bül 1995; 29: 203-207.
71. Tabak F, Akoğlu T, Değmeer S, Özbay G, Yazıcı H. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi: Klinikopatolojik olgu sunumu: Ateş, başağrısını takiben bilinci kapanan erkek hasta. 1995; 26: 55-62
72. Leblebicioğlu H, Sünbül M, Esen Ş, İncesu L, Günaydın M. A case of cryptococcal meningitis with acquired immunodeficiency syndrome. İnfeksiyon Derg 1996; 10:389-391.
73. Türkyılmaz M, Shehu M, Uzun M, Özsüt H, Eraksoy H, Çoban O, Koçyiğit E, Dilmener M. Uzun süreli yüksek doz steroid kullanan bir hastada kriptokok meninjitisi: Bir vak'a bildirisi. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 7-10 Mayıs 1996, Antalya) Özet Kitabı:1996 236.
74. Özgüneş N, Dinç E, Ağaç E, Aydın İ, Çetmeli G, Konuksal C. Bir kriptokokkoz meninjitisi olgusu. KLİMİK Derg 1996; 9: 158-159.
75. Gedik H, Kiraz N, Şahin SK, Özer S. İmmünkompetan bir hastada kriptokok meninjitisi: Bir olgu sunumu. Klimik Derg 1997; 3: 144-145.
76. Erbay A, Baykam N, Çolpan A, Sayın S, Dokuzoğuz B. AIDS olgusunda *Cryptococcus neoformans* enfeksiyonu. Ed. Bilgiç A, Saçaklıoğlu F, Erensoy S, Özacar T, Saydam C. 4. Türkiye AIDS Kongresi (8-10 Nisan 1999, Kuşadası) Kongre Kitabı'nda. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1999; 72: 6.
77. Hilmioğlu S, Tokat I, İnci R, Aydemir Ş, Büke AÇ, Tümbay E. Karaciğer nakli sonrası gelişen ve flukonazol ile sağaltılan bir *Cryptococcus neoformans* meninjitisi olgusu. 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi (4-6 Mayıs 1999, İzmir) Tutanaklar 1999: 237.
78. Hilmioğlu S, Büke AÇ, Surtur M, Ural S, Aydemir Ş, İnci R, Tümbay E. İdiopatik trombositopenili bir hastada *Cryptococcus uniguttulatus* meninjitisi. 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi (4-6 Mayıs 1999, İzmir) Tutanaklar 1999: 238.
79. Hitit GÖ, Gökaş P, Özyürek S, Api ÜT, Gülsün S. Kriptokok meninjitisi gelişen bir idiyopatik CD4+T lenfositopeni olgusu. Özgünel İ, Usluer G, Çolak H (eds) 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (3-8 Ekim 1999, Antalya) Kongre Özet Kitabı, s: 245.
80. Camcıoğlu Y, Akçakaya N, Çokuğraş H, Diren Ş, Öztürk B, Erturan Z. Adolesan bir kızda AIDS: Hekimler için bir uyarı. Ankem Derg 2000; 14 : 209.
81. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. Deri lezyonlarından ayrılan bir *Cryptococcus neoformans* kökeni: Laboratuvar tanımı, deney farelerinde enfeksiyon oluşturulması ve NCCLS M27-A makrodilüsyon yöntemi ile yedi antifungale duyarlılığının belirlenmesi. Cer Tıp Fak Derg. 2001; 4: 205-211.
82. Kantarcioğlu A S, Yucel A. A flucytosine resistant *Cryptococcus neoformans* (serotype D) strain isolated in Turkey from cutaneous lesions. Med Mycol 2002; 40: 519-523.
83. Atahan Çağatay A, Öncü S, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S. AIDS'li bir hastada disemine kriptokokkoz. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Klimik (Adana, 15-19 Ekim 2001) Program Kitabı 2001: 257-258.
84. Kantarcıoğlu AS, Yener M, Yücel A, Altuğ T. A *Cryptococcus luteolus* strain isolated from endoscopic surgery specimens of an apparently normal host. 12<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ECCMID (Milan, Italy, 21-24 April 2002) Clin Microbiol Infect 2002; 8 (Suppl 1): 204-205.

85. Kantarcioğlu AS, Yücel A. A *Cryptococcus neoformans* serotype A strain isolated in Turkey from disseminated infection in an otherwise healthy male patient. The 8<sup>th</sup> Congress of European Confederation of Medical Mycology-ECMM (Budapest, August 25-27, 2002) Mycoses 2002; 45(Suppl 2): 29.
86. Özgünes N, Yazıcı S, Mistanoglu D, Sargın F, Bekler G, Aydın H, Aydın OS. Disseminated cryptococcosis in an HIV-negative patient: case report. 13<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ECCMID (Glasgow, UK, 10-13 May 2003) Clin Microbiol Infect 2003; 9 (Suppl 1): 184.
87. Hasman H, Çetin BD, Gündüz A, Beslen N, Seber E. Kriptokok meninjitisi ile ortaya çıkan ve kliniği hızlı seyreden bir edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu olgusu. İnfeksiyon Derg 2002; 16: 493-496.
88. Hilmioglu S, Tümbay E, İnci R, Metin DY, Tokat Y, Büke AÇ, Aydınoglu I, Uludağ B, Aydemir Ş, Ural S, Sert E. Six cases of cryptococcosis in Izmir, Turkey. The 8<sup>th</sup> Congress of European Confederation of Medical Mycology-ECMM (Budapest, August 25-27, 2002) Mycoses 2002; 45(Suppl 2): 24.
89. Pekok U, Şimşek F, Çetmeli G, Dinç E, Yıldırım T. Behçet hastasında gelişen kriptokok menenjitisi. XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (30 Eylül-5 Ekim 2002, Antalya) Kongre Kitabı'nda 2002; 371.
90. Canataroğlu A, İnal AS, İlkit M, Erken E. Olgusu sunumu: Sistemik lupus eritematozuslu bir hastada kriptokokkal menenjit. XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (30 Eylül-5 Ekim 2002, Antalya) Kongre Kitabı'nda 2002; 371.
91. Akçağlar S, Sevgican E, Heper Y, Akalın H, Ener B, Töre O. *Cryptococcus neoformans*'ın neden olduğu bir meningoensefalit olgusu. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi KLİMİK (30 Mart-3 Nisan 2003, İstanbul) Kongre Kitabı 2003: 290.
92. Görenek L, Yıldırım ŞT, Dizer U, Saraçlı MA, Beker CM, Kılıbacak I, Doğançlı L, Pahsa A. *Cryptococcus albidus* meninjitisi. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi KLİMİK (30 Mart-3 Nisan 2003, İstanbul) Kongre Kitabı 2003: 290.
93. Timurkaynak F, Arslan H, Kuru İnci E, Haberal N, Moray G, Haberal M. Necrotizing fasciitis caused by *Cryptococcus neoformans* in a renal transplant recipient. 13<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ECCMID (Glasgow, UK, 10-13 May 2003) Clin Microbiol Infect 2003; 9 (Suppl 1): 270.
94. Atahan Çağatay A, Öncü S, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S. *Cryptococcus neoformans* menenjitisi: Beş olgu bildirimi. KLİMİK Derg 2003; 2 (Baskıda).
95. Teoh-Chan H, Chau PY, Ng MH, Wong PC. Inhibition of *Cryptococcus neoformans* by *Pseudomonas aeruginosa*. J Med Microbiol 1975; 1: 77-81.
96. Buntling LA, Neilson JB, Bulmer GS. *Cryptococcus neoformans*: gastronomic delight of a soil ameba. Sabouradia 1979; 3: 225-232.
97. Tümbay E. İzmir yöresinde *Cryptococcus neoformans* ve kriptokokkoz II. Kısım: Hasta materyalinde ve normal görünüşlü kişilerin serumunda indirekt-florasan-antikor (İFA) yöntemi ile *Cryptococcus neoformans*'a karşı antikor araştırılması. TÜBİTAK Bilim Kongresi Tıp Araştırma Grubu Tebliğleri (17-21 Ekim 1977, Ankara) 1977: 785-803.
98. Saraçlı MA, Yildiran ST, Sener K, Gonlum A, Doganci L. Karyotyping of Turkish environmental *Cryptococcus neoformans* variety *neoformans* isolates by pulsed-field gel electrophoresis. 13<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ECCMID (Glasgow, UK, 10-13 May 2003) Clin Microbiol Infect 2003; 9 (Suppl 1): 221.
99. Powderly WG. Cryptococcosis Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care 1996; 2; 28-31