

# FUNGAL İNFEKSİYONLARDA TANI

Beyza ENER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BURSA  
bener@uludag.edu.tr

## ÖZET

İmmün baskılanmış hastalarda mantar infeksiyonları önemli bir sorun oluşturmaktadır. Yeni geliştirilen birçok anti-fungal ilaca rağmen sağ kalım halen istenilen düzeyde değildir. Tanıda, direkt mikroskopik inceleme ve kültür gibi konvansiyonel yöntemler altın standart olmakla beraber, yeni ve etkin birçok farklı yöntemde de ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derlemede invazif mantar infeksiyonlarının tanısında konvansiyonel yöntemlerle, yeni tanı yöntemleri özetlenmeye çalışılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** fungal infeksiyonlar, tanı

## SUMMARY

### Diagnosis of Fungal Infections

Fungal infections are leading cause of problems in many immunocompromised patients. Despite the availability of new antifungal drugs, the overall survival for immunocompromised patients with invasive fungal infections remains too low. Although conventional microbiological techniques (like direct microbiological examination and culture) remain the cornerstone of diagnosis, there is a need for new and efficient diagnostic methods. Available conventional and new methods for the diagnosis of fungal infections are reviewed in this article.

**Keywords:** diagnosis, fungal infections

Mantar infeksiyonları, 1980'li yıllardan itibaren giderek artan sıklıkta görülmeye başlanan infeksiyonlardır. Özellikle son yıllarda modern tıptaki gelişmelere paralel olarak fırsatçı etkenler olan mantarların önemi oldukça artmıştır. Başta hematolojik maliniteler olmak üzere kanser hastalarının, kemik iliği ve organ nakli yapılan hastaların ve pediatrik ve erişkin yoğun bakım hastalarının yaşam sürelerinin uzaması mantar infeksiyonlarındaki artışın önemli nedenidir. Bunun yanı sıra değişen demografik özellikler (özellikle gelişmiş ülkelerde kronik hastalığı olan ileri yaş popülasyonunun artması) ve AIDS pandemisi fungal infeksiyonları arttıran diğer nedenlerdir<sup>(13)</sup>.

Mantarlar fırsatçı patojenlerdir ve 37°C'de üreme yeteneği olan her türlü mantarın invazif hastalık etkeni olarak karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır. Günümüzde, mantar infeksiyonlarına sebep olan başlıca türler Tabloda özetlenmiştir<sup>(39)</sup>. Bunlar arasında ilk sırayı maya mantarlarından *Candida* türleri almaktadır.

*Candida* türleri Amerika Bileşik Devletleri'nde nozokomiyal kan dolaşımı infeksiyonlarının % 8-10'una sebep olurken, koagülaz negatif stafilokok, *Staphylococcus aureus* ve enterokoklardan sonra dördüncü sıraya oturmuştur. Kandidemi ve invazif kandidoza atfedilen mortalite ise % 10-49 civarındadır<sup>(27)</sup>. *Aspergillus* türleri ikinci sıklıkta fırsatçı mantar infeksiyonlarına sebep olan etkenlerdir. *Aspergillus* türlerine bağlı invazif mikozların görülme sıklığı kandidozlar kadar iyi bilinmemekle beraber insidansının giderek arttığı düşünülmektedir. ABD'de 1996-2003 yılları arasında yapılan pasif izlem sonuçlarına göre 100,000 popülasyonda 2-4 oranında, kandidozdan yaklaşık 10 kat daha az görülmektedir. Ancak 2000'li yıllardan sonra kandidoz oranlarında artış izlenmez iken, aspergilloz artışı devam etmektedir. Aspergillozda mortalite de kandidozdan daha yüksektir (% 60-80)<sup>(14,24,27)</sup>. Son yıllarda görülme sıklığı giderek artan diğer bir mikoz türü ise zigomikozdur. *Zygomycetes* sınıfı mantarlar tarafından oluşturulan ve hızlı

Tablo. Sıklıkla etken olarak karşımıza çıkan mantarlar<sup>(39)</sup>.

Maya mantarları	Hiyalen küf mantarları	Esmer mantarlar
*Candida türleri <ul style="list-style-type: none"><li>• C.albicans</li><li>• C.glabrata</li><li>• C.krusei</li><li>• C.parapsilosis</li><li>• C.tropicalis</li><li>• Diğerleri</li></ul>	*Aspergillus türleri <ul style="list-style-type: none"><li>• A.fumigatus</li><li>• A.flavus</li><li>• A.niger</li><li>• A.terreus</li></ul>	*Alternaria türleri
*Blastoschizomyces capitatus	*Acremonium türleri	*Aureobasidium türleri
*Cryptococcus neoformans	*Fusarium türleri	*Bipolaris türleri
*Malassezia türleri	*Paecilomyces türleri	*Chaetomium türleri
*Rhodotorula türleri	*Scedosporium türleri	*Cladophialophora
*Saccharomyces cerevisiae	*Scopuloriopsis türleri	*Cladosporium türleri
*Sporobolomyces türleri	*Trichoderma türleri	*Curvularia türleri
*Trichosporon türleri	*Zygomycetes sınıfı mantarlar <ul style="list-style-type: none"><li>• Absidia türleri</li><li>• Cunninghamella türleri</li><li>• Mucor türleri</li><li>• Rhizomucor türleri</li><li>• Rhizopus türleri</li></ul>	*Exophiala türleri
		*Exserohilum türleri
		*Fonsecaea türleri
		*Hortaea türleri
		*Phaeoacromonium
		*Phialophora türleri
		*Ramichloridium
		*Scedosporium türleri
		*Sporothrix schenckii

ilerleyen tehlikeli bir mikozdur. Görülme sıklığı tam bilinmemekle beraber, ABD’de 100,000 popülasyonda 0.17 oranında olduğu saptanmıştır<sup>(28)</sup>. Diğer mantarlarla gelişen mikozlar ise oldukça nadir olup, görülme sıklığının belirlenmesi mümkün değildir.

Mantar infeksiyonlarındaki bu artış anti-fungal endüstrisini hareketlendirmiş ve günümüzde invazif mantar infeksiyonlarında kullanılabilir birçok ajan ortaya çıkmıştır. Bununla beraber invazif mantar infeksiyonlarında sağ kalım halen çok düşüktür. İnvazif mantar infeksiyonuna yakalanan hastaların genel durumlarının kötü olması bunun en önemli nedeni olmakla beraber, tanıda yetersizlik önemli ikinci bir nedendir. Erken tanı konulan olgularda yaşam sürelerinin uzadığı, birçok çalışmada gösterilmiştir<sup>(6,8,10,37)</sup>. Bu derlemenin amacı mantar infeksiyonlarının özgül tanısındaki yaklaşımları özetlemektir.

### Tanıda konvansiyonel yöntemler

Mantar infeksiyonlarının tanısında birçok yeni yöntem gündeme gelmiş olmakla beraber, direkt mikroskopik inceleme ve kültür vazgeçemeyeceğimiz konvansiyonel yöntemlerdir.

**Direkt mikroskopik inceleme:** Direkt mikroskopik incelemenin duyarlılığı düşük olmakla beraber, hızlı ve ucuz olması en büyük avantajıdır. Bir saatten kısa bir sürede sonuçlanması mümkündür ve bazı bulgular yüksek olasılıkla tanıyı sağlayabilmektedir. Kültür sonuçlarını

yorumlamada da direkt mikroskopik inceleme yararlıdır ve direkt mikroskopik incelemenin negatif olduğu örneklerdeki üremelerin anlamlılığı her zaman şüphe ile karşılaşılır. Bunun ötesinde ekim plaklarının seçiminde de direkt mikroskopik inceleme yol göstericidir<sup>(38)</sup>.

Direkt mikroskopik inceleme ile tür ismini kesin olarak belirlemek mümkün değildir. Maya yalancı hiflerini küf hiflerinden ayırmak, *Aspergillus* türleri ve benzer diğer septalı hiyalen küflerin hiflerini *Zygomycetes* sınıfında bulunan septasız küf hiflerinden ayırmak ve esmer mantarlara ait hifleri belirlemek direkt mikroskopik incelemenin en önemi yararlıdır<sup>(38)</sup>.

**Kan kültürleri:** Yaygın infeksiyonların tanısında en önemli kültür hiç şüphesiz ki kan kültürleridir. Ancak invazif mantar infeksiyonlarının tanısında yetersiz kalmaktadır. Akut kandidoz olgularında duyarlılık % 50 civarında olup, kronik olgularda bu oran % 5'lere kadar düşmektedir<sup>(1,11)</sup>. Küf mantarlarından *Aspergillus* türlerini de kan kültürlerinde saptamak çok zordur ve invazif aspergilloz olgularının çoğunda kan kültürleri negatif kalır. *Aspergillus* türlerine benzer bir diğer küf mantarı *Fusarium* türlerinin ise kan kültürleri ile saptanması mümkündür. Yaygın fusaryoz olgularının % 40 kadarının kan kültürleri ile saptanabildiği, eğer cilt tutulumu varsa bu oranın % 60'lara ulaştığı bildirilmiştir<sup>(2,15,25)</sup>. Nadir olmakla beraber *Scedosporium prolificans* ile gelişen yaygın infeksiyonlar, kan kültürleri ile % 80 olasılıkla saptanabilirken,

*Scedosporium apiospermum*'da bu oran çok daha düşüktür<sup>(3)</sup>. *Cryptococcus neoformans* ile gelişen menenjitlerde eğer ileri evre ise kan kültürlerinde etkeni saptamak mümkün olabilir<sup>(36)</sup>. Ülkemizde görülmemekle beraber endemik mikozlardan histoplazmoz da kan kültürleri ile saptanabilir. Ancak rutinde kullandığımız kan kültür şişeleri yerine lizis-santrifügasyon yönteminin daha başarılı olduğu bildirilmiştir<sup>(32)</sup>.

**Solunum yolu örnekleri:** Mantar infeksiyonlarında solunum yolları önemli bir bulaş kapısıdır. Doğada yaygın olarak bulunan mantar sporları kolaylıkla inhalasyonla alınabilir. İmmun sistemi sağlam bireylerde inhale edilen bu sporların fazla bir önemi yoktur. Ancak atopik yapılı kişilerde alerjik hastalıklara yol açabilirken, immün sistemi baskılanmış kişilerde ciddi invazif infeksiyonlara yol açabilirler. Bu nedenle immün baskılanmış kişilerde solunum yolları örneklerinin iyi değerlendirmesi gerekir.

Solunum yollarında en fazla hastalık oluşturan küf mantarları *Aspergillus* türleridir. Ancak invazif pulmoner aspergilloz (IPA) tanısında balgam kültürlerinin duyarlılığı % 8-34 arasında olup, bronkoalveolar lavaj (BAL) kullanılırsa bu oran % 45-62'ye yükselir. Bunun ötesinde solunum yolu örneklerinin özgüllüğü de düşük olup, immün kompetan kişilerdeki üremelerin çoğu kolonizasyon olarak değerlendirmelidir<sup>(16,18)</sup>.

Yaygın kandidozda akciğerler sıklıkla tutulsa da, primer akciğer kandidozu oldukça nadirdir. Alt solunum yollarının *Candida* türleri ile gelişen infeksiyonlarını solunum yolları örneklerinin kültürleri ile göstermek oldukça zordur. Üst solunum yollarındaki yaygın kolonizasyon kültürün değerini çok düşürür<sup>(9,30)</sup>.

**Steril vücut sıvıları:** Steril vücut sıvılarında üreyen tüm mantarlar etken kabul edilip tür düzeyinde tanımlanmalıdır. Ancak besiyeri kontaminasyonu olmadığından emin olmak gerekir. Direkt mikrobik incelemenin pozitif olması kontaminasyon ihtimalini kaldıracaktır.

**Doku biyopsi örnekleri:** İnvazif mantar infeksiyonu açısından yukarıda sayılan örnekler dışında önemli bir diğer örnek biyopsi örnekleridir. Ne yazık ki bu örneklerin çoğu histopatolojik inceleme için kullanılır ve ekim akıllara gelmez. Oysa histopatolojik inceleme ile mantar

türünü belirlemek mümkün değildir. Tür tayini ve antifungal duyarlılık için etken mantarın mutlaka üretilmesi gerekir. Mantar infeksiyonu düşünülen riskli hastalardan alınan biyopsi örneklerinin ekilmesi sağlanmalıdır. Formalinsiz olarak laboratuvara ulaşan örnekler uygun homojenizasyon işlemlerinden geçirildikten sonra besiyerlerine ekilir ve direkt mikroskopik inceleme yapılabilir<sup>(32)</sup>.

### Tanıda yeni yöntemler

**Galaktomannan testi:** Galaktomannan *Aspergillus* türlerinin üremesi sırasında ortama salgılanan bir hücre duvarı komponentidir<sup>(20,22,33)</sup>. ELISA yöntemi ile çalışan ticari bir kit ile (Platelia *Aspergillus*, Bio-Rad Laboratories) serum, idrar, BAL gibi örneklerde galaktomannan antijenini saptamak mümkündür. Bu kit 1999 yılında Avrupa'da piyasaya sürülmüş ve 2003 yılında ABD'de Food and Drug Administration (FDA) tarafından serumda kullanılmak üzere onay almıştır. Diğer örneklerdeki kullanımı henüz onaylı değildir.

Bu testin özellikle nötropenik olan hematolojik maliniteli hastalarda invazif aspergilloz tanısında çok yararı olduğu görülmüştür. Bu hasta popülasyonunda özgüllüğü % 94-99 civarında olup, oldukça iyidir. Duyarlılık ise genellikle >% 90 olsa da, bazı çalışmalarda % 50'lere düşmüştür. Erken başlanan antifungal tedavi ve sporların kandan hızlı uzaklaştırılması duyarlılığın azalmasının en önemli nedenleridir. Kemoterapi başladıktan sonra düzenli olarak testin yapılması duyarlılığı arttırmakta olup, her gün bakılması da önerilmektedir<sup>(23,29,34)</sup>. Ülkemizde Sağlık Uygulama Talimatında haftada iki kez yapılması uygun bulunmuştur.

Hematolojik malinite dışında diğer riskli hastalarda testin duyarlılığı beklenen kadar iyi değildir. Yapılan çalışmalarda duyarlılık; akciğer nakli olanlarda % 30, karaciğer nakli olanlarda % 56, çeşitli diğer hastalarda % 52 olarak bulunmuştur<sup>(4,17)</sup>. Ayrıca sino-nazal aspergilloz gibi lokal infeksiyonlarda da duyarlılık düşer. Çocuk yaş grubunda, piperasilin-tazobaktam ve diğer beta-laktam antibiyotik kullanan hastalarda ise özgüllük diğer gruplardan daha düşüktür<sup>(29)</sup>.

**Beta-glukan testi:** *Zygomycetes* sınıfı man-

tarlar ve *Cryptococcus neoformans* hariç bir çok mantarın hücre duvarında bulunan (1-3)-β-D-glukan, invazif mikoz tanısında serumda taranan diğer bir antijenik yapıdır. Çoğu mantarda bulunduğu için panfungal bir yapı olarak kabul edilmektedir. Enzimatik ve kinetik okuma temeline dayanan bir sistemle çalışan kiti bulunmaktadır ve bu kit 2004 yılında serumda (1-3)-β-D-glukan aranmasında kullanılmak üzere FDA'den onay almıştır. Literatürde galaktomannan ve (1-3)-β-D-glukan testini karşılaştıran çok sayıda çalışma bulmak mümkündür<sup>(19,26)</sup>.

**Kapsül antijeni:** Günümüzde antijen tarama testleri arasında en değerlisi hiç kuşkusuz hasta örneklerinde *Cryptococcus neoformans* kapsül antijenlerinin aranmasıdır. Serum ve BOS'da lateks aglütinasyon (LA) veya ELISA yöntemi ile kapsüller antijen aranabilir. Yapılan birçok çalışmada testin duyarlılığı % 95'in üzerinde bulunmuştur<sup>(12,21,31,35)</sup>.

**Nükleik asit tarama testleri:** Hasta örneklerinin mikroskopik incelemesi, mantar infeksiyonlarının tanısında oldukça özgül ve bu nedenle çok önemli olmakla beraber, duyarlılığın düşük olması farklı tanı yollarını gerekli kılmıştır. Klinik örneklerin ekimi ve etkenin üretilerek gösterilmesi daha duyarlı olsa da, mantarlar geç üreyen mikroorganizmalar olduğundan üremenin beklenmesi zaman kaybına yol açmaktadır. Oysa bağışıklığı bozuk hastalarda mantar infeksiyonları aniden başlar, hızlı seyir gösterir ve tedavi edilmez ise mortal sonuçlanır. Bu tür hastalarda antikor yanıtı da iyi olmadığından serolojik testlerin başarısı ne yazık ki düşüktür. Antijen ve metabolit tarayan testler ümit verici olmakla beraber altın standartta bir test henüz geliştirilememiştir. Dolayısıyla nükleik asit tespitine dayalı tanı yolları gündeme gelmiş, daha çok yeni olmakla beraber bazı sonuçlar alınmaya başlanmıştır<sup>(14,32)</sup>.

Nükleik asit tespitine dayalı yöntemleri kullanmadan önce mutlaka amplifikasyonun yapılması gerekir. Bu PCR ya da başka bir yol ile olabilir. Mantar infeksiyonlarının tanısında önemli bir hasta örneği olan solunum yolu örnekleri ne yazık ki birçok mantar türü ve bakteriler ile karışık olan örneklerdir. Dolayısıyla mantar nükleik asitlerini yıkabilecek Dnaz ve Rnaz'ın bol olabileceği bu örneklerden doğru

amplifikasyon kolay değildir. Ulaşılması gereken hedef doğru konsantrasyon ve saflaştırmayı sağlamaktır. Steril vücut sıvılarında ise özellikle küf mantarları oldukça seyrek bulunur. Bununla beraber çalışmalar kandidoz ve aspergilloz tanısında yoğunluk kazanmıştır. En heyecan verici amplifikasyon sonuçları "real-time PCR" ile elde edilmiştir. Bu yol ile aspergilloz tanısında oldukça önemli gelişmeler vardır<sup>(5,7)</sup>. Ancak çalışmalar araştırma programları olan akademik merkezlerde sınırlı kalmıştır. Ayrıca maliyet oldukça yüksektir. Duyarlılığı artıracak ve maliyeti düşürecek birçok çalışmanın daha yapılması gereklidir. Nükleik asit belirlenmesinin gelecekte primer tanı yolu olacağı tahmin edilmektedir<sup>(14)</sup>.

### Sonuç

İnvazif mantar infeksiyonları immün baskılanmış kişilerde sorun olmaya devam edecektir. Bu hastalarda yaşamın artırılması erken tanıya bağlıdır. Konvansiyonel yöntemler halen esas tanı yöntemleri olmakla beraber, yeni arayışlar giderek çoğalmakta ve umut vermektedir.

### KAYNAKLAR

1. Aşcıoğlu S, Rex J H, Pauw B et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus, *Clin Infect Dis* 2002;34(1):7-14.
2. Boutati EI, Anaissie EJ. Fusarium, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management, *Blood* 1997;90(3):999-1008.
3. Bouza E, Munoz P. Invasive infections caused by *Blastoschizomyces capitatus* and *Scedosporium spp.*, *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl 1):S76-85.
4. Bretagne S, Marmorat-Khuong A, Kuentz M. Serum *Aspergillus galactomannan* antigen testing by sandwich ELISA: Practical use in neutropenic patients, *J Infect* 1997;35(1):7-15.
5. Buchheidt D, Baust C, Skladny H et al. Detection of *Aspergillus* species in blood and bronchoalveolar lavage samples from immunocompromised patients by means of 2-step polymerase chain reaction: clinical results, *Clin Infect Dis* 2001;33(4):

- 428-35.
6. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery, *J Clin Oncol* 1997;15(1):139-47.
  7. Costa C, Vidaud D, Olivi M, Bart-Delabesse E, Vidaud M, Bretagne S. Development of two real-time quantitative TaqMan PCR assays to detect circulating *Aspergillus fumigatus* DNA in serum, *J Microbiol Methods* 2001;44(3):263-9.
  8. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis, *Clin Infect Dis* 1996;23(3):608-15.
  9. Ebiary M, Torres A, Fàbregas N et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, nonneutropenic patients. An immediate postmortem histologic study, *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(2 Pt 1):583-90.
  10. Eiff M, Roos N, Schulten R, Hesse M, Zühlendorf M, van de Loo J. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival, *Respiration* 1995; 62(6):341-7.
  11. Ellepola AN, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis, *J Microbiol* 2005;43:65-84.
  12. Gade W, Hinnefeld SW, Babcock LS et al. Comparison of the premier cryptococcal antigen enzyme immunoassay and the latex agglutination assay for detection of cryptococcal antigens, *J Clin Microbiol* 1991;29(8):1616-9.
  13. Hajjeh RA, Warnock DW. Epidemiology of systemic fungal diseases: overview, "Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD (eds). *Clinical Mycology*" kitabinda s.23-30, University Press, Oxford (2003).
  14. Hebart H, Loeffler J, Einsele H. Molecular diagnostics: Present and future, "Maertens JA, Marr KA (eds). *Diagnosis of Fungal Infections*" kitabinda s.121-32, Informa Health, New York (2007).
  15. Hennequin C, Lavarde V, Poirot JL et al. Invasive fusarium infections: a retrospective survey of 31 cases. The French 'Groupe d'Etudes des Mycoses Opportunistes' GEMO, *J Med Vet Mycol* 1997; 35(2):107-14.
  16. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive aspergillosis, *Am J Med* 1996;100(2):171-8.
  17. Husain S, Kwak EJ, Obman A et al. Prospective assessment of Platelia *Aspergillus* galactomannan antigen for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients, *Am J Transplant* 2004;4(5):796-802.
  18. Kahn F, Jones J, England D. The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis, *Am J Clin Path* 1986;86(4):518-23.
  19. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1->3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders, *J Clin Microbiol* 2004;42(6):2733-41.
  20. Klont RR, Mennink-Kersten MA, Verweij PE. Utility of aspergillus antigen detection in specimens other than serum specimens, *Clin Infect Dis* 2004;39(10):1467-74.
  21. Knight FR. New enzyme immunoassay for detecting cryptococcal antigen, *J Clin Pathol* 1992; 45(9):836-7.
  22. Maertens J, Verhaegen J, Demuynck H et al. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulation galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for haematological patients at risk for invasive aspergillosis, *J Clin Microbiol* 1999;37(10):3223-8.
  23. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation, *Blood* 2001;97(6):1604-10.
  24. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program, *Med Mycol* 2005;43(Suppl 1):S49-58.
  25. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management, *Clin Infect Dis* 2002;35(8):909-20.
  26. Pazos C, Pontón J, Del Palacio A. Contribution of (1->3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan, *J Clin Microbiol* 2005;43(1):299-305.
  27. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem, *Clin Microbiol Rev* 2007;20(1):133-63.
  28. Pfaller MA, Papas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends, *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 1):S3-14.
  29. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis, *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1417-27.

30. Rello J, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Vallès J. The role of *Candida* spp. isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients, *Chest* 1998;114(1):146-9.
31. Scott EN, Muchmore HG, Felton FG. Comparison of enzyme immunoassay and latex agglutination methods for detection of *Cryptococcus neoformans* antigen, *Am J Clin Pathol* 1980;73(6):790-4.
32. Shea YR. Algorithms for detection and identification of fungi, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds). Manual of Clinical Microbiology, 9th ed." kitabında s.1745-61, ASM Press, Washington DC (2007).
33. Stynen D, Goris A, Sarfati J, Latgé JP. A new sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to detect galactofuran in patients with invasive aspergillosis, *J Clin Microbiol* 1995;33(2):497-500.
34. Sulahian A, Boutboul F, Ribaud P, Leblanc T, Lacroix C, Derouin F. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric haematology units during a 4-year prospective study, *Cancer* 2001;91(2):311-8.
35. Tanner DC, Weinstein MP, Fedorciw B, Joho KL, Thorpe JJ, Reller LB. Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen, *J Clin Microbiol* 1994;32(7):1680-4.
36. Tore O, Akcaglar S, Kazak E et al. Multiple intracranial abscesses due to *Cryptococcus neoformans*: an unusual clinical feature in an immunocompetent patient and a short review of reported cases, *Med Mycol* 2010;48(2):398-401.
37. Verweij PE, Donnelly JP, Pauw BE, Meis JE. Prospects for early diagnosis of invasive aspergillosis in the immunocompromised patient, *Rev Med Microbiol* 1996;7:105-13.
38. Verweij PE, Lee HAL, Rijs AJMM. The role of conventional diagnostic tools, "Maertens JA, Marr KA (eds). Diagnosis of Fungal Infections" kitabında s.19-40, Informa Health, New York (2007).
39. Warnock DW. Taxonomy and classification of fungi, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (eds). Manual of Clinical Microbiology, 9th ed." kitabında s.1721-7, ASM Press, Washington DC (2007).