

TIP MİKOLOJİSİNİN DÜNÜ VE BUGÜNÜ*

Ayhan YÜCEL

Elektronik
Cerrahpaşa
Tıp Dergisi

Background.- This paper gives an outline of the histological and present situation of medical mycology concerning on its various aspects such as the known pathogen fungi and new emerging oppurtunistic ones, host characteristics, current antifungals, some leading instutitons and mycologists both in our country and on the world.

Yücel A. Medical mycology: Yesterday and Today. *Cerrahpasa J Med* 1999; 30 (2): 191-198.

Bilindiği gibi mantarlar, 1969'da Whittaker tarafından yeniden açıklanıp birçoklarınınca benimsendikten sonra, doğadaki canlıları 5 evrene ayıran yeni sistemde; bitkiler, hayvanlar, protistler ve monerlerden ayrı bir evren olarak kabul edilmektedir. Bu evreni oluşturan canlılar; basidiocarpus'larının biçiminden dolayı şapkalı mantarlar denilen ve çıplak gözle görülen belirli yapıdaki mantar türlerinden, iri bir amip gibi görünen çok çekirdekli yapışkan küflere; tek hücreli ve ancak mikroskopta görülebilenlere kadar çeşitlidir.^{1,2} Mantarları inceleyen bir bilim dalı olan mikoloji sözcüğü de aslında Yunanca şapkalı mantar anlamına gelen "mykes" kelimesinden kaynaklanmaktadır. Doğada ve insan yaşamında önemli birçok faydalarının yanısıra bir kısım mantarlar bitkilerde, hayvanlarda ve bu arada insanlarda hastalıklara yol açarlar. Misetismus ve mikotoksikoz şeklindeki zehirlenmeler ve sebep oldukları allerji dışında bir kısım mantarlar da mikoza etkenidir. İnsan ve hayvanlarda mikoza yol açan mantarlar; vücuda girdiğinde konağın yüksek ısısından etkilenmeyen, doku içindeki azalmış oksidasyon ve redüksiyona ve savunma mekanizmasına rağmen hayatta kalan, buldukları yerlerdeki maddeleri parçalayacak enzimleri taşıyan cinslerdir.

Özellikle dimorfik mantarların büyük bir uyum yeteneğine sahip oldukları; konağa yerleştikleri sırada kendi yapılarında, hücre duvarlarının içeriğinde, metabolizmalarında, enzim sistemlerinde ve çoğalma biçimlerinde büyük değişiklikler oluşturabildikleri anlaşılmıştır. Diğer yandan doğa direncinin yeterince azaldığı bir durumda mikoza yol açan değişik türden birçok mantar, şartlara uyuma ve yayılma yetenekleri sayesinde, "muhtemelen bütün mantarların potansiyel olarak patojen sayılabileceklerini" de göstermektedir. Bu durum göz önüne alındığında "mantarların hastalık yapabilmelerinin" temel dayanağının veya bir başka anlatımla mantar patojenitesi ile ilgili temel mekanizmanın, "onların dokudaki ısıya ve diğer şartlara uyum gösterebilme ve konağın savunmasına karşı dayanma yeteneklerinde saklı" olduğu söylenebilecektir.^{2,3}

Bir sıralama yapılacak olursa mantarlar arasında histoplazmoz, blastomikoz, koksidiyoidomikoz ve bir dereceye kadar sporotrikoz etkenleri infekte edici dozlarıyla sağlıklı kimselerde hastalık yapabildiklerinden primer patojenlerden sayılmakta ve bu grup, gerçek patojen mantar infeksiyonu

olarak gösterilmektedir.

İkinci büyük mantar hastalığı grubu dermatofitozlardır. Etkenleri insanda en sık görülen, genellikle canlı dokuları tutmayan, bir bakıma özelleşmiş saprofitler olup, hastalık çok defa konak ile mantar ürünleri arasında oluşan toksik ve allerjik bir reaksiyondur.

Kromblastomikoz, maduromikoz, rinosporidyozyo üçüncü grubu oluşturan süregen mikozlar olup bu hastalıklara yol açan mantarlar, dokuda yayılma güçlerinin sınırlı oluşu, dokuya uyum sağlamalarının çok uzun süre alması ile özellenen toprak saprofitleridir. Bu mikozların etkenleri genelde düşük bir virülense sahip olmakla beraber dokuya uyum sağladıklarında fagositoza karşı gelebilmektedirler.

Limfoma, lösemi, AIDS, diyabet... gibi olaylarla normal savunma mekanizmaları bozulmuş ve özellikle bugünkü tıpta sitotoksik ilaçların varlığına, uzun süreli steroid tedavisine, organ nakillerine ve bağışıklığı baskılayıcı uygulamalara bağlı olarak direnci kırılmış kimselerde çok çeşitli türden fırsatçı mantarların yol açtığı enfeksiyonlar ise dördüncü bir grubu oluşturmaktadır. Burada dikkati çeken nokta, fırsatçı mantarların dokuya yerleşebilmeleri için vücut direncinin ve normal savunma mekanizmasının önemli derecede hasar görmüş olmasının gerektiğidir.²

Görülen odur ki sayılan sebeplerden dolayı, karşılaşılan düşük virülensli, nadir fakat hayatı tehdit eden etken sayısı ve çeşitliliği giderek artmaktadır. Dünya nüfusunun yaklaşık %10-20'si en az bir kez mantar enfeksiyonu ile karşılaşmaktadır.⁴

Mantar enfeksiyonlarına ilişkin bilinen en eski belge MÖ 2000-1000 arası tarihlenen Hindu kutsal yazıtında (Samhita) bulunmaktadır ve ayakta misetomadan söz eder. Diğer eski belgeler arasında İstanköy'lü hekim Hipokrat (MÖ400-300)'m trush biçimindeki kandidozu tartışan metni ile bir Roma'lı ansiklopedist olan Aulus Cornelius Celsus'un halen Vatikan Kütüphanesi'nde korunmakta olan sekiz ciltlik De Re Medicina'sında söz ettiği yangılı ringworm, ağızda kandidiyaz, favus sayılabilir; bundan dolayı da irinli tinea capitis "kerion Celsus" olarak da adlandırılır. Ortaçağın sonlarına doğru enfeksiyon hastalıklarından söz edilmeye başlanmış, 15-19. yüzyıl arasında mikoloji ve özellikle tıp mikolojisinde, İtalya'da hekimlerle diğer bilim adamları mikozları ve etiyolojik etkenlerini anlamaya çalışmışlar, tarif etmişler ve tartışmışlardır.^{3,5} 15. yüzyılın sonunda hekim ve Syphilis şiiirinin sahibi G. Fracastoro hastalıklarda germ teorisini ortaya atmış, pandemilerin çok küçük parçacıkların veya sporların doğrudan temasla taşınarak uzak mesafelere bile yayılması yoluyla gerçekleştiği kuramlaştırmıştır.⁶

G. Bauhin (1560-1624) mantarlar üzerine araştırmalar yapmış ve "Pinax Theatri Botanici" adlı eserinde 100 kadar mantarın özelliklerini bildirmiştir. 17. yüzyılda mikroskopun bulunmasıyla mantar sistematigi çalışmaları başlamış, Tournefort çeşitli mantarlar ve likenler üzerinde incelemeler yaparak bunları, morfoloji ve diğer karakterlerine dayanarak, 6 gruba (1-

Fungus, 2-Boletus, 3-Agaricus, 4-Lycoperdon, 5-Coralloides, 6-Tubira) ayırmış ve "Element de Botanique" adlı eserinde yayınlamıştır.⁷ 1688'de Redi etin kokuşması ile ilgilenmiş, sineklerin bulaştırmasını önlemeye çalışmış, Spallanzani deneylerinde, üzerinde mantar sporları bulunmayan organik malzeme üzerinde küflerin görülmediğini göstermiş, hava kaynaklı mantar sporlarından söz etmiştir. Mikolojinin kurucusu sayılan İtalyan botanist P. A. Micheli 1729'da Nova Plantarum Genera'da mantarla ilgili araştırmalarını yayınlamıştır.⁶ H. Peroson (1761-1836), mantarlara ilişkin incelemelerini, taksonomik bir yapıt olan "Synopsis Methodica Fungorum" (1801)'da toplamış, ayrıca Mycologia Europea 3 cilt halinde yayınlamıştır. Bu konuda ayrıca "Mycologia Europea" (1822; 1828) adlı çalışmaları da yayınlamış; mantarları 2 sınıf, 6 takım ve 71 cinse ayırarak sınıflandırmıştır.⁷ E. Fries (1794-1878), bugünkü mantar sistematığının esasını kurmuş, "Systema Mycologicum" adlı eseri hazırlamıştır.

Ancak diğer bilimlerde olduğu gibi esaslı bilgiler 19. yüzyılda toplanmaya başlamıştır. Başlangıçta konu, dermatoloji, dahiliye, bakteriyoloji ve patoloji ile uğraşanların, hatta hekim olmayan kimselerin ilgisini çekmiştir. 1835'de avukat A. Bassi hasta ipek böcekleriyle çalışarak muskardin hastalığının etkenine Beauvaria bassieni adını vermiştir. 1837'de Remak ilk defa insanlardaki bir mantar hastalığı ile ilgili bir açıklamada bulunmuştur. Sabouraud, Pasteur'ün saf kültürler elde edebilmek için bulduğu metodlardan çok önce, mantar kültürlerinin yapıldığını yazmıştır.^{2,3,6} Saccardo, mantarlar üzerinde 1880 yılına kadar yapılmış inceleme ve araştırmaları 25 cilt halinde "Sylloge Fungorum" adlı eserde toplamış; bu eserde 80.000 mantar türü bildirmiştir.⁷

Bu gelişmeler üzerine Almanya ve Fransa'da klinikçiler mantarların insan hastalıklarına da sebep olup olmadığını belirlemeye çalışmışlardır. R. Remak, JL Schönlein, bir Macar hekimi olan D. Gruby (1841-1844 yılları arasında) birbirlerinden bağımsız olarak favusu incelemiş ve bu hastalığa bugün Trichophyton schoenleinii adı verilen mantarın sebep olduğunu bulmuşlardır. Gruby favus'un mantarını tam olarak izole etmiş ve sağlam bir insana bulaştırmak suretiyle bir enfeksiyona yol açan mikrobun o enfeksiyonun etkeni olarak kabul edilebilmesi için ileri sürülen şartları çok önceden uygulamıştır.⁵ Bu alandaki birçok başarılı çalışmalarından dolayı tıp mikolojisinin başlangıcı daima Gruby ile başlatılmıştır.

Bu keşiflerin ardından dermatofitlere ek olarak başka mantarların da insanda hastalık etkeni olarak tanımlanması gelir.^{5,6} 1846'da Eichstedt Malassezia furfur'u keşfetmiş; 1853'de Robin Candida albicans'ı pamukçuklu şahısların lezyonlarında incelemiş ve basit bir kültürünü de elde etmeye muvaffak olmuştur. 1855 yılında Baerensprung, ekzema marginatum lezyonlarından elde edilen pullardan ayırdığı miselyum tarzında örgü yapan hifli mantara Epidermophyton floccosum adını vermiş; bu mantarın tam bir tanımı 1907'de Sabouraud tarafından yapılmıştır.⁶

Mikolojinin bugünkü duruma gelinceye kadar geçirdiği dönemler içinde

Sabouraud, önemli bir dönüm noktası olmuştur. Mikolojinin tarihi gelişimini; 1835'de Bassi ile başlayan ilk çalışmalar dönemi, Sabouraud'nun 50 yıllık çalışmalarını kapsayan ve kendi ismiyle vurgulanacak olan Sabouraud dönemi ve son dönem olarak üç devrede gözden geçirmek uygun olacaktır. Sabouraud anormal trikofit lezyonlarına rastlandığında, bunlardan alınan materyallerle yeni kültürlerin kolaylıkla elde edilebileceği ve aynı olgudan gelen bütün kültürlerin de aralarında tam bir benzeşim göstereceğini düşünmüş; fakat bunun için, üzerinde dermatofitlerin çok sayıda ve aktif bir şekilde üremesini sağlayacak bir besiyeri gerektiğinden, sabit ölçülerde hazırlanmış maddeler kullanarak bir besiyeri hazırlamıştır. Böylece Sabouraud ürettiği mantarları büyük bir titizlikle tarif etmiştir.³ Sabouraud'nun formülünü verdiği bu besiyeri, değişikliklere rağmen bugün de kullanılmakta; özellikle tıp mikolojisi bakımından önem taşıyan primer patojenlerin makroskopik görünimleri halen bu besiyerinde geliştirdikleri koloni tipine göre tarif edilmektedir.

1909'da Tarrozi, bir bıçak yaralanmasından 27 yıl sonra ortaya çıkan bir misetomayı bildirir; klinik ve histopatolojik verilerin yanısıra hastanın bacağındaki fistülden akan sıvıdaki yumuşak sarımsı taneciklerden etyolojik etkeni de saf kültür olarak ayırır. Henüz mikrobiyolojide prokaryotlar evrenindeki aerop ipliksi bakterilerle mantarlar evreni arasındaki yerinin açıklık kazanmamış olduğunu belirterek, mantara benzer özellikler gösteren bölünmeli miselli bu organizmaya *Actinomyces albus* adını verir. O yıllarda nomenklaturda birçok mantarla ilgili de karışıklıklar bulunmaktadır. İtalyan taksonomist P. A. Saccardo (1845-1920) abidevi eseri *Sylogae Fungorum Omnium Hucusque Cognitorum*'da bu organizmayı armut biçimli konidilerine bakarak *Monosporium apiospermum* olarak adlandırır ve sınıflandırır.⁶

Dermatofitler ve onlara yakın mantarların tam (eşeyli) şekillerini tarif ederek taksonomisini yapan A. Namizzi (1877-1961) de tıp mikolojisinde kilit noktası durumundadır. Dermatofitlerde pleomorfizm ve değişimler üzerine çalışmalar yapan, *Monosporium apiospermum*'un eşeyli şeklinin bir askomiset olan *Allescheria boydii* olduğunu ve 1944'e kadar ayrı iki mantar türü olarak tanıyan bu iki şeklin aynı türe ait olduğunu tarif eden daha sonraki nesilden Chester Emmons (1900-1985) da tıp mikolojisinde bir çok araştırmalara ve ilerlemelere öncülük etmiştir.⁶

Başlangıcının bu kadar eski olmasına ve dermatofitoz gibi bazı mantar hastalıklarının insanlarda en sık görülen infeksiyonlar arasında bulunmasına rağmen tıp mikolojisinin bakteriyoloji tarafından gölgelenmiş ve o kadar önemsenmemiş olduğu da bir gerçektir. Bu durum, mantarların çok çeşitli ve karmaşık yapılarla karşımıza çıkmasına, bir çok mikozun iyi huylu denebilecek bir şekilde seyredip hayatı tehdit etmemesine, ciddi olanların da seyrekliğine bağlanmıştır.⁵

1948'de Unat, Bethesda'daki National Institutes of Health'de Mikrobiyoloji Enstitüsünün İnfeksiyon Hastalıkları Bölümü viroloji laboratuvarında çalışmaktayken bir üst katta mikoloji laboratuvarı bulunan Dr. Emmons'u

tanınmak, hatta onun çalıştığı mantar kültürlerini incelemek fırsatını bulmuş ve 1955'de çıkardığı Tıbbi Mikoloji Ders Kitabının önsözünde şu sözlere yer vermiştir. "Bir zamanlar dünyada, ancak birkaç kişinin bildiği zannedilen, fakat aslında hiç kimsenin içinde emniyetle dolaşmadığı karanlık ve karmakarışık bir alem iken, son zamanlarda bunun sistemli bir şekilde düzenlenmiş, aydınlık ve herkesin kolaylıkla yürüyebileceği bir ilim sahası olduğu ilan edilmiştir. Onu bu hale getirenler biyolojinin kaidelerini tanıyan, fizyolojik değişimleri ve mutasyonları anlayan mikrobiyologlar olmuştur". Gerçekten de, mikolojinin bugünkü duruma gelinceye kadar geçirdiği dönemler içinde Sabouraud, önemli bir dönüm noktası olmuş, bir kısım karışıklıkları aydınlatmış olmakla beraber, bazı konularda yeni karışıklıklar da getirdiğinden, mikolojinin talihi belki de son 50 yıllarda ve özellikle de Emmons'un çalışmalarıyla değişmeye başlamıştır. Emmons'dan önce özellikle dermatofitlerin tasnifi klinik bulgular ve besiyerindeki üreme şekilleri dikkate alınarak yapılmıştı; fakat bir mantar türü farklı klinik tablolara sebep olduğu gibi aynı klinik tablo ayrı türler olarak kabul edilen mantarlar tarafından da gelişebilmekte, ayrıca bir tür farklı şekillerde de üreyebilmekte ve kolonilere göre yanlış tanımlar yapılabilmekteydi. Bütün bu eksiklere rağmen R. Sabouraud'un "Les Teignes" adlı eseri en büyük başvuru kitabı idi. Bilindiği gibi, Dr. Emmons Histoplasma capsulatum'u 1949'da topraktan ilk ayıran ve böylece bu hastalığın epidemiyolojisinin aydınlanmasında büyük katkısı olduğu gibi bu parazit mantarı kemelerde, kokarcalarda ve yarasalarda da ayırabilmiş ve hayvanlarda sessiz enfeksiyon olabildiğini göstermiş; ayrıca Cryptococcus neoformans'ı da topraktan elde etmiş olan araştırmacıdır.⁸

Modern biyolojinin kurucusu sayılan ve 1938'de uluslararası Mycopathologia dergisini çıkaran R. Ciferri ve fermentasyon hakkındaki klasik çalışmalarıyla fermentleyici mikroorganizmaların kimyaca değişiklikler oluşturduklarını gösteren Pasteur'ü; I. Dünya Savaşı sırasında patojen mayaları araştıran ve üç önemli Candida türü olan C. guilliermondii, C. krusei, C. tropicalis'i ayırarak tarif eden Castellani'yi; daha sonra yine büyük temel hizmetler yapmış olan Alman maya taksonomistleri Lodder ve Kreger van Rij'in mikolojiye hizmetlerini de burada saymak gerekir. F. Sanfelice'nin çeşitli meyva sularından ayırarak Saccharomyces neoformans adını verdiği kapsüllü maya ile O. Busse'nin (1894) insanda ve sığırlarda dokudan ayırarak S. lithogenes adını verdiği mantarın aynı olduğunu keşfederek Cryptococcus neoformans olarak belirleyen (1952) Kreger-van Rij'dir.⁶

Yakın zamanlarda mikolojiye yön verenler arasında mikolog, taksonomist ve mikoloji tarihi ile ilgilenen L. Ajello; mikolog ve taksonomist M. R. McGinnis; taksonomist KJ Kwon-Chung, özellikle dematiaceous mantarlarla çalışan taksonomist de Hoog; mayalarla ilgilenenlerden taksonomist Barnett ile klinik laboratuvar uzmanı mikozların tedavisinde söz sahibi hekimlerden JE Bennett ve antifungallerle ilgili yöntem araştırmalarıyla öne çıkanlar arasında M. Pfäller, L. Pasarell, A. Espinel-Ingórriz seçilmektedir.

1911'de G. Banti'nin ölümle biten bir beyin feohifomikozunda etkeni tanımlanmak üzere gönderdiği Saccardo bu yeni türe *Torula bantiana* adı vermiştir. Emmons da bir beyin feohifomikozundan ayırdığı aynı etkeni *Cladosporium trichioides* olarak tarif etmiş; daha sonraki karşılaştırmalı çalışmalarla bu mantarın sınıflandırmadaki bugünkü yeri de Hoog, Kwon-Chung ve McGinnis tarafından *Cladophialophora bantiana* olarak belirlenmiştir.⁶ "Hyalohifomikoz" terimi Ajello ve McGinnis tarafından etkenin konak dokusundaki şeklinin hücre duvarında pigment bulunmayan bölmeli hifli mantarlarla oluşan mikozları tarif etmek üzere önerilmiştir. Benzer şekilde konak dokusunda bölmeli ve koyu renkte hifli mantarlarla oluşan deri altı ve sistemik mikozlar için de "feohifomikoz" terimi önerilmiştir. Bunlar şemsiye terimlerdir ve hyalohifomikoz teknik olarak aspergilloz, psödalleseriyaz, şeffah hifli mantarların oluşturduğu keratomikoz, fusarioz ve bazidyomikozu kapsar. Fakat pratikte aspergilloz iyi tanındığından, hyalohifomikoz adı esasen saydam duvarlı Hifomisetlerden seyrek rastlanan fırsatçı mantarların sebep olduğu infeksiyonları ifade etmek için kullanılmaktadır.^{9,10} Her iki terim de belirli bir klinik sendromu temsil etmemekte, ancak etkenin tanımı yapılmaya kadar kolaylık sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Aslında bu yapay bir sistemdir çünkü kolaylık sağlamak uğruna tamamen alakasız organizmalar sadece hiflerinin konak dokusundaki rengine göre aynı kategoriye alınmıştır; ancak etken tanımlandığında hastalığın adı konulabilmektedir.

Maya taksonomisi ile ilgili olarak J.Lodder'in hazırlamış olduğu monograf, Kreger-van Rij ve Barnett tarafından yapılan bir kısım değişiklik ve eklemelerle halen temel kaynak durumundadır. Küflerde olduğu gibi mayaların da tanımında morfoloji, vejetatif ve eşeyli üreme özelliklerinin incelenmesi öncelik taşımakta, bunlar fermentleme özellikleri ile birleştirilerek üst taksonlara ulaşılmakta; diğer biyokimya özelliklerinin aranması ile de alt taksonlara gidilmektedir. Söz gelimi bugün maya taksonomisinde kandidaların tarif ve kabul edilmiş 220'nin üzerinde türü bulunmaktadır.^{11,12} Bunlar içerisinde tıp mikolojisi bakımından önemli bir kısım kandida türleri, bunlarla karışabilecek diğer türlerden, 37°C'de üreme, yalancı miselyum, klamidospore, çimlenme borusu oluşumu, üreaz varlığı, bazı şekerleri fermentleme, bazı karbon ve azot kaynaklarını asimile etme yönleriyle incelenmek suretiyle ayırd edilmektedir.¹³ *Candida albicans* bugün üzerinde en çok çalışılan mayalardan biridir; morfoloji, fizyoloji ve biyokimya özellikleri hakkında yapılan araştırmalar diğer insan patojeni mantarlar hakkında yapılanların hepsinden fazladır. Son yıllarda bu mantarların (maman antijeni, proteinaz enzimi gibi) antijenleri ve enzimleri üzerinde durulmaktadır. Diğer taraftan *C. albicans*'ın mısır unlu agardaki çizgi kültürleri belirli ve farklı karakteristiklere sahip koloni morfolojileri gösterdiklerinden bunlardan bu türün kökenlerinin tiplendirilmesinde yararlanılması anlamlı bulunmuştur. Daha sonra başka araştırmacılar tarafından kolonilerin yüzey özelliklerinin sabit olmadığı ve kökenlerin laboratuvarında saklanması sırasında S'den R'ye doğru değiştiği; buna karşılık nispeten daha kararlı olduğu ve ancak 2 yıllık saklama süresince yüksek tekrarlanabilirlik gösterdikleri gözlemlenmiştir. Hunter ve arkadaşları, *C. albicans*'ın belirli

morfortipleri ile bu kökenlerin ayrıldıkları kaynaklar arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğunu gözlemlemişlerdir.⁹

Önceleri morfoloji, mayalardan çok küfler için önemli kabul edilmekteyken bugün bağışıklığı baskılanmış hastalardan ayrılan maya cinsleri geniş bir yelpazeye yayılma eğilimi gösterdiğinden bunların tanımlanmasında da temel basamak sayılmaktadır. Bir yandan hekimin hasta tedavisine çabuk geçebilmesi açısından klinik mikoloji laboratuvarlarında mayaların hızlı tanımı önem taşımakta; diğer yandan da antifungallere dirençli kökenler geliştirilmemesi açısından da "hızlı" sonuç almanın göreceli bir anlamı olduğu hatırlanarak çalışmalıdır. Mayaların hızlı tanımı için geliştirilmiş API 20C, API ZYM, Vitek, ID32C gibi ticarete bulunan hazır tanım sistemleri ile sonuçlar 24 saatten 3 güne kadar alınabilmektedir.¹⁴ Ancak IMC-6'da da McGinnis ve I. Salkin gibi otoritelerce de yeniden vurgulandığı gibi, günümüzde hastalık etkeni olarak ayrılan mantar çeşitlerinin giderek artmasına karşın tanım için sunulan ticari kitler ancak çok sınırlı bir mantar yelpazesinde iş görmeleri, ayrıca oldukça pahalı olmaları sebebiyle halen dış dünyada ancak belirli bir araştırma konusu çerçevesinde kullanılmakta, özellikle mikolojide uzmanlaşmış laboratuvarlarda rutin çalışmalarda yer verilmemektedir. Buna karşın özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda doğru ve hızlı tanımın sırasında hayat kurtarıcı olabilmesi sebebiyle yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır.⁹

Küf mantarlarında da hava ve toprak kaynaklı belli başlı bazı cins veya türlerle sıklıkla hastalık etkeni olarak karşılaşılmaktadır. Bunlar arasında *Fusarium*, *Scedosporium*, *Cladosporium*, *Alternaria*... gibi mantarlar oluşturdukları fırsatçı infeksiyonlar ve/veya antifungaller karşısındaki direnç özellikleri ile önde gelenlerdir. Özellikle, Güneydoğu Asya ve Uzak Doğu ile sınırlı bir coğrafya gösteren; insan ve hayvanlarda primer patojenlerden olan *Penicillium marneffei*'nin etken olduğu 1990 sonrasında 30'dan fazla mikoz bildirilmiş olduğu dikkati çekmektedir. Avrupa ve Amerika'dan 4 AIDS'li kişide de bulunduğu bildirilmiştir.⁹ Geçtiğimiz yıl Avrupa Tıp Mikolojisi Konfederasyonu (ECMM) tarafından bu kıtada kriptokokkoz, histoplazmoz, kandidemi ve tinea capitis bulunuşu ile ilgili epidemiyoloji araştırma grupları oluşturulmuş olup çalışmaları sürmektedir.¹⁵ Yine 1998'de *Histoplasma capsulatum*'un Yakın Doğu'da İsrail'den başka, yurdumuzda da doğadaki varlığı gösterilmiştir.^{16,17}

Diğer yandan, *Pneumocystis carinii* filopodia'lı amipsi görünümü ve pentamidine'e, trimethoprim-sulphametaxazole'e ve pyrimethamine-sulfadiazine ile tedaviye cevap vermesi fakat amphotericin B gibi antifungal maddelere duyarsız olması dolayısıyla eskiden bir protozoon olarak muamele görmüştü. Bu mikroorganizmanın ustomycetous (kırmızı mayalarla) yakından ilişkili yani basidiomycetes olduğu öne sürülmüş; daha sonra 18S r-RNA gen dizisi verilerine dayanılarak bu mantarın ideal filogenetik yerleşiminin askomisetler arasında olması bilimde tartışılmıştır. *P. carinii* bugün mantarlar arasında ele alınmaktadır.¹⁸

Genel ve özel mikoloji alanında mantar morfolojisi ve fizyolojisi ile ilgili bilgiler, taksonomi, mikozların epidemiyolojisi ilerleyen zaman içerisinde hızla değişmekte, gelişmekte ve yoğunlaşmaktadır.

Mikolojideki son araştırmalar daha çok tanımlama tekniklerini, mantar hastalıkları için özel serolojik testleri, yeni ve ileri kimya maddeleriyle tedaviyi hedef almış, mikozlardaki hastalık mekanizması açıklanmaya çalışılmıştır.^{9,19} Bu ara rutin çalışmalarda materyalde bulunan dermatomikoz etkenlerinin hızı, hata payı azaltılmış ve daha kolay olarak aranması için lam lamel arası preparatların yapılmasında kullanılmakta olan KOH çözeltisine %40 dimetil sülfoksit katılarak eritici kabiliyeti artırılması önerilmiş, tarafımızdan yapılan bir çalışmada da yöntemin özellikle tırnak örnekleri için daha iyi olduğu gözlemlenmiştir.^{20,21}

Yalnız epidermin stratum corneum'unda oturduğu bilinen *Malassezia furfur*'un son senelerde kandan ayrıldığı 25, akciğer biyopsilerinden 3 ve periton boşluğu ve maksiller sinüsün ikisinden birden izole edildiği 1 olgunun bildirilmiş olması ilginçtir. Hastaların hepsinin santral ven veya arter kateteri taşıyor olması, ven yolundan lipid almış olmaları ortak yönleri olup bu yönleri ile *M. furfur* enfeksiyonuna yatkınlıkları gelişmiştir. Ayrıca dalağı alınmış lösemili, kemik yayımlı prostat kanserli bir olguda da kandan ayrılmıştır.⁵

İnsan vücudunda mantar enfeksiyonlarına karşı çok yüksek bir doğa direnci vardır. Mantar enfeksiyonu alma kabiliyeti ile ilgili olarak antikorların çok az rolü olmakta veya rol oynamamaktadır. Genetik hatalara bağlı olarak lökosit fonksiyonunda bozuklukları olan veya değişik lenfomatöz hastalık şekilleri taşıyanlarda izlendiği şekilde, ayrıca T lenfositlerinde bozukluğu olan hastalarda fırsatçı mantar enfeksiyonlarının yaygınlığından da anlaşılacağı üzere hücre aracılığı ile bağışıklık, mantarların istilasına karşı tek etkili direnç olarak belirlemektedir. Son zamanlardaki çalışmalar Doğal Katil (NK) Hücrelerinin *Histoplasma capsulatum*'a karşı erken konak savunmasında çok önemli bir rolü olduğunu ortaya çıkarmıştır.²

Gerçek mantar enfeksiyonları belirli bir endemik alanda ve yeterli sayıda konidi veya spor alan kimselerde görülmekte, bunların %90'dan fazlası hastalık belirtisi vermemekte veya hızla iyileşmekte ve bu kimselerde reinfeksiyona karşı uzun süreli bir direnç geliştirmekte, seyrek olarak ve özellikle de direnci kırık şahıslarda enfeksiyon ciddi bir şekil almaktadır. Diğer yandan erişkin erkeklerde ağır hastalık şekli daha çok görülmekte, koyu derili insanlarda hastalığın daha ağır seyrettiği ve daha yaygın olduğu, toptakla meşgul olanların hastalığa daha fazla maruz kaldığı kaydedilmektedir. Patojen mantarların saprofit ve doku şekilleri arasında farklılık bulunduğu, ekserisinin patojen safhada mayamsı şekil gösterdiği, bu farklılığın başlıca ısı değişikliğinden ileri gelmesi sebebiyle bu grubun "termal dimorfizm" karakterine sahip olduğu belirtilmektedir. Bundan başka patojen mantar enfeksiyonlarının genel patoloji, prognoz ve tedavi bakımlarından benzerlikler sergilediğine ve bunların insandan insana oldukça nadir olarak bulaştığına dikkat çekilmektedir. Özet olarak bir mikozun; konağın

direncine ve alınan mantar sayısına bağlı olarak geliştiği söylenebilir.²

Diğer taraftan, fırsatçı mantar infeksiyonları belirli bir bölgeye bağlı olmaksızın bütün dünyada görülebilen, düşük virülensli çeşitli türden mantarlar tarafından çeşitli sebeplerle vücut direnci bozulmuş kimselerde ortaya çıkmakta, ekseriya sinsi bir seyir göstermekte ve hastanın iyileştiği durumda da özgül bir bağışıklık gelişmemektedir. Yaş, cinsiyet, ırk özelliği olmayıp biricik önemli faktör bu mikozun altında yatan hastalığın tipi ve ağırlığıdır. Hücrenel direnç eksikliği, normal floranın bozulması diyabetlilerin asidozunda keton cisimlerinin birikmesi, fizyolojik değişiklikler gibi çeşitli sebepler fırsatçı mantar türlerinin sayısının artmasına ve kolonizasyonuna yol açabilmektedir. Fırsatçı mantarlarda genellikle termal dimorfizme rastlanmamaktadır. En sık görülen dört tür *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* ve *Rhizopus arrhizus*'tur. Direnci kırık kimselerde hastalık yapabilen diğer fırsatçı mantarlar ile de uzun bir liste oluşturulmaktadır.^{2,5}

Mikologlar bugün geçerli olarak tarif edilmiş 100.000-250.000 kadar mantar türü ile henüz keşfedilmemiş birçok tür bulunduğunu kabul etmektedirler ve bunlardan en çok 150 kadarı insan ve hayvan primer mikozlarının etkenleridir.²¹ Bunlar deri ve deri altından veya mukoza infeksiyonlarından başlayarak sistemik ve potansiyel ölümcül hastalıklara kadar geniş bir infeksiyon yelpazesine sebep olurlar. Bunlara ek olarak travmaların ardından veya anormal duyarlı hastalarda sayısız başka mantarlar da lezyonlara sebep olmaktadır.

Patojen mantarların ekseriya zor üremelerine karşılık, besiyerlerini kirletici (contaminant) türlerin sıklıkla ayrılması ve yanlışlıkla bunların infeksiyon etkeni olarak değerlendirilmesi, bildirilenlerin bir çoğuna yanlış veya en azından şüpheli rapor olarak bakılmasına yol açmıştır. Şüpheleri kaldırarak şekilde iyi belirlenmiş çalışmalarda, ismi ancak literatürde bulunan seyrek bir kısım mikozların, dirençkırıcı sebep ve uygulamalara maruz kalan insanların sıklığına paralel olarak gittikçe artan sayıda rastlandığına dikkat çekilmiş, bazı nadir türlerin insanda oluşturduğu mikozlar bildirilmiştir.^{5,9} Böylece, doğa direncinin yeterince azaldığı bir durumda mikoza yol açan değişik türlerden birçok mantar, şartlara uyuma ve yayılma yetenekleri sayesinde, muhtemelen bütün mantarların potansiyel olarak patojen sayılabileceklerini göstermektedir.²² Tıp Mikolojisi biliminin geçmişinin yaklaşık 160 yıl önceye gitmesine rağmen, mikozlar ve etyolojik etkenleriyle ilgili öğrenilecek pek çok bilgi daha bulunmakta; fırsatçı mantarların son günlerdeki çıkışı tıp mikolojisinin ilgi alanını bu yöne çekmektedir.⁶

Diğer taraftan nozokomiyal mantar infeksiyonlarının insidensinin de son yıllarda giderek arttığı; Amerika'daki bir çalışmada nozokomiyal mikroorganizmalar arasında mantarların bakterilerden sonra ikinci sırada yer aldığı bildirilmektedir.⁹

Görülen odur ki konağın savunma gücünün azaldığı durumlarda karşılaşılan

nadir fakat hayatı tehdit eden etken sayısı ve çeşitliliği giderek artmakta ve tıp mikolojisinin sınırları bugün artık genel mikolojiye doğru ilerlemektedir.

Direnci kırılmış kimselerde çok çeşitli türden fırsatçı mantarların yol açtığı enfeksiyonlar son yıllarda giderek önemli bir problem haline gelmekte ve yeni tedavi yaklaşımları gerekmektedir.

Mikozların antifungal ilaçlarla tedavisi alanında da önemli ilerlemelerin ortaya çıktığı görülmektedir. Amphotericin B ve bunun lipitli formülleri yanısıra bununla birlikte de kullanılabilen flucytosine, ketoconazole, fluconazole, miconazole tercih edilen ilaçların başında gelmektedir. Henüz bir çoğu için in vitro incelemelerin sürdürüldüğü yeni potansiyel antifungaller de bulunmuştur. Üçüncü jenerasyon triazololler arasında voriconazole, clotrimazole, econazole, Echinocandin'lerden Cilofungin (LY 121019) ve LY 303366 Pneumocandin'lerden L 743872 ile ilgili bilgiler de artmaktadır. Klinik çalışmalara ağırlık verilmek suretiyle yeni antifungal ilaçların mantar enfeksiyonlarında hayat kurtarmasına, emniyet ve etkinliğine ışık tutacağı düşünülmektedir.²¹

Mantarların antifungal maddelere duyarlılığının in vitro denenmesinde, bakterilerin antibakteriyel maddeler karşısındaki duyarlılığı denendiği zaman karşılaşılmayan birçok sorun ortaya çıkmaktadır. Söz gelimi mantarlarda yapı değişiklikleri olması, gelişme koşullarında ve hızlarında farklar bulunması standart deney metodları geliştirilmesini güçleştirmektedir. Tekrarlanabilir standartlaştırılmış deney metodlarına gereksinim duyulduğundan antifungal maddeler için in vitro duyarlılık deneylerinin yorumlanmasında güçlüklerle karşılaşmıştır. Avrupa Tıp Mikologları öncülüğünde Fransız Tıp Mikoloji Cemiyeti adına bir çalışma grubu oluşturan 12 temsilci laboratuvar, standartlaştırılmış in vitro antifungal duyarlılık deneyleri önermişlerdir. 1982'de National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) antifungal duyarlılık deneyleri ile ilgili bir alt komite oluşturmuştur.²² Birçok laboratuvarlar arası işbirliği çalışmaları sonucunda bu alt komite 1992'de mayalar için bir referans metod önermiştir.²³ Daha sonra mayalar için bir makrodilüsyon yöntemi ile daha pratik olabilen bir mikrodilüsyon yöntemi geliştirilmiştir.²⁴ Ticarete bulunan, antifungal madde emdirilmiş şeritlerin kullandığı bir difüzyon yönteminin de uyumlu sonuçlar verdiği bildirilmektedir.²⁵ Yöntem standardizasyonu ile ilgili önemli adımlar atılmış olmasına karşın referans metodlarla hasta cevabı arasında ilişki kurulması için daha ileri çalışmalar gereklidir.

Son zamanlarda bakteriyoloji ve viroloji gibi tıp mikolojisi de moleküler biyoloji atılımından nasibini almaktadır. Ancak mantarların tanımları halen morfoloji ve biyokimya özelliklerine dayanarak yapılmaktadır. Moleküler tekniklerden özellikle mantar biyolojisi ile ilgili araştırmalarda yararlanılmakta ve daha çok candidalar üzerinde durulmaktadır. Tıp alanında henüz rutin teşhis için kullanılmamakla beraber antifungallere karşı direnç mekanizmalarının araştırılmasında yararlanılmaktadır.

Günümüzde ses getiren önemli mikoloji merkezlerinin ABD, İngiltere,

Kanada ve Japonya'da bulunduğu dikkati çekmektedir. Kültür koleksiyonuna sahip referans laboratuvarları arasında Centraalbureau voor schimmelcultures, International Mycological Institute, American Type Culture Collection...önde gelmektedir.

Günümüzde ileri ülkelerde mikolojinin tıp dışında başka birçok alt dalları da hızla gelişmektedir. Söz gelimi, çevre, endüstri, biyoteknoloji ile ilgili International Biodeterioration Association şemsiyesi altında toplanan bir kısım dalların yanı sıra, gıda mikolojisiyle ilgili olanlar ve Hindistan'da bulunan ve bu satırların yazarının da üye seçildiği, eski eserlerin mikroorganizmalarla bozulması ve önlenmesi ile ilgilenen International Conceil of Biodeterioration of Cultural Properties sayılmaya değer. Buna bağlı olarak dezenfeksiyon ve dezenfestasyon yöntemlerinde de zehirli olmayan inert gazların kullanımı, havanın bileşiminin değiştirilmesinden yararlanan uygulaması da oldukça basitleştirilmiş, insan ve çevre sağlığına zararsız yöntemler gibi yenilikler gündeme gelmektedir.

Yurdumuzda ise özellikle dermatofitlerle ilgili olmak üzere Osmanlı İmparatorluğu döneminde de uğraşmış, bunlardan en erkeni Celalettin Muhtar tarafından 1892'de yayımlanmıştır ve el ve ayak dermatofitleri konusundaki ilk yayındır. Bunu 1908'de Talad'ın favus konusundaki yayını ve başkaları izlemiştir.³ Erken dönem olarak nitelendirilebilecek yayımların çoğu Cemiyet-i Tıbbiye-i Şahane'nin yayımladığı Gazete Médicale d'Orient'da çıkmıştır. Bu çalışmalar arasında söz gelimi 1895'lerden itibaren M. Hodara'nın yalnız veya arkadaşlarıyla yaptığı çok sayıdaki yayımları; 1906'da Gabrielides'in aktinomikozların tanımı; 1911'de Reşat Rıza'nın intani umumi yapılmış bir cins oidium; 1916'da Englaender'in onikomikoz hakkındaki makaleleri; 1920'lerden itibaren Hulusi Behçet'in bildirdiği çeşitli olgular; 1945'de T. Sağlam'ın doku kesitlerine bakarak tarif ettiği Türkiye'de ilk histoplazmoz olgusu; 1947'de K. Arısan'ın bildirdiği vaginal mikoz; 1952'de EK Unat'ın bizde rastlanılan dermatofitler ve İstanbul'da rastlanılan saçlı deri dermatofitleri hakkındaki yayımları gibi sayısı arttırılabilecek örnekler bulunduğu görülmektedir.²⁶ Bir çok önemli çalışmasının yanı sıra, bizde bulunan dermatofitlerin ilk listesini yayımlayan, hem *H.capsulatum* hem de *Cr.neoformans*'ın doğal kaynağından ayrılması ile ilgili ilk çalışmaları başlatan, ilk kriptokokkoz, *Madurella mycetomi*'den ileri gelen *madurumikoz* ve *Pneumocystis carinii* olgularını ve ayrıca dünyada ilk kolon kriptokokkozunu bildiren, Tıp Mikolojisi ile ilgili kitap ve makaleler ile olgu bildirimleri yayımlamış olan Prof. Dr. Ekrem Kadri Unat 13 Nisan 1998'de aramızdan ayrılmıştır.¹⁸ Mikoloji konusunda çeşitli çalışma ve yayımlarda bulunmuş olan Prof. Dr. Emel Tümbay 1983'de yayımladığı kitapta şu satırlara yer vermiştir. "Türkiye'de mikolojinin tanınmasında ve yerleşmesinde, özellikle mikrobiyoloji ve dermatoloji bilim dalları hizmet vermişlerdir ve vermektedirler. Prof. Dr. Ekrem Kadri Unat, Prof. Dr. Nizamettin Erbakan, Prof. Dr. Lütfi Tat, Prof. Dr. Cemal Gezen, Prof. Dr. Reşat T. Kmacıgil, Prof. Dr. Nevzat Öke, Prof. Dr. Behiç Onul, Prof. Dr. Namık Aksoycan, Prof. Dr. Enver Tali Çetin, Prof. Dr. Özdem Anđ, Prof. Dr. Ömer Kasımoğlu, Prof. Dr. Ayhan Yücel, Prof. Dr. Nuran

Yuluğ ve Prof. Dr. Mustafa Arda gibi bilim adamları tam koydukları mantar bulaşlarını yayımlayarak, tıpsal mikoloji konusunda aydınlatıcı yazılar ve kitaplar yazarak, laboratuvarlarında mikolojiye ilişkin rutin çalışmalar ve araştırmalar yaparak ve bilimsel toplantılara mantar konularını getirip işleyerek, ülkemizde mikolojinin tanınmasına ve yerleşmesine büyük katkılarda bulunmuşlardır. Ayrıca Prof. Dr. Enver Tali Çetin ve arkadaşları, ülkemizde ilk kez, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesine bağlı Mikroorganizma Kültür Koleksiyonları Araştırma ve Uygulama Merkezi'ni kurarak araştırmacıların yararlanacağı bir mantar kültür koleksiyonu oluşturmuşlardır".³ Bugün yurdumuzda tıp mikolojisi ile uğraşanların sayısı giderek artmaktadır ve halen tıp mikolojisi dışındaki alanlarda da, söz gelimi üniversitemizde fitopatoloji, zehirli mantarlar; mikotoksinler, TÜBİTAK'da gıda mikolojisi üzerinde ve organik maddelerin mantarlarla bozulması ve korunması ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ainsworth GC, Sparrow FK. The Fungi. An Advanced Treatise. Academic Press. NewYork. 1973.
2. Unat EK, Yücel A. Tıp mikolojisi. Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Unat'ın tıp parazitolojisi. İnsanın ökaryonlu parazitleri ve bunlarla oluşan hastalıkları'nda. 5. baskı. İstanbul, Cerrahpaşa Tıp Fak. Vakfi Yayınları : 15, 1995; 682-860.
3. Yücel A. Tıp Mikolojisi. Dünyada ve Türkiye'de 1850 yılından sonra Tıp Dallarındaki İlerlemelerin Tarihi'nde. (Ed. E. K. Unat) İstanbul, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfi Yayınları 4, 1988: 424-434.
4. Yücel A. Mikozların tedavisi: Antifungal ilaçlar. A.Yücel, F.Tabak, R.Öztürk, A.Mert eds. Günümüzde Antimikrobik Tedavi'de. İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Demeği Yayın No.12; 1998:117-142.
5. Yücel A. Tıp mikolojisinde son on yıldaki ilerlemeler. Türkiye Parazitoloji Dergisi 1989; 13(2): 169.
6. Ajello L. Italian contributions to the history of general and medical mycology. Medical Mycology 1998; 36 (Suppl 1): 1-11.
7. Arda M. Mikoloji . A.Ü.Vet.Fak.Y.366. Ankara, A.Ü. Basımevi; 1980 : 11-14.
8. Unat EK. Dr. Chester Wilson Emmons. Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi; 1990;24: 231-236.
9. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical Mycology. Philadelphia: Lea and Fabinger, 1992.
10. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection.: Diagnosis and Management. Oxford; Blackwell Scientific Publications 1993:162
11. Lodder J. The Yeasts, a taxonomic study. Amsterdam: North Holland Publ.Co.1979.
12. Kreger-van Rij, NJW (Ed). The Yeasts. A taxonomic study. Amsterdam: Elsevier Scientific.1984.
13. Yücel A. Tıp bakımından önemli Candida türlerinin mikolojisi. Türk Mikrobiyol.Cem.Derg. 1987; 17(1-2):45-59.
14. Warren NG, Haren KC. Candida, Cryptococcus and other yeasts of medical importance. In: Murray PR, Baron EJO, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover R eds. Manual of Clinical Microbiology. 6th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 1995: 723-738.
15. Epidemiological Working Groups of ECMM. Mycology Newsletter 1998; 1 (January): 6-14.
16. Yücel A, Kantarcıoğlu S. A detailed study on two Histoplasma capsulatum strain. 6th International Mycological Congress. Israel, Jerusalem, 23-28 August 1998. Conference Abstracts Jerusalem, 1998 ; 22.
17. Yücel A, Kantarcıoğlu S. Histoplasma capsulatum'un epidemiyolojisi. (Baskıda).

18. Yücel A, Kantarcıoğlu S. Prof.Dr.Ekrem Kadri Unat'ın mikoloji çalışmalarındaki yeri. (Baskıda).
19. Rippon JW. Medical mycology. Third edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1988.
20. Baron EJ, Finegold SM. Bailey and Scott's Diagnostic microbiology. St Louis : The CV Mosby Company, Baron EJ, Finegold SM eds. Bailey and Scott's Diagnostic microbiology. St Louis : The CV Mosby Company, 1990.
21. Yücel A, Sezgiç N. Lam-lamel sırasında hazırlanan örneklerin mantar yönünden incelenmesi sırasında ortamın dimethyl sulphoxide ilavesinin önemi. T.Parazitol.Derg. 1998; 22(3): 299-302.
22. Espinell-Ingroff A, Pfaller MA. Antifungal agents and susceptibility testing. In : P Murray, EJ Baron, MA Pfaller, FC Tenover, RH Tenover eds. Manual of Clinical Microbiology. ASM Press. Washington DC 1995:1405.
23. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing for Yeasts. Proposed Standard. Document M27-P. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova 1995.
24. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing for Yeasts. Proposed Standard. Document M27-T. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova 1995.
25. AB Biodisc.B test technical guide NO.4 Antifungal susceptibility testing of yeasts. Solna, Sweden AB Biodisc 1993.
26. Unat EK. Türkiye'nin Tıbbi Mikolojik Bibliyografyası. İst.Ü.T.F.M. 1960; 23(3): 386-400.
27. Unat EK. Bizde rastlanılan dermatofitler hakkında. Türk Tıp Enc Ans 1952; 3(12): 90-98.

- Prof. Dr. Ayhan Yücel, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul

