

Kriptokokkozis

Gamze Özge ÖZMEN¹Hasan SOLMAZ²¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji ABD, Hatay,²Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji ABD, Van, Türkiye

Geliş tarihi/Received: 15.4.2013, Kabul Tarihi/Accepted: 15.8.2013

Özet

Cryptococcus neoformans, hem bitki hem de hayvanlarda yaşayabilen, kapsüllü, maya tipli bir mantar (fungus) türüdür. Mikroorganizma sağlıklı ve immun sistemi baskılanmış insanlarda ve hayvanlarda enfeksiyonlar oluşturur. *Cryptococcus* türleri genellikle güvercin dışkı ile bulaşmış toprakta ve ağaçların çürüyen oyuk ve yarıklarından izole edilmiştir. *Cryptococcus neoformans* insanda, meningoensefalit ve akciğer enfeksiyonları başta olmak üzere çok değişik klinik tablolar oluşturabilen bir mantardır. Oluşturduğu hastalık kriptokokkoz olarak adlandırılır. Ayrıca hayvanlarda, merkezi sinir sistemi ve solunum sistemi organlarıyla bunlara bağlı bölgesel lenf yumrularında nodüllerin oluşumuyla karakterizedir.

Anahtar Kelimeler: Kriptokokkozis, *Cryptococcus neoformans*

Cryptococcosis

Abstract

Cryptococcus neoformans is an encapsulated yeast that can live in both plants and animals. Microorganism make up infections in healthy and medically compromised humans and animals. *Cryptococcus* species generally were isolated in soil contaminated with pigeon droppings and from decaying tree slits and cavities. *Cryptococcus neoformans* is a fungus that can create meningoencephalitis and pulmonary infections in the wide variety of clinical conditions in humans. Constituted disease called cryptococcosis. Also in animals, depending on the central nervous system and respiratory organs, regional lymph nodes with them is characterized by the formation of nodules.

Key Words: Cryptococcosis, *Cryptococcus neoformans*

Giriş

Mantarlar (Latince; Fungi), çok hücreli ve tek hücreli olabilen ökaryotik canlıları kapsayan bir canlılar alemidir. Latince Fungus mantar, Fungi ise mantarlar anlamındadır.

Mayalar ise, genellikle tek hücreli bazı türleri çok hücreli ökaryot yapılı mantarlardır.

Mantar Enfeksiyonları

Mantarlar ve mantarlara bağlı hastalıklar giderek artan bir ilgi ve önemle ele alınmaktadır. Günden güne mantar enfeksiyonlarının sayısı artmakta ve gereken önem verildikçe Candida sendromu ve alerjik aspergillus sinüziti gibi yeni ve ilginç tablolar tanımlanmaktadır(16,49).

Mantar enfeksiyonlarının sıklığı giderek artmaktadır. Bunun en önemli sebebi olan mantar enfeksiyonuna yatkın kişilerin sayısındaki belirgin artışın sebepleri şöyle özetlenebilir(16):

- Daha sık ve yoğun uygulanan kemoterapi

- Giderek sayısı ve çeşitliliği artan transplantasyon uygulamaları

- Yeni ve daha sık uygulanan protezler

- İntravenöz ilaç bağımlılığındaki artış

- Parenteral beslenme olanakları ve uygulamadaki gelişmeler

- Yoğun olarak uygulanan yeni ve geniş etki spektrumlu antibiyotikler

- Gelişen ulaşım ağı ile birçok endemik mantar ile temas

- Edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS)

Bilinen yaklaşık 250.000 mantar türü arasında insanda hastalık yapanlar 200 civarındadır. Fakat duyarlı insan sayısındaki artış, daha birçok mantarın da insanlarda hastalık yapabileceğini göstermektedir. Daha önce, normal flora veya kirlenme etkeni olarak değerlendirilen pekçok mantar, bugün etken olarak tanımlanmaktadır. Bunlara Fusarium, Penicillium,

Alternaria, *Drechslera*, *Saccharomyces cerevisiae*, gibi örnekler verilebilir(8,49,68).

Mantar enfeksiyonlarının patogenezi yeterince tanımlanamamıştır. Konağın direnci en belirleyici özelliktir. Mantarın hastalandırıcılık gücü, miktarı ve özellikleri de önemlidir. 37°C'de üreyebilme, düşük oksidasyon-redüksiyon potansiyellerine uyum sağlayabilme mantarın insanda derin dokuları tutan enfeksiyon oluşturabilmesini sağlayan temel özelliklerdir. Tüm bu bilgiler ışığında, mantar enfeksiyonları gerçek mantar enfeksiyonları ve fırsatçı mantar enfeksiyonları olarak ayrılmaktadır. Son yıllardaki belirgin artış özellikle fırsatçı mantar enfeksiyonlarında olmaktadır(68).

Gerçek mantar enfeksiyonları: Bu gruptaki mantarlar endemik olarak belli bölgelerde bulunur. Bu bölgedeki insanların çoğunu enfekte ederek genelde sessiz enfeksiyona yol açarlar. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde, ağır hastalık tabloları oluşturabilirler. Bu mantarlar da "termal dimorfizm" vardır. 37°C'de ve insan vücudunda maya kolonileri oluştururken, 26°C'de, besiyerlerinde küf kolonileri oluştururlar. En bilinen örnekler *Coccidioides immitis* ve *Histoplasma capsulatum*'dur(68).

Fırsatçı mantar enfeksiyonları: Bu gruba giren mantarlar normalde her zaman ortamda yaygın olarak bulunurlar. Bağışıklığı baskılanmış insanları hastalandırır. Bu mantarlarda termal dimorfizm yoktur. En bilinen örnekleri *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* ve zigomisetlerdir. Daha önceleri insan için hastalandırıcı sayılmayan pek çok mantarın hastalık etkeni olabileceği gösterilmiştir(8).

Bulaşma çeşitli araçlarla deri, mukoza ve solunum yollarından olabilir. İnsandan insana bulaşan mikozlar genelde yüzlek olanlardır. İç organları hastalandırın mantarların ise insandan insana bulaşmadığı, bunların çevreden edinildiği anlaşılmaktadır. Toprak, hayvanlar ve insanlar mantarların başlıca kaynağını oluştururlar. Fırsatçı mantarların büyük çoğunluğu (*Aspergillus* spp, *Pseudoallescheria boydii*, *Cryptococcus neoformans* gibi) toprakta bol miktarda bulunmaktadır(3,67,68).

Toprağın mantarlar için önemli bir kaynak olduğu konusunda öncü çalışmalar Emmons'a (20,21) aittir. Bazı mantarlar için toprağın özellikleri belirleyici olmaktadır. Örneğin *Coccidioides immitis* ancak belli toprak yapısına sahip bölgelerde saptanabilen endemik bir mantardır. *Histoplasma capsulatum* kuş, tavuk ve yarasa dışkıları ile kirlenmiş toprakta; *Cryptococcus neoformans* ise özellikle güvercin dışkıları ile kirli alanlarda yoğun olarak bulunur(3,56,68).

Kriptokokkoz sıklığı ve önemi giderek artan fırsatçı bir mantar enfeksiyonudur. AIDS hastalarındaki <http://www.adanavet.gov.tr/tr/e-dergi.php>

belirgin sıklığı dikkat çekicidir(40,49). *Cryptococcus neoformans*'ın toprakta bulunduğunu da ilk kez Emmons(20) göstermiştir. Emmons(20) ve diğer araştırmacılar(3,6,10,59,63), *Cryptococcus neoformans*'ın özellikle güvercin başta olmak üzere, kanatlı dışkısı ile kirlenmiş alanlarda yoğun olarak bulunduğunu belirlemişlerdir ve dünyanın farklı yerlerinden alınan örneklerde farklı yoğunluklarda *Cryptococcus neoformans* saptamışlardır. Farklı yoğunluklarda oluşunun sebebi, toprağın yapısı, içerdiği mikroorganizmaların bileşimi ve coğrafya özellikleri ile açıklanmaktadır(3,21,63,67,68). Rosario ve arkadaşları(51,52) ile Costa ve arkadaşları(13) güvercin dışkısıyla karışan ortamda *C. neoformans*'tan başka diğer kriptokok türlerinin de (*C. albidus*, *C. laurentii*, *C. uniguttulatus* vb) bulunabileceğini göstermişlerdir.

Tarihçe

Kriptokokkozun etkeni olan *C.neoformans*'ın 1894 yılından beri insanlarda patojen olduğu bilinmekle birlikte, son yıllara kadar bu etkenin oluşturduğu klinik hastalıkların ender olarak gözlemlendiği düşünülmekteydi(25).

Daha sonradan *Cryptococcus* olarak adlandırılacak olan etken ilk kez 1894 yılında patolog Busse ve cerrah Buschke tarafından 31 yaşındaki bir hastanın tibiasından izole edilmiştir. "Neoformans" sözcüğü, etkenin deride yerleşerek kutanöz ülserlere ve bölgesel lenfadenopatiye neden olduğu olgularda, şişliğin ortaya çıkmasından esinlenip kansere benzetilerek kullanılmıştır(29). Sanfelice ilk kez 1894 yılında meyva suyundan, daha sonra da domuz akciğerinden etkeni izole etmiştir(20,25,33,53). 1901 yılında Fransız mikolog P. Vuille çeşitli araştırmacıların bildirdiği maya hücrelerinin kültürlerini ayrıntılı bir şekilde incelemiş ve *Saccharomyces* cinsinin özelliği olan askosporları görmediğini gerekçe göstererek Busse ve Curtis'in suşunu *C.hominis*, Sanfelice' nin suşunu da *C. neoformans* olarak adlandırmıştır(26,29).

İnsan ve hayvan örneklerinden izolasyonunun yanı sıra, 1950'li yıllara gelindiğinde Emmons(20) mantarın doğal kaynağı olarak toprağı ve güvercin dışkılarını belirlemiştir. Daha sonra Staib'in öncü çalışmaları(61,62), Seeliger(56), Ajello(2, 3), Shields(57) gibi araştırmacıların katkılarıyla *Cryptococcus neoformans*'ın kolayca tanımlanabildiği besiyerleri geliştirilmiştir. 1901 yılında Klein, 1950 yılında da Carter ve Young ise etkeni süttten izole etmiştir(23,29). Lodder ve Kreger-Van Rij(35) 1952 yılında bu konuda yapılan çalışmaları değerlendirerek, kriptokokkoz etkeni olarak *C. neoformans*'ın geçerliliğini devam ettirdiğini bildirmişlerdir.

1960'ların sonların da yapılan çeşitli genetik, ekolojik ve bazı biyokimyasal çalışmalar sonrasında

özellikleri farklı olan *C. neoformans* var. *neoformans* ve *C. neoformans* var. *gattii* olmak üzere iki varyetesi ve bunların da kapsül antijenlerine, aglütinasyon ve immunofluoresans deneylerine göre farklılıklar gösteren var. *neoformans*'da serotip A, D ve AD, var. *gattii*'de ise serotip B ve C olmak üzere serotipleri bulunduğu ortaya konmuştur(34,75). Kwon-Chung'ın öncü çalışmalarıyla(31,33) mantarın eşeyli şekli tanımlanmıştır. Son zamanlarda ortaya çıkarılan iki genotip farklılığı ve daha önce bildirilen fenotip ayrılıkları dikkate alınarak *C. neoformans* var. *grubii* olarak yeni bir varyete önerilmiştir(12,24). Buna göre serotip A ve D izolatlarının grubii ve neoformans olarak bilinen iki varyeteye ayrılması kararlaştırılmıştır(12). 1980'li yıllarda serotip A ve D kökenleri çaprazlandığında gelişen telemorf şekil *Filobasidiella neoformans* var. *neoformans*, B ve C kökenleri çaprazlandığında *Filobasidiella neoformans* var. *bacillispora* olarak adlandırılmaktadır(14,75). 1990 yılında var. *gattii*'nin doğal kaynağının *Eucalyptus camaldulensis* ağaçları olduğu saptanmıştır(22,35). Daha sonra mitokondriyal DNA polimorfizmi gibi yöntemlerle karyotip haritaları oluşturulmuştur(19).

Türkiye'deki ilk olgu Soysal, Unat ve Tahsinoğlu tarafından 1953 yılında bildirilmiştir(60). Anđ ve arkadaşlarının(4) 1973 yılında pankreas kanserli bir hastanın balgamından izole ettikleri *Cryptococcus neoformans* yurdumuzda ilk defa incelenen tür olmuştur. Doğal kaynaklarından *Cryptococcus neoformans* araştırılması konusundaki ilk çalışma ise 1965 yılında Unat ve Yücel'in İstanbul'da yaptıkları "Konak dışında *Histoplasma capsulatum* ve *Cryptococcus neoformans* araştırmaları" isimli çalışmadır(68). Araştırmacılar her iki mantarın da inceledikleri örneklerde bulunmadığını bildirmişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda 1977'de Tümbay(63) İzmir'de, 1980'de Karaman, Tümbay ve Demir(28) Bursa'da güvercin dışkılarından mantarı izole etmişlerdir. Sivrel ve Tümbay(58), 1993 yılında İzmir'de yaptıkları bir başka çalışmada güvercin dışkılarından *Cryptococcus neoformans* izole etmişler ve bu kökenlerin in vitro amfoterisin B duyarlılıklarını araştırmışlardır.

Cryptococcus neoformans'ın yurdumuzda ilk defa insan kanından ve idrarından üretilmesi Vural ve ark.(70) tarafından, bir menenjit olgusundan ilk izolasyonu ise Meço ve ark.(42) tarafından ve kütanöz lezyonlardan ayrılarak üretilmesi ile ilgili ilk bildirim Kantarcıoğlu ve ark.(27) tarafından yapılmış, aynı olgu bildiriminde belli Avrupa ülkelerinde dağılım gösterdiği bilinen serotip D'nin Türkiye' deki varlığı(27) da gösterilmiştir.

Türkiye'de yapılan araştırmalarda doğadan en yüksek ayırım oranı Ordu ilinden toplanan örneklerde % 35 olarak bulunmuş(1), en düşük oranlar ise İstanbul'da yapılan çalışmalarda % 1,0 olarak bildirilmiştir(5,55).

Cryptococcus neoformans insanda, meningoensefalit ve akciğer enfeksiyonları başta olmak üzere çok değişik klinik tablolar oluşturabilen bir mantardır. Oluşturduğu hastalık kriptokokkoz olarak adlandırılır. Ayrıca torulozis, Busse-Buschke hastalığı ve Avrupa blastomikozu gibi isimler de verilmiştir. Ayrıca hayvanlarda, merkezi sinir sistemi ve solunum sistemi organlarıyla bunlara bağlı bölgesel lenf yumrularında nodüllerin oluşumuyla karakterizedir.

Etiyoloji

Cryptococcus neoformans maya benzeri, kapsüllü, fırsatçı patojen mikotik bir etkindir.

C. neoformans'ın iki varyetesinden var. *neoformans*'ın seksüel formuna (teleomorph) *Filobasidiella neoformans*, var. *gattii*'nin seksüel formuna ise *Filobasidiella bacillispora* adı verilmektedir.

Morfolojik Yapı ve Çođalma

C. neoformans insan, sığır, at, kedi, köpek, koyun, keçi, domuz gibi çeşitli hayvanların enfekte dokularında küçük ve dar tabanlı bir şekilde tomurcuklanmış yavru hücreleri bulunan maya hücreleri şeklinde görülür. Yuvarlak ve 5-10 µm çapındadır. Etrafi az ya da çok kalın bir kapsülle çevrilidir ve kapsül ile birlikte çapı genellikle 10-15 µm kadar olabilir. Kapsülün kalınlığı 1-30 µm arasında değişebilir. Uygun örneklerin ve kültürlerin incelenmelerinde çini mürekkebi ile ortamın boyanması, kolay ve iyi bir şekilde kapsülü belirler. Gram yöntemiyle boyandıklarında kapsül boyanmadan kalır, hücreler ise kristal viyoleyi tutar ve gram pozitif olarak görülürler(65,74). Doğadan izole edilmiş suşlar daha küçük ve ince kapsüllü olma eğilimindedir(40).

Bazı hücreler tomurcuklanır ve ana hücreye dar bir boyunla bağlanırlar. Bunun dışında yalancı hif, klamidospore ve çimlenme borusu oluşturmazlar. Bazen küçük çıkıntılar yapabilirler. Elektron mikroskopu ile incelemelerde hücre duvarında iç ve dış tabakalar ayırt edilir ve kapsül 20 µm'lik parçalar halinde izlenir. Eşeyli şekillerde eşleşen hücrelerin iki çekirdeği farklı yönlerden hareketle yeni oluşan hücrelere doğru yol alır ve basidiyumlar üzerinde basidiyosporlar oluşur. Basidiyosporlar eşeyli dönemi tamamlarlar ve maya hücrelerine dönüşürler. Bu dönüşüm sonucu kriptokokklar oluşur ve varyeteler ayırt edilebilir. Varyetelerin ayırımında monoklonal antikorlar, biyokimyasal farklılıklar, üreme ve yaşama özellikleri kullanılabilir(40). Ayırımı kullanılmak üzere bazı özel besi yerleri de tanımlanmıştır(31).

Son zamanlara kadar *C. neoformans*'in aseksüel olarak çoğalan bir maya olduğu düşünülüyordu. Ancak Kwon-Chung (33) çiftleşen tipleri tanımlayarak *C. neoformans*'in aseksüel olarak çoğalan bir maya olduğu düşünülüyordu. Ancak Kwon-Chung (33) çiftleşen tipleri tanımlayarak *C. neoformans*'in aseksüel olarak çoğalan bir maya olduğu düşünülüyordu. Ancak Kwon-Chung (33) çiftleşen tipleri tanımlayarak *C. neoformans*'in aseksüel olarak çoğalan bir maya olduğu düşünülüyordu.

C. neoformans'in doğada miçelyal form halinde bulunup bulunmadığı belli değildir(25). Basidiyosporlar, çaplarının 1-3 µm olması nedeniyle alveolar yolla enfeksiyon oluşturmak için daha uygundur(40).

C. neoformans, genellikle bu cinsin diğer türlerinden ve birçok mayadan farklı olarak kreatininden yararlanır. Bu nedenle başta güvercin olmak üzere, kreatininden zengin kanatlı hayvan dışkılarının bulunduğu yerlerde bol olarak bulunabilir(74).

Üremesi için Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) yeterli olur ve bu besiyerinde oda sıcaklığında veya 37°C'de ürer. *C. neoformans*'in 37°C'de üremesi, diğer *Cryptococcus* türlerinin bu ısı derecesinde üretilmemesi nedeniyle önem kazanır. Etken, 37°C'de genellikle 38-72 saat içinde ürer. Ekilen miktar az ise üreme 7 gün veya daha fazla sürebilir(65,74). Bunun dışında, Unat'ın balıklı buyyonu ile hazırlanan çukulatamsı agar, % 5 koyun kanlı agar, adi jelöz besiyerlerinde *Cryptococcus neoformans*'in 48-72 saat içinde saydam, küçük, düzgün yüzeyli koloniler oluşturduğu, birkaç gün içerisinde de sarımsı-mat kolonilere dönüştüğü izlenmiştir(66,68). Löwenstein-Jensen besiyerinde 10-14 günde sarı, mukoid koloniler oluşturduğu da gözlenmiştir.

SDA'da maya kolonisi özelliğinde üreme gözlenir. Oluşan kolonilerin rengi başlangıçta beyaz-kremimsi iken, kültürler eskidikçe koyulaşır ve sarımsı-bronz renge döner. Oluşan kapsülün polisakkaridleriyle ilgili olmak üzere koloniler kabarıklık ve mukoid görünümlüdürler. Kapsüllü etkenlerin oluşturduğu koloniler, eğimli besiyeri yüzeyinde üst kısımlardan aşağıya doğru akarak dipte bir kitle oluşturacak şekilde toplanabilirler. Sıvı besiyerlerinde üstte zar yapmadan ürerler. Gerek in vivo ve gerekse in vitro koşullarda hangi besiyerinde üremiş olurlarsa olsun, aseksüel üreme dönemindeki kriptokoklar klamidiospor, çimlenme borusu (germ tube) ve hif oluşturmazlar(2, 65,73).

Çoğu *C. neoformans* izolatu cycloheximide'in 6-16 µg/ml konsantrasyonuna duyarlıdır. Bu sebeple besiyerlerine katılmamalıdır. Kontamine örneklerden izolasyon için besiyerlerine antibiyotik ve bifenil katılması ve pigment oluşumunu engellediği veya geciktirdiği için besiyerindeki glukoz konsantrasyonunun da %0.1'i geçmemesi önerilir(33).

Staib besiyerinde(62) kahverengi pigment oluşturan kapsüllü maya hücreleri hemen daima *C. neoformans*'dir. *C. laurentii*'nin birçok suşu yeşil pigment yaparken, nadir suşları ve birçok var. *gattii* izolatu kahverengi pigment oluşturabilir. Kesin bir tanımlama için izolatların laktoz negatif, üreaz pozitif olmaları ve 37°C'de üremeleri gereklidir. Az sayıda *C. neoformans* izolatının fenol oksidaz içermemeleri sebebiyle beyaz ve kapsüllü maya kolonileri dikkate alınmalıdır(33).

C. neoformans türlerinin ayırımında pulsed-field jel elektroforezi(40) ve polimeraz zincir reaksiyonu yolu ile DNA fingerprinting(43) metotları da kullanılmaktadır.

C. neoformans aerop olup bazı karbohidratları fermente etmeksizin oksidasyon yolunu kullanır. Karbohidratlara etkisi kökenlere göre değişkendir. Çoğu glukozu, bazıları ise galaktoz, mannoz, fruktoz, sakkaroz ve maltozu asit oluşturarak, ancak gaz oluşturmada parçalayabilmektedir. Etken, potasyum nitrat ve laktozu asimile etmezken, pepton, üre ve kreatinini azot kaynağı olarak kullanır. Üreaz enziminin gösterilmesi *Torulopsis glabrata*'dan ayırımında faydalı olmaktadır(74). Ancak *C. neoformans*'in nadir suşları üreaz negatif olabilmektedir(40).

Antijenik Yapı ve Serotipler

C. neoformans'in antijen tiplerinin belirlenmesinde, bu mantarın mannoz, ksiloz, glukronik asit ve O-acetyl'den oluşmuş bir polimer olan kapsülü büyük rol oynar(11,17,74). Kapsüler polisakkaridi oluşturan "glucurono-xylomannan (GMX)" tabakadaki küçük yapısal farklılıklara göre 4 serotip (A, B, C ve D) saptanmıştır(11,17,26). Bu 4 serotip üzerinde yapılan çalışmalarda A ve D serotiplerinin benzer özellikler taşıdığı, ekolojik, epidemiyolojik, biyokimyasal ve genetik yönlerden B ve C serotiplerinden farklılık gösterdiği ortaya konmuştur. A ve D serotipleri *C. neoformans* var. *neoformans*, B ve C serotipleri ise *C. neoformans* var. *gattii* olarak sınıflandırılmıştır(7,26,32).

DNA hibridizasyon çalışmalarında iki varyete arasında sadece %55-63 homoloji saptanmıştır(7). Kapsülsüz mutantların tiplendirilemez oluşu GMX'in serotiplendirmedeki önemini ortaya koymaktadır(11). Bazı suşlar ise hem A hem de D antiserumları ile reaksiyon verir ve serotip AD olarak ifade edilir(40).

Serotiplendirme, çeşitli poliklonal hiperimmün serumların yada kapsüler polisakkaride spesifik monoklonal antikorların kullanılmasıyla yapılmaktadır. Serotipler arasındaki farklılığa yol açan antijenik yapılar, kapsülün esas polisakkarid bileşeni olan GMX'de yer almaktadır. Değişik serotiplerde, α (1-3) mannoz çatısı etrafındaki yan zincir ve O-acetyl

gruplarının miktarlarında farklılıklar söz konusudur(18). Serotiplere ait GMX polisakkaridlerinin esterleşme derecesi (O-acetyl içeriği) ve moleküler ağırlıkları Tablo 1'de gösterilmiştir(7).

Tablo 1: GMX polisakkaridlerinin esterleşme derecesi ve molekül ağırlıkları

Serotip	O-acetyl (%)	Molekül Ağırlığı
A	12	1.4X10 ⁶
B	10.4	0.7X10 ⁶
C	3	0.8X10 ⁶
D	10.3	0.8X10 ⁶

Serotipler arası antifungal duyarlılık farklılıklarının araştırıldığı çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada serotipler arası antifungal duyarlılık farkı bulunamazken, retrospektif incelemeler sonucunda iki varyetenin klinik seyir açısından farklılıklar gösterdiği ve var. gattii'nin daha uzun süre tedavi gerektirdiği saptanmıştır(7). Var. gattii daha çok sağlıklı populasyonda, var. neoformans ise immün sistemi baskılanmış hastalarda belirlenmiştir. Var. gattii daha virulent olmakla birlikte, var. neoformans ile kişiler daha sık karşılaşmaktadırlar(40).

Virülens Faktörleri

Polisakkarid kapsül: Kapsül yapısı en önemli virülens faktörüdür. Kapsülsüz hücrelerin hızla fagosite edilmesi, kapsülün fagositozu önleyerek etkili olduğunu göstermiştir. Mutasyonla kapsül yapıcı özelliğini kaybeden türler hastalık oluşturamamaktadırlar. Kapsül büyüklüğü ile virülens arasında belirgin bir ilişki kurulamamıştır(39).

Fenol oksidaz: Fenol oksidaz mantarın dipolifenol yapılarının varlığında boya oluşturmasını sağlar. Bu özelliği selektif besiyeri oluşturulmasında kullanılmıştır. Bu enzim aynı zamanda önemli bir virülens faktörüdür ve bu enzim etkinliği kaybolan *Cryptococcus neoformans*'lar farelerde hastalık oluşturamazlar. Fenol oksidazın etkisi ile oluşan melaninin, mantarı konağın oksidatif sistemlerinden koruduğu sanılmaktadır. Ayrıca, fenol oksidazın noradrenalin, DOPA, dopamin gibi katekolaminleri substrat olarak kullanabilmesi, klinikte en sık olarak meningoensefalit yapmasında kolaylaştırıcı faktör olduğu kabul edilmektedir(40).

37°C'de üreyebilme: 37°C'de üreyemeyen mantarlar kapsülleri ve fenol oksidaz etkinlikleri bulunsun bile farelerde hastalık oluşturamamaktadırlar. Doğal kaynaklardan izole edilen türler daha geç ürerler ve daha düşük virülense sahiptirler. Bunlardan başka

etkenin proteolitik etkinliklerinin de bir virülens özelliği olabileceği bildirilmiştir(9).

Epidemiyoloji

Hastalık genellikle 30-60 yaşları arasında görülürken daha ileri yaşlarda bulunan olgular da vardır. Hastalıkta erkek kadın oranı 3/1'dir ve ırklar arası farklılık yoktur(69).

AIDS'in epidemik hale gelişine kadar kriptokokkoz hem insan hem de hayvanlarda sporadik olarak izlenmekteydi. 1955 yılına kadar Zimmermann ve Littmann (76) tüm dünyada hepsi teyit edilmemiş 300 vaka belirlemişken, sadece 1976 yılında A.B.D.'de teyit edilmiş vaka sayısı 338'dir. *C. neoformans*, son yıllarda AIDS olan hastalarda ortaya çıkan enfeksiyonlardan sorumlu etkenler arasında *Pneumocystis carinii*, sitomegalovirüs ve mikobakterilerin ardından hayatı tehdit eden dördüncü enfeksiyon etkeni olarak ön sıralarda yer almaktadır(17,47). Bu hasta grubunda %7.5-10 arasında görülmektedir(47). A.B.D.'de bildirilen tüm kriptokokkoz vakalarının yarısından fazlası AIDS olan hastalardır(33).

AIDS için Batı Avrupa ülkelerinden bildirilen prevalans değerleri ise daha düşüktür. Örneğin İngiltere'de %3,2, Fransa'da %5,8, Belçika'da %5,4, Almanya'da %5, Hollanda'da %6,1'dir. Prevalansın en yüksek olduğu yöre ise tropikal Afrika'dır. Belçika'da incelenen Afrika kökenli AIDS hastalarında bu oran %20,4 iken, Belçika kökenlilerde %5,4 olarak saptanmıştır(33).

AIDS epidemisi öncesi yapılan çalışmalar var. neoformans'a bağlı enfeksiyonların tüm dünyada yaygın olmasına karşın var. gattii enfeksiyonlarının tropikal ve subtropikal bölgelerde lokalize olduğunu göstermekte idi. AIDS hastalarındaki artışın aksine var. gattii'nin neden olduğu enfeksiyonlarda belirgin bir azalma görülmüştür. Ancak bu azalma var. neoformans'a göre göreceli bir azalmadır. Çünkü AIDS olmayan popülasyonda var. gattii'nin prevalansı AIDS öncesi ve sonrası dönemde aynı kalmıştır(35). Ellis ve Pfeiffer (22) bu göreceli azalmayı, AIDS olan hastaların var. gattii'nin bilinen tek rezervuarı olan *Eucalyptus camaldulensis* ile daha az temaslarının olmasına bağlamışlardır. AIDS öncesi dönemde kriptokokkozlu erkek/kadın oranının 3/1 olması da erkeklerin doğal kaynak ile daha fazla karşılaşmaları ile açıklanmaktadır. Çünkü tropikal Afrika'da AIDS öncesi ve sonrası dönemde kadın/erkek oranında değişme olmamıştır.

Kriptokokkoz insidansında mesleğe bağlı belirgin değişiklik saptanmamıştır. Güvercin besleyenler, *C. neoformans* ile temasın büyük bir oranda gerçekleştiği gruptur. Ancak bu insanlarda kriptokokkoz tablosu çok ender gelişmekle birlikte, bu

kişilerde toplumdan daha yüksek antikor titrasyonlarının bulunması da bu meslek veya hobi grubunda immün baskılanma varlığında enfeksiyon riskinin yüksek olduğunu düşündürmektedir(25,33,64). Laboratuvar çalışanlarında, organizmanın aerosollerine sıklıkla maruz kalmalarına rağmen henüz laboratuvar kaynaklı pulmoner veya dissemine kriptokokkoz olgusu bildirilmemiştir(17).

Genelde, insanlarda gözlenen hastalıklarda A serotipi sorumlu bulunmaktadır(25). Serotiplerin izolasyonunda belirgin coğrafik farklılıklar da görülmektedir(35,47). İngiltere ve Güney Kaliforniya hariç, Avrupa ve A.B.D. 'de enfeksiyon etkeni olarak var. *neoformans* hakimiyeti mevcuttur(32,40). Avrupa ve A.B.D.'nin doğu kıyılarında birçok enfeksiyon A serotipiyle ilişkilidir. Japonya ve Arjantin'de de serotip A hakimiyeti vardır(32). D serotipi ise Avrupa'daki olgularda daha fazla görülmektedir(32,47,48). Avrupa'da Danimarka, İtalya ve İsviçre serotip D'nin hakim olduğu ülkelerdir(32,40). B ve C serotipleri, Avustralya ve Güney Kaliforniya'da dahil olmak üzere özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde yüksek bir enfeksiyon prevalansı sergilemektedirler(47). Brezilya, var. *gattii*'nin hakim olduğu diğer bir yöredir(32). Avustralya'da gerçekleştirilen bir çalışmada(48) izole edilen tüm *C. neoformans* var. *gattii* izolatları serotip B olarak tespit edilmiştir. Avrupa'da var. *gattii*'nin izole edildiği tek ülke İngiltere'dir(40). Kriptokokkoz ile ilgili epidemiyolojik çalışmaların önemi, özellikle AIDS pandemisi başladığından bu yana artmıştır(18).

İnsanlar arasında veya hayvanlardan insana bulaşma tartışmalıdır. Ancak literatürde korneal transplantasyonla ve kontamine kan inokülasyonu ile laboratuvar bulaşması sonucunda gerçekleşen vakalar bildirilmiştir (40). Solunum yolu dışında, enfekte hayvan derilerini sokan sineklerle ve hasta hayvanlara ait tımar ve koşum takımları yoluyla hayvandan hayvana bulaşma mümkündür.

Ekoloji

C. neoformans tüm dünyada serbest yaşayan bir ajan olarak bulunmakta ve belirgin bir endemik alan dağılımı göstermemektedir(17,25). *C. neoformans*'ın, ilk kez Sanfelice tarafından 1894 yılında meyve suyundan izole edilmesine karşın bilinen en önemli doğal kaynağı güvercin gübresi ve çeşitli kuş dışkıları ile bulaşık topraktır(20,25,33,53). *C. neoformans*'ın normalde toprakta bulunmamasının bir sebebi toprak mikrobiyotasında bulunan *Basillus subtilis* ve *Pseudomonas aureginosa* başta olmak üzere çeşitli bakterilerin(50,67,68) ve toprakta bulunan bir amip olan *Acanthamoeba polyphaga* ile etkileşimi sonucu sindirilmesidir. Topraktaki yaşamını olumsuz etkileyen diğer faktörler yüksek sıcaklık, düşük pH, direkt güneş ışığına maruz kalma ve anaerobik ortamdır(33,40).

Rüzgarın mekanik etkisiyle toprak ile birlikte havaya karışan *C. neoformans* havadan da izole edilmiştir. Eskimiş güvercin dışkılarında mantar daha bol bulunur. Bunun sebebi mantarın kuruluğa dayanıklı olmasıdır. Fekal materyalin gramında yaklaşık 5×10^7 maya hücresi mevcuttur. Taze ve yaş dışkılarda bu miktar daha düşüktür. Çünkü ıslak dışkıdaki bakterilerin sebep olduğu alkalinizasyon mantarın üremesini inhibe etmektedir(33). Ruiz ve arkadaşları (53) kuru dışkının yaş olandan 300 kat daha fazla canlı kriptokok içerdiğini göstermişlerdir. Şimdiye kadar, güvercin dışkılarından sadece var. *neoformans* izole edilmiş olup, birçok bölgede serotip A serotip D'den daha yaygındır. Walter ve Coffee(72), inceledikleri çeşitli kuş türlerine ait 189 örneğin hepsinin serotip A olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, Danimarka ve İtalya'da daha çok serotip D izole edilmiştir. *C. neoformans*'ın dış ortamda yaygın olarak bulunmasında güvercinlerin taşıyıcı olarak rol oynadığı kabul edilmiş, ancak güvercinlerin vücut ısıları 42°C olduğundan hastalanmadıkları da vurgulanmıştır(29,33). Kriptokokların kırsal bölgelerde kuru ot yığınları, samanlıklar gibi güneş ışığı almayan rutubetli yerlerde bulunduğu belirlenmiştir. Meyve kabuğu, meyve suyu, süt ve topraktan da izole edilmiştir(29,40).

C. neoformans normal ağız ve bağırsak florasında bulunmaz(29). Solunum sistemi ve deride geçici, asemptomatik olarak kolonize olabilecekleri bildirilmiştir(33,41).

Var. *neoformans*'ın güvercin dışkılarından sıklıkla izole ediliş sebebi dışkının kreatinin içeriğine bağlanmıştır. Ancak var. *gattii*'nin de azot kaynağı olarak kreatinini kullanması sebebiyle bu hipotez ekolojik dağılımdaki önemini yitirmiştir. Var. *gattii* *Eucalyptus camaldulensis* ağacının çiçeklenme döneminde izole edilmiştir. Çiçeklenme dönemi çok kısa sürmekte olup ilkbahar sonu ve yaz başı arasındadır. Ancak çiçeklenme ve var. *gattii* üremesi arasındaki ilişki bilinmemektedir(35). Muhtemelen *C. neoformans* var. *gattii*'nin dikaryotik miçelyumu kuş aylarını bitkinin erkek veya dişi organlarında geçirmekte, çiçeklenme ile birlikte infeksiyöz yapılar olan basidiosporlar oluşarak çevreye saçılmaktadır. Duyarlı konakta uygun sporu bularak eşleşme sonucu dikaryotik miçelyum oluşmakta ve enfeksiyona yol açmakta, ya da duyarlı olmayan konakta kapsüllü maya şekline dönüşmektedir. İnfeksiyöz basidiosporların çevrede bulunma süresi sadece birkaç gün olarak tahmin edilmektedir. Var. *gattii*'nin bir bitki patojeni mi yoksa flora üyesi mi olduğu da açıklığa kavuşturulmamıştır. Diğer *Eucalyptus* türlerinden etkenin izole edilememiş olması da bir diğer karanlık noktadır.

Avustralya'da yapılan bir çalışmada, *Eucalyptus camaldulensis* ağacından izole edilen 131 var. gattii izolatinın tamamının B serotipi olduğu bildirilmiştir(48). Avustralya' dan *Eucalyptus camaldulensis*'in ihraç edildiği yörelerden San Francisco'da var. gattii izole edilebilmiştir(22,33). Var. gattii ekolojisi ile ilgili olarak ileri sürülen bir hipotezde, etkenin ilk izole edildiği hayvan olan koala'nın tercih ettiği bitki türünün 6 Eucalyptus türünden *Eucalyptus camaldulensis* olmasıdır. Bu şekilde koalanın sindirim sistemine ve daha sonra da dışkıya geçtiği ifade edilmekte, aynı mekanizmanın güvercinler ve güvercinlerin beslendiği bitkiler ile *C. neoformans* var. *neoformans* arasında da bulunabileceği ifade edilmektedir. Epidemiyolojik açıdan iki varyetenin sebep olduğu enfeksiyonlar arasındaki farklılık güvercinlerin tüm dünyada yaygın olmasına karşın koalaların sadece coğrafik olarak sınırlı bir alanda yaşamalarına bağlanabilir(22). Lazera ve arkadaşları (57) var. *neoformans*'ı *Syzygium jambolana* ağacındaki bir oyuktan, odun ve diğer bitki artıklarından ve yarasalarca istila edilmiş bir ev enkazından izole ettiklerini bildirmişlerdir. Lazera ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada (38), 7 farklı ağaç kovuğundan alınan 31 örneğin 8'inden *C. neoformans* var. *neoformans* izole etmiştir. Ancak yukarıdaki her iki çalışmada da ağaç kovuklarından yapılan izolasyon, bu kovukların buraları barınak olarak kullanan kanatlılarca kontamine edilmiş olabileceğini düşündürmektedir.

İnsanlarda Kriptokokkoz

Cryptococcus türleri içinde insanda enfeksiyona yol açabilen ve patojen olarak kabul edilen tek tür *C. neoformans*'dır(36,71). Nadir durumlarda *C. albidus* ve *C. laurentii* de izole edilmiştir(40,44). Doğada yaygın bir şekilde bulunması nedeniyle insanların *C. neoformans* ile sık sık enfeksiyona uğramalarının mümkün olduğu düşünülebilir. Asemptomatik enfeksiyonların varlığının bilinmesi de bu görüşü güçlendirmektedir. Ancak duyarlı ve doğru sonuç veren testlerin henüz elde bulunmaması, enfeksiyonu geçirmiş olan kişilerin oranının bilinmesini engellemektedir(69).

C. neoformans sıklıkla immün yetersizliği olan kişilerde enfeksiyona yol açmaktadır(26,69). Lökozların birçok değişik türünde, Hodgkin lenfoma, sarkoidoz, multipl myelom, tüberküloz, diyabet, böbrek hastalıkları, uzun süreli kortikosteroid tedavisi, uzun süreli antibiyotik tedavisi ve doku/organ transplantasyonu gibi durumlarda hastalık sık görülmektedir(7,17,25,26,33,69).

Bulaşma genellikle mantarı içeren toprak, toz ve kuş gübrelerinin inhalasyonu ile oluşur. Bunun yanında Vidinel(69) tarafından, mantarın plasenta yolu ile bulaştığı bir yeni doğan enfeksiyonu bildirilmiştir.

<http://www.adanavet.gov.tr/tr/e-dergi.php>

Akciğerlerde ortaya çıkan enfeksiyondan sonra mantar kan yoluyla merkezi sinir sistemine, meninkslere, kemiklere, deriye ve diğer iç organlara yayılabilir. Nadir olarak inokülasyon sonucu deri yolu ile vücuda girebildiği gösterilmiştir(26,69).

C. neoformans'ın fenoloksidaz aktivitesi ve bazı katekolamin prekürsörlerinden melanin üretmesi, katekolaminlerden zengin merkezi sinir sistemine ilgisini açıklamada bir mekanizma olarak ifade edilmektedir(40).

Elimizde daha yeni anti-fungal ajanlar bulunmasına rağmen *C. neoformans*'ın oluşturduğu enfeksiyonlar, immün yetmezlikli hastalarda önemli derecede morbidite ve mortalite kaynağı olmaya devam etmektedirler. Tedavide flucytosine ile birlikte veya yalnız başına amphotericin B etkilidir. Triazololler de etkin tedavi sağlamaktadır(47).

Hayvanlarda Kriptokokkoz

Cryptococcus neoformans'ın at, sığır, keçi, leopar, kedi, köpek, gelincik, ceylan, fare, kobay, maymun gibi birçok hayvanda hastalık yaptığı bilinmektedir. Hayvanlara bulaşma genelde solunum yoluyla olmaktadır. Deri ve meme dokusu da giriş yeri olabilmektedir. Genel olarak hayvanlarda solunum, sinir sistemi ve deri formu görülür. Sığır, koyun, keçi gibi hayvanlarda *Cryptococcus neoformans*'tan ileri gelen mastitis sık rastlanan bir klinik tablodur(15,33,46,54,68,74).

Kedilerde, hastalık çeşitli organ ve sistemlerde görülebilir. Ateş her durumda ortaya çıkar. Belirtiler haftalar veya aylar boyunca sürer ve yavaş yavaş daha şiddetli hale gelebilir(45). Üst solunum yolu hastalığı (unilateral veya bilateral kronik rinit veya sinüzit) kedilerde kriptokokkozisin en yaygın şeklidir. Belirtileri hapsirme, horlama ve burun akıntısı şeklinde olabilir. Polip benzeri kütleler, bir veya her iki burun deliklerinde görülebilir. Servikal lenf düğümleri büyümüş ve ülseratif veya proliferatif lezyonlar bazen dil, gingiva veya damakta bulunabilir. Pulmoner belirtiler nadirdir(45). *C. neoformans* özellikle yüz ve cilt lezyonlarına neden olabilir. Tipik olarak, bir veya birden fazla sert, nodüler, kutanöz veya cilt altı şişlikler baş, özellikle yüz, burun, yan köprü ve üst dudakta bulunur. Bazı lezyonlar ülserleşebilir. Lezyonlu bölgede kaşıntı çok az veya hiç görülmez(45).

Kriptokokkoz, çoğu köpekte ciddi yaygın bir hastalıktır. Nörolojik formu hastalığın köpeklerde en sık görülen formudur ve kedilerdeki hastalığa benzer. Oküler lezyonlar yaygındır ve granüloamatöz koriyoretinit ve optik nevrit içerebilir. Hastalık aynı zamanda diğer organlarda meydana gelebilir ve nadiren köpeklerde burun boşluğunu etkiler(45).

Kriptokoksik mastitis salgınları ineklerde meydana gelir. İştahsızlık, azalmış süt üretimi ve meme

üstü lenf düğümlerinin büyümesi gibi semptomlar görülebilir. Hasta hayvan sütleri; yapışkan, mukuslu ve grimsi-beyaz olabilir(45).

Koyun ve keçilerde akciğer hastalığı ve mastitis belirlenmiştir. Bir çalışmada, *C. neoformans* alopesik eksüdatif cilt lezyonu ve kafada da eksüdatif cilt lezyonu ile ilişkili bulunmuştur(45).

Atlarda meningoensefalit, akciğer hastalığı, frontal sinüs ve paraorbital bölgeyi etkileyen üst solunum yolu hastalıkları ve yavru atmalar görülen klinik belirtiler arasındadır. Burun boşluklarında obstrüktif büyümelerde sıklıkla yer almaktadır(45).

Kanatlıların vücut ısıları yüksek olduğu için etkene dirençlidir(29,33). Bununla birlikte, kriptokokkoz kuşlarda çok nadir olmakla birlikte mikotik rinit ve sinüzite neden olmaktadır. Ayrıca, etken özellikle güvercinlerin dışkısında bulunabilir(45).

Laboratuvar hayvanları içinde fareler; kobay, sıçan ve tavşanlara göre etkene daha duyarlıdır. Periton içi, damar içi ve beyin içi yollarla bulaştırma ile duyarlı hayvanlarda hastalık oluşturabilir. Genelde bu mantar ile infekte edilen hayvanlar 4 hafta içinde ölürlür. Tavuk embriyonları da damar içi yolla enfekte edilebilirler(30).

Kaynaklar

1. Açıkgöz Aksu Ö, (2001). İstanbul ve çevresindeki kuş dışkılarında *Cryptococcus neoformans* görülme sıklığı. Uzmanlık Tezi, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, İstanbul.
2. Ajello L, (1955). Recent advances in medical mycology. Bull of National Association of Clin Lab, 7: 11-16.
3. Ajello L, (1967). Comparative ecology of respiratory mycotic disease agents. Bact Rev, 31:6- 24.
4. Anđ Ö, Tümbay E, Büget E, Güvener Z, (1973). Balgamdan izole edilen *Cryptococcus neoformans* suşu. İstanbul Tıp Fak. Mec 36:850.
5. Aygün G, (1996). İstanbul’ da doğal kaynaklardan *Cryptococcus neoformans* araştırılması. Uzmanlık Tezi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik mikrobiyoloji ABD. İstanbul.
6. Bergman F, (1963). Occurrence of *Cryptococcus neoformans* in Sweden Acta Med Scan , 174:651-55.
7. Bhattacharjee AK, Bennett JE, Glaudemans CPJ, (1984). Capsular polysaccharides of *C. neoformans*. Review of Infectious Diseases, 6: 619-624.
8. Boday GP, (1993). What’s new in fungal infection in leukemic patients leukemia and lymphoma , 11: 127- 35.
9. Brueske CH, (1986). Proteolytic activity of a clinical isolate of *Cryptococcus Neoformans*. J Clin Microbial, 23:631-33.
10. Castanon-Olivares LR, Lopez-Martinez R, (1994). Isolation of *C. neoformans* from pigeon (*Columba livia*) droppings in Mexico City. Mycoses, 37(9-10): 325- 327.
11. Cherniak R, Morris LC, Anderson BC, Wleyer SA, (1991). Facilitated isolation, purification, and analysis of glucuronoxylomannan of *C. neoformans*. Infection and Immunity, 59: 59-64.
12. Cleare W, Brandt ME, Casadevall A, (1999). Monoclonal antibody 13F1 produces annular fluorescens patterns on *Cryptococcus neoformans* serotype AD isolates. J Clin Microbiol 37: 3080.
13. Costa AK, Sidrim JJ, Cordeiro RA, Brilhante RS, Monteiro AJ, Rocha MF, (2010). Urban pigeons (*Columba livia*) as a potential source of pathogenic yeast: a focus on antifungal susceptibility of *Cryptococcus* strains in Northeast Brazil. Mycopathologia 169:207-213.
14. Cox GM, Perfect JR, (2000). *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* and *gattii* and *Triichosporon* species. In: Coklier L, Balows A, Sussman M. Topley and Wilson’s Microbiology and Microbial Infections. 9th ed. Vol 4 Ajello L, Hay RJ vol eds. Medical Mycology 461-486.
15. Davis CE, (1986). *Cryptococcus* in infectious Disaese Medical Mikrobiyoloji. 2 Baskı (Ed. Braude A.I, Fierer J, Davis C.E) W.B Saunders Comp. Philadelphia, pp. 564-71.
16. Denning DW, (1991). Epidemiology and pathogenesis of systemic fungal infections in the immunocompromised host J Antimicrobiol Chemother, 28 (Suppl B) 1-16.
17. Diamond RD, (1990). *C. neoformans*. Principles and Practise of Infectious Diseases, (Eds) Mandell, G.L., Douglas, R.G., Bennett, J.E. 3rd Ed., New York, Edinburgh, London, Melbourne, Churchill Livingstone, 1980-1989.
18. Dromer F, Gueho E, Ronin O, Dupont B, (1993). Serotyping of *C. neoformans* by using a monoclonal antibody specific for capsular polysaccharide. Journal of Clinical Microbiology, 31: 359-363.
19. Dramer F, Varma H, Ronin O, Mathoulin S, Dupont B, (1994). Molecular typing of

- Cryptococcus neoformans* serotype D clinical isolates. *J Clin Microbio*, 32:2364-71.
20. Emmons CW, (1951). Isolation of *Cryptococcus neoformans* from soil. *J Bacteriol*, 62:685- 90.
 21. Emmons CW, (1958). Environmental sources of infection in the mycoses. 6th international Congresson Tropical Medicine and Malaria, September 5-13.
 22. Ellis DH, Pfeiffer TJ, (1990). Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. *J Clin Microbiol*, 28:1642-44.
 23. Franzot SP, Fries B, Hamdan JS, Casadevall A, (1996). Analysis of electrophoretic karyotypes of *Cryptococcus neoformans* strains from temperate and tropical regions. 96th general meeting of the American Society for Microbiology, New Orleans, Louisiana (Abstract), F-8, p:28.
 24. Franzot SP, Salkin IF, Casadevall A, (1999). *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype isolates. *J Clin Microbiol* 37: 838-840.
 25. Graybill JR, (1992). *C. neoformans*. *Infectious Diseases*, (Eds) Gorbach, S.L., Bartlett, Y.G., Blacklow, N.R., Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1895- 1899.
 26. Hay RJ, (1991). Clinical manifestations and management of cryptococcosis in the compromised patient. *Fungal infections in the compromised patient*, (Eds) Warnock DW, Richardson MD. England, John Willey & Sons Ltd. 85-115.
 27. Kantarcıoğlu AS, Yücel A, (2001). Deri lezyonlarından ayrılan bir *Cryptococcus neoformans* kökeni: Laboratuvar tanımı, deney farelerinde enfeksiyon oluşturulması ve NCCLS M27-A makrodilüsyon yöntemi ile yedi antifungale duyarlılığının belirtilmesi. *Cer tıp fak derg.* 4: 205-211.
 28. Karaman A, Tümbay E, Demir O, (1980). Bursa'da güvercin ve çeşitli kuş dışkısı örneklerinde *Cryptococcus neoformans* aranması. *Türk Mik Cem Der*, 10:31-37.
 29. Kasımoğlu Ö, (1988). *C. neoformans*' in ekolojisi, dağılımı ve kriptokokkoz epidemiyolojisi. *C. neoformans ve Kriptokokkoz*, (Eds) Tümbay, E., *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları* No: 12, İzmir, Bilgehan Basımevi 1-8.
 30. Kligman AM, Crane AP, Norris RF, (1951). Effect of temperature on survival of chick embryos infected intravenously with *Cryptococcus neoformans* (*Torula histolytica*) 221:273-78.
 31. Kwon-Chung KJ, Polacheck I, Bennet EJ, (1982). *Cryptococcus neoformans* Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var *neoformans* (serotypes A and D) and *Cryptococcus neoformans* var *gattii* (serotypes B and C). *J Clin Microbiol*, 15:535-37.
 32. Kwon-Chung KJ, Bennett JE, (1984). Epidemiologic Differences Between The Two Varieties of *C. neoformans*. *American Journal of Epidemiology*, 120: 123- ISO.
 33. Kwon-Chung KJ, Bennet EJ, (1992). *Cryptococcosis*. In *Medical Mycology*, 4. baskı, Lea&Fabiger, Philadelphia, pp. 397-446.
 34. Kwon-Chung KJ, Edman JC, Wickes BL, (1992 a). Genetic association of mating types and virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun*; 60: 602-605.
 35. Kwon-Chung KJ, Kozel TR, Edman JC, Polacheck I, Ellis D, Shinoda T, Dromer F, (1992 b). Recent advances in biology and immunology of *Cryptococcus neoformans*. *Journal of Medical and Veterinary Mycology*, 30(Supplement 1): 133-142.
 36. Kwon-Chung KJ, Chang YC, (1999). *Cryptococcus* and cryptococcosis. 5th Congress of the European Confederation of Medical Mycology (June 3-6 1999, Dresden, Germany) Abstracts, 142-143.
 37. Lazera MS, Wanke B, Nishikawa MM, (1993). Isolation of both varieties of *Cryptococcus neoformans* from saprophytic sources in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Medical and Veterinary Mycology*, 31: 449-454.
 38. Lazera MS, Pirez FDA, Camillo-Coura L, Nishikawa MM, Bezerra CF, Trilles L, Wanke B, (1996). Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* in decaying wood forming hollows in living trees. *Journal of Medical and Veterinary Mycology*, 34: 127-131.
 39. Leblebicioğlu H, Saniç A, Günaydın M, Emirler N, Özdemir Ş, (1995). Bir *Cryptococcus neoformans* meninjitisi olgusu. *Mik Bül*, 29:203-7.
 40. Levitz SM, (1991). The ecology of *C. neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. *Reviews of Infectious Diseases*, 13: 1163-1169.
 41. Lucho VJ, Ginsburg V, Krivan HC, (1990). *C. neoformans*, *Candida albicans*, and Other Fungi Bind Specifically to the Glycosphingolipid Lactosylceramide (Gaipi-4Glcpi-1Cer) a Possible

- Adhesion Receptor for Yeasts. *Infection and Immunity*, 58: 2085-2090.
42. Meço O, Bayraktar M, Erkmen H ve ark, (1980). Bir subakut *Cryptococcus neoformans* meningoşefalitis olgusu. *Mikrobiyoloji Bült.* 14: 309.
43. Meyer W, Mitchell TG, Freedman EZ, Vilgalys R, (1993). Hybridization probes for conventional DNA fingerprinting used as single primers in the polymerase chain reaction to distinguish strains of *Cryptococcus neoformans*. *Journal of Clinical Microbiology*, 31(9): 2274-2280.
44. Mitchell TG, Perfect JR, (1995). Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol rev* 8: 515-548.
45. Oie . Cryptococcosis, (2005). Erişim adresi: <http://www.cfsph.iastate.edu>. may 1,2005.
46. Palmer AC, Herrtage M, Kaplan W, (1981). *Cryptococcus* infection of the central nervous system of a dog in the U.K *J Small Anim. Prac.* 22:579-86.
47. Patterson TF, Andriole VT, (1989). Current Concepts in Cryptococcosis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 8: 457- 465.
48. Pfeiffer TJ, Ellis DH, (1993). Serotypes of Australian Environmental and Clinical Isolates of *C. neoformans*. *Journal of Medical and Veterinary Mycology*, 31: 401-404.
49. Richardson MD, Wamock DW, (1994). Fungal infection: Diagnosis and management, 2. baskı, Blackwell Scientific Pub, London, Paris, Edinburgh, Boston, Melbourne, Berlin, Vienna.
50. Rippon JW, (1988). *Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*, 3.baskı, W.B. Saunders Comp, Philadelphia, pp 582-609.
51. Rosario I, Hermosa de Mendoza M, Deniz S, Soro G, Alamo I, Acosta B, (2005). Isolation of *Cryptococcus* species including *C. neoformans* from cloaca of pigeons. *Mycoses* 48:421-424.
52. Rosario I, Deniz S, Soro G et al, (2010). Presences of *C. albidu*, *C. laurentii* and *C. uniguttulatus* in crop and droppings of pigeon lofts (*Columba livia*) . *Mycopathologia* 169:315-319.
53. Ruiz A, Fromtling RA, Bulmer GS, (1981). Distribution of *C. neoformans* in a natural site. *Infection and Immunity*, 31(2): 560-563.
54. Safrin RE, Lanchester LA, Davis CE, Braude AI, (1986). Differentiation of *Cryptococcus neoformans* serotypes by isoenzym electrophoresis. *Am J Clin Pathol*, 86:204-8.
55. Saraçlı MA, Yildiran ST, Sener K, Gonlum A, Dogancı L, (2003). Karyotyping of Turkish environmental *Cryptococcus neoformans* variant *neoformans* isolates by pulsed-field gel electrophoresis. 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ECCMID (Glasgow, UK, 10-13 may 2003) *Clin Microbiol Infect* 9 (Suppl 1): 221.
56. Seeliger HPR, Tümbay E, (1974). Mykosen der Lunge unter besonderer Berücksichtigung der opportunistischen Infektionen. *Immun und Infek*, 2:138-45.
57. Shields AB, Ajello L, (1966). Medium for selective isolation of *Cryptococcus neoformans*. *Science*, 151:208-9.
58. Sivrel A, Tümbay E, (1993). İzmir’de güvercin dışkılarından izole edilen *Cryptococcus neoformans* suşları ve bunların amfoterisin B’ye in vitro duyarlılıkları. *İnfek Der*, 7:107-13.
59. Sotgiu G, Mazzoni A, Manyovani A, Ajello L, Palmer J, (1966). Survey of soil spor human pathogenic fungi from thr Emilia-Ramagna region of Italy. *Am J Epidemiol*, 83:329- 37.
60. Soysal ŞS, Unat EK, Tahsinoğlu M, (1953). Bir *Cryptococcus* vakası. *Türk Tıp Encümeni Arşivi*, 4:115.
61. Staib F, (1962 a). *Cryptococcus neoformans* beim Kanarienvogel. *Zbl f Bakt Orig (Abstr)*, 185:129.
62. Staib F, (1962 b). Kreatinin Assimilation ein neues Spezifikum für *Cryptococcus neoformans*. *Zbl f Bakt Orig*, 186:274.
63. Tümbay E, (1977 a). İzmir yöresinde *Cryptococcus neoformans* ve kriptokokkoz. Birinci kısım: *Cryptococcus neoformans* 'ın doğal kaynaklarından izolasyonu. TÜBİTAK 6. Bilim Kongresi, Tıp Araştırma Grubu Tebliği Tutanağı, sayfa 839(17-21 Ekim, 1977, Ankara).
64. Tümbay E, (1977 b). İzmir yöresinde *Cryptococcus neoformans* ve kriptokokkoz. II. Kısım. Hasta materyalinde ve normal görünüşlü kişilerin serumunda indirekt-floresan antikor (IFA) yöntemi ile *Cryptococcus neoformans*’ a karşı antikor araştırılması. Tübitak 6. Bilim Kongresi Tıp Araştırmaları Tebliği, s. 785, Ankara.
65. Tümbay E, (1983). *Pratik Tıp Mikolojisi*. 1. baskı. Bilgehan Basımevi, 49- 50 İzmir.

66. Unat EK, Yücel A, (1965). Konak dışında *Cryptococcus neoformans* ve *Histoplasma capsulatum* araştırmaları İ.Ü. Tıp Fak. Mec. 28:47.
67. Unat EK, (1993). Temel Mikrobiyoloji 2. Baskı, İ.Ü. CTF Yayınları Rektörlük NO: 3749, Fak. NO: 176, Doyuran Matbaası , İstanbul.
68. Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M, (1995). Tıp parazitolojisi, insanın ökaryonlu parazitleri ve bunlarla oluşan hastalıkları. 5.baskı, İ.Ü. CTF vakfı Yayınlar,15, Doyuran Matbaası, İstanbul.
69. Vidinel İ, (1988). İnsanda kriptokokkoz. C. neoformans ve Kriptokokkoz, (Ed) Tümbay, E., Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No: 12, Bilgehan Basımevi, İzmir, 25-28
70. Vural T, Özbek H, Anđ Ö, (1978). Septisemi ile seyreden jeneralize bir kriptokokkoz vakası. 18. Türk Mikrobiyoloji Kongresinde bildirilmiştir, 24-26 Ekim 1978, İstanbul.
71. Walker TS, (1998). Cryptococcosis and *Cryptococcus neoformans*. Microbiology London, WB Saunders 313-319.
72. Walter JE, Coffee EG, (1968). Distribution and epidemiologic significance of the serotypes of *Cryptococcus neoformans*. American Journal of Epidemiology, 87(1): 167-172.
73. Warren NG, Shadomy HJ, (1991). Yeasts of medical importance. Manual of Clinical Microbiology, (Eds) Balows, A, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, 5th Ed, Washington DC, American Society for Microbiology 617-662.
74. Yücel A, (1988). C. neoformans' ın mikolojisi. C. neoformans ve Kriptokokkoz, (Ed) Tümbay, E., Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No:12, Bilgehan Basımevi, İzmir, 9-21.
75. Yücel A, (2001). Kriptokok ve Diğer Maya formundaki mantarlar. İnfeksiyon Hastalıklar' ında 2nci baskı. Ed. Wilke A, Söyletir G, Dođanay M.
76. Zimmerman LE, Littman ML, (1956). Cryptococcosis. Grune&Stratton, New York.