

TÜRKİYE'DE DOĞADA VARLIĞI KANITLANAN HISTOPLASMA CAPSULATUM: ÖNEMİ*

Ayhan YÜCEL, A. Serda KANTARCIOĞLU

Background.— *Histoplasma capsulatum* has become an increasingly frequent opportunistic infection among patients whose immune system is impaired either by infection with human immunodeficiency virus (HIV) or by other factors. Because of the existence of this primary pathogen fungus in nature in Turkey has been shown, the possibility of recovering the cases of histoplasmosis and some important notes concerning on its diagnosis have been discussed in the paper.

Yücel A, Kantarcioğlu AS. The importance of *Histoplasma capsulatum* in nature. Cerrahpaşa J Med 2002; 33: 69-74.

H*istoplasma capsulatum* dünyanın özellikle bazı bölgelerinde bulunan ve infekte edici dozlarda alındığında sağlam kişilerde hastalık oluşturabilen toprak kaynaklı primer patojen bir mantardır. Misel parçalarının ve konidilerin solunumuyla alınmasıyla vücuda girerek başlıca akciğeri tutup, yayılabilen histoplazmoz ile, HIV enfeksiyonu veya çeşitli sebeplerle bağışıklığı baskılanmış kişilerde, fırsatçı bir enfeksiyon olarak giderek daha sık karşılaşıldığı bildirilmektedir. Enfeksiyonun rezervuarı olan toprak hiçbir zaman yok olmayacağından bu artışın da azalacağına benzemediği öne sürülmektedir.¹

Histoplazmoz olguları dünyanın ılıman ve tropik bölgelerindeki en az 60 ülkede bildirilmiştir. Olguların yaklaşık yarısı Amerika Birleşik Devletleri'ndedir.²⁻⁵ Bu hastalık daha çok Kuzey ve Orta Amerika'da, Orta ve Güney Afrika'da ve Güneydoğu Asya'da yaygındır.⁶

Histoplazmozun, ABD'de en önde gelen endemik mikozu oluşturduğu ve yılda 500.000 kişinin infekte olduğu tahmin edilmiştir.⁷ Yine Amerika'da yıllık

akut akciğer histoplazmoz olgu sayısının 200.000 olduğu açıklanmıştır.⁵ Meksika, Venezüella, Peru ve Güney Afrika'da mağaralara giren kişilerle ilgili olarak histoplazmoz olguları bildirilmiştir.⁸ Japonya'daki bir olgu hariç Asya'daki tüm olgular güneydoğu Asya'dadır; Malezya, Endonezya, Tayland, Hindistan, Singapur ve Vietnam'da bildirilmiştir.^{6,9}

Avrupa'da İsviçre dahil 12 ülkede sadece 30 yerli olgu belirlenmiştir; bunlardan dokuzu İtalya'dadır ve sadece Cremona'daki olgunun ülke coğrafyasından kaynaklanan enfeksiyon olduğu kanıtlanmıştır. Almanya, Belçika, Hollanda, İsveç veya Danimarka'da rastlanmamıştır.^{1,5,10} Orta Doğu'da Türkiye dışında insanda hastalık bildirilmemiş; sadece İsrail'de yarasalardan ve topraktan ayrılmıştır.^{3,4} Yurdumuzda da zaman zaman bazı histoplazmoz olguları bildirilmiş olmakla birlikte bu mantarın doğadaki varlığı yakın zamana kadar gösterilememiş; ancak 1998'de doğadan ayrılmıştır.¹¹

Yurdumuzda ilk histoplazmoz olgusu 1945'de Tefvik Sağlam tarafından Rize'li bir şahsın otopsisinden elde edi-

* **Anahtar Kelimeler:** *Histoplasma capsulatum*, Histoplazmoz tanımı, Türkiye'de *Histoplasma capsulatum*; **Key Words:** *Histoplasma capsulatum*, Diagnosis of histoplasmosis, Turkey; **Alındığı Tarih:** 10 Temmuz 2000; Prof. Dr. Ayhan Yücel, Dr. A. Serda Kantarcioğlu: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; **Yazışma Adresi (Address):** Dr. AS Kantarcioğlu, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.

len materyalin histolojik preparasyonlarının mikroskopta incelenmesiyle saptanmıştır. İkinci olgu 1948'de Prof. Kamil Mutlu tarafından yayınlanmıştır ve Yozgat'lı bir kişinin materyalinin histolojik olarak incelenmesiyle sonuca varılmıştır. Yurdumuzda Reşat S. Akün'ün bir kediden kültürle paraziti belirlemesi bizde bulunduğunu kesin olarak göstermiş, bunun ardından 1950'lerde histoplazmin ile bazı incelemeler yapılmıştır. Ankara'da değişik grup insanların da yapılan araştırmalarda az sayıda pozitif sonuç alınmıştır. Yine Ankara'da Dr. Cavit Sökmen, kalsifiye akciğer lezyonu gösteren 21 yaşında ve Ankara ve Kızılcahamam'dan başka bir yere gitmemiş bir askerde histoplazmin deneyini pozitif olarak bulmuştur. 1995'de balgam kültüründe üretildiği bildirilerek yurt dışında yayınlanmış, ancak mantarın ayırımı, tanımı ve hastalığın tedavisi ile ilgili birçok sorunun cevapsız kaldığı, bir akciğer histoplazmozunu olgusu bulunmaktadır. Bu sonuçlar Türkiye'nin çeşitli kısımlarında *H. capsulatum*'un bulunabildiği veya üretilebildiği sınırlı bazı bölgelerin bulunduğu düşüncesini kuvvetlendirmiştir.¹²

Unat ve Yücel 1965 yılında yaptıkları çalışmada İstanbul'un değişik bölgelerinde çeşitli kanatlı dışkılarıyla kirli toprak örneklerinde *Cryptococcus neoformans* ve *H. capsulatum* aramışlar, her iki mantarı da saptayamamışlardır.¹³ Unat ve Yücel'in bu çalışmaları *H. capsulatum*'un doğal kaynaklarından ayrılması konusunda ülkemizde yapılan ilk çalışmadır.

Yurdumuzda *H. capsulatum*'un insanlarda sebep olduğu hastalık olguları ile doğal kaynağından elde etmek için arama girişimleri daha önce yayınlanmış ise de bu mantarın varlığı ilk kez Manisa yakınlarında bir tümülüste [Sardes antik kenti nekropolü (MÖ IV.

yy) Bin Tepeler 89 Tümülüsü odun buluntularında] Yücel ve Kantarcıoğlu tarafından tespit edilmiş, ayrılarak kültürde üretilmiş ve böyle ortamlarda *H. capsulatum* gibi gerçek (primer) patojen bir mantar ile karşılaşma olasılığının bulunduğu bildirilmiştir. Bu bulgu 23-28 Ağustos 1998'de İsrail Jerusalem'de yapılan 6. Uluslar arası Mikoloji Kongresi (ECMM)'nde sunulmuştur.^{11,12,14,15}

Bir mağarada *H. capsulatum*'un doğal olarak bulunuşunu araştıran Shacklette ve Hasenclever, tıpkı yığma toprak tepe altına gizlenmiş mezar odasına sahip Sardes Bin Tepeler 89 Tümülüsü'ne benzer bir mekan planı ve ortam tarif etmişlerdir.^{8,14,16}

H. capsulatum'un Türkiye'de doğada varlığının kanıtlanması birkaç bakımdan önem taşımaktadır:

Bilindiği gibi genelde, belirli topraklarda yaşayan parazitlere bağlı hastalıklar yeryüzünde belirli coğrafyalarda endemik olarak görülür. Gerçekten de 1949'da Emmons'un çalışmaları^{5,7,17} başta olmak üzere yapılan araştırmalara göre bu mantar doğada belli yerlerin toprağında bulunup çoğalır. Buna bağlı olarak da mantarın bu topraklardan rüzgarlarla, sularla, kuşlarla ve ayrıca sanayide kullanılan toprak ve kumun çeşitli memleketlere gönderilmesi ile insanlara bulaşması gibi olasılıklar dışında hastalık genelde bu gibi topraklar çevresinde yaşayan ve bu gibi topraklarla teması çok olan insanlarda görülür. Herhangi bir bölgede insan veya hayvanlarda histoplazmoz olgusunun ortaya çıkması o bölge toprağından kaynaklanmış olacağı gibi endemik bölgelerden gelen insan ve hayvanların geldiği ülkeden etkeni ve hastalığı taşıyıp getirmesi suretiyle de olabilir.

Histoplazmoz'un Avrupa'da tek tük olgular halinde rastlandığı bilinir. Orta Doğu'da Türkiye dışında insanda hasta-

lık bildirilmemiş olmakla beraber İsrail'de etkenin yarasalardan ve topraktan ayrılmış olması⁴ ve 1998'de Türkiye'de doğada *H. capsulatum*'un varlığının kanıtlanması¹¹ Türkiye'nin de içinde bulunduğu bu bölgenin durumunun belirlenlik kazanmasını zorunlu kılmıştır. Diğer yandan Türkiye'de gerek insanlarda gerekse hayvanlarda saptanan histoplazmoz olguları, dış kaynaklı olmadıklarına göre, topraklarımızdan kaynaklanmış olması düşüncesine kuvvet kazandırmış ise de bu alandaki belirsizliğin 1998'de etkenin Türkiye'de doğada varlığının kanıtlanması ile aydınlanma yoluna girmiş olması kanımızca önemlidir.

Ülke toprağında *H. capsulatum*'un varlığının gösterilmesi bununla ilişkili şimdiye kadar bildirilmemiş bir kısım histoplazmoz olgularının da olabileceğini, bir kısmının gözden kaçmış veya ortaya çıkarılmamış olduğunu, yapılacak çalışmalarla histoplazmoz olgularının bulunabileceğini, bu yönde çalışma ve araştırmaların yapılması gerektiğini gösterdiği için de ayrıca önem taşımaktadır. O halde konu şu noktaya getirilebilir. Biz niçin histoplazmoz olgularını (etkeni de ortaya çıkarmak suretiyle) belirleyemiyoruz? Örnekler mi uygun değil? Uygun besiyerine mi ekilmiyor? Uygun süre mi beklenilmiyor?

Bir yandan; bağışıklığı bozuk olanları ve sağlamları tutmasıyla histoplazmoz profilinin, diğer yandan mantarın tanımıyla ilgili bilgilerin de zaman içinde giderek değişmesi dikkat çekicidir. Hastalığın tüberkülozu ve sarkoidozu andırdığı da hatırlanarak dikkat edilmesi gerektiğini hemen hemen her "tüberküloz ve sarkoidoz şüpheli hastada histoplazmoz olmasın" diye araştırmanın uygun olacağını ve hatta bu hastalıkların birlikte görülmesi olasılığının hatırlanması¹⁸ gerektiğini düşünüyoruz. Diğer yandan, klinik belirtiler kesin ta-

nıma götürecektir gibi olmadığından klinik şüphe olsun olmasın rutin çalışma planları oluşturmak da gerekebilir.

Histoplazmoz tanımındaki güçlüğü örneklik bir şekilde yansıtan bir olgu bildirilmiş,¹⁹ Mart 2000 tarihli Literatür dergisinde "Acele işe şeytan karışır" başlığı ile yayımlanmıştır. Söz konusu makalede anlatıldığı şekilde, "veriler yeterince iyi bir şekilde gözden geçirilmediğinden" histoplazmoz tanımı gereksiz ilaçların kullanılmasıyla geçirilen bir süreden sonra yapılabilmektedir.

Detroit banliyösünde yaşamakta olan bu hasta ateş, titreme, miyalji, baş ağrısı, dizüri şikayetleri ile tekrar tekrar hastaneye yatırılmak durumunda kalmış, yapılan iki mantar kan kültürü ve bir kemik iliği biyopsisi mantar bakımından negatif çıkmış, idrarda *H. capsulatum* antijeni aranması deneyinin üç kez ihmale uğradığı anlaşılmış, uzmanlarca mantar hastalığı olasılığının tam olarak dışlanmadığı öne sürülmüş, en sonunda BAL ve kan kültüründe *H. capsulatum* üretilmiş, kemik iliği biyopsisinde *H. capsulatum* görülerek tanıma ulaşılabilmektedir.

Histoplazmoz olgularının ortaya çıkarılmasındaki güçlükler; çoğunlukla bu olguların belirtisiz kalmasından, belirti verenler içinde akciğer histoplazmoz şeklinde seyredenlerin bir kısmının soğuk algınlığına veya influenzaya benzer bir tablo içinde seyredip iz bırakmadan iyileşmesinden, süregelen akciğer histoplazmoz olgularındaki belirtilerin de bu hastalığa özgün olmayıp çok defa tüberküloz veya sarkoidozu andırmasından bazen de malin bir hastalığıdaki bulguları göstermesinden ileri gelebilmektedir. Diğer yandan ilerleyici ve yayılıcı histoplazmoz olgularındaki belirtiler çok şaşırtıcı da olabilmektedir. Bu çeşit hastalık ateş, zayıflama, ağız ve boğazda yaralar, lenf bezlerinin şişmesi, splenomegali, hepatomegali ve vücudun bü-

tün retikülo-endotelyal sistemine mantarların yayılması sonucu ortaya çıkan diğer belirtiler, söz gelimi barsak lezyonlarından dolayı sürgün, kan yapan organların tutulmasından dolayı lökopeni ve anemi ile seyredebilmektedir. Bu gibi olgularda enterit veya ülserli kolit, endokardit, merkez sinir sistemi bozuklukları ortaya çıkabilmektedir. Bu tipteki bir histoplazmoz dudakta, dilde, ağızda, kulakta, boğazda ve gırtlakta, akciğerde, barsakta veya deride de başlayarak yayılma gösterebilmektedir. Bazen de bu durumun aksine bir yere yerleşik histoplazmoz olgularında gözlemlendiği gibi; hastalık yayılmadan ve vücudun başka yerlerinde hiçbir lezyon belirmeden yalnız dille, deri altına, lenf bezine, penise, bir eklem, gırtlığa, endokarda, medyastine, aortaya, meninkse, osteomyelit gibi kemiğe yerleşik lezyonlarla da seyredebilmektedir.²⁰ Bütün bu çeşitli şekillerin altında histoplazmozun da hatırlanması gerekli olup muayene maddelerinin uygun yerlerden alınması, laboratuardan *H.capsulatum* yönünde araştırma yapılmasının istenmesi gerekir ki bu da öncelikle olgular karşısında bu hastalıktan şüphe edilmekle gerçekleşebilir. “Şüphe” yeterli değildir ancak kesin tanıma gidilmesinin kapısı “şüphe” edilmekle aralanabilmektedir.

Konu, tanımda önem kazanan noktaların hatırlanması yönünde irdelenecek olursa:

Bir defa makrofajlar içinde görülen bu hücre içi parazitinin aranmasında sternum, dalak, karaciğer, lenf bezleri ponksiyonu gibi retiküloendotelyal sistem hücrelerinin sık ve bol bulunduğu yerlerden alınan materyalin de önemli olduğunu düşünüyoruz.

Diğer yandan mantar hastalıklarında kesin tanım, etkenin muayene maddesinde görülmesi ve kültürde üretilmesi-

ne dayandığından histoplazmoz şüpheli materyaller rutin besiyerlerinin yanı sıra kanla zenginleştirilmiş besiyerlerine de ekilmeli ve daha uzun süre (6 haftaya kadar) bekletilmeli, bu ara besiyerinin kurumaması için yalıtıma dikkat edilmelidir. *Histoplasma capsulatum*'un kan örneklerinden ayrılması için en etkin yöntemin *lysis centrifugation* tekniği olduğu öne sürülmektedir. *H. capsulatum*'dan kuşulanıldığında örnek 6 hafta süre ile izlenmelidir. Mantar ayırmak için kan kültürü şişelerinin beş gün inkübe edilmesi önerilmektedir.^{5,21-23} Doku kesitlerinde intrasellüler tomurcuklanan mayalar görülmesi veya BAL, idrar, kan gibi vücut sıvılarında antijen aranması da tanım için yararlı olabilir.^{24,25}

Bundan başka histoplazmozun tanımında seroloji deneyleri yararlı bulunmaktadır. Histoplazmin antijen olarak kullanıldığında hastaların yaklaşık % 80'i pozitifdir. Fakat komplement bağlanması deneyi tamamen özgül olmayıp blastomikoz ve koksidioidomikozlularda çapraz reaksiyon gösterebilmekte, non-spesifik komplement bağlanması deneyi 1:8-1:32 arasında titreler verebilmektedir. Seri örneklerde en azından 1:32 veya yükselen titrelerin aktif infeksiyonu belirteceği yazılmıştır. AIDS'lilerdeki yaygın histoplazmozun tanımında en yararlı seroloji yöntemi antijen aranmasıdır; bu kişilerde *H. capsulatum* antijeni kanda %85, idrarda %95 oranında bulunmuştur. BOS ve BAL'da da antijen aranabilir. Ancak antifungal tedavi alanlarda idrarda antijen düzeyi düşer ve nükslerde ise artar.²⁶ İdrarda histoplazma antijeni deneyi sistemik histoplazmozun saptanmasında ileri derecede duyarlı bulunmaktadır. Klinikte histoplazmoz ve sarkoidoz tablolarını birbirinden ayırt etmeye yarayan ipuçları her zaman bulunmadığından kültür sonucuyla doğrulanıncaya kadar hızlı tanıma yar-

dım edecek nitelikte görülmektedir. En duyarlı deneyin idrarda antijen için radioimmünojenik tarama olduğu, bu deneyin histoplazmozlu hastaların % 90'ından fazlasında pozitif olduğu; immunodifüzyon ve kompleman fiksasyonu gibi seroloji deneylerinin sonuçlarının histoplazmozluların %70-96'sında pozitif olmakla beraber hastalığın başlamasından sonra altı haftaya kadar pozitif olmayabileceği belirtilmektedir. Histoplazmozun erken evresinde 1:8'lik kompleman fiksasyonu titresinin bile pozitif kabul edilebileceği de yazılmıştır.¹⁹

Ayrıca *H. capsulatum*'un doğada araştırılması çalışmalarına önen verilmektedir. Bilindiği gibi *H. capsulatum* belirli toprakların saprofitidir. Histoplazmoz bazı mağaralara girip çıkan insanlarda ufak salgınlar halinde (mağara hastalığı) görülebildiği gibi toprakla uğraşan ailelerde de görülebilir. Dolayısıyla, kümes temizliği veya mağara keşfi ile ilgilenmemek koşuluyla şehir sakinlerinde hastalık oluşması pek beklenmez. Kentlerde parklarda ve eski binalarda bulunabilir, Emmons mantarı Washington'un alış veriş bölgesinden ayırmıştır. Şehirlerde yaşayanlar imar ve temizlik işleri sırasında havadan mantarı soluyabilirler. Söz gelimi Kanada Montreal'de yeni metro kazısı sırasında 6 ay içerisinde 42 histoplazmoz olgusu görülmüştür.^{5,12}

Unat (1956) bildirisinde toprakla ilgili faktörlerin önem taşıdığını, endemi odaklarının sıcak ve çok rutubetli bölgeler olduğunu, yıllık yağışın bol olduğunu, toprakların asit ve az permeabl olup suyu iyi tuttuğunu vurgulamıştır. Ayrıca bu bildiride *H. capsulatum*'un gelişmesi için bol rutubete gereksinim olduğu, mantarın topraktan en başarılı şekilde ayrıldığı yerlerin toprağın kolaylıkla kuruyamadığı üzeri örtülü yerler olduğu, tavukların ve diğer kuşların dış-

kılarının toprağı mantarların üremesi için organik maddelerce ve belki diğer üremeye yarayan elemanlarca zenginleştirdiği de belirtilmiştir.¹⁷

Bütün bu bilgiler dikkate alınarak Türkiye'de *H. capsulatum*'un doğada varlığının araştırılmasına yönelik olarak başta mağaralar, tümülüsler, metro tünel toprağı, yarasa ve kanatlı dışkıları bulunan topraklar olmak üzere planlı tarama çalışmaları yapılmalıdır.

Ancak belki de bütün bunlardan daha önemli olmak üzere; kliniklerle laboratuvarlar arasında işbirliğinin, laboratuvarlarda bu konuda yetişmiş eleman bulunmasının, bir referans laboratuvarı kurulmasının, kliniklerde "mikoz şüphesi"nin yerleşmesinin gerektiğini, bunların gerçekleşmesi için de "eğitim" in vaz geçilmez bir koşul olduğunu düşünüyoruz.

ÖZET

Bu yazıda HIV enfeksiyonu veya çeşitli sebeplerle bağışıklığı baskılanmış kişilerde, fırsatçı bir enfeksiyon olarak da giderek daha sık karşılaşıldığı bildirilen primer patojen mantar *Histoplasma capsulatum*'un ülke toprağında varlığının gösterilmesi dolayısı ile, bu yönde yapılacak çalışmalarda histoplazmoz olgularının bulunabileceğine değinilmiş ve tanımda önem kazan noktalar irdelenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Deepe GS. Histoplasma capsulatum. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practise of Infectious Diseases'de. Ed. Mandell GL, Bennett JG, Dolin R. 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2000; 2720- 2733.
2. Ajello L. Geographic distribution of Histoplasma capsulatum. Mykosen 1958; 1: 147-155.
3. Sacks JJ, Ajello L, Crockett LK. An outbreak and review of cave-associated histoplasmosis capsulati. J Med Vet Mycol 1086; 24: 313-325.

4. Ajello L, Kuttin ES, Beemer AM, Kaplan W, Padhye A. Occurrence of *Histoplasma capsulatum* Darling, 1906 in Israel, with a review of the current status of histoplasmosis in the Middle East. *Am J Trop Med Hygiene* 1977; 26: 140-147.
5. Kwon Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. Philadelphia; Lea and Fabinger 1992; 464 -513.
6. Euzeby J. *Mycologie Medicale Comparee*. Lyon: Collection Fondation Marcel Meieux, 1992; 411.
7. Rippon JW. *Medical Mycology*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1988; 381-432.
8. Shacklette MH, Hasenclever HF, Miranda EA. The natural occurrence of *Histoplasma capsulatum* in a cave. 3. Effect of flooding. *Am J Epidemiol* 1967; 88: 210-214.
9. Tewari R, Wheat LJ, Ajello L. Agents of histoplasmosis. In: Collier L, Balows A, Sussman M, eds. *Microbiology and Microbial Infections*. 9th ed. London: Arnold 1988; 373-393.
10. Confalonieri M, Nanetti A, Gandola L, Colavecchio A, Aiolfi S, Cannatell G, Parigi P, Scartabellati A, Della Porta R, Mazzoni A. Histoplasmosis capsulati in Italy: autochthonous or imported? *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 435-439.
11. Yücel A, Kantarcıoğlu S. A detailed study on two *Histoplasma capsulatum* strain. 6th International Mycological Congress. (Israel, Jerusalem, 23-28 August 1998). Conference Abstracts Jerusalem, 1998 ; 22.
12. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. *Histoplasma capsulatum*'un epidemiyolojisi. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 1999; 23: 56-61.
13. Unat EK, Yücel A. Konak dışında *C. neoformans* ve *H.capsulatum* araştırmaları. *İÜ Tıp Fak Mec* 1965; 28: 47-51.
14. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Türkiye'de konak dışında elde ettiğimiz *Histoplasma capsulatum* kökeninde ayrıntılı bir çalışma. *Türkiye Parazit Derg* 1999; 23: 62-71.
15. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Türkiye'de konak dışında elde ettiğimiz *Histoplasma capsulatum* kökeninde ayrıntılı bir çalışma. *Tümbay E*, İnci R, Hilmioğlu S, Aydemir Ş. ed. I. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. 1999; 243 -244.
16. Shacklette MH, Hasenclever HF, Miranda EA. The natural occurrence of *Histoplasma capsulatum* in a cave: 2. Ecologic aspects. *Am J Epidemiol* 1967; 86: 246-252.
17. Unat EK. Histoplasmosis'in mikolojisi ve epidemiyolojisi hakkında. *Tüberküloz*, 1957; 2: 14-27 .
18. Badesha PS, Saklayan MG, Hillman N. Diffuse histoplasmosis in a patient with sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1997; 73: 101-103.
19. Gulati M, Saint S, Tierney LM. Impatient in patient care. *The New Engl J Med* 2000; 342: 37-40.
20. Unat EK, Yücel A. Tıp mikolojisi. Unat E, Yücel A, Altaş K, Samastı M (ed). *Unat'ın Tıp Parazitolojisi'nde. İnsanın Ökaryonlu Parazitleri ve Bunlarla Bulaşan Hastalıkları'nda*. Beşinci baskı. İstanbul. 1995; 15: 831-39.
21. Bianchi M, Robles AM, Vitale R, Helou S, Arechavala A, Negroni R. The usefulness of blood culture in diagnosing HIV-related systemic mycoses: evaluation of a manual lysis centrifugation method. *Med Mycol* 2000; 38: 77-80.
22. Hove MG, Woods GL. Duration of fungal culture incubation in an area endemic for *Histoplasma capsulatum*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 28: 41-43.
23. Bodey GP, Rolston KVI. Deep fungal infections. In: Armstrong D, Cohen J. *Infectious Diseases*. London: Mosby 1999; 2.7.1-2.7.3.
24. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Diagnostic Microbiology*. 5th ed. Philadelphia; Lippincott 1997; 1029-1032.
25. Hamilton AJ. Serodiagnosis of histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and penicilliosis marneffeii; current status and future trends. *Med Mycol* 1998; 36: 351-364.
26. Richardson MD, Warnock DW. *Fungal Infection. Diagnosis and Management*. 2nd ed. London: Blackwell Science 1997; 182 -190.