

## MALASSEZIA TÜRLERİ: TAKSONOMİ, MİKOLOJİ, İMMUNOLOJİ, PATOGENEZ, VÜCUTTAKİ DAĞILIMI VE İLİŞKİLİ İNFEKSİYONLAR, LABORATUVAR TANIMI, ANTİFUNGALLERE DUYARLILIĞI \*

A. Serda KANTARCIOĞLU, Ayhan YÜCEL

**Background and Design.**- Malassezia is a dimorphic fungus which forms part of the normal skin flora, it may exist as budding yeasts in stratum corneum in patients with several cutaneous disease and can cause iatrogenic systemic infections such as fungemia, pulmonary vasculitis, peritonitis in predisposed neonates, children and adults. Malassezia may induce humoral and cellular immunity via activating the classical and alternative pathways of complement system and also is able to downregulate the immune response in some circumstances, thus, the fungus exists at the very interface between the commensalism and pathogenicity. High lipid content was reported in the cell wall of immunomodulatory phenotype. Recently, Malassezia was taxonomically reclassified and currently the genus consist eleven species as *M. japonica*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. obtusa*, *M. slooffiae*, *M. furfur*, *M.nana*, *M. sympodialis*, *M. dermatis*, *M. pachydermatis* and *M.yamatoensis*. Except *M.pachydermatis*, Malassezia species are lipophilic. The incidence may be even higher than current reports present due to growth difficulties. Because the distribution of the newly defined species of Malassezia at various sites on human body and their role in pathogenesis is still lacking, the previous studies and reports, antifungal susceptibility data and other features of the fungus has currently been reexamined through new taxonomical status.

Kantarcıoğlu SA, Yücel A. Malassezia species: Taxonomy, mycology, immunology, pathogenesis, distribution and related infections, laboratory diagnosis, antifungal susceptibility. Cerrahpaşa J Med 2005; 36: 134-154.

**M**alassezia türleri insanın ve birçok sıcak kanlı omurgalının normal kommensal deri mikroflorasının üyesi olan mantarlardır<sup>1-3</sup> ve bir kısım deri hastalıkları ile de ilişkilidirler. Özellikle altta yatan uygun koşulları bulunan çocuk ve erişkinlerde sistemik hastalık ve yenidoğanlarda sepsis yapabilmektedirler.<sup>4-6</sup> Bu mantar, kuşların, kedi ve köpeklerin deri ve mukozalarında bulunmakta; hayvanlarda da deri hastalıkları ve otitis eksterna ile ilişkilendirilmekte olup<sup>7,8</sup>; kommensalizm ile patojenlik arasında bir geçiş fazı oluşturdukları düşünülmektedir.<sup>4</sup>

Malassezia türleri normal insan deri florasının üyesi olmakla beraber çeşitli yerleşim yerlerindeki yoğunlukları çok değişiktir.<sup>8-10</sup> Gordon 1951'de hem normal sağlıklı gönüllülerden hem de pityriasis versicolor'lulardan lipofilik mayalar ayırmıştır.<sup>3</sup> Roberts<sup>11</sup>, direkt mikroskop incelemesi ve kültürle normal sağlıklı erişkinlerin saçlı derisinden %97 ve göğsünden %92-100 *P.ovale* bulmuştur. Mantar çene, sırt, üst kol, baldır ve el sırtından ayrılmıştır.<sup>8, 10</sup>

Malassezia cinsi ilk kez 1846'da Eichstedt tarafından tanımlanmışsa da ilk başarılı ayırımın 1927'de Panja tarafından yapıldığı kabul edilmektedir.<sup>4</sup> Üretim besiyerinde yağlı bir madde gerektiğini fark eden Benham 1939'da bu organizmanın kültüründeki güçlüğü sebebi açıklamıştır.<sup>4</sup> Yağ gereksinimi ortaya konduktan sonra bu mantarı üretmek için çeşitli besiyerleri tarif edilmiştir.<sup>12-14</sup> Yakın zamanlarda Malassezia taksonomisi yeniden düzenlenmiştir ve önceki çalışmalar ile olgu bildirimleri bugünkü bilgiler ışığında yeniden değerlendirilmektedir. Bu yazıda Malassezia türlerinin dağılımı, immunolojisi, tür tanımı, in vitro antifungallere duyarlılığı gözden geçirilmektedir.

### TAKSONOMİ

Malassezia cinsi, Blastomycetes sınıfında Cryptococcaceae ailesinde bulunmaktadır. Bu aile içindeki önem taşıyan diğer mantarlar *Candida*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula* ve *Trichosporon*'dur.<sup>15</sup> Bu cinsin taksonomisi yakın zamana kadar karmaşıktı. Malassezia türleri dimorfik, hem maya hem de miselli şekilde bulu-

\***Anahtar Kelimeler:** Malassezia türleri, lipofilik mayalar, deri florası, fungemi; **Key Words:** Malassezia species, lipophilic yeasts, skin flora, fungemia; **Alındığı Tarih:** 28 Eylül 2004; Dr (PhD). A. Serda Kantarcıoğlu, Prof. Dr. Ayhan Yücel: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; **Yazışma Adresi (Address):** Dr. A. Serda Kantarcıoğlu. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34098, Cerrahpaşa, İstanbul.  
<http://www.cff.istanbul.edu.tr/dergi/online/2005v36/s3/053d1.pdf>

nabilen mantarlar olup ve uzun zaman her iki fazı ayrı cinsler olarak kabul edilmiş, *Pityrosporum* maya şekli için ve *Malassezia* miselli şekli için kullanılmıştır. Üstelik maya hücrelerinin biçimi değişik olması nedeni ile ve iki maya biçimi ayrı türlere ayrılmıştı; yuvarlak hücreli olan *Ptyrosporum orbiculare* ve oval hücreli olan da *Ptyrosporum ovale* olarak bildirilmişti.<sup>4</sup> İlk kez 1846'da Eichstedt tarafından *ptyriasis versicolor* lezyonlarından tanımlanmışsa da 1853'de Robin *Microsporon furfur*'u oluşturuncaya kadar adlandırılmamış; ondan beri *Cryptococcus*, *Saccharomyces*, *Ptyrosporum*, *Dermatophyton* ve *Monilia* cinslerine yerleştirilmiştir.<sup>4,16,17</sup> Maya ve miselli şekillerin ilişkili olabileceğini ilk kez Sabouraud<sup>4,16</sup> öne sürmüş ve aynı cins içerisinde ilk kez Panja<sup>4</sup> sınıflandırmıştır. İlk taksonomik sınıflamada *Ptyrosporum* cinsi içerisinde iki tür, *P. ovale* ve *P. pachydermatis* bulunmaktaydı.<sup>4,16,17</sup> Gordon<sup>16</sup> yuvarlak hücre biçimine dayanarak *P. orbiculare* türünü ekledi. 1970'lere kadar bu üç tür devam ederken, maya ve miselli şekiller arasında ilişki bulunduğu kabul edilmekle beraber faz dönüşümü hiç gösterilmedi ve iki ayrı cins olarak sürdürüldü.<sup>16</sup> 1977'de birbirinden bağımsız üç grup araştırıcı maya hücrelerinin *in vitro* misel üretmesini başardılar.<sup>18-20</sup> Çeşitli kültür koşulları kullanarak *ptyriasis versicolor*'lu hastalarda görülenlerden ayırt edilemeyen hifler ürettiler. Hem yuvarlak hem de oval hücrelerin hif üretebildiği gözlemlendiğinden yuvarlak ve oval hücrelerle hiflerin aynı tek bir organizmanın yaşam çevrimindeki stratejiler olduğuna işaret ettiği ortaya konuldu<sup>20</sup> ve iki cins 1986'da birleştirilerek *P. orbiculare*, *P. ovale* ve *M. furfur*'u kapsamak üzere *Malassezia furfur* (Robin) Baillon ve *P. pachydermatis*'i içeren *Malassezia pachydermatis* tür adları kabul edildi.<sup>4</sup> 1990'da Simmons ve Guého *M. furfur*'a kıyasla daha düşük G+C içeriğine ve simpodiyal tomurcuklanmasına dayanarak *M. sympodialis* türünü tarif ettiler.<sup>21</sup> Cunningham ve ark.<sup>22</sup> farklı yüzey antijenleri ile belirlenen farklı seroloji özelliklerine karşılık gelen kültür ve morfoloji özelliklerine göre A, B ve C olarak üç serovar ayırdettiler. Yurdumuzda da eski taksonomiye göre yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır.<sup>23-25</sup> Böylece *Malassezi-*

a'larla ilgili olarak çeşitli gruplar kendi sınıflama şemalarını kullandıklarından farklı grupların yaptıkları çalışmaları kıyaslanamaz hale getiren bir kaos sürdü. Guillot ve Guého<sup>26</sup> 1995'de yayınladıkları bir çalışmaları ile konuya çözüm getirdiler. Bu araştırmacılar farklı grupların farklı şemalarla sınıfladığı *Malassezia* türlerinden 104 köken topladılar ve büyük alt birim rRNA ve nükleer DNA sekanslandırması ile bulunan sonuçları morfoloji, fizyoloji ve ultrastrüktür özellikleri ile birleştirerek önceki üç taksona ilave dört yeni takson tanımlayarak *Malassezia*'da *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. obtusa*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. slooffiae* ve *M. pachydermatis* olarak yedi ayrı tür belirlediler ve adlandırdılar.<sup>27</sup> Bu türler başka taksonomistlerce de doğrulandı.<sup>28-32</sup> Ardından, Sugita ve ark.<sup>33</sup> 2002'de atopik dermatitli hastalardan ayırdıkları kökenlerden yeni bir tür *M. dermatis*'i tanımladılar. Bunlardan başka yakın tarihlerde sağlıklı bir Japon'un deri mikroflorasından ayrılan bir tür; *M. japonica* da T. Sugita<sup>34</sup> tarafından tarif edildi. Hirai ve ark.<sup>35</sup> 2004'de Japonya ve Brezilya'da hayvanlardan ayırdıkları bir grup kökeni fenotipik ve genotipik yöntemlerle tanımlayarak *M. nana* yeni türünü ve yine Sugita ve ark.<sup>36</sup> 2004; Japonya'da seboreik dermatitli hastalardan ayrılan yeni tür *M. yamatoensis*'i tarif ettiler. Halen *Malassezia* cinsi onbir tür içermektedir; *M. japonica*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. obtusa*, *M. slooffiae*, *M. furfur*, *M. nana*, *M. sympodialis*, *M. dermatis*, *M. pachydermatis*, *M. yamatoensis*. Bunlardan sekizi zorunlu lipofilik olup *M. Pachydermatis* zorunlu lipofilik bir tür değildir, insan derisinde seyrek olarak kolonizasyon yapabilmektedir ve birkaç hayvan deri hastalığıyla ilişkilidir.

*Malassezia* cinsinin yeniden sınıflandırılması önceki yöntemlerle sınıflandırılmış kökenlere dayanan birçok çalışmanın tekrarlanması gereğini birlikte getirdi. Bir kısım çalışma kökenlerinin halen stok kültür koleksiyonlarında bulunduğu bilinmektedir. Saadatzaheh<sup>37</sup> *M. furfur* serovar A kökenlerinin *M. Sympodialis*'e karşılık gelmesi gerekirken her zaman böyle olmadığını buldu. Böylece *M. furfur* serovar A, B ve C'nin *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. restricta*'ya karşı geldiği sonucunun da her za-

man doğru olmadığı ortaya kondu. Halen, koleksiyonlardaki kökenler yeniden taksonomik olarak incelenmekte, ayrıca bu türlerin hastalık etkeni veya hastalığı tetikleyici olarak rolleri araştırılmaktadır.

## MİKOLOJİ

**Morfoloji:** *Malassezia* hem maya hem hif şeklinde bulunabilen, normal deride ekseri maya şekli ile karşılaşılan bir mantardır. Bazı kökenlerde hifle karşılaşılsa da bu şekil kültürde de önde gelen şekildir.<sup>14,38</sup> Çeşitli besiyerlerinde<sup>18-20</sup> in vitro miselli şekile dönüşüm gösterilebilir, bazı kökenler dönüşüm yeteneğinden yoksundur.<sup>37</sup> Eşeysiz üreme tek kutuplu enteroblastik tomurcuklanma ile; ana hücre yavru hücreden bir bölme ile ayrılır. Tomurcuk ana hücreden fission ile (transversal yönde bölme duvarı oluşturarak) ayrılır ve ana hücrede belirgin bir kopma yeri izi kalır.<sup>39</sup> Tomurcuğun geniş dipli olması karakteristikdir,<sup>4</sup> ancak dar da olabilir.<sup>40</sup> Kültürler karakteristik olarak meyve kokar.<sup>20</sup> Sekiz *Malassezia* türü tipik morfoloji ve fizyoloji özellikleri göstermektedir.<sup>38,41</sup> Maya hücreleri küremsi, yumurtamsı, şişe veya silindirik biçimli olabilir. Cinsin en önemli özelliği en iç yüzeyi dalgalı olan çok katlı kalın bir hücre duvarına sahip olmasıdır. Protoplazma zarı hücre duvarının iç yüzüne sıkıca bağlıdır. Hücre duvarının başlıca bileşenleri mannoproteinler (%75-80), lipidler (%15-20) ve kitin (%1-2)'dir.<sup>42</sup>

**Fizyoloji:** *Malassezia*'nın fizyolojik özellikleri, kültür zorlukları sebebiyle tam olarak açıklanamamıştır. Benham 1939'da şekerleri fermentlemediğini bildirmiştir.<sup>16</sup> Mantar, lipidi tek karbon kaynağı olarak kullanılabilir,<sup>16</sup> vitamin gereksinimi yoktur.<sup>43</sup> In vitro aerop koşullarda normal olarak üreyebildiği gibi mikroaerofilik ve anaerob koşullarda da üreyebilir.<sup>44</sup> Lipidleri tek karbon kaynağı olarak kullanabildiklerinden *M.pachydermatis* dışındaki türler lipofiliktir. Uzun zincirli yağ asitlerini oluşturamaz<sup>17</sup> ve üreme sırasında mutlak gereksinim duyduğu yağ asitlerini enerji için olmaktan çok metabolize etmeden doğrudan hücre lipidlerinin yerine koyar.<sup>4</sup> Normal insan saçlı derisinde

bulunan yağların mantarın lipid isteğini yerine koyabildiği gösterilmiştir.<sup>4</sup>

Mayser ve ark.<sup>45</sup>, *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *M. slo-offiae*, ve *M. pachydermatis* kökenlerini, başlıca nitrojen kaynağı olarak triptofan içeren besiyerinde pigment ve florokrom oluşturmaları bakımından incelemişler; yalnızca *M furfur* kökenlerinin bu özelliğe sahip olduklarını; bunun dışındaki tüm lipofilik türlerin bu besiyerinde üremediğini, oysa triptofan yerine pepton içeren Dixon agar (DA)'da hepsinin geliştiğini ve hızla kahverengi bir hale oluşturduklarını gözlemlemişlerdir.

**Biyokimya:** *Malassezia* türleri zengin enzimlere ve metabolitlere sahiptir. Mantar hem in vitro<sup>4</sup> hem in vivo<sup>46,47</sup> lipaz üretimine işaret eden lipolitik aktivite gösterir. Lipaz hücre duvarında ve/veya sitoplazma zarında yerleşmiştir.<sup>46,48</sup> *Malassezia* türleri in vitro fosfolipaz da üretirler.<sup>49</sup> Ayrıca antibakteriyel<sup>50</sup> ve antifungal<sup>51</sup> özellik gösteren metabolitlere de sahiptir.

**Antijenler:** *Malassezia* ile ilişkili bir hastalığı olanların serumları alınarak elektroforez yöntemi ile mantarın antijenlerini ayırmakta kullanılmış ve protein ve karbonhidrat yapısında 80'den fazla majör ve minor antijen belirlenmiştir.<sup>52-57</sup> Majör antijenler hastaların %50'den fazlasının serumlarında bulunmaktadır. Bunlardan bazıları daha ileri çalışılmış ve özellikleri belirlenmiştir. Mal f 1 antijeni 1997'de sekanslanmış<sup>58</sup>, bunu Mal f 2 ve Mal f 3 izlemiştir. Mal f 2 ve Mal f 3 arasında %51 sekans homolojisi bulunduğu gibi, *Candida boidinii* ve *Aspergillus fumigatus*'un membran proteinleri ile de homolojileri gösterilmiştir.<sup>59</sup> Mal f 1 ile homoloji gösterilmemiştir. Mal f 4 antijeni de *Saccharomyces cerevisiae*'nin mitokondrial dehidrogenazları ile sekans homolojisi göstermektedir<sup>60</sup> ve atopik dermatitli hastaların %83'ünün serumlarındaki başlıca antijendir. Mal f 5 *Schizosaccharomyces pombe*'nin siklofilini ile %82 sekans homolojisi göstermektedir.<sup>61</sup> *M. globosa*'da yeni karakterize edilmiş olan 46kDa'luk bir majör antijenin atopik dermatitli hastaların %69'unun serumlarında bulunduğu gösterilmiştir. Bu antijenin konkanavalin A ile etkileşmesi bir glikoprotein olduğuna işaret et-

mektedir.<sup>62</sup> Mannan ve başka bir kısım proteinlerinin de önemli antijenler olduğu gösterilmiştir.<sup>55,57,63,64</sup> Malassezia antijence karmaşık bir mikroorganizmadır ve gelişme çevrimi sırasında antijenlerini değiştirebilmektedir. Protein antijenleri olasılıkla hücre duvarı ve sitoplazma bileşikleridir ve gelişmenin erken aşamasında bulunmaktadırlar.<sup>4</sup>

## İMMUNOLOJİ

**Doğmalık bağışıklık:** Malassezia'ların, kompleman sistemini ya alternatif<sup>65-67</sup> yada klasik<sup>67</sup> yoldan etkinleştirebildikleri bildirilmiştir. Her iki yolun da tetiklenmesinin hücre yoğunluğuna ve zamana bağlı olduğu ortaya konmuştur. Alternatif yolu tetiklemeden sorumlu olan molekülü hiçbir araştırmacı incelemişse de hücre duvarındaki β-glukanın işe karıştığı düşünülmektedir.<sup>67</sup> Kompleman aktivasyonu yeteneğinin seborrheic dermatitis'de yangıdan sorumlu mekanizma olduğu öne sürülmüştür. Komplemanın alternatif yolunun başlangıç aşamasında iş gören proteinlerinin normal deride bulunduğu bilinmektedir.<sup>68</sup> Kompleman aracılı inflamasyon psoriasis'de de bildirilmiştir.<sup>4</sup> İmmunohistokimyasal çalışmalar<sup>69</sup> lezyonlarda sadece Malassezia hücre topluluklarının çevresinde C3 biriktiğini göstermiştir. Dolayısıyla kompleman olasılıkla seborrheic dermatitis'de yangıya katılmaktadır, ancak pityriasis versicolor lezyonlarında gösterilememiştir.<sup>70</sup>

Malassezia'ların fagositozu ve öldürülmesi ile ilgili bilgi azdır. İn vitro nötrofiller Malassezia'yı komplemana bağımlı bir süreçle içine almakta<sup>71</sup>, 2 saat sonra hücrelerin %5'i öldürülmekte, mayaların önceden ketakonazol ile işlem görmesi durumunda bu oran %23'e yükselebilir. Nötrofillerin mantarı öldürmesi sınırlı gözükmemektedir. Bunun aksine Candida albicans maya hücrelerinin %30-50'si nötrofiller tarafından öldürülmektedir.<sup>71</sup> Malassezia'ların nötrofillere direnç mekanizmaları henüz bilinmemektedir. Fagositlerde maya hücrelerini bağlayan reseptörler olarak insan monositlerinde mannoz reseptörleri, β-glukan reseptörleri ve Komplemanın alternatif yolunda C3 reseptörleri olarak belirlenmiştir. Sıcaklıkla öl-

dürülmüş hücrelerin fagositozunun canlı hücrelerden daha fazla olduğu gözlemlenmişse de sebebi tam açıklanamamıştır.<sup>72</sup> Yeni çalışmalarda, canlı veya ısıyla öldürülmüş Malassezia'lar tarafından uyarılan monositlerin IL-8 üretiminin arttığı, granülositlerin uyarıldığı ve sonuçta hem IL-8 hem de IL-1α düzeyinin yükseldiği<sup>73</sup>; opsoninlenmiş ve canlı hücrelerin, opsoninlenmemiş ve ısıyla öldürülmüş hücrelerden daha iyi uyarıcı olduğu; IL-1α'nın lenfositlerin etkinleşmesini, nötrofillerin kemotaksisi ve etkinleşmesini etkilediği ve yangıyı artırdığı bildirilmiştir.<sup>4</sup> Deride Langerhans hücreleri antijeni alarak T hücrelerine sunabilirler ve özgül olmayan bağışıklık ile özgül bağışık yanıt arasında bağlantı sağlayabilirler.<sup>4</sup>

**İmmunomodülasyon:** Malassezia'nın bağışıklık sistemini yönlendirebildiği ilk kez Takashi ve ark tarafından gösterildi.<sup>4</sup> Canlı veya ısıyla öldürülmüş Malassezia süspansiyonu ile birlikte Salmonella enterica serovar Typhimurium periton içine injekte edilen farelerde periton makrofajlarının sayısının ve bakterisid etkinliklerinin arttığı gözlemlenmiştir. Aynı araştırmacılar daha sonra Malassezia ile önceden tedavi edilen farelerin tümör hücre hattı karşısında canlı kalmalarının anlamlı uzadığını da bildirdiler.<sup>4</sup> Malassezia'nın perifer kanı mononükleer hücrelerinin sitokin yapımını baskıladığı, hücreden lipidleri giderildiğinde bu özelliğini yitirdiği, dolayısıyla mantar komensal haldeyken inflamasyon bulunmayışından hücre duvarı lipidlerinin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür.<sup>74</sup> Gram negatif bakterilerin TNFα, IL-1 ve IL-6 üretimini in vitro ve in vivo artırdığı<sup>75</sup>; Gram pozitiflerin teikoik asit ve peptidoglikanının da monositlerin TNFα ve IL-6 üretimlerini artırdığı<sup>76</sup>; Candida albicans'ın insan monositlerinin TNFα ve IL-6 üretimlerini artırdığı<sup>77</sup>, canlı hücrelerin TNFα ve sıcaklıkla öldürülmüş hücrelerin IL-1<sup>77</sup> üzerine daha etkili olduğu; Aspergillus fumigatus hif ve konidyumlarının fare monositlerinin TNFα ve IL-6 üretimlerini artırdığı, ve C.albicans'ın aksine mantarın canlı veya ölü olmasının etkisinin fark etmediği<sup>78</sup>; bilinmeyen Malassezia'nın, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini aşağı çekebilme yeteneğinin

bilinen başka mikroorganizmalardakinin aksi olduğu dikkat çekmektedir. *Cryptococcus neoformans*'ın da fagositlerin sitokin üretimine etkisinin polisakkarit kapsülün varlığına bağlı olarak değişebildiği, kapsülsüz mutantların TNF $\alpha$  ve IL-1 üretimini anlamlı artırırken<sup>79</sup>, kapsülün azalttığı gösterilmiştir.<sup>80</sup> Akamatsu ve ark.<sup>81</sup> *Malassezia*'ların ürettiği azelaik asitin, nötrofillerin kemotaksisi, fagositoz ve reaktif oksijen ara ürünlerini üretmelerine etkisini araştırmışlar, kemotaksisi ve fagositozun bundan etkilenmediğini, fakat O<sub>2</sub><sup>-</sup>, OH<sup>-</sup> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretiminin azaldığını ve bu etkinin hücre metabolizmasının baskılanmasından ileri geldiğini belirlemişlerdir. Ancak azelaik asitin in vivo üretilip üretilmediği ve eğer üretiliyorsa fagositlerin oksitleyici öldürmelerinde mantarı koruyucu rol oynayıp oynamadığı henüz bilinmemektedir.<sup>4</sup> Hücre duvarındaki lipidlerin de antifagositik olabileceği ve nötrofillerin öldürmesine karşı koruyabildiği de gözlemlenmiştir.<sup>4</sup> Böylece çevresinde lipidden zengin bir duvarı olan *Malassezia*, kapsüllü *Cryptococcus neoformans*'a benzeyerek fagosit hücrelerden korunabilmektedir. Mantarın normal deri yüzeyinde fagosit hücrelerle karşılaşması pek olağan değilse de, seborrheic dermatitis'lilerin inflamatuvar infiltratlarında nötrofiller<sup>69</sup> ve atopik dermatitlilerin infiltratlarında ise makrofajlar,<sup>82</sup> bulunmaktadır. İmmunmodülasyonla ilgili araştırmaların *Malassezia*'ların nasıl olup da hem kommensal hem de patojen olabildiğine açıklık getireceği düşünülmektedir.<sup>4</sup>

**Özgül olmayan bağışık yanıt:** *Malassezia*'nın karşılaştığı ilk bağışıklık diren. derinin yapısı ve özellikleridir. Deri vücudu tüm dış etkilerden koruyan örtü olarak sürekli çok sayıda ve çeşitli antijenlerle karşılaşmaktadır, bunların bir kısmı kommensal veya geçici mikroorganizma gruplarıdır. Derinin, özgül olan ve olmayan bağışıklıkta rol oynadığı ortaya konmuştur. Deri, infeksiyonlara fiziki engel oluşturur. *Malassezia*'lardan başka stafilokoklar ve *Propionibacterium*'lar olmak üzere bakterilerden oluşan derinin normal florası beslenme ve barınma rekabeti dolayısıyla özgül olmayan bağışıklığın önemli bir parçasıdır. Epidermis hücrelerinin sürekli dökülmesi ve bunun yangı sırasında artması<sup>83</sup> da mikroorganizmaların ko-

lonize olmasını ve derinin daha aşağı tabakalarına geçmesini engeller. Derinin özgül olmayan bağışık yanıtında fagositoz yapıcı hücreler de önemlidir. Anlamlı inflamasyon oluşan deri hastalıklarında lezyonda nötrofiller bulunur ve mononükleer hücreler dermiste birikebilir.<sup>84</sup> Dermatofitler ve *Candida*'lar gibi mikroorganizmaların komplemanı alternatif yoldan etkinleştirmeleri ve kemotaksisi sonucunda fagositoz yapıcı hücrelerin çekildiği bilinmektedir.<sup>85</sup> ve bunlar hücreleri oksitleyici olan ve olmayan mekanizmalarla mantarın ortadan kaldırılmasına katılırlar. Erişkinlerin saçlı derisinde ve kıllarda bulunan ve bir kısım dermatofitler için fungistatik olan lipidlerin<sup>15,86</sup>, epidermiste bulunan fungusid proteinler<sup>87</sup> ve doymamış transferrinin bazı mantarlar üzerindeki inhibitör etkisinin<sup>15,88,89</sup> de savunmaya katkısı bulunmaktadır.

**Özgül bağışık yanıt:** Derinin bağışıklık sistemi hem hücresel hem de humoral bileşenlerden oluşmaktadır. Hücresel deri bağışık yanıtına keratinositler, Langerhans hücreleri, mononükleer hücreler, mast hücreleri, endotel hücreleri ve T hücreleri katılırken, humoral bileşenlerine kompleman proteinleri, IgG, IgA ve çeşitli sitokinler dahildir.<sup>4</sup> Kemik iliğinden türeyen dendritik hücreler olan Langerhans hücreleri antijen sunma yeteneğine sahiptirler ve epidermiste bir ağ oluştururlar. TNF $\alpha$  ve keratinositlerden salınan granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörün etkisi altında Langerhans hücreleri antijeni işlerler ve derideki kan damarlarının endotel hücreleri de interselüler adezyon molekülü 1'i salarlar, T lenfositleri endotel hücrelerine yapışarak diyapedez yoluyla damar dışına çıkarak dermis dokusuna geçerler. Dermiste T lenfositleri gamma interferon salgılar, bu da endotel hücrelerinden de interselüler adezyon molekülü 1'in salınımını ve keratinositlerde ve Langerhans hücrelerinde MHC II molekülü ekspresyonunu artırır. Makrofajlar deriye doğru çekilir ve T lenfositlerine antijen sunarlar. Deride B lenfositleri bulunmazken terde IgG, IgM, IgE ve IgA bulunmaktadır.<sup>90,91</sup> Böylece kommensal flora karşı antikorlar üretilmekte ve derideki mikroorganizmalara tutunabilmektedirler.

Malassezia'ya karşı hümorale bağışık yanıtta gelince, maya hücrelerine karşı gelişen immuno-globulinler deri hastalığı bulunmayan normal bireylerde bulunmaktadır. Anlamli bir yüzeyel mantar hastalığı öyküsü bulunmayan genç ve orta yaşlılarda bir ELISA yöntemi ile *Malassezia*, *Candida albicans* ve *Trychophyton rubrum*'a karşı serum IgG, IgM, IgA antikor titreleri araştırılmış, her üç mikroorganizmaya karşı da üç antikorun genç ve yaşlı grupta bulunduğu, yalnız orta yaşlılarda *Malassezia* IgM antikorunun anlamli düşük olduğu gözlemlenmiştir.<sup>92</sup> Bir başka çalışmada 29-81 yaş arasındaki normal kimselerde serum *Malassezia* IgG düzeyleri araştırılmış, en yüksek titrenin 29-31 yaşlarda bulunduğu belirlenmiştir.<sup>93</sup> Yakın tarihli bir çalışmada<sup>94</sup>, mantar hastalığına atıf edilebilecek belirtileri olup olmadığı dikkate alınmaksızın yaşları 0-80 arasında olan bireylerden toplanan 868 serum örneğinde *Malassezia*'ya karşı hümorale bağışıklık immunoelektroforezle incelenmiş, bunların %31'inde antikor saptanmış, 11 yaşın altındakilerde hiç bulunmamış ve en yüksek prevalans 31-40 yaş grubunda bulunmuştur. Farklı popülasyonlar ve farklı serolojik yöntemler ile yapılan çeşitli çalışmalardan anlaşılabilen ortak sonuç bireylerin çoğunda bir kısım antikorların bulunduğu, IgA düzeyinin genelde düşük olduğu, dolayısıyla *Malassezia*'nın mukozaları duyarlılaştırmasının önemli bir yol olarak gözükmediğidir.<sup>4</sup> Kommensal şekilde hifler görülebilse de önde gelenler maya hücreleridir.<sup>14</sup> Ayrıca hifli şekle dönüştürmek de güç olduğundan miselli şekle karşı bağışık yanıt pek çalışılmamıştır.<sup>4</sup> Mantarın misel antijenleri kullanılarak 12 sağlıklı bireyde indirekt immunfluoresans ile IgM, IgA, IgG ve alt sınıfları belirlenmiş, en yüksek titre IgG için bulunmuştur.<sup>4</sup> Normal deride miselli şekil az da olsa bağışıklık sistemi miselli şeklin antijenlerini tanımakta ve yanıt vermekte olabileceği gibi bu durum diğer mikroorganizmalarla ortak antijenlerden ileri de gelebilir.

Mantar infeksiyonlarına karşı konak savunmasında başlıca önem taşıyan hücresel bağışık yanıtın *Malassezia*'ya karşı da mantarın kommensal olarak kalmasında önemli gözükmektedir. Pityriasis versicolor insidensinin böbrek transplantlılarda<sup>95</sup>, steroid alanlarda<sup>96</sup> yüksek

olduğu; kemik iliği transplant hastalarında follikülit görüldüğü<sup>97</sup> ve seboreik dermatit insidansının AIDS'lilerde yüksek olduğu<sup>98-103</sup> bildirilmektedir.

**Patogenez:** Pityriasis versicolor'da, *M. furfur*'a ait hifler ve tomurcuklanan maya hücreleri derinin stratum corneum tabakasının da üzerinde çok sayıda ve birbirine yapışık girift gruplar halinde bir üst tabaka daha oluşturacak şekilde bir kitle yaparlar. Tahriş ya yok yada çok azdır, bu sebeple biyopsi örneklerinde ekseri deride patoloji yoktur.<sup>104</sup> Bu mantar tirozinaz inhibitörü olarak etki yapan dikarboksilik asitler yapmakta ve bunlar ayrıca melanositleri zehirlenmektedir.<sup>15</sup> Pigment değişiklikleri ve melanositlerin tahribi pityriasis versicolor'da mantarın hiflerinin deride kolonizasyonundan ileri gelen karakteristik özelliğidir.<sup>105</sup>

**Enzimler:** Lipofilik ve lipid bağımlısı *Malassezia* türleri lipaz, oksidaz ve lipoksigenaz etkinliğine sahiptir; deri yüzeyindeki doymamış yağ asitlerini, ayrıca kolesterol, trigliserit ve skualen gibi doymamış lipidleri peroksiteyerek kullanabilirler.<sup>105,106</sup> Bunların oksitlenmesi dikarboksilik asitleri verir. Dikarboksilik asitler *in vitro* yarıstıcı tirozinaz inhibitörleridir.<sup>105</sup> Hücrede elektron mikroskobu ile gösterilebilen peroksizomların metabolik etkinliğinin hidrojenperoksit oluşturulması ve ardından hidroksil köklerinin serbestleşmesi ile derideki skualeni oksitleyebileceği gösterilmiş ve dikarboksilik asit mekanizmasıyla ilişkisi vurgulanarak pityriasis versicolor'un patogenezinde rol oynayabileceği kuramlaştırılmıştır.<sup>105</sup> Pityriasis versicolor'lu hastaların derilerinin UV (366 nm) altında floresans veren bölgelerinden lipidlerdeki benzer bir lipid peroksidasyonu gözlemlenmiş ve lipoperoksidaz değerleri normal kontrollardaki deri lipidlerinden anlamli daha yüksek ( $p < 0.05$ ) olduğu belirlenmiştir. Pityriasis versicolor'luların, görünümü normal veya akromik de olsa hif ve spor bulunmayan alanları ve pityriasis alba hastalarının derileri anlamli bir peroksidasyon göstermemiştir. Araştırmacılar, yüksek derecede reaktif ve sitotoksik lipoperoksidazların melanositlerin bozulması ve akromi dahil pityriasis versicolor'un deride değişiklik patogenezinde rol oynayabi-

leceğini öne sürmüşlerdir.<sup>106</sup> Allen ve ark.<sup>107</sup> normal deri alanlarındaki küçük ve birçoğu bir arada kümelenmiş melanozomlara kıyasla pityriasis'in hiperpigmentli lezyonlarının bulunduğu alanlarda, büyük, tek tek dağılmış melanozomlar bulunduğunu gözlemladiler ve lezyonların kahverengi renginin, melanozom büyüklüğünün artması ve dağılımının değişmesinden ileri geldiği sonucuna vardılar. Charles ve ark.<sup>108</sup> hipopigmentli alanlarda anormal küçük melanozomlar buldular.

Deri florasının üyelerinden *Candida albicans*'ın fosfolipaz ve proteinaz enzimlerini ürettiği ve bunların virulans faktörü olarak işledikleri gösterilmiştir.<sup>109-115</sup> *M. furfur* kökenlerinin fosfolipaz ürettikleri de gösterilmiştir.<sup>116</sup> *M. pachydermatis*'in de proteinaz, kondroitin-sülfataz, hyaluronidaz ve fosfolipaz ürettiği belirlenmiştir.<sup>117</sup>

**Dimorfizm:** Uygun koşullar oluştuğunda mantar saprofit maya şeklinden fırsatçı patojen miselli şekle dönüşür ve korneositlerin hem aralarına hem de içlerine nüfuz ederek stratum corneum'a invaze olur.<sup>118-121</sup> Dimorfizmde genetik predispozisyon, sıcaklığın, nemin, bağırsıklık baskılanmasının, fena beslenmenin, deriye yağ sürülmesinin, kapalı kısımlarda CO<sub>2</sub> birikmesinin ve Cushing hastalığının etkisi vardır.<sup>15, 122</sup>

**Adezyon:** *Malassezia* olasılıkla bir fibrin kitlesinin içinde<sup>123</sup>, santral ven kateterlerine adere olabilmektedir.<sup>124,125</sup> Mantarın çevresindeki lipidden zengin tabakanın adezyonda rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>126</sup> Katetere yapışarak kolonize olabilen ve fungemiye sebep olan koagülaz negatif stafilokoklar, *Candida albicans* gibi mikroorganizmalar da deri yüzeyinde bulunabilmekte<sup>127</sup>, biyofilm üreterek konak savunmasının ve antimikrobiklerin kendilerine ulaşmasından korunmaktadırlar.<sup>128-131</sup> Önce-leri yalnız epidermin stratum corneum'unda bulunduğu bilinen *Malassezia*'ların son yıllarda kandan, akciğer biyopsilerinden, periton boşluğu ve maksiller sinusden ayrıldığı bildirilmiştir. Hastaların hepsinin santral ven veya arter kateteri taşıyor olması, ven yolundan lipid almış olmaları ortak yönleri olup bu yönleri ile

olguların *Malassezia* infeksiyonuna yatkınlıklarını geliştirmiştir.<sup>15,132</sup>

## MALASSEZIA'LARIN VÜCUTTAKİ DAĞILIMI

*Malassezia*'lar normal deri florasının üyeleridir ve derinin özellikle çene, sırt ve baş gibi yağdan zengin alanlarından ayrılabilirler.<sup>133, 134</sup> Farklı popülasyonlarda ve farklı yaş gruplarındaki taşıyıcılık oranlarını araştıran bir çok çalışma yapılmış, ancak erken çalışmalarda örnekleme ve kültür tekniklerine bağlı olarak düşük oranlar elde edilmiştir.<sup>4</sup> Leeming ve ark.<sup>133</sup> klinik olarak normal erişkinlerin 20 kadar çeşitli vücut bölgelerini, optimize edilmiş bir besiyeri<sup>13</sup> ve yüzeysel floranın %98'ini yakaladığı bilinen bir örnekleme yöntemi kullanarak<sup>4</sup> incelemişler ve her bir bireyin çene, sırt ortası, saçlı deri, dış kulak ve üst iç oyluk kısmından ayırmışlardır. Araştırmacılar, kadınlarla erkekler arasında farklı taşıyıcılık oranları belirlemişler, daha sonra aynı besiyerini kullanarak yapılan çalışmalar da bu bulguları doğrulanmıştır.<sup>135,136</sup> Bergbrant ve Faagermann<sup>93</sup> olasılıkla derinin lipid seviyesine bağlı olarak *Malassezia* türlerinin derideki yoğunluğunun yaşla artıp azaldığını, 30 yaşındaki bir bireyin mantarı 40 ve 80 yaş gruplarındakilerden daha yüksek oranda taşıdığını bulmuşlardır. *M. pachydermatitis* insan derisinden rastlantısal olarak ayrılabilse de bulunuşu geçicidir ve insanda kommensal değildir.<sup>4</sup> Gupta ve Kohli<sup>10</sup> de klinik olarak sağlıklı 245 kişinin çene, alın, saçlı deri ve göğüs bölgelerinde yeni taksonomiye uygun olarak *Malassezia* türlerinin prevalansını LNA besiyeri ve kontakt plak yöntemi ile araştırmış, <14 yaş grubunun daha ileri yaştakilere göre mantarı sıklıkla taşıdıklarını belirlemiş, daha genç yaştakilerden *M. globosa*'nın daha sıklıkla ayrıldığını, *M. sympodialis*'le gençlerde karşılaşma sıklığının daha düşük olduğunu, insan derisinden ayrılan *Malassezia* türlerinin yaşa ve vücut bölgesine göre değiştiğini bildirmişlerdir.

Yakın tarihli çalışmalarda, yeni belirlenen *Malassezia* türlerinin sağlıklı erişkin insan derisinde dağılımı araştırılmış<sup>137</sup> farklı ülkelerde cins farklılığı olduğu öne sürülmüş, hatta İspanya'dan iki çalışmada çok farklı sonuçlar

elde edilmiştir.<sup>4,83,138</sup> Nakabayashi ve ark.<sup>139</sup> Japonya'da sağlıklı bireylerin derisinden ve *ptyriasis versicolor*, *seborrheic dermatitis* ve atopik dermatitli hastalardan çeşitli *Malassezia* türleri ayırmışlardır. Bu araştırmacılar eküvyon ve DA kullanarak saçlı deri, yüz ve gövdeden alınan örneklerin kantitatif kültürünü yapmışlardır. Kültürler *ptyriasis versicolor*'luların %14'ünde ve sağlıklı bireylerin %50'sinde negatif kalmıştır. Sağlıklı gönüllülerden en olağan olarak ayrılan tür *M.globosa*, *ptyriasis versicolor*'lularda ise *M.furfur*'dur. Ancak, sürüntü alarak yapılan çalışmaların da hangi türün önde geldiğini açıklayıcı olamayacağı açıktır, dolayısıyla kantitatif veriler güven verici değildir.<sup>4</sup> Güney Kore'de Kim ve Kim<sup>140</sup> normal sağlıklı gönüllülerin çeşitli vücut bölgelerinden kantitatif olarak *Malassezia* ayırmışlardır, ancak insidenslerinde çok farklılık bulunmamıştır; saçlı deriden ve alından en sıklıkla *M.restricta*, çene ve sırttan en sık olarak da *M.globosa* ayırmışlardır. Kanada'da Gupta ve ark.<sup>141,142</sup> iki çalışmalarında sağlıklı bireylerden ve *Malassezia* ile ilişkili deri hastalığı olanlardan LNA ve zeytinyağı ile zenginleştirilmiş Litman agar<sup>141</sup> kullanarak *M.sympodialis* (%59), *M.globosa* (%25) ve *M.furfur* (%11) ayırmışlardır. Diğer ülkelerden çalışmacılar da *M.globosa*'nın önde gelen tür olduğunu bildirmişlerdir.<sup>40</sup> İran'dan Tarazooie ve ark.<sup>143</sup> *ptyriasis versicolor*'lu 94 hasta ve klinik olarak sağlıklı (hiçbir dermatozu olmayan) yaş ve cinsiyeti uyumlu 100 kişilik kontrol grubundan deri kazıntısı örnekleri alarak çalışmışlar, lezyonlardan *M.globosa* (%53.3), *M.furfur* (%25.3), *M.sympodialis* (%9.3), *M.obtusa* (%8.1), *M.slooffiae* (%3.3) ve sağlam kimselerden de *M.globosa* (%41.7), *M.sympodialis* (%25.0), *M.furfur* (%23.3), *M.slooffiae* (%6.7) ve *M.restricta* (%3.3) ayırmışlar; sağlıklı bireylerde en önde gelen türün *M.globosa* olduğunu bildirmişlerdir.

Çocuklardaki kolonizasyonla ilgili veriler de çelişkilidir; erişkinlerde olduğu gibi örnek alma yönteminin ve kullanılan kültür besiyerinin duyarlılığı önem taşımaktadır. Yeni doğanlarda en uygun yöntem eküvyonla sürüntü alınmasıdır. İki aylıktan 14 yaşa kadar 60 sağlıklı çocuğu inceleyen bir araştırmada *Malassezia* pozitifliği elde edilememiştir. Aksine başka ça-

lışmalarda sağlıklı çocukların saçlı derisinde %74, sırtlarında %93, alınlarında %87 oranlarında belirlenmiştir.<sup>4</sup> Genel olarak *Malassezia* taşıyıcılığı puberte civarında sebasö bezlerin etkinliğinin artmasıyla korele olarak artmaktadır.<sup>15,144</sup> *Malassezia*'nın prematüre yenidoğanlarda kateterle ilişkili fungemilerden giderek artan sayıda ayrılması sebebiyle kolonizasyon oranları araştırılmış, hastanede yatan yenidoğanlarda %37<sup>145</sup> ve %100<sup>146</sup> oranları bildirilmiştir. Düşük doğum ağırlığı<sup>145,147</sup>, hastanede yatış süresinin uzaması<sup>145, 147-149</sup> gibi faktörlerin bu grupta kolonizasyona hazırlayıcı olabileceği öne sürülmüştür. Ancak sağlıklı yeni doğanlarda henüz sistematik bir araştırma yapılmamıştır.

### MALASSEZIA İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Geçmişte *Malassezia*'nın gerçekten hastalık etkeni olup olmadığı tartışılmışsa da mantar bugün kutanöz ve sistemik hastalık etkeni olarak düşünülmektedir.<sup>4,15,33,119</sup> *Malassezia* türlerinin *ptyriasis versicolor*, *seborrheic dermatitis*, *Malassezia* folükülit ve atopik dermatitten sorumlu olduğu kuvvetle düşünülmektedir.<sup>4,40,150-153</sup> Birçok çalışma *ptyriasis versicolor* ve *seborrheic dermatitis*'in olasılıkla *M.globosa* ve *M.sympodialis*'den etkilendiğini göstermektedir.<sup>4,33</sup> Atopik dermatitli hastaların deri lezyonlarında ve sağlıklı kimselerde *Malassezia* türlerinin dağılımı yakın tarihlerde ayırım besiyerinden etkilenmeyen kültür dışı yöntemle (nested PCR) kıyaslanmış, cinsin üyelerinden *M.globosa* ve *M.restricta* atopik dermatit hastalarının %90'dan fazlasında hastalıkla ilişkili bulunurken diğer türler hastalarda %50'den az olarak belirlenmiştir.<sup>154</sup> *M.furfur* insanın normal florasyondan çocuklarda %18, erişkinlerde %90-100 olarak bulunmuştur.<sup>122</sup> *M.pachydermatis* hayvanların önemli bir patojenidir; insan hastalıklarından az bildirilmiştir; kanalikülit<sup>155</sup>, yara infeksiyonu<sup>4</sup> ve prematüre yenidoğanlarda sistemik hastalıktan<sup>150-153, 156</sup> ayrılmıştır.

*Malassezia*, *ptyriasis versicolor* (sin.*tinea versicolor*)'un etkenidir. *Malassezia*'ların insanda epiderminin stratum corneum'unda yerleşerek sarı kahverenginden aka kadar değişen



renklerdeki (hiper veya hiporpigmentli) lekelerle özellenen mikoza Pityriasis versicolor adı verilir. Başlıca sebasö bezleri daha etkin olan orta yaştaki erişkinlerde<sup>157</sup>, genetik duyarlılık<sup>158</sup>, hastalık ve malnütrisyon<sup>4</sup>, artmış plazma kortizol düzeyi<sup>4,96</sup>, yüksek ortam sıcaklığı ve nem gibi hazırlayıcı koşullara sahip olan her yaşta bireyde görülebilen deride pigment değişikliği ile karakterize kronik, tekrarlayan bir hastalıktır.<sup>15</sup> Bu yüzeysel mantar enfeksiyonu yeryüzünde yaygındır. En sık 18-20 yaş grubunda görülür, yaşlılarda nadirdir, her iki cinsiyeti eşit oranda etkilemektedir. Genellikle asimptomatiktir, bazen hafif kaşıntılıdır. Lezyonlar genellikle sırt, göğüs, karın ve üst ekstremitelere yerleşir.<sup>15,119</sup> Mantar, melanositleri bozar, hücreler ya pigmentlerini kaybederler ve akromik bir tablo ortaya çıkar yada pigment artışı olur ve koyu sütlükahve renginde lezyonlar meydana gelir.<sup>15</sup> Gövdede ve omuzlarda Wood ışığı (365 nm dalga boylu UV ışığı) altında ekseri altın rengi floresan verir. Kronik ve tekrarlayıcı bir mikozdur.<sup>119,159</sup> Uygun koşullar oluştuğunda mantar mayadan miselli şekle dönüşür ve korneositlerin hem aralarına hem de içlerine nüfuz ederek stratum corneum'a invaze olur.<sup>113,114,118,119</sup> Tinea versicolor'un ılıman iklimlerdeki insidansı %1 civarındayken<sup>157,160</sup>, tropik iklim bölgelerinde %40-60'a ulaşmaktadır.<sup>161</sup> Tropik bölgelerde lezyonun daha yoğun olabildiği ve mantarın lezyondan mikroskopta görünüşünün de farklı olabildiği öne sürülmüştür.<sup>4</sup> İliman bölgelerde dallanmış hifler ve maya hücreleri kümeleri görülürken, tropikal bölgelerde oval veya silindirik biçimli hifli hücreler görülebilmektedir.<sup>14,119</sup> Faergemann ve Bernander<sup>162</sup> 1979'da pityriasis versicolorlu 30 hastanın lezyonlu ve normal deri kısımlarından kazıntı olarak incelediler ve tüm hastaların lezyonlarından ve 24'ünün sağlıklı deri kısımlarından *Ptyrosporum orbiculare* ayırırken hiçbir örnekten *P.ovale* ayıramadılar ve İsveç'lilerde bu türün olağan olmadığı sonucuna vardılar. *Malassezia*'nın yeni türleri belirlendikten sonra pityriasis versicolor'un mikolojisini araştıran çalışmalar<sup>10,143,163-167</sup> gözden geçirildiğinde hastaların %25-97'sinden *M.globosa* ayrıldığı bildirilmiştir. Klinik görünüm tipik olmakla birlikte hastalık lepra, frengi, vitiligo gibi deride

renk bozukluğu yapan hastalıklarla karışabilir; yonga belirtisi patognomiktir.

*Malassezia*'ların seborrheic dermatitis ile ilişkisi de uzun yıllar tartışılmıştır.<sup>4,168</sup> Bağışıklık sisteminin bu mantara karşı anormal veya inflamatuvar reaksiyonlarının seborrheic dermatitis ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>4</sup> Hastalık klinik olarak vücudun sebasö bezlerden zengin olan yüz, saçlı deri, gövdenin üst kısmı gibi yerlerinde pullanma ve inflamasyon şeklinde ortaya çıkmaktadır.<sup>169</sup> Seborrheic dermatitis'in bağışıklığı tam erişkinlerin %1-3'ünde bulunduğu, erkeklerde kadımlardan daha fazla gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>4</sup> Normal popülasyondaki insidansı %1-3 civarındayken<sup>4</sup>, HIV enfeksiyonlularında ve AIDS'lilerde %30-83 arasında değişen bildirimler bulunmaktadır.<sup>98-102</sup> AIDS'lilerde tedaviye dirençli olabilmektedir.<sup>102</sup> İlk kez Malassez 1874'de pullanan sakalla mantarı ilişkilendirmiştir.<sup>4</sup> Yeni çalışmalarda seborrheic dermatitis'li hastaların derisinden *M.restricta* (%43), *M.globosa* (%34) ayrıldığı bildirilmiştir.<sup>163</sup> Kırkiki hastayı kapsayan bir başka çalışmada<sup>166</sup>, lezyonlardan *M.furfur* ve *M.globosa* %21, *M.symptodialis* %6 oranında ayrılmış, hastaların %31'inden mantar ayırlanamamıştır.

**Malassezia follikülitleri:** Gövde ve üst kollarda pruritik papüller ve püstüllerden oluşmaktadır.<sup>4</sup> Follikülit sıklıkla bağışıklığı bozuk kimselerde ortaya çıkmaktadır. *Malassezia* sıklıkla follikülit lezyonlarından ayrılmakala beraber<sup>170,171</sup> anlamlı olmayabilir. Potter ve ark.<sup>172</sup> mantarın lipaz enziminin etkisiyle ortaya çıkan yağ asitlerinden dolayı follikülitte *Malassezia*'nın tahriş ve inflamasyona sebep olabileceğini kuramlaştırdılarsa da daha sonraki çalışmalarda bu serbest yağ asitlerinin yangı için yeterli konsantrasyonda olmadığı gösterilmiştir.<sup>4</sup>

**Atopik dermatit (sinonimi atopik ekzema):** Derinin etyolojisi bilinmeyen kronik, kaşıntılı, yangılı bir hastalıktır.<sup>40,173</sup> Astım, duygusal stres, enfeksiyonlar, mekanik ve kimyasal uyaranlar, terleme, polenler, akarlar, derideki kommensal mikroorganizmalar gibi allerjenler tarafından tetiklenebilmekte ve bir bağışık yanıtı oluşmaktadır. Atopik dermatitli hastalarda genellikle total IgE yüksektir. Atopik dermatiti

şiddetlendiren faktörler arasında *Staphylococcus aureus* gibi bakterilerle *Malassezia*'ların da önemli rol oynadığı öne sürülmektedir.<sup>40</sup> Yeni bir çalışmada<sup>174</sup> atopik dermatitli hastaların çoğunda *M.globosa* ve *M.restricta*'nın yanı sıra *Cryptococcus diffluens* ve *Cr.lequefaciens*'in de kolonize olarak bulunabildiği gösterilmiştir.

*Malassezia*, *acne vulgaris*, neonatal pustulosis, onikomikoz, psoriasis gibi başka yüzeysel hastalıklarla da ilişkili gözükmektedir.<sup>4</sup> *Malassezia* sistemik infeksiyonlardan da ayrılmaktadır. *Malassezia* sistemik hastalıkla ilişkili olarak ilk kez 1979'da sürekli periton diyalizi alan ve peritonit olan bir hastadan ayrılmış<sup>103</sup>; ardından benzer üç olgu daha bildirilmiştir.<sup>175-177</sup>

*Malassezia*'dan ileri gelen kateterle ilişkili fungemiler genellikle santral venöz kateterden parenteral beslenme uygulanan, altta yatan çeşitli koşulları bulunan prematüre yenidoğanlarda bildirilmiştir. Damardan yağlı emülsiyonla beslenen prematüre yenidoğanlarda pulmoner vaskülit geliştiği bildirilmiştir.<sup>178-181</sup> Pnömoni gelişen bir çocukta açık akciğer biyopsi kültüründen mantar ancak ölümden bir gün sonra ayrılmış, otopside *Malassezia* pulmoner arter damar cidarlarını çevreleyen dokudaki lipid birikintilerinde bulunmuştur.<sup>181</sup> Yenidoğanlarda bu mantardan ileri gelen çok sayıda fungemi<sup>115,124,151-153,156,182-195</sup> ve sepsis<sup>5,197,198</sup> bildirimi bulunmaktadır. Yenidoğanların bağışıklık sisteminin olgunlaşmamış olduğu bilinmekle birlikte, kan alımındaki güçlükler gibi sebeplere de dayanarak, bu olgular immunoloji yönünden incelenmemiştir.<sup>4</sup> Bugüne kadar yalnızca *M.furfur* ve *M.pachydermatis* sistemik infeksiyonlardan bildirilmiş olsa da olguların çoğu yeni taksonomiden evvel bildirilmiş olduğundan diğer türlerin de etken olabileceği düşünülmektedir.<sup>4</sup> *Malassezia* fungemileri, bağışıklığı bozulmuş veya baskılanmış olup parenteral lipid emülsiyon alan çocuklardan ve erişkinlerden de bildirilmiştir.<sup>199-207</sup> Ancak, bilinen risk faktörlerinin hiçbirine sahip olmayan fakat önceki çeşitli infeksiyonlar için geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılmış solunum cihazına bağlı bir erişkin hastada da *Malassezia*'dan

ileri gelen fungemi bildirilmiştir.<sup>208</sup> Birçok olguda antifungal tedavi başarısız kalmış ve kateter çıkarılmış veya lipid verilmesi kesilmiş<sup>186,188</sup>, kateterin sterilizasyonu etkili olmamıştır.<sup>145</sup> Ayrılan kökenler antifungallere in vitro duyarlı<sup>145</sup> olsa bile olasılıkla mantar kateterde bir fibrin ağına gömülü olarak bulunduğu antifungalın ulaşması engellenmektedir.<sup>131</sup> *Malassezia* fungemilerinin giderek artmasına rağmen kan kültürü sistemlerinin in vitro üretmeye elverişli olmadığı bildirilmekte<sup>209-211</sup>, böylece insidensinin bildirimlerden daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.<sup>4</sup> Buna karşın *Malassezia* üremesini arttırmak amacıyla zeytinyağı içeren zenginleştirilmiş besiyeri bulunan kan kültürü şişeleri kullanıldığında 10 hastanın kan kültüründen ve ayrıca depolanmış kültür şişelerinden *Candida versatilis* üretildiği bildirilmiştir.<sup>212</sup>

**Laboratuvar tanımı:** *Malassezia* türleri, morfolojik özellikleri ile birlikte çeşitli fizik, kimya ve metabolizma özelliklerine dayanarak tanımlanabilir. Deri kazıntısı ve biyopsi örnekleri mikroskopta incelenir. Lekelerin kazınması ile elde edilen pullar lam ve lamel arasında % 10 KOH eriyiği ile hazırlanan preparatta incelendiğinde bölmeli, 1.5-4 µm çapında, düz veya eğri, seyrek olarak dallanabilen hiflerle az çok yuvarlak ve 3-8 µm çapında blastosporlara benzeyen ve tomurcuklanma gösterebilen toparlak varlıklar halinde görülür. Örneklerde epitel hücreleri arasında kalın çift cidarlı gibi görünen, tek noktadan tomurcuklanan ve ana hücreye geniş bir bağlantı ile bağlanan, tomurcuğun dibinde hücre duvarı kalınlaşarak belirgin bir kopma yeri izi bırakan maya hücreleri ile uç kısmında T veya Y şeklinde dallanan kısa hiflerin varlığı *Malassezia* cinsi için tanı koydurucudur, rutinde kültür yapılması gerekli görülmemektedir.<sup>15</sup> Biyopsi örneklerinde, kesite düşen bu yuvarlağımsı hücreler diğer deri hastalıklarında görülebilecek başka mantarlara ait yuvarlak hücrelerle karıştırılabilir.<sup>104</sup>

Leeming Notman agar (LNA) besiyerinde 32°C'de 7 günde gelişen kolonilerin morfoloji özellikleri ve Tween 20, 40, 60, 80 kullanımı, katalaz reaksiyonları, diazonyum mavisi B reaksiyonu *Malassezia* tanımında kullanılan

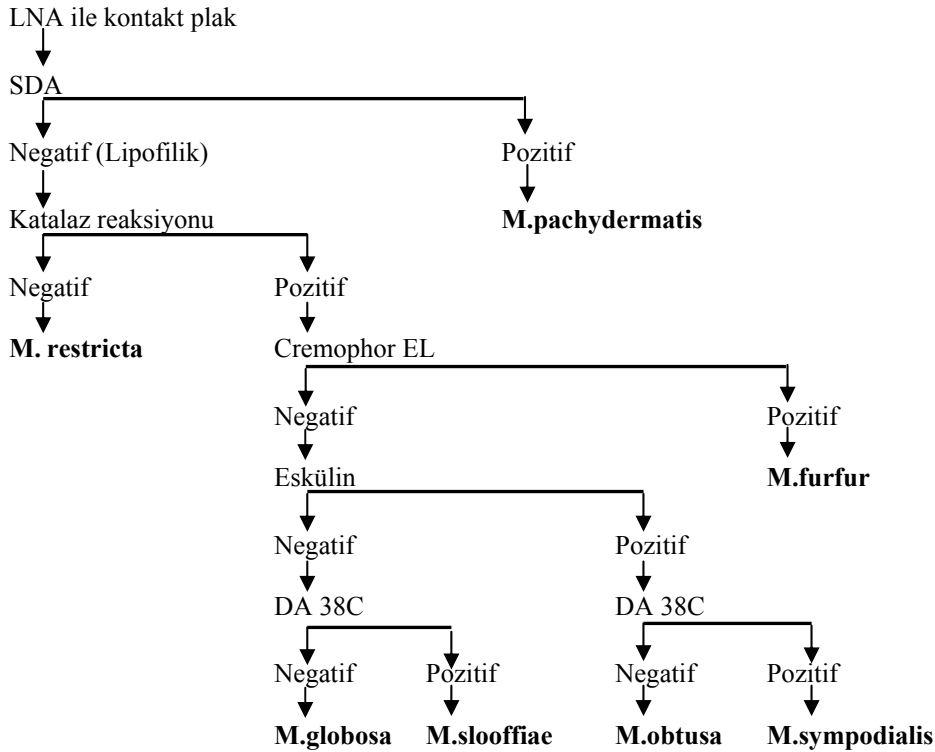
özelliklerdir.<sup>38,41</sup> Hammer ve Riley<sup>213</sup> *Malassezia* türlerinin DA'da presipitat oluşturmasını inceleyerek *M.furfur*, *M.obtusa*, *M.slooffiae*'nin presipitat negatif, *M.sympodialis* ve *M.globosa*'nın pozitif olduğunu, bu özelliğin tanımda yararlı olabileceğini öne sürmüştür.

Faergeman ve ark.<sup>40</sup> LNA'dan başlayarak ilerleyen ve yedi türün tür tanımını kolaylaştıran ve hızlandıran bir değişiklik yapmışlardır (Tablo 1). Bu sistemde, okunması ekseri güç olan tween reaksiyonlarına gerek kalmamaktadır. Ancak yeni tarif edilmiş olan *M.japonica*, *M.nana* ve *M.yamatoensis* bu sistemin dışında kalmaktadır.<sup>34-36</sup> *M.japonica* tween 40 ve 60'ı asimile edebilirken 20 ve 80'i edememekle ve ayrıca 40°C'de gelişme yeteneği ile diğer türlerden ayrılmaktadır. Bu türün de hem sağlıklı hem de hasta insanın deri mikroflorasında bulunduğu ve atopik dermatit veya diğer deri hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>34</sup> Bugün için bilinen beş *M.nana* kökeni hayvanlardan ayrılmıştır, tween 40 ve 60'ı asimile edebilmektedir.<sup>35</sup> *M.yamatoensis* kökenlerinin sağlam kimselerin deri floralarından ve hastalar-

dan ayrıldığı bildirilmektedir; ve ayrıca tween 20, 40, 60 ve 80'i kullanabilmektedir.<sup>36</sup> LNA safra, gliserol, gliserol monostearat, tween 60 ve tam yağlı inek sütü içermektedir. Diğer kültür besiyerlerine kıyasla *Malassezia*'ların izolasyonu için en etkili besiyeri olduğu bildirilmiştir.<sup>214</sup> İlk üretim ve saklama için LNA veya steril zeytinyağı eklenmiş Sabouraud dekstroza agar (SDA) kullanılabilir.<sup>15</sup> *M.pachydermatis* lipofilik değildir ve lipidsiz kültür besiyerlerinde üreyebilir. Gliserol mono-oleat içeren SDA'da *Malassezia* üretiminde kullanılabilir. Bu besiyerinde üretim için optimal sıcaklık 35-37°C olarak önerilmektedir.

**Antifungal duyarlılığı:** *Ptyriasis versicolor* tedavisinde ketakonazol gibi imidazoller, kükürtlü, salisilik asitli preparatlar kullanılmasının yanı sıra sık yıkanarak ve yüzeyi keseleyerek derinin mekanik olarak temizlenmesi ve sık çamaşır değiştirilmesi önerilmektedir.<sup>15</sup> Yakın tarihlerde yayınlanan az sayıdaki antifungal deneylerinde diğer mantarların yanı sıra *Malassezia*'ların da *in vitro* duyarlılıkları araştırılmıştır.

**Tablo I.** *Malassezia* türlerinin tanımı için şema<sup>32</sup>



ABD’de National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) tarafından malyaların *in vitro* duyarlılıklarını belirlemek için önerilen ve RPMI 1640 besiyerini kullanan referans yöntem (M27-A)<sup>215</sup> lipofilik olmayan *M.pachydermatis* dışındaki *Malassezia*’lara uygulanamamaktadır. *Malassezia*’ların *in vitro* duyarlılıklarını belirlemek üzere katı besiyerinde ölçüm<sup>14,216</sup>, modifiye Dixon besiyeri veya Leeming Notman (LN) gibi farklı sıvı besiyerleri kullanılarak deney yapılması<sup>13</sup> gibi birkaç yöntem önerilmişse de görsel ve turbidimetrik sonuçların yorumlanmasının zor olduğu bildirilmiştir. Okumayı kolaylaştırmak üzere üreme sırasındaki metabolik etkinliği ölçen bir kolorimetrik indikatör (alamar mavisi) kullanılması önerilmiştir.<sup>217</sup> Nenoff ve ark.<sup>218,219</sup> referans yöntemi modifiye ederek çalışmışlardır. Eski bir çalışmada<sup>220</sup> kandan ve damarıçi kateterden ayrılmış 15 sistemik ve deriden ayrılmış 10 yüzeysel *M.furfur* kökeninin *in vitro* duyarlılığı bir sıvı makrodilüsyon yöntemi ile tween 80 ile zenginleştirilmiş ve amfoterisin B (AMB) için antibiotic M-3 besiyeri, diğerleri için “yeast nitrogen base” besiyeri kullanılarak AMB, flusitozin (5FC), mikonazol (MCZ) ve ketokonazol (KTZ) için minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) aralıkları ( $\mu\text{g/ml}$ ) her iki grup köken için çok benzer ve sırasıyla 0.3-2.5, >100, 0.4-1.5, 0.025-0.4 olarak belirlenmiştir.

Schmidt ve Ruhl-Horster<sup>217</sup> alamar mavisi indikatör kullanılan modifiye LN besiyerinde 30 *M.furfur* kökeninin topikal tedavide kullanılan azollerden bifonazol (BFZ), klimbazol (KLZ), klotrimazol (KMZ), ve KTZ karşısındaki MİK aralıklarını ( $\mu\text{g/ml}$ ) sırasıyla <0.06-1, <0.06-0.5, <0.06-8 ve <0.06-0.12 olarak belirlemişler; KLZ ve KTZ’ün *M.furfur* karşısında benzer *in vitro* etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir.

Anabilim Dalımız Derin Mikoz laboratuvarında yapılan *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Malassezia* spp kökenlerinin *in vitro* duyarlılıklarının belirlenmesinde referans makrodilüsyon, mikrodilüsyon ve ticari olarak üretilen bir agar difüzyon (E test)<sup>221</sup> yöntemlerinin karşılaştırıldığı ve yöntemlerarası uyumluluğun MİK dönüm noktaları arasındaki  $\pm 2$  dilüs-

yondan fazla olmamak üzere farklılıklar dikkate alınarak belirlendiği bir çalışmada *Malassezia furfur* için referans yöntemler Nenoff tarafından modifiye edilmiş şekilde<sup>218,219</sup> uygulanmıştır.<sup>222</sup> Makrodilüsyon ve mikrodilüsyon deneylerinde gliserol monostearat, tween 60 ve tam yağlı inek sütü de içeren besiyeri kullanılmış, inokulum steril zeytinyağı, tween 80 ve distile su karışımı içerisinde hazırlanmıştır. E test şartları ile yapılan deneyler için ise katı RPMI besiyerine %2 zeytinyağı ve %0.2 tween 80 katılmıştır. Bu üç yöntemle *M.furfur* kökeni için MİK değerleri sırasıyla AMB için 0.5, 0.25 ve 1, FKZ için 2, 4 ve 0.25, İTZ 2, 1, 0.032, KTZ için 0.06, 0.5, 32, 5FC için 0.25, 16 ve 8 bulunmuştur. Hammer ve ark.<sup>223</sup> agar ve sıvı dilüsyon yöntemleri ile 54 *Malassezia* kökenine KTZ, ekonazol, MCZ’den *in vitro* etkin olanın KTZ olduğunu, diğerlerinin benzer etkililik gösterdiklerini, en az duyarlı türün *M.furfur* olduğunu, *M. sympodialis*, *M. slooffiae*, *M. globosa*, ve *M. Obtusa*’nın bu antifungal karşılarında benzer duyarlılık gösterdiklerini bildirmiştir.

Nakamura ve ark.<sup>224</sup> *Malassezia* spp’nin üreaz etkinliğine dayanan, tween 40 ve tween 80 katılmış sıvı Christensen besiyeri ve hücre etkinliğini belirlemek için de fenol kırmızısını indikatör olarak kullanan yeni bir mikrodilüsyon yöntemi önermişlerdir. Bu yöntemle BFZ, İTZ, amorolfın (ARF) ve terbinafin (TRB) karşısındaki MİK aralıklarını ( $\mu\text{g/ml}$ ) sırasıyla *M.furfur* (n=13) için 6.3-25, 3.2-25, 3.2-25, 3.2-5.0; *M.globosa* (n=1) için 0.8-6.3, 0.8-6.3, 3.2-6.3, 0.8-6.3; *M.obtusa* (n=6) için 0.1-3.2, 0.1-1.6, 3.2-6.5, 0.8-6.3; *M.pachydermatis* (n=12) için 3.2-25, 0.8-6.3, 3.2-50, 3.2-25; *M.restricta* (n=1) için 0.1-0.8, 1.6-6.3, 6.3-25, 6.3-25; *M.slooffiae* (n=2) için 0.1-0.8, 0.4-0.8, 0.8-3.2, 0.1-0.8 ve *M.sympodialis* (n=7) için 0.1-0.2, 0.025-0.1, 0.2-6.3, 0.05-0.8 olarak belirlemişlerdir. Araştırmacılar azol türevlerinin denenen *Malassezia* kökenlerine ARF ve TRB’den daha etkin olduğunu; ayrıca tek başına lizozimin de denenen en yüksek konsantrasyonda (20  $\mu\text{g/ml}$ ) *M.pachydermatis*’i öldürmese de doza bağımlı şekilde baskıladığını; bu dört antifungal kombinasyon halinde ise bu maddelerin hiçbirinin *in vitro* deney sonucunu değiştirmedeği-

ni de gözlemlenmişler ve bu mantarın konağın doğal savunmalarından etkilenmeyebileceğini öne sürmüşlerdir.

Garau ve ark.<sup>216</sup> *M.furfur* (n=24), *M.pachydermatis* (n=10), *M.sympodialis* (n=21), *M.sloffiae* (n=15)'den oluşan toplam 70 kökeni deneye almışlar, sıvı LN besiyeri ve  $1-5 \times 10^4$  KOÜ/ml inokulum yoğunluğu kullanarak kolo-rimetrik indikatörlü bir mikrodilüsyon yöntemi ile çalışmışlardır. Bu araştırmacılar tüm kökenlerin *in vitro* flusitazine dirençli bulmuşlar, bunun Marcon ve ark.<sup>220</sup> ile Danker ve Spector'un<sup>225</sup> bulgularıyla uyumlu olduğunu belirtmişlerdir. Gupta ve ark.<sup>226</sup> yeni taksonomiye uygun olarak tanımlanmış 55 *Malassezia* kökeninin KTZ, vorikonazol (VRZ), İTZ ve TRB karşısındaki *in vitro* duyarlılığını araştırmış ve *M.furfur*, *M. sympodialis*, *M. slooffiae*, *M. pachydermatis*, *M. globosa*, *M. obtusa* ile *M. restricta*'nın KTZ ve İTZ'e en duyarlı olduklarını, bu antifungaller için MİK<sub>80</sub> değerlerini  $\leq 0.03-0.125$  microg/mL aralığında belirlediklerini bildirmişlerdir. Yeni antifungallerden VRZ'ün de çok etkili bulunduğunu, MİK<sub>80</sub> değerlerinin kökenlerin %80'inde  $\geq 0.03$  µg/mL olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar, yedi *Malassezia* türünün denenilen antifungaller karşısında duyarlılıklarında değişiklikler olduğunu, *M.furfur*, *M. globosa* ve *M. obtusa* kökenlerinin diğerlere göre terbinafine daha toleran olduklarını, *M.sympodialis*'in yüksek derecede duyarlı olduğunu; deneye alınan *M.furfur* kökenlerinin terbinafin karşısında çok duyarlıdan göreceli dirençliye doğru olabildiklerini de gözlemler ve türlerin doğru tanımlanmasının uygun antifungal tedavinin seçimini kolaylaştırabileceğini öne sürdüler. Velegraiki ve ark.<sup>227</sup> *M.furfur*, *M. sympodialis*, *M. slooffiae*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *M. pachydermatis* ve *M. dermatis* kökenlerinin posakonazol, AMB, KTZ, İTZ, FKZ, VRZ ve TRB'e duyarlılıklarını belirlemek için glukoz, safra tuzları, yağ asitleri karışımı ve tween 20 ile zenginleştirilmiş RPMI 1640 ve antibiotic medium 3 besiyerleri kullanarak modifiye NCCLS referans mikrodilüsyon yöntemi ve E test ile çalışmışlar, önceki besiyerini deneye aldıkları tüm türlerin antifungal duyarlılıklarını belirlemek için önermişlerdir. Mantarların antifungal du-

yarlılık deneylerinde kullanılan besiyerinin bileşimi, inokulum büyüklüğü, inkübasyon sıcaklığı ve süresine göre değişen sonuçlar elde edildiği bilinmektedir. Bugünkü durumda, mevcut az sayıdaki çalışma farklı yöntemlere dayandırılmış ve çoğu yeni taksonomiden önce tanımlanmış kökenlerle yapılmış olduğundan *Malassezia*'ların antifungal duyarlılıklarına ilişkin verilerin kıyaslanması ve ortak bir sonuç çıkarılması güç gözükmektedir.

Sonuç olarak; deri florası üyelerinden olan *Malassezia*'lar uygun sıcaklık, nem, pH, CO<sub>2</sub> birikmesi, deriye yağ sürülmesi gibi uygun ortam koşulları oluştuğunda fırsatçı patojen şekle dönüşerek stratum corneum'a invaze olup yüzeysel infeksiyonlara sebep olabildikleri gibi, adezyon yetenekleri ile de santral ven veya arter kateteri taşıyan, ven yolundan lipid almış olan hastalarda kandan, akciğer biyopsilerinden, periton boşluğu ve maksiller sinusden ayrılabilir. *Malassezia*, ayrıca, biyofilm üreterek konak savunmasının ve antimikrobialların kendilerine ulaşmasından da korunabilmektedir. *Malassezia* fungemilerinin giderek artmasına rağmen kan kültürü sistemlerinin *in vitro* üretmeye elverişli olmaması sebebiyle insidensinin bildirimlerden daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Zenginleştirilmiş besiyeri bulunan kan kültürü şişeleri kullanıldığında da başka lipofilik mayalar üreyebilmektedir. Ayrıca, *Malassezia* cinsi, büyük alt birim rRNA ve nükleer DNA sekanslandırması sonuçları ile morfoloji, fizyoloji ve ultrastrüktür özellikleri birleştirilerek yeniden sınıflandırılmış ve bugün için 11 tür içermektedir. Önceki farklı sınıflamalara göre yapılmış çalışmalardan birikmiş olan mevcut bilgilerin bir kaos oluşturması ve verilerin birbiriyle kıyaslanamaz durumda olması sebebiyle, yeni taksonomiye göre, *Malassezia* türlerinin insan vücudundaki dağılımı ve patogenezdaki rolleri de yeniden araştırılmaktadır.

## ÖZET

Normal deri florasının üyelerinden olan *Malassezia* çeşitli deri hastalıkları bulunan hastaların stratum corneum'unda tomurcuklanan mayalar şeklinde bulunan ve altta yatan hazır-

layıcı koşullara sahip yenidoğanlarda, çocuklarda ve erişkinlerde fungemi, pulmoner vaskülit ve pnömoni, peritonit gibi iyatrojenik sistemik infeksiyonlardan ayrıldığı bildirilen dimorfik bir mantardır. Malassezia, bazı durumlarda kompleman serisini etkinleştirerek sağlıklı bireylerde hem hücre aracılı hem de humoral bağışıklığı uyarmakta, bazı hallerde de konağın bağışıklık sisteminin kendisine karşı yanıtını baskılayarak immunoloji açısından bir ikilem ortaya koymakta; böylece hem komensal hem de patojen olabilmektedir. Bağışıklığı baskılayan fenotipin hücre duvarında yüksek lipid içerdiği bildirilmektedir. Yakın tarihlere Malassezia'nın taksonomisi yeniden düzenlenmiştir, halen *M.japonica*, *M.globosa*, *M.restricta*, *M.obtusa*, *M.sloffiae*, *M.furfur*, *M.nana*, *M.sympodialis*, *M.dermatis*, *M.pachydermatis* ve *M.yamatoensis* olmak üzere onbir tür içermektedir. *M.pachydermatis* dışındaki türler lipofiliktir. Üretim gücünü sebebiyle insidensinin bildirilenden daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Bu yeni türlerin florali bölgelerdeki dağılımı ve patogenezdaki rolleri tam olarak bilinmediğinden önceki yıllarda yapılmış çalışmalar ve olgu bildirimleri, antifungal duyarlılık verileri ile mantara ait başka özellikler günümüzde yeni taksonomi doğrultusunda tekrar ele alınarak incelenmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Faergeman J. Lipophylic yeasts in skin disease. *Semin Dermatol* 1985; 4: 173-184.
2. Faergeman J. *Pityrosporum* species as a cause of allergy and infection. *Allergy* 1999; 54: 413-419.
3. Gordon MA. The lipophilic mycoflora of the skin. *Mycologia* 1951; 43: 524-534.
4. Ashbee HR, Evans EGV. Immunology of diseases associated with *Malassezia* species. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 21-57.
5. Kessler AT, Kourtis AP, Simon N. Peripheral thromboembolism associated with *Malassezia furfur* sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 356-7.
6. Barber GR, Brown AE, Kiehn TE, Edwards EF, Armstrong D. Catheter related *Malassezia furfur* fungemia in immunocompromised patients. *Am J Med* 1993; 95: 365-370.
7. Crespo MJ, Abarca ML, Cabanes FJ. Atypical lipid dependent *Malassezia* species isolated from dogs with otitis externa. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2383-2385.
8. Faergeman J, Aly R, Mibach HI. Quantitative variations in distribution of *Pityrosporum orbiculare* on clinically normal skin. *Acta Dermato-Venerol* 1983; 63: 346-348.
9. Leeming JP, Notman FH, Holland KT. The distribution and ecology of *Malassezia furfur* and cutaneous bacteria in human skin. *J Appl Bacteriol* 1989; 67: 47-52.
10. Gupta AK, Kohli Y. Prevalence of *Malassezia* species on various body sites in clinically healthy subjects representing different age groups. *Med Mycol*. 2004; 42: 35-42.
11. Roberts SOB. *Pityrosporum orbiculare*: incidence and distribution on clinically normal skin. *Br J Dermatol* 1969; 81: 264-269.
12. Faergeman J, Fredriksson T. Age incidence of *Pityrosporum orbiculare* on human skin. *Acta Dermatol-Venerol* 1980; 60: 531-533.
13. Leeming JP, Notman FH. Improved methods for isolation and enumeration of *Malassezia furfur* from human skin. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 2017-2019.
14. Midgley G. The diversity of *Pityrosporum (Malassezia)* yeasts in vivo and in vitro. *Mycopathologia* 1989; 106: 143-155.
15. 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, Cerrahpaşa Tıp Fak. Vakfı Yayınları; 15; 1995: 700-766.
16. Lodder J. The Yeasts. A Taxonomic Study. Amsterdam: North Holland Publishing Co, 1979: 1167- 1186.
17. Kwon Chung KJ, Bennett JE. Medical Mycology. Philadelphia; Lea and Fabinger, 1992: 170-182.
18. Dorn M, Roehnert K. Dimorphism of *Pityrosporum orbiculare* in a defined culture medium. *J Investig Dermatol* 1977; 69: 244-248.
19. Nazzaro-Porro M, Passi S, Caprilli F. Induction of hyphae in cultures in *Pityrosporum* by cholesterol and cholesterol esters. *J Investig Dermatol* 1977; 69: 531-534.
20. Salkin F, Gordon MA. Polymorphism of *Malassezia furfur*. *Can J Microbiol* 1977; 23: 471-475.
21. Simmons RB, Gueho E. A new species of *Malassezia*. *Mycol Res* 1990; 94: 1146-1149.
22. Cunningham AC, Leeming JP, Ingham E, Gowland G. Differentiation of three serovars of *Malassezia furfur*. *J Appl Bacteriol* 1990; 68: 439-446.
23. Akin A. *Pityrosporum orbiculare (Malassezia furfur)*'nin üretimi üzerine araştırmalar. Uzmanlık tezi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 1983.

24. Okan G. Atopik dermatitin baş boyun lokalizasyonlarında *Pityrosporum ovale*'nin rolü. Uzmanlık tezi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, 1998.
25. Hergenç Hİ. *Malassezia furfur* ile klinik arasındaki uyum ile bazı azol bileşiklerine karşı duyarlılığın belirlenmesi. Yüksek lisans tezi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2001.
26. Guillot J, Gueho E. The diversity of *Malassezia* yeasts confirmed by rRNA sequence and nuclear DNA comparisons. *Antonie Leeuwenhoek* 1995; 67: 297-314.
27. Guého E, Midgley G, Guillot J. The genus *Malassezia* with description of four new species. *Antonie Leeuwenhoek* 1996; 69: 337-355.
28. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC. Molecular differentiation of seven *Malassezia* species. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1869-1875.
29. Ahern DG, Simmons RB. *Malassezia* Baillon. CP Kutzman, Fell JW (eds). *The Yeasts-a taxonomic study*, 4<sup>th</sup> ed. Elsevier, Amsterdam, the Netherlands 1998:782-784.
30. Kano R, Aizawa T, Nakamura Y, Watanabe S, Hasegawa A. Chitin synthase 2 gene sequence of *Malassezia* species. *Microbiol Immunol* 1999; 43: 813-815.
31. Makimura K, Tamura y, Kudo M, Uchida K, Saito H, Yamaguchi H. Species identification and strain typing of *Malassezia* species stock strains and clinical isolates based on the DNA sequences of nuclear ribosomal internal transcribed spacer 1 regions. *J Med Microbiol* 2000; 49: 29-35.
32. Sugita T, Kodama M, Saito M, Ito T, Kato Y, Tsuboi R, Nishikawa A. Sequence diversity of the intergenic spacer region of the rRNA gene of *Malassezia globosa* colonizing the skin of patients with atopic dermatitis and healthy individuals. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3022-3027.
33. Sugita T, Takashima M, Shinoda T, Suto H, Unno T, Tsuboi R, Ogawa H, Nishikawa A. New yeast species, *Malassezia dermatis*, isolated from patients with atopic dermatitis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1363-1367.
34. Sugita T, Takashima M, Kodama M, Tsuboi R, Nishikawa A. Description of a new yeast species, *Malassezia japonica*, and its detection in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4695-4699.
35. Hirai A, Kano R, Makimura K, Duarte ER, Hamdan JS, Lachance MA, Yamaguchi H, Hasegawa A. *Malassezia nana* sp. nov., a novel lipid-dependent yeast species isolated from animals. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004; 54: 623-627.
36. Sugita T, Tajima M, Takashima M, Amaya M, Saito M, Tsuboi R, Nishikawa A. A new yeast, *Malassezia yamatoensis*, isolation from a patient with seborrheic dermatitis, and its distribution in patients and healthy subjects. *Microbiol Immunol* 2004; 48: 579-583.
37. Saadatzadeh MR, Ashbee HR, Holland KT, Ingham E. Production of mycelial phase of *Malassezia* species in vitro. *Med Mycol* 2001; 39: 487-493.
38. Gueho E, Midgley G, Guillot J. The genus *Malassezia* with description of four new species. *Antonie Leeuwenhoek* 1996; 69: 337-355.
39. Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ (ED). *Atlas of Clinical Fungi*, 2<sup>nd</sup> ed. Centraalbureau voor Schimmelcultures/Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain. 2000: 144-155.
40. Faergemann J. Atopic dermatitis and fungi. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 543-563.
41. Guillot J, Gueho E, Lesourd M, Midgley G, Chevr er G, Dupont B. Identification of *Malassezia* species. *J Mycol Med* 1996; 6: 103-110.
42. Mittag H. Fine structural investigations of *Malassezia furfur*. II. The envelope of the yeast cells. *Mycoses* 1995; 38: 13-21.
43. Mayser P, Imkampe A, Winkeler M, Papvassilis C. Growth requirements and nitrogen metabolism of *Malassezia furfur*. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 277-282.
44. Faergeman J, Bernander S. Microaerophilic and anaerobic growth of *Pityrosporum* species. *Sabouradia* 1981; 19: 117-121.
45. Mayser P, Tows A, Kramer HJ, Weiss R. *Mycoses*. Further characterization of pigment-producing *Malassezia* strains. 2004; 47: 34-39.
46. Catterall MD, Ward ME, Jacobs P. A reappraisal of the role of *Pityrosporum orbiculare* in pityriasis versicolor and the significance of extracellular lipase. *J Invest Dermatol* 1978; 71: 398-401.
47. Marples RR, Downing DT, Kligman AM. Influence of *Pityrosporum* species in the generation of free fatty acids in human surface lipid. *J Invest Dermatol* 1972; 58: 155-159.
48. Ran Y, Yoshike T, Ogawa H. Lipase of *M.furfur*, some properties and their relationship to cell growth. *J Med Vet Mycol* 1993; 31: 77-85.
49. Rider ED, Christensen RD, Hall DC, Rothstein G. Myeloperoxidase deficiency in neutrophils of neonates. *J Pediatr* 1988; 112: 648-651.
50. Leeming JP, Holland KT, Bojar RA. The in vitro antimicrobial effect of azelaic acid. *Br J Dermatol* 1996; 115: 351-356.
51. Brasch J, Christophers E. Azelaic acid has antimycotic properties *in vitro*. *Dermatology* 1993; 186: 55-58.
52. Huang X, Johnson SGE, Zargari A, Nordval SL. Allergen cross reactivity between *Pityrosporum orbiculare* and *Candida albicans*. *Allergy* 1995; 50: 648-656.

53. Jensen-Jarolim E, Poulsen LK, With H, Kieffer M, Ottevanger V, Skov PS. Atopic dermatitis of the face, scalp and neck: type I reaction to the yeast *Pityrosporum ovale*? J Allergy Clin Immunol 1992; 89: 44-51.
54. Johnsson S, Karlstrom K. IgE binding components in *Pityrosporum orbiculare* identified by an immunoblotting technique. Acta Dermato-Venerol 1991; 71: 11-16.
55. Lintu P, Savolainen J, Kalimo K. IgE antibodies to protein and mannan antigens of *Pityrosporum ovale* in atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 1997; 27: 87-95.
56. Nissen D, Petersen LJ, Esch R, Svejgaard E, Skov PS, Poulsen LK, Nolte H. IgE sensitization to cellular and culture filtrates of fungal extracts in patients with atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81: 247-255.
57. Savolainen J, Broberg A. Cross reacting IgE antibodies to *Pityrosporum ovale* and *Candida albicans* in atopic children. Clin Exp Allergy 1992; 22: 469-474.
58. Schmidt M, Zargari A, Holt P, Lindbom L, Hellman U, Whitley P, van der Ploeg I, Harfast B, Scheynius A. The complete cDNA sequence and expression of the first major allergenic protein of *Malassezia furfur*, Mal f1. Euro J Biochem 1997; 246: 181-185.
59. Ysueda H, Hashida-Okado T, Saito A, Uchida K, Kuroda M, Onishi Y, Takashi K, Yamaguchi H, Takesako K, Akiyama K. Identification and cloning of two novel allergens from the lipophilic yeast, *Malassezia furfur*. Biochem Biophys Res Commun 1998; 248: 240-244.
60. Onishi Y, Kuroda M, Yasueda H, Saito A, Sono-Koyoma E, Tunasawa S, Hashida-Okado T, Yagihara T, Uchida K, Yamaguchi H, Akiyama K, Kato I, Takesako K. Two-dimensional electrophoresis of *Malassezia* allergens for atopic dermatitis and isolation of Mal f4 homologs with mitochondrial malate dehydrogenase. Eur J Biochem 1999; 261: 148-154.
61. Lindborg M, Magnusson CGM, Zargari A, Schmidt M, Scheynius A, Cramery R, Whitley P. Selective cloning of allergens from the skin colonizing yeast *Malassezia furfur* by phage surface display. J Invest Dermatol 1999; 113: 156-161.
62. Koyama T, Kanbe T, Ishiguro A, Kikuchi A, Tomita Y. Isolation and characterization of a major antigenic component of *Malassezia globosa* to IgE antibodies in sera of patients with atopic dermatitis. Microbiol Immunol 2000; 44: 373-379.
63. Doekes G, Kaal MJH, van Ieperen-VAN Dijk AG. Allergens of *Pityrosporum ovale* and *Candida albicans*. II. Physicochemical characterization. Allergy 1993; 48: 401-408.
64. Doekes G, van Ieperen-VAN Dijk AG. Allergens of *Pityrosporum ovale* and *Candida albicans*. I. Cross-reactivity of IgE-binding. Components. Allergy 1993; 48: 394-400.
65. Belew PW, Rosenberg EW, Jennings BR. Activation of the alternative pathway of complement by *Malassezia ovalis* (*Pityrosporum ovale*). Mycopathologia 1980; 70: 187-191.
66. Sohnle PG, Collins-Lech. Activation of complement by *Pityrosporum orbiculare*. J Invest Dermatol 1983; 80: 93-97.
67. Suzuki T, Ohno N, Ohshima Y. Activation of complement system, alternative and classical pathways, by *Malassezia furfur*. Pharm Pharmacol Lett 1998; 3: 133-136.
68. Dovezenski N, Billetta R, Gigli I. Expression and localization of proteins of the complement system in human skin. J Clin Invest 1992; 90: 2000-2012.
69. Pierard-Franchimort C, Arrese JE, Pierard GE. Immunohistochemical aspects of the link between *Malassezia ovalis* and seborrheic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venerol 1995; 4: 14-19.
70. Furukawa F, Danno K, Imamura S, Soh Y. Histological and serological studies of *P. orbiculare* in cases of pityriasis versicolor. J Dermatol 1981; 8: 27-30.
71. Vonk AG, Wielend CW, Netea MG, Kullberg BJ. Phagocytosis and intracellular killing of *Candida albicans* blastoconidia by neutrophils and macrophages: a comparison of different microbiological test systems. J Microbiol Methods. 2002; 49: 55-62.
72. Suzuki T, Ohno N, Ohshima Y, Yadomae T. Soluble mannan and beta-glucan inhibit the uptake of *Malassezia furfur* by human monocytic cell line, THP-1. FEMS Immunol Med Microbiol 1998; 21: 223-230.
73. Suzuki T, Tsuzuki A, Ohno N, Ohshima Y, Yadomae T. Enhancement of IL-8 production from human monocytic and granulocytic cell lines, THP-1 and HL-60, stimulated with *Malassezia furfur*. FEMS Immunol Med Microbiol 2000; 28: 157-162.
74. Kesavan S, Holland KT, Ingham E. The effect of lipid extraction on the immunomodulatory activity of *Malassezia* species in vitro. Med Mycol 2000; 38: 97-106.
75. Tracey KJ, Lowry SF. The role of cytokine mediators in septic shock. Adv Surg 1990; 23: 21-56.
76. Heumann D, Barras C, Severin A, Glaser MP, Tomasz A. Gram positive cell walls stimulate synthesis of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 by human monocytes. Infect Immun 1994; 62: 2715-2721.
77. Jeremias J, Kalo-Klein A, Witkin SS. Individual differences in tumor necrosis factor and interleukin-1 production induced by viable and heat-killed *Candida albicans*. J Vet Med Mycol 1991; 29: 157-163.
78. Taramelli D, Malabarba MG, Sala G, Basilico G, Cocuzza G. Production of cytokines by alveolar and peritoneal macrophages stimulated by *Aspergillus fumigatus* conidia or hyphae. J Vet Med Mycol 1996; 34: 49-56.



79. Vecchiarelli A, Retini C, Pietrella D, Monari C, Tascini C, Beccari T, Koziel TR. Downregulation by cryptococcal polysaccharide of tumor necrosis alpha and interleukin 1 beta secretion from human monocytes. *Infect Immun* 1995; 63: 2919-2923.
80. Cross CE, Bankroft GJ. Ingestion of acapsular *Cryptococcus neoformans* occurs via mannose and beta-glucan receptors, resulting in cytokine production and increased phagocytosis of the encapsulated form. *Infect Immun* 1995; 63: 2604-2611.
81. Akamatsu H, Komura J, Asada Y, Miyachi Y, Niwa Y. Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. *Arch Dermatol Res* 1991; 28: 162-166.
82. Brasch J, Martens H, Sterry W. Langerhans cell accumulation in chronic tinea pedis and pityriasis versicolor. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 329-332.
83. Berk SH, Penneys NS, Weinstein G. Epidermal activity in annular dermatophytosis. *Arch Dermatol* 1976; 112: 485-488.
84. Wagner DK, Sohnle PG. Cutaneous defence mechanisms against fungi. *Basic Clin Dermatol* 1997; 12: 161-189.
85. Davies RR, Zaini F. *Trichophyton rubrum* and the chemotaxis of polymorphonuclear leucocytes. *Sabouradia* 1984; 22: 65-71.
86. Bibel DJ, Aly R, Shah S, Shinefield HR. Sphingosines: antimicrobial barriers of the skin. *Acta Dermatol-Venerol* 1993; 73: 407-411.
87. Kashima M, Takashi H, Shimozuma M, Epstein WI, Fukuyama K. Candidacidal activities of proteins partially purified from rat epidermis. *Infect Immun* 1989; 57: 186-190.
88. Artis WM, Patrisky E, Rastinejad F, Duncan RI. Fungistatic mechanisms of human transferrin for *Rhizopus oryzae* and *Trichophyton mentagrophytes*: alternative to simple iron depletion. *Infect Immun* 1983; 41: 1269-1276.
89. King RD, Khan HA, Foye JC, Greenberg JH, Jones JE. Transferrin, iron and dermatophytes. I. Serum dermatophyte inhibitory component definitely identified as unsaturated transferrin. *J Lab Clin Med* 1975; 86: 204-212.
90. Forstrom L, Goldstyne ME, Winkelmann RK. IgE in human eccrine sweat. *J Invest Dermatol* 1975; 64: 156-157.
91. Page CO, Remington JS. Immunologic studies in normal human sweat. *J Lab Clin Med* 1967; 69: 634-650.
92. Sohnle PG, Collins-Lech C, Huhta KE. Class specific antibodies in young and aged humans against organisms producing superficial infections. *Br J Dermatol* 1983; 108: 69-76.
93. Bergbrant IM, Faergeman J. Variations of *Pityrosporum orbiculare* in middle-aged and elderly individuals. *Acta Dermatol-Venerol* 1988; 68: 537-540.
94. Faggi E, Pini G, Campisi E, Gargani G. Anti-*Malassezia furfur* antibodies in the population. *Mycoses* 1998; 41: 273-275.
95. Koranda FC, Dehmel EA, Kahn G, Penn I. Cutaneous complications in immunosuppressed renal homograft recipients. *JAMA* 1974; 229: 419-424.
96. Boardman CR, Malkinson FD. Tinea versicolor in steroid-treated patients. *Arch Dermatol* 1962; 85: 84-92.
97. Bulfill JA, Lum LG, Caya CG, Chitambar CR, Ritch PS, Anderson T, Ash RC. *Pityrosporum* folliculitis after bone-marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1988; 108: 560-563.
98. Coldiron B M, Bergstresser PR. Prevalence and clinical spectrum of skin disease in patients infected with HIV. *Arch Dermatol* 1989; 125: 357-361.
99. Eisenstat BA, Wormser GP. Seborrheic dermatitis and butterfly rash in AIDS. *N Engl J Med* 1984; 311: 189.
100. Farthing CF, Staughton RCD, Rowland Payne CME. Skin disease in homosexual patients with AIDS and lesser forms for human T cell leukemia virus (HTLV III) disease. *Clin Exp Dermatol* 1985; 10: 3-12.
101. Mathes BM, Douglass MC. Seborrheic dermatitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 947-951.
102. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Ledsky R, McCarthy W, Baxter D, Wagner KF. Cutaneous findings in HIV-1 positive patients: a 42 month prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 746-754.
103. Vidal C, Girard PM, Domp Martin D, Bosson JL, Met C, Gros Lambert P, Coulaud JP, Amblard P. Seborrheic dermatitis and HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1106-1110.
104. Rippon JW. *Medical mycology*. Third edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1988: 154-159.
105. De Luca C, Picardo M, Breathnach A, Passi S. Lipoperoxidase activity of *Pityrosporum*: characterisation of by-products and possible role in pityriasis versicolor. *Exp Dermatol*. 1996; 5: 49-56.
106. Nazzaro-Porro M, Passi S, Picardo M, Mercantini R, Breathnach AS. Lipoxigenase activity of *Pityrosporum in vitro* and *in vivo*. *Exp Dermatol*. 1996; 5: 49-56.
107. Allen HB, Charles CR, Johnson BL. Hyperpigmented tinea versicolor. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1110-1112.
108. Charles CR, Sire DJ, Johnson BL, Beidler JG. Hypopigmentation in tinea versicolor: a histochemical and electromicroscopic study. *Int J Dermatol* 1973; 12: 48-58.

109. Ghannoum MA. Extracellular phospholipases as universal virulence factor in pathogenic fungi. *Jpn J Med Mycol* 1998; 39: 55-59.
110. Ghannoum MA. Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 122-143.
111. Ener B. *Candida* infeksiyonlarının patogenezi: Etkenin rolü. *Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu* (Eskişehir, 21-22 Haziran 2002). Tutanaklar. OGÜ Basımevi, 202: 65-70.
112. Kuştımur S. *Candida*'da virulans faktörleri. Tümbay E, İnci R, Hilmioğlu S, Aydemir Ş.(Ed). I. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No. 36. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1999: 145-150.
113. Yücesoy M, Yuluğ N. *Candida* türlerinde fosfolipaz aktivitesinin araştırılması. *İnfek Derg* 1999; 4: 569-574.
114. Kalkancı A, Kuştımur S, Bozdayı G, Biri A. Vulvovajinit etkeni *Candida* suşlarında bazı virulans faktörleri. Kuştımur S, Kalkancı A (Ed). ). 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayın No. 39. Ankara Sistem Ofset, 2001: 239.
115. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. *Candida albicans* Kökenlerinde Bazı Virülans Faktörlerinin (Fosfolipaz, Proteaz, Çimlenme Borusu ve Aderens) ve Aralarındaki Korelasyonun Belirlenmesi. *İnfek Derg*. 2001; 15: 517-525.
116. Riciputo RM, Oliveri S, Micali G, Sapuppo A. Phospholipase activity in *Malassezia furfur* pathogenic strains. *Mycoses*. 1996; 39: 233-235.
117. Coutinho SD, Paula CR. Proteinase, phospholipase, hyaluronidase and chondroitin-sulphatase production by *Malassezia pachydermatis*. *Med Mycol*. 2000; 38: 73-76.
118. Borgers M, Cauwenbergh G, Van De Ven MA, Del Palacio Hernanz A, Degreef H. Pityriasis versicolor and *P.ovale*. Morphogenetic and ultrastructural considerations. *Int J Dermatol* 1987; 26: 586-589.
119. Midgley G, Gueho E, Guillot J. Disease caused by *Malassezia* species. Ajello L, Hay RJ (eds). *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, vol 4. Arnold, London, United Kingdom'da 1998; 201-211.
120. Montes LF. Systemic abnormalities and intracellular site of infections in the stratum corneum. *JAMA* 1970; 213: 1469-1472.
121. Tosti A, Villardita S, Fazzini ML. The parasitic colonisation of the horny layer in tinea versicolor. *J Investig Dermatol* 1972; 59: 233-237.
122. Burkhart CG, Gottwald L. Tinea versicolor. 2002; <http://www.emedicine.com/derm/topic423.htm>
123. Marcon MJ, Powell DA. Epidemiology, diagnosis and management of *Malassezia furfur* systemic infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1987; 7: 161-175.
124. Kim EH, Cohen RS, Ramachandran P, Glascock GF. Adhesion of percutaneously inserted Silastic central venous lines to the vein wall associated with *Malassezia furfur* infection. *J Parenter Enterol Nutr* 1993; 17: 458-460.
125. Powell DA, Marcon MJ, Durrell DE, Pfister RM. Scanning electron microscopy of *M.furfur* attachment to Broviac catheters. *Hum Pathol* 1987; 18: 740-745.
126. Mittag H. Fine structural investigations of *Malassezia furfur*. II. The envelope of the yeast cells. *Mycoses* 1995; 38: 13-21.
127. Bojar RA, Holland KT. Review: the human cutaneous microflora and factors controlling colonisation. *W J Microbiol Biotechnol* 2002; 18: 889-903.
128. Klotz SA, Drutz DJ, Zajic CE. Factors governing adherence of *Candida* species to plastic surfaces. *Infect Immun* 1985; 50: 97-101.
129. Al-Fattani MA, Douglas LJ. Penetration of *Candida* biofilms by antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3291-3297.
130. Hawser SP, Baillie GS, Douglas J. Production of extracellular matrix by *Candida albicans* biofilms. *J Med Microbiol* 1998; 47: 253-256.
131. Powel DA, Marcon MJ, Durrell DE, Pfister RM. Scanning electron microscopy of *M.furfur* attachment to Boviac catheters. *Hum Pathol* 1987; 18: 740-745.
132. Wurtz RM, Knosp WN. *Malassezia furfur* fungemia in a patient without the usual risk factors. *Ann Intern Med* 1988; 109: 432-433.
133. Leeming JP, Notman FH, Holland KT. The distribution and ecology of *Malassezia furfur* and cutaneous bacteria on human skin. *J Appl Bacteriol* 1989; 67: 47-52.
134. Roberts SOB. *Pityrosporum orbiculare*: incidence and distribution on clinically normal skin. *Br J Dermatol* 1969; 81: 264-269.
135. Bandhaya M. The distribution of *Malassezia furfur* and *Malassezia pachydermatis* on normal human skin. *SE Asian J Trop Med Public Health* 1993; 24: 343-346.
136. Korting HC, Loferer S, Hamm N. The detergent scrub method for quantitative determination of *Malassezia furfur* on chest and back: comparative evaluation of three different media. *Mycoses* 1991; 34: 267-271.
137. Midgley K. The lipophilic yeasts: state of the art and prospects. *Med Mycol* 2000; 38(Suppl 1): 9-16.
138. Aspiroz C, Moreno L-A, Rezusta A, Rubio C. Differentiation of three biotopes of *Malassezia* species on normal human skin. Correspondence with *M.globosa*, *M.sympodialis* and *M.restricta*. *Mycopathologia* 1999; 145: 69-74.
139. Nakabayshi A, Sei Y, Guillot J. Identification of *Malassezia* species isolated from with seborrhoeic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med Mycol* 2000; 38: 337-341.

140. Kim SC, Kim HU. The distribution of *Malassezia* species on the normal human skin according to body region. *KoR J Med Mycol* 2000; 5: 120-128.
141. Gupta AK, Kohli Y, Faergeman J, Summerbell RC. Epidemiology of *Malassezia* yeasts associated with pityriasis versicolor in Ontario, Canada. *Med Mycol* 2001; 39: 199-206.
142. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC, Faergeman J. Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatosis. *Med Mycol* 2001; 39: 243-251.
143. Tarazooie B, Kordbacheh P, Zaini F, Zomorodian K, Saadat F, Zeraati F, Haalaji Z, Rezaie S. Study of the distribution of *Malassezia* species in patients with pityriasis versicolor and healthy individuals in Tehran, Iran. *BMC Dermatology* 2004; 4: 1-6.
144. Cunningham AC, Ingham E, Gowland G. Humoral responses to *Malassezia furfur* serovars A, B and C in normal individuals of various ages. *Br J Dermatol* 1992; 127: 439-445.
145. Powell DA, Hayes J, Durrell DE, Miller M, Marcon MJ. *Malassezia furfur* skin colonisation of infants hospitalized in intensive care units. *J Pediatr* 1987; 111: 217-220.
146. Leeming JP, Sutton TM, Fleming PJ. Neonatal skin as a reservoir of *Malassezia* species. *Pediatr Infect Dis* 1995; 14: 719-720.
147. Ahtonen P, Lehtonen O –P, Kero P, Tunnela E, Havu V. *Malassezia furfur* colonisation of neonates in intensive care unit. *Mycoses* 1990; 33: 543-547.
148. Ashbee HR, Leck AK, Puntis JWL, Parsons WJ, Evans EGV. Skin colonization by *Malassezia* in neonates and infants. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 23: 212-216.
149. Bell LM, Alpert G, Slight PH, Campos JM. *Malassezia furfur* skin colonisation in infancy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988; 9: 151-153.
150. Gueho E, Simmons RB, Pruitt WR, Meyer SA, Ahearn DG. Association of *Malassezia pachydermatis* with systemic infections of humans. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1789-1790.
151. Larocco MA, Dorenbaum A, Robinson A, Pickering LK. Recovery of *Malassezia pachydermatis* from eight infants in a neonatal intensive care nursery. *Clinical and laboratory features. Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 398-401.
152. Mickelsen PA, Viano-Paulson MC, Stevens DA, Diaz PS. Clinical and Microbiological features of infection with *Malassezia pachydermatis* in high risk infants. *J Infect Dis* 1988; 157: 1163-1168.
153. Welbel SF, McNeil MM, Pramani K A, Siberman R, Oberle AD, Midgley G, Crow S, Jarvis WR. Nosocomial *Malassezia pachydermatis* bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 104-108.
154. Sugita T, Suto H, Unno T, Tsuboi R, Ogawa H, Shinoda T, Nishikawa A. Molecular analysis of *Malassezia* microflora on the skin of atopic dermatitis patients and healthy subjects. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3486-3490.
155. Romano A, Segal E, Blumenthal M. Canaliculitis with isolation of *Pityrosporum pachydermatis*. *Br J Ophthalmol* 1978; 62: 732-734.
156. Chang HJ, Miller HL, Watkins N, Arduino MJ, Ashford DA, Midgley G, Aguero SM, Pinto-Powel R, von Reyn CF, Edwards W, McNeil MM, Jarvis WR. An epidemic of *Malassezia pachydermatis* in an intensive care nursery associated with colonisation of health care workers' pet dogs. *N Engl J Med* 1998; 338: 706-711.
157. Faergeman J, Fredriksson T. Tinea versicolor with regard to seborrhoeic dermatitis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 966-968.
158. Hafez M, El-Shamy S. Genetic susceptibility in pityriasis versicolor. *Dermatologica* 1985; 17: 86-88.
159. Gupta AK, Bluhm R, Summerbell R. Pityriasis versicolor. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16: 19-33.
160. Hellgren L, Vincent J. The incidence of tinea versicolor in central Sweden. *J Med Microbiol* 1983; 16: 501-502.
161. Karaoui R, Bou-Resli M, Al-Zaid NS, Mousa A, Selim M. Clinical and epidemiological studies of tinea versicolor in Kuwait. *Mykosen* 1980; 23: 351-367.
162. Faergemann J, Bernander S. Tinea versicolor and *Pityrosporum orbiculare*: a mycological investigation. *Sabouradia* 1979; 19: 171-179.
163. Crespo Erchiga V, Ojeda Martos A, Vera Casano A, Crespo Echica F, Sanchez Fajardo, Guého E. Mycology of Pityriasis versicolor. *J Mycol Med* 1999; 9: 143-148.
164. Crespo Erchiga V, Ojeda Martos A, Vera Casano A, Crespo Echica F, Sanchez Fajardo. *Malassezia globosa* as the causative agent of pityriasis versicolor. *Br J Dermatol* 2000; 143: 799-803.
165. Gupta AK, Kohli Y, Faergeman J, Summerbell RC. Epidemiology of *Malassezia* yeasts associated with pityriasis versicolor in Ontario, Canada. *Med Mycol* 2001; 39: 199-206.
166. Nakabayashi A, Sei Y, Guillot J. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrhoeic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med Mycol* 2000; 38: 337-341.
167. Arsic-Arsenijevic V, Milobratovic D, Dzamic A, Mitrovic S, Radonjic I, Petkovic L, Kranjic-Zec I. First case of *Malassezia globosa* isolation in Serbia. *Strp Arh Celok Lek.* 2003; 131: 454-7.
168. Shuster S. The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents. *Br J Dermatol* 1984; 111: 235-242.

169. Gueho E, Boeckhout T, Ashbee HR, Guillot J, Van Belkum A, Faergeman J. The role of *Malassezia* species in the ecology of human skin and as pathogens. *Med Mycol* 1998; 36(Suppl 1): 220-229.
170. Faergeman J, Johansson S, Back O, Scheynius A. An immunological and cultural study of *Pityrosporum* folliculitis. *J Am Acad Dermatol*; 1986; 14: 429-433.
171. Ford GP, Ive FA, Midgley G. *Pityrosporum* folliculitis and ketoconazole. *Br J Dermatol* 1982; 107: 691-695.
172. Potter BS, Burgoon CF, Johnson WC. *Pityrosporum* folliculitis. *Arch Dermatol* 1973; 107: 388-391.
173. Wollenberg A, Bicher T. Atopic dermatitis: From the genes to skin lesions. *Allergy* 2000; 55: 205-213.
174. Sugita T, Saito M, Ito T, Kato Y, Tsuboi R, Takeuchi S, Nishikawa A. The basidiomycetous yeast *Cryptococcus diffluens* and *C.liquefaciens* colonize the skin of patients with atopic dermatitis. *Microbiol Immunol* 2003; 47: 945-950.
175. Fine A, Churchill D, Gault H, Furdy P. *Pityrosporum pacydermatis* peritonitis in CAPD patient on long-term intraperitoneal antibiotics. *Periton Dial Bull* 1983; 3: 108-109.
176. Gidding H, Hawes L, Dwyer B. The isolation of *M.furfur* from an episode of peritonitis. *Med J Aust* 1989; 151: 653.
177. Johnson AS, Bailey E, Wright PA, Solomon L. *Malassezia furfur*: a possible cause of culture negative CAPD-peritonitis. *Periton Dial Int* 1996; 16: 187-188.
178. Dahms BB, Halpin TC Jr. Pulmonary arterial lipid deposit in newborn infants receiving intravenous lipid infusion. *J Pediatr* 1980; 97: 800-805
179. Friedman Z, Marks KH, Maisels MJ, Thorson R, Naeye R. Effect of parenteral fat emulsions on the pulmonary and reticuloendothelial system in the newborn infant. *Pediatrics* 1978; 61: 694-698.
180. Levene ML, Wigglesworth JS, Desai R. Pulmonary fat accumulation after intralipid infusion in the preterm infant. *Lancet* 1980; 18: 815-818.
181. Redline RW, Dahms BB. *Malassezia* pulmonary vasculitis in an infant on long term intralipid therapy. *N Engl J Med* 1981; 305: 1395-1398.
182. Alpert G, Bell LM, Campos JM. *Malassezia furfur* fungemia in infancy. *Clin Pediatr* 1987; 26: 528-531.
183. Athar MA, Stafford L. *Malassezia* fungemia. A case report. *Can J Infect Control* 1993; 8: 63-64.
184. Azimi PH, Levernier K, Lefrak LM, Petru AM, Barrett T, Schenck A, Sandhu AS, Duritz G, Valesco M. *Malassezia furfur*: a cause of occlusion of percutaneous central venous catheters in infants in the intensive care nursery. *Pediatr Infect Dis* 1988; 7: 100-103.
185. Danker WH, Spector SA, Fiere RJ, Davis CE. *Malassezia* fungemia in neonates and adults: Complication of hyperalimentation. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 743-753.
186. Long JG, Keyserling HL. Catheter-related infection in infants due to an unusual lipophilic yeast-*Malassezia furfur*. *Pediatrics* 1985; 76: 896-900.
187. Nicholls JM, Juen KY, Saing H. *Malassezia furfur* infection in a neonate. *Br J Hosp* 1993; 49: 425-427.
188. Powel DA, Aungst J, Snedden S, Hansen N, Brady M. Boviac catheter-related *M furfur* sepsis in 5 infants receiving IV fat emulsions. *J Pediatr* 1984; 105: 987-990.
189. Powell DA, Brady MT. *Malassezia furfur* sepsis in neonates-reply. *J Pediatr* 1985; 107: 644.
190. Powell DA, Redline RW, Redline SS, Boxerbaum B, Dahms BB. Systemic *M furfur* infections in patients receiving intralipid therapy. *Hum Pathol* 1985; 16: 815-822.
191. Richet HM, McNeil MM, Edwards MC, Jarvis VR. Cluster of *Malassezia furfur* pulmonary infections in a neonatal intensive-care unit. *J Clin Microbiol.* 1989; 39: 1197-1200.
192. Shek YH, Tucker MC, Viciano AL, Manz HJ, Connor DH. *Malassezia furfur*-disseminated infection in premature infants. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 595-603.
193. Sizun J, Karangwa A, Giroux JD, Masure O, Simitzis AM, Alix D, De Parscau L. *Malassezia furfur* related colonization and infection of central venous catheters. *Intensive Care Med* 1994; 20: 496-499.
194. Surmont I, Gavilanes A, Vandepitte J, Devlieger H, Eggermont E. *Malassezia furfur* fungemia in infants receiving intravenous lipid emulsions. A rarity or just underestimated? *Eur J Pediatr* 1989; 148: 435-438.
195. Weiss SJ, Scoch PJ, Cunha BA. *Malassezia furfur* fungemia associated with central venous catheter lipid emulsion infusion. *Heart Lung* 1991; 20: 87-90.
196. Hruszkewycz V, Holtrop PC, Batton DG, Morden RS, Gibson P, Band JD. Complications associated with central venous catheters inserted in critically ill neonates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12: 544-548.
197. Peripheral thromboembolism associated with *Malassezia furfur* sepsis. Kessler AT, Kourtis AP, Simon N. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21: 356-7.
198. *Malassezia pachydermatis* fungaemia in a neonatal intensive care unit. Chryssanthou E, Broberger U, Petrini B. *Acta Paediatr.* 2001; 90: 323-7.
199. Barber GR, Brown AE, Kiehn TE, Edwards FF, Armstrong D. Carheter-related *Malassezia furfur* fungemia in immunocompromised patients. *Am J Med* 1993; 95: 365-370.
200. Brooks R, Brown L. Systemic infection with *Malassezia furfur* in an adult receiving long-term hyperalimentation therapy. *J Infect Dis* 1987; 156: 410-411.

201. Garcia CR, Johnston BL, Corvi G, Walker LJ, George WL. Intravenous catheter-associated *Malassezia furfur* fungemia. *Am J Med* 1987; 83: 790-792.
202. Hassal E, Ulich T, Ament ME. Pulmonary embolus and *Malassezia* pulmonary infection related to urokinase therapy. *J Pediatr* 1983; 102: 722-725.
203. Masure O, Leostic C, Abalain ML, Chastel C, Yakoub-Agha I, Berthou C, Briere J. *Malassezia furfur* septicemia in a child with leukemia. *J Infect* 1991; 23: 335-336.
204. Middleton C, Lowenthal RM. *Malassezia furfur* fungemia as a treatable cause of obscure fever in leukemia patient receiving parenteral nutrition. *Aust N Z J Med* 1987; 17: 603-605.
205. Powell DA, Marcon MJ. Failure to eradicate *Malassezia furfur* Broviac catheter infection with antifungal therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 579-580.
206. Schleman KA, Tullis G, Blum R. Intracardiac mass complicating *Malassezia furfur* fungemia. *Chest* 2000; 118: 1828-1829.
207. Shparago NI, Bruno PP, Bennett J. Systemic *Malassezia furfur* infection in an adult receiving total parenteral nutrition. *J Am Osteopath Assoc* 1995; 95: 375-377.
208. Chu CM, Lai RWM. *HKMJ* 2002; 8: 212-214.
209. Lyons R, Woods G. Comparison of the BacT/Alert and Isolator blood culture systems for recovery of fungi. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 660-662.
210. Nelson SC, Yau YCV, Richardson SE, Matlow AG. Improved detection of *Malassezia* species in lipid-supplemented Peds Plus blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1005-1007.
211. Reimer LG, Wilsn ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 444-445.
212. Brandt ME, Benjamin LE, Steinkraus GE. Diagn *Microbiol Infect Dis*. 2003; 46: 73-5. Pseudooutbreak of *Candida versatilis* fungemia in a microbiology laboratory.
213. Hammer KA, Riley TV. Precipitate production by some *Malassezia* species on Dixon's agar. *Med Mycol*. 2000; 38: 105-107.
214. Bergbrant IM, Broberg A. Pityrosporum ovale culture from forehead of healthy children. *Acta Dermato-Venerol* 1994; 74: 260-261.
215. National Committee for Laboratory Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing for Yeasts. Approved Standard; Document M27-A National Committee for Laboratory Standards. Villanova, 1997.
216. Garau M, Pereiro M Jr, del Palacio A. In vitro susceptibilities of *Malassezia* species to a new triazole, Albaconazole (UR-9825), and other antifungal compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2342-2344.
217. Schmidt A, Rühl-Hörster B. In vitro susceptibility of *Malassezia furfur* against azole compounds. *Mycoses* 1996; 39: 309-312.
218. Nenoff P, Hausteil UF. In vitro susceptibility testing of *Malassezia furfur* against rilopirox. *Skin Pharmacol* 1997; 10: 275-280.
219. Nenoff P, Oswald U, Hausteil U-F. In vitro susceptibility of yeasts for fluconazole and itraconazole. Evaluation of a microdilution test. *Mycoses* 1999; 42: 629-639.
220. Marcon MJ, Durrell DE, Powell DA, Buesching WJ. In vitro activity of systemic antifungal agents against *Malassezia furfur*. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 951-953.
221. Biodisk AB. E Test technical guide No.4. Antifungal susceptibility testing of yeasts. AB Biodisk, Dalwagen, Sweden.
222. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichosporon* ve *Malassezia* spp Kökenlerinin Antifungallere Duyarlılıklarının Belirlenmesinde Mikrodilüsyon ve E test Yöntemlerinin Referans Makrodilüsyon Yöntemi ile Karşılaştırılması. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2002; 26, 76-83.
223. Hammer KA, Carson CF, Riley TV. In vitro activities of ketoconazole, econazole, miconazole, and *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil against *Malassezia* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 ; 44: 467-9.
224. Nakamura Y, Kano R, Murai T, Watanabe S, Hasegawa A. Susceptibility testing of *Malassezia* species using the urea broth microdilution method. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2185-2186.
225. Danker WM, Spector SA. *Malassezia furfur* sepsis in neonates. *J Pediatr* 1985; 197: 643-644.
226. Gupta AK, Kholi Y, Li A, Faergeman J, Summerbell RC. In vitro susceptibility of seven *Malassezia* species to ketoconazole, voriconazole, itraconazole and terbinafine. *J Clin Microbiol* 2000; 142: 758-765.
227. Velegraki A, Alexopoulos EC, Kritikou S, Gaitanis G. Use of fatty acid RPMI 1640 media for testing susceptibilities of eight *Malassezia* species to the new triazole posaconazole and to six established antifungal agents by a modified NCCLS M27-A2 microdilution method and Etest. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3589-3593.