

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI'NDA TANIMLANMIŞ OLAN PSEUDALLESCHERİASİS OLGULARI VE AVRUPA TIP MİKROLOJİSİ KONFEDERASYONU (ECMM) PSEUDALLESCHERİASİS ÇALIŞMA GRUBU *

A. Serda KANTARCIOĞLU, Ayhan YÜCEL

Background and Design.- Pseudallescheria boydii (Scedosporium apiospermum) and its relative Scedosporium prolificans are hyphomycetes fungi which exist abundantly in soil, manure and polluted water while showing low incidence in outside air although they are frequent colonizers of the respiratory tract of cystic fibrosis patients. Both fungi can cause difficult to diagnose, therapy-refractory, localized or disseminated infections in both healthy and immunocompromised individuals with high mortality rate. Relevant infections were also reported from Turkey including four maduromycosis (one in hand, three in foot), one bone and soft tissue infection, one arthritis, one lymphadenitis, three eye infections and one skin infection. Three cases were identified at our department since 1981. Recently, a collaborative study project has been prepared to investigate the ecology, transmission and epidemiology, genetic diversity, appropriate diagnostic protocols, data to guide antifungal treatment of these fungi for the development of new strategies for control of pseudallescheriasis. A study group has been established and supported by European Confederation of Medical Mycology (ECMM). In the present paper we reviewed the cases identified in our department and emphasized the aim and activities of Pseudallescheriasis Study Group that we participated.

Kantarcioğlu SA, Yücel A. Pseudallescheriasis cases identified at department of microbiology and clinical microbiology, Cerrahpaşa Medical Faculty and European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Pseudallescheriasis Study Group. Cerrahpaşa J Med 2005; 36: 90-96.

Pseudallescheria boydii (Shear) McGinnis et al, (eskiden Allescheria boydii ve Petriellidium boydii) toprak, çürüyen bitkiler ve kirli sularda yaşayan sıradan bir saprofit mantardır. Askomiset Microascales takımında bulunur ve (i) synanam. Graphium eumorphum Sacc. ve (ii) synanam. Scedosporium apiospermum (Sacc.) Sacc. (önceden Monosporium apiospermum) olmak üzere iki anamorf (eşsyz şekli) bulunmaktadır.^{1,2} Yakın tarihli literatürde Scedosporium cinsinin teleomorf Pseudallescheria ve Petriella (Ascomycota, Euascomycetes, Microascales: Microascaleae) olarak iki cinsi kapsamaktadır.^{1,2} Yeni bilgiler ve moleküler biyoloji verilerine göre^{1,3-6}, (i) Scedosporium prolificans (Hennebert & Desai) Guého & de Hoog, (ii) Scedosporium anamorph of Petriella setifera, (iii) Scedosporium anamorph of Pseudallescheria boydii türleri ayırt edilmiştir.

Anamorf hifomiset Scedoporum cinsi tıpta önemli olan ve isimleri birkaç kez değiştirilmiş

olan iki türü kapsamaktadır. Scedosporium apiospermum ve Scedosporium prolificans (S.inflatum).^{1,2} S.apiospermum ve teleomorf P.boydii toprakta, gübrede ve kirli sularda oldukça bol bulunur.² S.prolificans ise anamorflarının morfolojisi bakımından P.boydii ile yakından ilgilidir. İn vitro, morfolojik karışıklık yüksek derecedeki polimorfizme ve (sin)-anamorf ve teleomorflarının bolluğuna atfedilmektedir.^{1,2} Açık bir ayırım yapabilmek için moleküler genetik çalışmalar yapılmış⁶ ve bu moleküler veriler göre türlerin kendi içinde kayda değer variabilite gösterdiği belirlenmiştir. Sistemik enfeksiyonlu 11 hastadan 17 S.prolificans kökenini ayırtetmek için yapılan bir moleküler genetik çalışmasında bu kökenler arasında sekiz pattern tanımlanmış, ancak aynı hastadan çoğul izolatların identik olduğu belirlenmiştir.⁷

Scedosporium apiosermum ve Scedosporium prolificans hem bağışıklığı bozulmuş hem de sağlam konaklarda invaziv enfeksiyonlara sebep olmaktadır ve ikisi de dokuda diğer hifli

***Anahtar Kelimeler:** Pseudallescheria boydii, scedosporium apiospermum, scedosporium prolificans, pseudallescheriasis, ECMM; **Key Words:** Pseudallescheria boydii, scedosporium apiospermum, scedosporium prolificans, pseudallescheriasis, ECMM; **Alındığı Tarih:** 6 Temmuz 2004; Dr (PhD). 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, 34098, Cerrahpaşa, İstanbul.

<http://www.ccf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2005v36/s2/052d2.pdf>

mantarlardan ayırdedilemezler. *Scedosporium spp*'nin klinik yönleri (hastalık tablosu) ve histopatolojileri *Aspergillus spp*, *Fusarium spp* ve diğer hyalen hifomisetlerinkine benzediğinden tanım güçtür.⁸⁻¹¹ Hastalık tablosunun, başta aspergilloz olmak üzere, bir kısım mikozlara benzerliği sebebiyle klinikte ve morfoloji benzerliklerinden dolayı laboratuvarında çeşitli karışıklıklar yaşanabilmektedir.¹²⁻¹⁴ Üstelik her iki mantar da antifungal tedaviye hayli dirençlidir. Amfoterisin B (AMB) gibi klinik kullanımda olan antifungallere intrensek direnç veya azalmış duyarlılığı sebebiyle *Scedosporium spp*'nin sebep olduğu infeksiyonların tedavisi de güç veya imkansızdır. Bu mantardan ve anamorfundan ileri gelen infeksiyonlara yurdu-muzda da rastlanmaktadır.¹⁵⁻²³

Bu yazıda, 1981'den bu yana Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda tanımlanmış olan olgular gözden geçirilmekte ve bu konuda Avrupa Tıp Mikolojisi Konfederasyonu (European Confederation of Medical Mycology-ECMM)'nun desteklediği bir çalışma projesine değinilmektedir.

Tablo 1. Türkiye'de *P.boydii* (*S.apiospermum*)'dan ileri Geldiği Bildirilmiş Olgular (n=11)

Kaynak	İnfeksiyon tipi
Erkmen ve Erbakan 1967	Madura ayağı
Yücel ve ark. 1981	Elde maduromikoz
Yücel 1989	Okülomikoz
Gener ve ark.1991	Artrit
Yücel ve ark. 1998	Kemik ve yumuşak doku infeksiyonu
Kıratlı ve ark. 2001	Korioretinit
Kiraz ve ark. 2001	Lenfadenit
Karaarslan ve ark. 2003	Deri infeksiyonu
Saraçlı ve ark. 2003	Keratit

OLGULAR

Türkiye'de bu mantarla oluşturduğu bildirilmiş olgular Tablo 1'de belirtilmiştir. Bu olgular üçü ayakta ve biri elde dört maduromikoz, bir

kemik ve yumuşak doku infeksiyonu, bir artrit, bir lenfadenit, üç göz infeksiyonu ve bir deri infeksiyonudur. Bunlardan üçü Anabilim Dalımızda tanımlanmış ve yayınlanmıştır.^{16,17,19}

OLGU 1

Kırksekiz yaşında, sağlam görünümlü, 20 yıldan beri günde iki-üç şişe şarap ve ilkökul çağlarından beri günde yarım paket sigara içen, at arabacılığı yapmakta olup atıyla beraber yatmakta olan bir erkek hasta sağ elinin şişmesi, akıntılı pis kokulu yaralar açılması üzerine hastanemize başvurmuş, Deri Hastalıkları ve Frenge Kliniğine yatırılmıştır. Hastalığı 7 ay kadar önce sağ elinin küçük parmağı üzerinde distal falanksın sağ tarafında beliren sivilce şeklindeki bir yara ile başlamış; bir süre sonra bu yara kendiliğinden patlayarak içinden sarı renkli bir sıvı gelmiş ve küçük parmağı şişmiş. Hastalık 3-4 ay önce bütün eli tutmuş. El tamamen şişerek büyümüş ve her gün iki üç yerinden delinip içinden sarı yapışkan bir sıvı gelmekte imiş. Hastalığın başlangıcından itibaren eli ağrılı olup kaşıntı da veriyormuş. Hastaneye başvuruncaya kadar hiçbir tedavi görmemiş. Hastanın genel durumu bozulmamıştı ve fizik muayene bulguları normaldi. Sağ kolda ödem, bilekten başlayarak sağ elin tamamını tutan elefantiyazik bir görünüm bulunmaktaydı. El normal hacminin iki üç katı kadar büyük, parmaklar ileri derecedeki şişlik sebebiyle deforme idi. Avuç içinde, el ve parmakların sırtında çok sayıda ve içlerinden beyazımsı, koyu kıvamlı sıvı gelen fistül ağızları bulunmaktaydı. Fistül ağızlarında taneciklere rastlanmamaktaydı. Sağ el grafisinde kemik yapısının ileri derecede osteoporotik olduğu, el bileği ve metakarplar çevresinde ileri derecede yumuşak doku şişliği bulunduğu görülmekteydi.

Anabilim Dalımıza gönderilen hastanın, burada lezyonlu eline bastırılarak fistül ağızlarından alınan materyal alındı. Materyalin gözle incelemesinde taneciklere ve doğrudan doğruya yapılan mikroskop incelemesinde mantar elemanlarına rastlanmadı. Gram yöntemiyle boyanan preparatlarda Gram pozitif ve Gram negatif kok ve çomaklar görüldü. EZN ile boyanan preparatlarda aside dirençli mikroorganizma da

görülmedi. Materyal katı Sabouraud besiyerlerine ekildi. Dört beş günde beliren beyaz tüylü koloniler daha sonra koyulaşarak esmer renge döndü. Kültürün mikroskopta incelenmesinde bölmeli hiflerden çıkan, basit konidyoforların uç ve yanlarında birer birer ve bazen de gruplar halinde dizilmiş, çeperleri kalın görümlü konidyumlar saptandı. Üreyen koloniden toprak saç besiyerine ekimler yapıldı, ve kökenin burada cleistothecium tipi askokarplar oluşturduğu gözlemlendi. Bu yapılar lam lamel arasında ezilerek içerdikleri ask ve askosporlar ortaya çıkarıldı. Ayrılan köken bu morfoloji özelliklerine dayanarak Petriellidium boydii olarak tanımlandı.¹⁶ Genellikle AMB'ye direnç gösterdiği bilinen bu mantarın duyarlılık deneyi, bulunabilen iki antimikotik madde ile yapıldı ve kökenin bunlardan flusitazine dirençli, mikonazol (MKZ)'ün de ancak 5 µg/ml'lik yoğunluğuna duyarlı olduğu belirlendi. Deneyde az duyarlı sonuç veren MKZ'ün bulunmaması, hastanın bulguları, kas ve kemik dokusundaki bozukluklar ve hastalığın hızlı ilerlemesi dikkate alınarak, sağ kol dirsek altından ampute edildi.

Maduromikoz, genellikle ayağı tutan ve ilk defa Hindistan'ın Madura bölgesinde görülüp tarif edilmesine dayanarak "madura ayağı" ismi de verilen bu hastalığa daha seyrek olarak elde de rastlanmaktadır. Bu olgu eli tutması, kısa zamanda gelişerek ağır bir tablo oluşturması ve tanecik göstermemesiyle dikkati çekmektedir.

OLGU 2

Sol gözünde kaşınma ve yanma şikayetleri tedaviye rağmen gerilemeyen ve görme kaybı eklenen ve Beyoğlu Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne başvuran 40 yaşındaki bir kadın hastaya panoftalmi teşhisi ile enukleasyon yapılmış ve ameliyat sırasında elde edilen materyal aynı hastanenin Cildiye biriminde mantar yönünden incelemeye alınmıştır. E nukle edilen gözden alınan kesitler de aynı hastanede histopatolojik inceleme için hematoksilin-eozin ve PAS boyaları ile boyanmış, fakat mantar bulunamamıştır. Sabouraud besiyerinde üreyen koloni incelenmek üzere Anabilim Dalımıza geti-

rilmiştir. PAS preparatı da Yücel tarafından yeniden incelenmiş, doku elemanları arasında, kırmızı boyanmış belirgin mantar hiflerinin varlığı saptanmıştır. Kültürde karakteristik morfoloji gözlemlenmiş, mısır unlu tween 80'li besiyerine alınan pasajlardan gelişen kolonilerde beş hafta sonunda da askokarp ve asklara rastlanmamış ve mantar Scedosporium (Monosporium) apiospermum olarak tanımlanmıştır.¹⁷ Bu olgu yurdumuzda bu mantardan ileri geldiği bildirilen ilk olgudur.

OLGU 3

1994 yılında uzun menzilli silah ile yaralanmış ve Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde ameliyat edilmiş olan 24 yaşındaki erkek hasta, Nisan 1997'de başlayan alında şişlik ve akıntı şikayeti ile başvurmuş, infekte kranial ateşli silah yaralanması tanımı ile Trakya Üniversitesi (TÜ) Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi ve Rekonstrüktif Anabilim Dalı'nda opere edilmiştir. İnfekte kemik ve yumuşak dokuların debritleme yapılmış ve üç parça halinde materyal steril şişelerde TÜ Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Laboratuvarı'na ulaştırılmıştır. Gelen materyallerden mantar kültürü istenmediğinden sadece doğrudan Gram boyama yapılmış, direkt mikolojik inceleme yapılmamıştır. Alınan materyallerin patolojik incelemelerinde mantar elemanları görülmemiştir. Rutin olarak ekim yapılan besiyerlerinde bakteri ürememesine rağmen, materyalin ekildiği kanlı agar plakların hepsinde 48 saatte küf kolonilerinin geliştiği görülmüştür. Yapılan mikoloji incelemesi sonucunda bu mantarın S. Apiospermum olduğu düşünülmüş ve köken Yücel'e iletilmiştir. Cerrahi tedavisi yapılan hastaya itraconazol (100 mg tablet 2x1 gün) başlanarak taburcu edilmiş, hastanın iki ay sonraki kontrolünde tamamen iyileştiği görüldükçe tedavinin kesilmesine karar verilmiştir. Köken Anabilim Dalımızda pamuk mavili laktofenol boyası ile lam lamel arası preparat yapılarak mikroskopta incelenmiş, ayrıca taze kültür halinde incelenmesi için Sabouraud dekstroz agar (SDA) besiyerinde kültürü yapılmıştır. Koloni morfolojisi ve mikroskop preparatında gözlemlenen bir hücreli, yumurtamsı,

dipleri kesik gibi olan anellokonidyumları ile mantarın *Scedosporium* cinsine ait olduğu belirlenmiştir. Mikroskop preparatlarında, bu cinsin türlerinden *S.inflatum*'a özgü dip kısmı şişkin şeffaf anellidlerin bulunduğu da gözlemlenmiştir. *S.inflatum*'un siklohekzimidde duyarlılığı sebebiyle mycosel agarda gelişmediği, bunun *S.apiospermum* ve *S.inflatum*'u ayırt etmeye yardımcı ve morfolojiyi destekleyen bir deney olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir.⁹

Laboratuvarımızda, bu besiyerindeki ilaç yoğunluğu esas alınarak 400 mg/ml miktarında siklohekzimid ile deney yapılmış, ilaçsız bir tüpe yapılan ekim pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Üç hafta sonunda kökenin bu miktarda siklohekzimid ile baskılandığı belirlenmiş ve kökenin anamorf olarak tanımı doğrulanmıştır. Mikolojide güncel yaklaşım eşeyli şekli bilinen mantarların tanımının teleomorfuna dayandırılması olduğundan; kökenin kesin tanımı için anamorf olup olmadığından emin olmak üzere, SDA, patates dekstroz agar (PDA), toprak saç ve su agar besiyerlerine ekim yapılarak ask ve askokarplar ürettiği gözlemlenmiştir. Köken bu fenotipik özelliklerine dayanarak *Pseudallescheria boydii* olarak tanımlanmış ve sonuç anamorf ve teleomorf şekli birarada olarak bildirilmiştir.¹⁹

S.apiospermum ve *S.prolificans*'ın fenotipik ayırımı için kültürlerindeki makroskopik ve mikroskopik morfoloji farklılıklardan başka *S.prolificans*'ın besince fakir besiyerlerinde siklohekzimid varlığında gelişmemesinin de kullanılabilmesi belirtilmiştir.⁹ olmakla beraber daha sonra bu mantarın fizyoloji özelliklerini ayrıntılı olarak inceleyen de Hoog ve ark.² sıvı besiyerlerinde daha duyarlı testler uygulayarak *P.boydii* kökenleride siklohekzimid varlığında gelişmenin kökene bağımlı olduğunu, *S.prolificans*'da ise hiç gelişme olmadığını ispatlamışlardır. Dolayısıyla bugün siklohekzimid duyarlılığının aranması ayırıcı bir deney olma özelliğini kaybetmiştir. Diğer yandan anamorfaların morfolojisi değerlendirildiğinde *S.prolificans* ile *P.boydii*'nin de yakından ilişkili olduğu görülmüştür. Burada morfolojiye dayanan karışıklığın yüksek derecede polimorfizm ve sinanamorf ve teleomorfaların bolluğuna atfedilebi-

leceği düşünülmüştür. Daha net bir sınıflama yapmak için moleküler genetik çalışmalar da yapılmış ve veriler türler içinde kayda değer çeşitlilik olduğunu göstermiştir.^{1,3-6} Bu yeni bilgiler dikkate alınarak, olgu 3'den ayrılıp yazarlar tarafından fenotipik olarak tanımlanmış olan köken tanımının doğrulanması için Centraal Bureau voor Schimmelcultures (CBS), Utrecht Hollanda'da Prof. Dr. GS de Hoog'a gönderilmiş, fenotipik ve moleküler yöntemlerle de incelenerek yazarların tanımı doğrulanmış ve olağan dışı bir izolat olduğu belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Pseudallescheria/Scedosporium göreceli yüksek virulansa sahiptir. Bu virulansın, bu mantarların havada son derecede seyrek bulunmasına karşın duyarlı konakların solunum yollarında ve akciğerlerinde yüksek prevalans göstermeleriyle de belli olduğu düşünülmektedir. Bu mantarlar kistik fibrozlu hastaların akciğerlerinden en sıklıkla ayrılan (%8.6) ikinci sıradaki hifomisettir. Diğer yandan Avrupa'da sağlık planlaması çalışmaları kapsamında yılda 18,000 civarında akut lösemili hasta tanımlanacağı ve bu hastalıktan her yıl 13,000 hastanın ölebileceği tahmin edilmektedir. Ayrıca 99,000 hastanın hematolojik malignite sebebiyle tedavi edileceği ve 18,800 civarında kemik iliği veya organ transplantı hasta olacağı tahmin edilmektedir. Akciğer veya allojenik kemik iliği transplantı hastaların %5-24'ünde invaziv mikoz gelişeceği de tahmin edilmektedir. Kabaca bir tahminle hifli mantarlardan ileri gelecek ve büyük çoğunluğu ölüme sebep olabilecek olan olgu sayısının 5000-6000 olabileceği düşünülmektedir. Alttı yatan hastalıkların bir çoğu tedavi edilebilir veya stabilize edilebilirken mikoz sebebiyle gereksiz ölümlerin oluşabileceği düşünülmektedir. Bu durum başta bu mantar infeksiyonlarının tanımlanamamasına bağlıdır. *Pseudallescheria/Scedosporium* ile ilgili çözülmesi gereken başlıca problemlerin (i) hastalık etkeninin ekseri ya hiç veya doğru tanımlanamıyor olması, (ii) eğer fark edilirse, mevcut tedavi rejimlerinin uygun olmaması ve (iii) biyoloji, virulans, bulaşma yolları ve klinik ile ilgili bugünkü bilgilerde eksikler olduğu; bu verile-

rin araştırılmasının ve bir veri bankasında toplanmasının gerekliliği ortaya konmuştur.²⁴

Esasen, çoğunlukla gözden kaçtığı düşünülen fakat oldukça virulan olan *Pseudallescheria boydii* (=Scedosporium apiospermum) ve yakını *Scedosporium prolificans*'dan ileri gelen sistemik ve dissemine infeksiyonlara dikkatin yoğunlaştırılmasını, tedaviye refrakter ve morbidite ve mortalitesi çok yüksek olan bu mikozun kontrol ve tedavisi için yeni stratejiler geliştirilmesini amaçlayan ECMM *Pseudallescheriasis* Çalışma Grubu, Ağustos 2002'de Budapeşte'de yapılan Avrupa Tıp Mikolojisi Konfederasyonu (ECMM) Kongresi'nde, Prof. Dr. GS de Hoog'un koordinatörlüğünde kurulmuştur. Bu çalışma grubunda Almanya, ABD, Avusturya, Belçika, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Hollanda, İngiltere, İspanya, İtalya, Slovakya, ve Türkiye'den multidisipliner mikoloji uzmanları görev almaktadırlar. Türkiye'den Doç. Dr. Sevtap Arıkan (Hacettepe Tıp Fakültesi) ve Dr. (PhD) A. Serda Kantarcıoğlu, (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi) katılmaktadır. Bu grup ECMM tarafından desteklenen bir çalışma projesi hazırlamıştır. Çalışma grubunun ilk etkinliği 16, 17 Nisan 2004'de Utrecht, Hollanda'da yapılmış, bu mantarlarla ilgili ekoloji, başta bulaşma yolları olmak üzere epidemiyoloji, virulans, patogenezi, klinik bulgular, tedavi yöntemi ve sonuçları gibi konularla ilgili bugüne kadar yapılmış çalışmalar ve verileri gündeme getirilerek tartışılmış; proje kapsamında incelenerek aydınlatılması gerekli hususlar, yeni tanım tekniklerinin ve protokollerinin geliştirilmesi, bir tedavi rehberi hazırlanması, ayrıca bir ekspertiz merkezi, üç köken bankası (Belçika'da IHEM, Almanya'da RKI, Hollanda'da CBS) ve bir merkez veri bankası kurulması gibi konular üzerinde durulmuştur. Yazarlar tarafından da Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tanımlanan olgular²⁵ ve ayrıca bugüne kadar İngilizce literatürde bildirilmiş *Pseudallescheria* merkez sinir sistemi (MSS) tutulumu olgularının gözden geçirilmesi²⁶ sunulmuştur. Eskiden *Scedosporium türlerinin* MSS infeksiyonuna nadiren sebep olduğu düşünülürken mevcut olguların gözden geçirilmesi ile 1948'den bu yana *P.boydii*'den ileri gelen, altta yatan sebebi olan ve olmayan kimselerde görülebilen, ekseri tek

veya çoğul beyin apsisi şeklinde kendini gösteren toplam 64 ve ayrıca 1991'den bu yana *S. prolificans*'dan ileri gelen 19 MSS infeksiyonu bildirilmiş olduğu belirlenmiştir. *P.boydii*'den ileri gelen MSS tutulumu olgularının mortalitesinin çok yüksek (%82, 50/61) olduğu ve *S. prolificans*'dan ileri gelenlerin ise tamamen ölümcül (%100, 19/19) sonuçlandığı saptanmıştır.²⁶ Çalışma Grubunun ikinci toplantısı ECMM 2004 Kongresi (16-20 Haziran, Wrocław, Polonya)'nin öncesinde yapılmış; ilave konular sunulmuş, mantarın ekolojisinin Avrupa dışına da taşıdığına dikkat çekilmiş; bu mantarlarla ilgili mevcut bilgilerdeki eksikler ve açıklığa kavuşturulması gereken hususlar (i) klinik sürveyans, ayırım ve tanım protokolleri, (ii) virulans ve tedavi, (iii) biyoloji ve bulaşma, (iv) veri bankası dört başlık altında toplanmış ve dört alt çalışma grubu oluşturulmuştur. Ayrıca J Guarro, AS Kantarcıoğlu, R Horre ve GS de Hoog tarafından mevcut yaklaşık 600 olgu bildiriminin gözden geçirildiği bir yayın hazırlanmaktadır. Çalışma grubunun Utrecht ve Wrocław'daki bu ilk iki etkinliğinde yapılan sunumların da bir CD-ROM haline getirilmesi kararlaştırılmıştır.

Proje çalışması belirli aşamalar halinde sürdürülecektir. Projenin çalışma kısımları alt yapı, bilgi ve deneyimlerini yayın referansları ile kanıtlamış, performansı kesinlikle karşılaştırılabilir olan laboratuvarlar arasında dağıtılmaktadır. Proje süresince Türkiye'de rastlanılan *pseudallescheriasis* kuşkulu olguların sürveyansı, elde edilen kökenlerin klasik mikoloji yöntemleri ile tanımlanması tarafımızdan yapılacak, bu kökenler ekspertiz merkezine gönderilerek orada fenotipik ve genotipik yöntemlerle doğrulanacak ve diğer çalışmalar için saklanmak üzere Belçika, Almanya ve Hollanda'daki üç referans merkezinde depolanacaktır. Ayrıca, proje kapsamında, tedaviye yol gösterici olmak üzere, çeşitli ülkelerde şimdiye kadar izole edilerek referans enstitülerde stoklanmış olan 350'den fazla *Pseudallescheria/Scedosporium* kökenin antifungaller karşısındaki duyarlılığını tekrarlanabilir ve laboratuvarlar arası yüksek uyumla belirleyebilecek şekilde, mevcut duyarlılık deneyi yöntemlerinin modifiye edilmesi için seçilen laboratuvarlarda kar-

şılaştırmalı olarak çalışılması, klinikle uyumunun belirlenmesi için de paralel klinik çalışma yürütülmesi planlanmıştır.

SONUÇ

Pseudallescheria/Scedosporium virulansı yüksek, yeterli inokulum alınması durumunda bağımsızlığı tam kişilerde de ölümcül mikoz oluşturabilen, bağımsızlığı bozuk hastalarda hızla dissemine enfeksiyon yapabilen mantarlardır. *Pseudallescheriasis* yurdumuzda da vardır, Anabilim Dalımızda 1981'den bu yana üç olgu tanımlanmıştır. *Pseudallescheriasis*'ın gerek klinik gerekse laboratuvar tanımı güçtür ve hastalık tedaviye refrakterdir, çoğunlukla ölümlü sonuçlanmaktadır. Özellikle MSS enfeksiyonlarında mortalite oranı %82 olarak bildirilmektedir. ECMM *Pseudallescheria* Çalışma Grubu ve projesinin tanım ve tedavi açısından yararlı olması beklenmektedir.

ÖZET

Pseudallescheria boydii (*Scedosporium apiospermum*) ve yakını *Scedosporium prolificans* çevrede toprakta, gübrede ve kirli sularda bol bulunan, havadaki insidansı düşük olan, kistik fibrozuların solunum yollarında kolonizasyon yapabilen, bağımsızlığı bozulmuş olan ve olmayan kimselerde bir organ veya sisteme yerleşik veya dissemine, klinik ve laboratuvar tanımı ile tedavisi güç veya olanaksız, mortalitesi yüksek derin mikozlara sebep olabilen, hifli mantarlardır. Bu mantarlardan ileri gelen enfeksiyonlara Türkiye'de de rastlanmaktadır. Bu olgular üçü ayakta ve biri elde dört maduromikoz, bir kemik ve yumuşak doku enfeksiyonu, bir artrit, bir lenfadenit, üç göz enfeksiyonu ve bir deri enfeksiyonudur. Anabilim Dalımızda 1981'den bu yana üç olgu tanımlanmıştır.

Mantarın ekolojisinin, başta bulaşma yolları olmak üzere epidemiyolojisinin, genetik çeşitliliğinin, uygun tanım yöntemlerinin, tedaviye yol gösterecek antifungal duyarlılık verilerinin araştırılarak bu mikozun kontrol ve tedavisi için yeni stratejiler geliştirilmesini amaçlayan ortak bir proje hazırlanmış ve Avrupa Tıp Mikolojisi Konfederasyonu (ECMM) tarafından

desteklenen bir çalışma grubu oluşturulmuştur. Bu yazıda Anabilim Dalımızda tanımlanmış *pseudallescheriasis* olguları gözden geçirilmekte ve katılmakta olduğumuz ECMM *Pseudallescheriasis* Çalışma Grubunun amaç ve çalışmalarına değinilmektedir.

KAYNAKLAR

1. De Hoog GS, Guarro J, Gené JL, Figueras MJ. Atlas of Clinical Fungi. 2nd edition. Centraal Bureau voor Schimmelcultures, Universitat Rovira i Virgili, Utrecht/Reus, 2000: 301-302; 305-309; 899-901.
2. De Hoog GS, Marvin-Sikkema FD, Lahpoor GA, Gotschall JC, Prins RA, Gueho E. Ecology and physiology of *Pseudallescheria boydii*, an emerging opportunistic fungus. *Mycoses* 1994; 37: 71-78.
3. Wedde M, Müller D, Tintelnot K, De Hoog GS, Stahl U. PCR-based identification of clinically relevant *Pseudallescheria/Scedosporium* strains. *Med Mycol* 1998; 36: 61-67.
4. Issakainen J, Jalava J, Eerola E, Campbell CK. Relatedness of *Pseudallescheria*, *Scedosporium* and *Graphium* pro parte based on SSU rDNA sequences. *J Med Vet Mycol* 1997; 35: 389-398.
5. Issakainen J, Jalava J, Saari J, Campbell CK. Relationship of *Scedosporium prolificans* with *Petriella* confirmed by partial LSU rDNA sequences. *Mycol Res* 1999; 103: 1179-1184.
6. Rainer J, de Hoog GS, Wedde M, Graser I, Gilges S. Molecular variability of *Pseudallescheria boydii*, a neurotropic opportunist. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3267-3273.
7. San Milan R, Quindos G, Garaizar J, Salesa R, Guarro J, Ponton J. Characterization of *Scedosporium prolificans* clinical isolates randomly amplified polymorphic DNA analysis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2270-2274.
8. Collier L, Balows A, Sussman M (Eds). Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. v4 Ajello L, Hay RJ (v. Eds). Medical Mycology. 9th edition. London: 2000: 19; 517-518.
9. Kwon Chung KJ, Bennett JE. Medical Mycology. Philadelphia; Lea and Fabinger, 1992: 678-694.
10. Kiraz N, Yücel A, Kantarcioğlu AS. "Infecciones por *Scedosporium apiospermum* y *Scedosporium prolificans* originadas por confusiones diagnosticas ocasionales, dificultad en su tratamiento", *Clinica Médica* 9, (2003). (Baskıda). (www.sciisalud.com/dato/dat031/03417000).
11. Kleinschmidt-DeMasters BK. Central nervous system aspergillosis: A 20-year retrospective series. *Hum Pathol* 2002; 33: 116-124.

12. Chikhani L, Dupont B, Guilbert F, Improvisi L, Corre A, Bertrand J. Uncommon fungal maxillary sinusitis of dental origin due to *Scedosporium prolificans*. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1995; 96: 66-69.
13. Lopez FA, Crowley RS, Wastila L, Valantine HA, Remington JS. *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) infection in a heart transplant recipient: a case of mistaken identity. 1998; 17: 321-324.
14. Lopez FA, Crowley RS, Wastila L, Valantine HA, Remington JS. *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) infection in a heart transplant recipient: a case of mistaken identity. 1998; 17: 321-324.
15. Ekmen H, Erbakan N. Miçetoma (Madura ayağı). Memleketimizde kültürel teşhisi yapılan 3 vak'a. *Mikrobiyoloji Bült* 1967; 1: 149.
16. Yücel A, Köşlü A, Numan Ş. Elde *Petriellidium boydii*'nin etken olduğu bir maduromikoz olgusu. *Cerr Tıp Fak Derg* 1981; 12: 570-576.
17. Yücel A. *Scedosporium apiospermum* (*Monosporium apiospermum*)'dan ileri gelen bir göz mikozu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1989; 19: 25-29.
18. Gener FA, Kuştimur S, Sultan N, Server A. *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) ile gelişen bir mantar artriti olgusu. *İnfeksiyon Derg* 1991; 5: 143.
19. Yücel A, Tuğrul M, Kantarcıoğlu AS, Aygıt C, Öğütlü A. Alında yumuşak doku ve kemiği tutan bir infeksiyondan *Scedosporium inflatum* (eşeyli şekli *Pseudallescheria boydii*'un ayrıldığı bir olgu. *Cerr Tıp Fak Derg* 1998; 29: 145-147.
20. Kıratlı H, Uzun Ö, Kiraz N, Eldem B. *Scedosporium apiospermum* chorioretinitis. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79: 540-542.
21. Kiraz N, Gülbaş Z, Akgün Y, Uzun Ö. Lymphadenitis caused by *Scedosporium apiospermum* in an immunocompetent patient. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 59-61.
22. Karaarslan A, Arıkan S, Karaarslan F, Çetin ES. Skin infection caused by *Scedosporium apiospermum*. *Mycoses* 2003; 46: 524-526.
23. Saraçlı MA, Erdem U, Gönülüm A, Yıldırım ST. *Scedosporium apiospermum* keratitis treated with itraconazole. *Med Mycol* 2003; 41: 111-114.
24. De Hoog GS. ECMM *Pseudallescheriasis*. *ECMM Newsletter* 2004; 1: 16.
25. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. *Pseudallescheria* cases identified at Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul, Turkey. *ECMM Workshop Utrecht*, 16-17 April 2004.
26. Kantarcıoğlu AS, de Hoog GS. Central nervous system involvement in *pseudallescheriasis*. *ECMM Workshop Utrecht*, 16-17 April 2004.