

Dermatolojide *Malassezia*

MALASSEZIA IN DERMATOLOGY

Dr. Meltem AYHAN,^a Dr. Ayşen KARADUMAN^b

^aDermatoloji Kliniği, Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Uygulama ve Araştırma Merkezi, İZMİR

^bDermatoloji AD, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Malassezia türleri insan ve sıcak kanlı hayvanların derisinde normal flora üyesi olarak bulunan bir grup lipofilik mayadır. Gueho ve ark. tarafından fizyolojik kriterlere göre 7 türü tanımlanmıştır. Son yıllarda 2 yeni türün tanımlanması ile 9 tür halinde incelenmektedirler. Bu mayaların üremesi için özel besi yerlerine ihtiyaç olması nedeniyle, şimdiye kadar az sayıda çalışma yapılmıştır. *Malassezia*'nın kesin etken olduğu bilinen tek dermatolojik hastalık pitiriazis versikolorudur. Bunun dışında seboreik dermatit, atopik dermatit, *Malassezia* foliküliti, psoriasis, konflue ve retiküler papillomatoz, otit, onikomikoz ve neonatal sefalik püstüloz gibi bir çok dermatolojik hastalığın etyopatogenezinde tetikleyici rolü olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca santral vasküler kateteri olan yenidoğan ve bebeklerde fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilir. Burada *Malassezia* türlerinin genel özellikleri ve yukarıda bahsi geçen dermatolojik hastalıklardaki muhtemel rolleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Malassezia*, dermatoloji, sistemik enfeksiyonlar

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2005, 15:147-155

Abstract

Malassezia species are a group of lipophilic yeast found as normal skin flora on human and warm-blooded animals' skin. According to physiological criteria 7 species had been defined by Gueho et al. Recently, by the definition of two new species, *Malassezia* is being examined in 9 species. Since special culture mediums are necessary for these yeasts to be cultured, few number of studies have been performed until now. Pityriasis versicolor is the only dermatological disease in which *Malassezia* has been proved to be causative agent. It has been suggested that it may have a triggering role in the etiopathogenesis of many dermatosis such as, seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, *Malassezia* folliculitis, infantile seborrheic dermatitis, psoriasis, confluent and reticulate papillomatosis, otitis, onychomycosis and neonatal cephalic pustulosis. In addition it can cause opportunistic infections in newborns and infants who are with central venous catheters. In this paper general properties of *Malassezia* species and their probable role in above mentioned dermatological diseases have been discussed.

Key Words: *Malassezia*, dermatology, systemic infections

Malassezia insan ve sıcak kanlı hayvanların derisinde normal flora üyesi olarak yaşayan, lipofilik bir mayadır. Belirli koşullarda patojen hale gelerek deri enfeksiyonları ve kateter enfeksiyonlarına sebep olabildikleri 150 yıldır bilinmektedir.¹

Tarihçe: *Malassezia* ilk defa 1846 yılında Eichstedt tarafından, pitiriazis versikolorlu hastaların lezyonlarında tanımlanmıştır.² *Malassezia*'nın kültürde üretilmesi ve büyüme

özelliklerinin tanımlanması, 1913 yılında Castalani ve Chalmers'in çalışmalarıyla gerçekleşmiş ve bu yazarlar tarafından mikroorganizmaya '*Pityrosporum ovale*' ismi verilmiştir.³

Mikroorganizmanın diğer bir formu, 1951 yılında Gordon tarafından tanımlanmış ve hem oval hem de sferik formlar, lezyonsuz ve lezyonlu deriden izole edilmiştir. Bu rapor, pitiriazis versikolor etkeninin normal insan deri flora üyesi olduğunu gösteren ilk çalışmadır.⁴

Malassezia üzerindeki çalışmalar, 1996 yılında Gueho'nun ortaya koyduğu yeni taksonomik revizyona kadar sınırlı kalmıştır.⁵ Bu revizyondan sonra farklı *Malassezia* türlerinin ekolojilerini ve hastalıklardaki rollerini araştırmaya yönelik bir çok çalışma yapılmıştır.

Geliş Tarihi/Received: 02.02.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 22.06.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ayşen KARADUMAN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, ANKARA
akaradum@hacettepe.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2005, 15

147

Malassezia türleri: *Malassezia* fizyolojik testlere dayanılarak Gueho tarafından 7 değişik türe ayrılmıştır.^{5,6} Sugita ve arkadaşları (ark.) tarafından 2001 ve 2003 yıllarında iki yeni tür daha eklenmiştir.^{7,8} Bilinen *Malassezia* türleri şunlardır:

1. *M. furfur*
2. *M. sympodialis*
3. *M. globosa*
4. *M. obtusa*
5. *M. restricta*
6. *M. slooffiae*
7. *M. pachydermatis*
8. *M. dermatis*
9. *M. japonica*

Malassezia Türlerini Teşhis Yöntemleri

Morfoloji: *Malassezia*'nın sağlıklı ve patolojik derideki özel morfolojisi, mikroorganizmayı kolaylıkla tanınır hale getirmektedir. Monopolar tomurcuklanma ile çoğalırlar ve bazen kısa hifler yaparlar. Direkt incelemelerde mayalar türlerine göre yuvarlak, oval veya silindirik şekilde görülebilirler.¹

İn vitro yöntemler: *Malassezia*'nın en önemli karakteristiği lipofilik olmasıdır ve hemen hemen tüm türler gelişimleri için sebumda ya da kültür ortamında uzun zincirli yağ asitlerine ihtiyaç duyarlar. *M. pachydermatis* tek non-lipofilik türdür ve köpeklerin derisine adapte olmuştur. *Malassezia*'nın kültürü diğer mayalara göre çok daha komplikedir ve bu durum üzerinde yapılacak çalışmaları güçleştirmektedir. Dixon⁹ ve Leeming-Notman¹⁰ tarafından formüle edilen besiyerleri *Malassezia*'nın izolasyonu için en uygun besiyerlerini oluşturmaktadırlar. Tüm türlerin gelişimi için, uygun nemli ortamı sağlayacak plastik poşetlere konarak ve 31-35 °C arasında, iki hafta süresince inkübe edilmeleri gerekir¹

Malassezia'nın makro ve mikro morfolojileri geçici bir teşhis yöntemini oluştururken, bazı türlerin identifiye edilmesini de sağlar. Ancak çoğu vakada "Katalaz testi" ve değişik lipidlerin kullanımına ilişkin "Tween asimilasyon

testleri"nin kullanılması gerekmektedir. Bu testler ile tür ayrımlarının yapılabilmesi farklı türlerin farklı Tween konsantrasyonlarını kullanabilmesine dayanır.

Bu testler özel ekipman gerektirmemeleri ve kolay uygulanabilir olmaları nedeniyle sıkça kullanılmaktadırlar. Ancak çoklu üremelerde yanlış sonuçlar verebilmektedirler.⁶ Şüpheli vakalarda ve çoklu üremelerde, Gupta, Guillot ve arkadaşları tarafından tanımlanan, PCR ve restriksiyon endonükleaz analiz teknikleri ile tanımlamalar yapılabilir.^{10,11} Günümüzde yeni türlerin de tanımlanmakta olması nedeniyle, kesin tanımlama için moleküler yöntemlerin kullanılması önerilmektedir.

Malassezia Taşıyıcılığı: *Malassezia*'nın insan normal deri florası üyesi olduğunun tanımlanmasından sonra, yapılan çalışmalarda sağlıklı erişkinlerde kolonizasyon oranları %35 ile %100'e varan oranlar arasında bulunmuştur. Bununla birlikte kolonizasyon oranı genellikle %90 civarındadır. Kolonizasyon derecesi hastanın yaşı ve örnek alınan bölgedeki sebace bezlerin aktivitesi ile ilişkilidir.^{9,12-15}

Bir çok çalışmada *M. sympodialis* insan derisini, özellikle de gövdeyi, en sık kolonize eden *Malassezia* türü olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha az oranda yüzde de bulunabilmektedir. *M. globosa* saçlı deri, yüz ve daha az olarak gövdeyi kolonize edebilmektedir. *M. restricta*'ya ise en sıklıkla saçlı deride ve her zaman belli miktarda deskuamasyona eşlik eder şekilde rastlanmaktadır. *M. slooffiae*, daha nadir rastlanan bir tür olmakla birlikte, gövde, saçlı deri ve alın bölgesinden izole edildiğine dair veriler mevcuttur.^{1,16,17}

Malassezia normal erişkin insan deri florasının elemanıdır. Ancak yenidoğanların nasıl, ne yolla ve hangi yaşta kolonize oldukları tartışma konusudur. Bir çok araştırmacı, yenidoğan ve küçük çocuklarda deride *Malassezia* taşıyıcılığını araştırmışlardır. *Malassezia* taşıyıcılığı ile ilgili olarak, kolonizasyonun hiç tespit edilmemesinden, önemli derecede kolonizasyonun tespit edildiği çok farklı sonuçlar rapor edilmiştir.^{9,18,19}

Malassezia İle İlişkili Dermatolojik Hastalıklar

Birçok inflamatuvar deri hastalığının oluşması ve alevlenmesinde *Malassezia*'nın rolü olduğu bilinmektedir. Bu hastalıklar şöyle sıralanabilir:

- 1- Pitriyazis versikolor
- 2- Seboreik dermatit
- 3- Atopik dermatit
- 4- Malassezia folikülit
- 5- Psoriazis
- 6- Konflue ve retiküler papillomatoz
- 7- Otit
- 8- Onikomikoz
- 9- Neonatal sefalik püstüloz

Pitriyazis versikolor

Epidemiyoloji: Pitriyazis versikolor, *Malassezia* ile ilişkili olduğu kesinleşen tek dermatolojik hastalıktır. Tüm dünyada yaygın olarak görülür. Hastalık özellikle adolesan ve genç erişkinlerin hastalığıdır. *Malassezia*, lipid ihtiyaçları nedeniyle, çocuk ve yaşlıların derilerinde daha nadir bulunur ve bu yaş grubunda hastalığın görülmesi daha nadirdir.^{20,21}

Malassezia bir çok erişkinin derisinde normal flora üyesi olarak bulunsa da, maya formundan miçelyal forma geçmesi ve pitriyazis versikolor lezyonlarına neden olması için, malnütrisyon, oral kontraseptif ve sistemik steroid kullanımı, Cushing sendromu, yağlı deri, hiperhidroz gibi bazı endojen nedenlerle, giysi veya kozmetiklerle ortaya çıkan oklüzyon, nem ve ısı gibi ekzojen hazırlayıcı faktörlere ihtiyaç duyar. Aynı ailenin birden fazla ferde ve 1., 2. ve 3. derece akrabalarında görülmesi, multifaktöriyel bir kalıtımı düşündürmektedir.^{21,22}

Hastalık etkeni ve patogenezi: Yeni taksonomik revizyonun gündeme gelmesinden sonra, pitriyazis versikolora neden olan *Malassezia* türlerini araştırmaya yönelik sınırlı sayıda epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Son 5 yıldır gündeme gelen bu çalışmalarda, pitriyazis versikolor ile ilişkili türün *M. furfur* olmadığı, sıklıkla *M. globosa*'nın, bazı çalışmalara göre de

M. sympoidalis'in pitriyazis versikolor lezyonlarından izole edildiği belirtilmektedir.^{9,14,23}

Pitriyazis versikolor etkeniyle ilgili ilginç bir nokta da coğrafi bölge ve iklim farklılıklarına göre sorumlu tutulan türün değişebilmesidir. Ilıman iklim bölgelerinde üst gövde bölgelerine lezyonlar yerleşmekte ve direkt incelemelerde yuvarlak hücreler izlenmektedir. Bu morfolojik görünüm muhtemelen *M. globosa*'ya aittir. Tropikal iklim bölgelerindeyse, lezyonlar genellikle ekstremitelerinde yerleşimi göstermekte ve direkt incelemelerde oval hücreler dikkati çekmektedir. Bu morfolojik görünüm ise *M. furfur*'un bu bölgelerde etken olduğunu düşündürmektedir. Bu bilgiler ışığında, farklı klinik tutulum ve coğrafi bölgelere göre etken olan *Malassezia* türünün değişebildiği söylenmektedir.¹⁷

İmmünolojik Değişiklikler: *Malassezia*'nın derinin yüzeysel tabakalarına lokalize olması, bu mikroorganizmaya karşı oluşacak immünolojik cevabın minimal olacağını düşündürmektedir. Ancak pitriyazis versikolorun AIDS, visseralleşmanyazis gibi immünsüpresyonla seyreden hastalıklarda ve sistemik kortikosteroid kullanan hastalarda daha sık, farklı form ve lokalizasyonlarda ve daha yaygın olarak izlenebilmesi, hastalığın gelişiminde immün komponenti akla getirmektedir.³

Pitriyazis versikolor lezyonlarından yapılan biyopsilerde, özellikle CD4+ hücrelerden zengin perivasküler bir infiltrat ve epidermiste çok sayıda Langerhans hücresi varlığı dikkati çekmektedir. Bu da pitriyazis versikolorun, mayanın stratum korneumda sadece basit çoğalması değil, immünkompetan hücrelerin görev aldığı immünolojik bir hadise olduğunu düşündürmektedir.³

Seboreik Dermatit:

Malassezia ile seboreik dermatit arasındaki ilişkinin varlığı halen tartışma konusudur. 1984'te Shuster'in *Pityrosporum ovale*'yi seboreik dermatitin etyolojik ajanı olarak ortaya atmasından sonra bu teoriyi doğrulamaya yönelik bir çok çalışma yapılmıştır. Çalışma sonuçları kepeklerde bulunan maya sayısının kontrollere göre daha

yüksek olması ve *Malassezia* yoğunluğu ile seboreik dermatit şiddeti arasındaki ilişkiye dayandırılmaktadır. Ancak *Malassezia*'nın bu sık görülen dermatozdaki rolünü en kuvvetli şekilde düşündürülen bulgular, hastalığın hem topikal hem de sistemik antifungal tedaviye verdiği dramatik cevaba dayanmaktadır. Bu çalışmalarda, maya sayısının azalmasıyla hastalığın iyileştiği ve rekolonizasyonla nükslerin geliştiği gösterilmiştir.²⁴

Son yıllarda, yeni taksonomik revizyonun gündeme gelmesiyle seboreik dermatit lezyonlarında *Malassezia* türlerinin dağılımına ilişkin çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalarda, seboreik dermatitli hastaların lezyonlarında, *M. furfur*, *M. globosa*, *M. sympodialis*, *M. slooffiae* ve *M. restricta* türleri değişen oranlarda izole edilmişlerdir.^{14,16}

Seboreik dermatitin HIV+ hastalarda, özellikle AIDS hastalarında daha sık ve ciddi şekilde izlenmesi, bu dermatozda *Malassezia*'ya karşı immünolojik cevabın rolünü akla getirmektedir.³

Seboreik dermatit patogenezini açıklamaya yönelik ilginç bir mekanizma Kesavan ve ark. tarafından 2000 yılında ortaya atılmıştır. Yazarlar, 1998 yılında yayınlanan çalışmalarında, *Malassezia*'nın insan periferik mononükleer hücrelerinden proinflamatuvar sitokin salınımını inhibe ettiğini göstermişlerdir.²⁵ Daha sonraki çalışmalarında ise, normal ve hücre duvarındaki lipid tabakası hasarlanmış mayaların, immünmodulatuvar kapasitelerini test etmişlerdir. Bu çalışma sonucunda, hücre duvarından lipid ekstraksiyonunun, mayaların proinflamatuvar sitokin salınımını inhibe edici kapasitelerini ortadan kaldırdığı bulunmuştur. Bu sonuçtan yola çıkarak, seboreik dermatitte izlenen inflamatuvar özelliğin, mayaların hücre duvarındaki lipid tabakasındaki bozulma ya da ortadan kalkma ile açıklanabileceği hipotezi ortaya atılmıştır.²⁶

Tüm bu immünolojik çalışmalar sonucunda *Malassezia*'ya karşı immün cevaptaki spesifik ya da spesifik olmayan bir defektin, fungal sağkalımı artıracığı, ayrıca maya ürünlerine karşı inflamatuvar cevabın baskılanamayacağı ve dermatozda

görülen inflamasyonun tetikleneceği ileri sürülmektedir.³

İnfanıl Seboreik Dermatit: *Malassezia*'nın erişkin seboreik dermatit patogenezindeki muhtemel rolünün gündeme gelmesinden sonra, infanıl seboreik dermatit (İSD)'teki rolünü de araştırmaya yönelik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. İlk olarak 1989 yılında Broberg ve Faergemann tarafından 20 İSD'li ve 20 normal çocukta yapılan çalışmada; 20 İSD'li hastanın 18'inde *P. ovale* kültürde üretilmiş ve İSD'de *Malassezia*'nın muhtemel rolü ortaya konmuştur.²⁷

Ruiz-Maldonado ve ark. antimikotik tedavinin etkinliğinden yola çıkarak *Malassezia*'nın bu dermatozdaki rolünü aydınlatmaya çalışmışlardır. Ketokonazol tedavisi ile İSD'in sağaltımı üzerinde olumlu sonuçlar alınmış ve bunun ketokonazolün *Malassezia*'nın üremesi üzerine olan inhibitör etkilerine bağlı olabileceği söylenmiştir.²⁸ Tolleson ve ark. ise İSD'li hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında *M. furfur* üremesi açısından fark bulamamışlardır. İSD'de ketokonazol ile alınan iyi tedavi sonuçlarının, ilacın anti-inflamatuvar etkilerine bağlı olabileceği de düşünülmektedir.²⁹

Atopik Dermatit:

Malassezia'nın atopik dermatit patogenezinde rolü olabileceği, ilk defa Clemmenson ve Hjorth tarafından, baş boyun yerleşimli ekzeması olan erişkin hastalarda oral ketokonazol tedavisine alınan olumlu yanıtın yola çıkılarak ortaya atılmıştır.³⁰ Daha sonraları *Malassezia*'nın bu dermatozdaki rolünü araştırmaya yönelik bir çok çalışma yapılmıştır.

Topikal ve oral ketokonazol tedavisinin atopik dermatit hastalarında *Malassezia*-spesifik IgE ve total IgE'yi azaltarak hastalık ciddiyet skorunu düşürdüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur.³¹ İtrakonazol, topikal bifonazol ve hidrokortizon ile mikonazol kombine tedavileri de atopik dermatitte etkili bulunmuştur.^{32,33}

1985 yılında Waerstad ve Hjorth tarafından 741 atopik dermatitli hastada, *P. ovale* ile yapılan deri prick testlerinde %28 oranında pozitifliğe rastlanmıştır. Pozitif test sonucu alınan hastaların,

özellikle baş boyun lokalizasyonunda aktif lezyonu olan erişkin hastalar olduğu dikkat çekmiştir.³² Yapılan çalışmaların sonuçlarından yola çıkılarak, baş boyun lokalizasyonunda aktif lezyonu olan erişkin hastalarda, *P. ovale*'ye karşı deri prick testlerinin %30-80 oranlarında pozitif olabileceği belirtilmektedir. *Malassezia* spesifik IgE'lere ise %32-68 gibi değişen oranlarda rastlanabilmektedir.^{3,34-37}

Atopik dermatitli hastalardan izole edilen *Malassezia* türlerine ait çelişkili sonuçlar vardır. Atopik dermatitli hastaların lezyonlarından en sık *M. sympodialis* üretilse de, *M. globosa* ve *M. furfur*'un başlıca izole edilen türler olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur.^{14,23,38} 2002 yılında ise atopik dermatitli hastaların lezyonlarından yeni bir tür olan *M. dermatis* izole edilmiştir.⁷

Mutemel patogenetik mekanizmalar: Maya hücreleri, allerjenik bileşenleri ile atopik dermatitli hastaların bozulmuş deri bariyerinden geçerek, epidermisteki Langerhans hücreleri gibi antijen sunan hücreler ile karşılaşır. Yabancı moleküller ile dendritik antijen sunan hücrelerin karşılaşması immün cevabın başlamasındaki ilk adımdır. Derideki immatür dendritik hücreler maya hücrelerini bir saat içinde hücre içine alırlar, ancak lenf nodlarındaki matür dendritik hücrelerin bu yeteneği yoktur. *Malassezia*'nın hücre içine alınması dendritik hücrelerin matürasyonuna, TNF α , IL-1 β , IL-18 gibi Th2-tip immün cevabı telkin eden proinflamatuvar ve immünregülatuvar sitokinlerin salınımına yol açar. *Malassezia* ile dendritik hücrelerin inkübe edilmesi otolog lenfositlerin çoğalmasına neden olmaktadır. Bu olaylar atopik dermatitte görülen inflamatuvar reaksiyonlara katkıda bulunur.³⁹

Duyarlanmış kişilerde ise allerjene karşı IgE tipi antikolar oluşur. Bu antikolar Langerhans hücreleri ve monositlere bağlanarak antijen prezente eden hücrelerin allerjen sunma kapasitelerini artırır.⁴⁰ Derideki epidermal IgE+ Langerhans hücrelerinin ve allerjen spesifik Th2 hücrelerinin pozitif atopi yama testleri, sitokin salınımı ve inflamatuvar cevabın desteklenmesinde görev alabileceği düşünülmektedir.⁴¹

Reaksiyonlar; deri prick testleri tarafından tespit edilemeyen, ancak antijen sunumu için yeterli, çok az miktardaki allerjen-spesifik IgE'lere, spesifik IgE'lerin olmadığı durumda Th2'lerin baskın olduğu tip IV reaksiyona veya klasik Th1'lerin baskın olduğu bir tip IV reaksiyona dayanabilir. *Malassezia*'ya karşı atopi yama testlerinin eklenmesi daha önce atlanmış *Malassezia* hipersensitivitesi olan vakaların tespitini sağlayacaktır.³⁹

Bulgular, *Malassezia*'nın atopik dermatit patogenezinde rol alan bir etken olduğunu düşündürmektedir. Ancak hastaların bu fırsatçı mikroorganizmanın allerjenlerine karşı ne zaman duyarlı hale geldiği bilinmemektedir.³⁹

Malassezia Folikülit:

Malassezia folikülit, foliküler yerleşimli papül ve ince yüzlek püstüllerle karakterize, çok kaşıntılı, bazen de asemptomatik seyredabilen benign bir hastalıktır. Lezyonlar sıklıkla sırt, göğüs bölgesi, üst kol, bazen boyun ve nadiren yüzde yerleşirler. Hastalığın, çoğunlukla yanlış olarak akne tanısı alması nedeniyle, bilindiğinden daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Oklüzyon ve tropikal iklim şartları hastalık patogenezinde rol alan önemli hazırlayıcı faktörlerdir. Ayrıca immünsüpresif hastalarda daha sık izlendiği ve nozokomiyal enfeksiyonlar şeklinde görüldüğü de belirtilmiştir.^{1,3,42}

Tanı, kaşıntının yoğun olduğu tipik klinik görünüm, direkt mikroskopi, histopatolojik inceleme, kültür ve antimikotik tedaviye alınan dramatik cevapla konur. Püstüllerden yapılan yaymalar ve histopatolojik incelemelerde, folikül içinde yoğun olarak yuvarlak tomurcuklanan maya hücreleri görülür. Bazen folikül içinde hifler de izlenebilir. *M. globosa*'nın etken tür olduğunu düşündürecek şekilde mayanın yuvarlak şekillerinin üretildiği rapor edilmiştir.¹¹ Foliküllerde *Malassezia* kolonizasyonu ve izolasyonu anormal bir bulgu değildir ve mayalar saprofitik mikroorganizmalar olarak foliküllerin infundibular bölümlerinde izlenebilirler. *Malassezia* folikülitinde ise inflame folikülün süperfisiyal ve orta bölümlerinde maya hücreleri,

intrafoliküler ve perifoliküler alanlarda lenfosit, histiyosit ve nötrofiller izlenir.^{42,43} İnflamasyon, *Malassezia*'daki bu aşırı çoğalma, ortaya çıkan serbest yağ asitlerinin inflamasyonu uyarması veya mayaların komplemanı aktive edici etkisine bağlı olabilir. *Malassezia* foliküliti olan hastalarda *Malassezia*'ya karşı antikor titrelere, sağlıklı kontrollere ve pitriyazis versikolorlu hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.³

Topikal azol preparatları, selenyum sülfid şampuan ve losyonları ile yapılan topikal tedavilere bir çok vakada dramatik cevap alınırken, topikal tedaviye cevap vermeyen, çok yaygın lezyonları olan hastalarda oral ketokonazol, flukonazol, veya itrakonazol tedavileri kullanılabilir. İntermitan bir idame tedavisi kullanılmadığı sürece lezyonlar ve kaşıntı tekrar edicidir. Bu nedenle haftada bir ya da iki defa topikal tedavilerin uygulandığı bir proflaktik tedavi rejimi kullanımı gereklidir.^{3,42}

Psoriasis:

Psoriasis, sıklıkla saçlı deriyi tutması ve *Malassezia*'nın da bu bölgeyi çoğunlukla kolonize etmesi ve topikal antifungal tedavilere alınan iyi yanıt nedeniyle *Malassezia*'nın patogenezdaki rolünün araştırıldığı bir hastalık olmuştur. Bazı araştırmacılar, psoriatik hastaların normal derilerine *Malassezia* ekstrelere ile yaptıkları yama testlerinde, klinik ve histopatolojik olarak psoriasis taklit eden lezyonların oluşumunu sağlamış, bu mayalarla psoriasis arasındaki ilişkiye dikkat çekmişler ve koebner fenomenini muhtemel patogenetik mekanizma olarak ortaya atmışlardır.^{44,45}

Squiquera ve ark. tarafından psoriasis hastalarının serumunda *Malassezia*'nın proteinlerine karşı antikorlar tespit edilmiştir. Normal kontrol grubu ve pitriyazis versikolor hastalarında bu antikorlara rastlanmadığı için, psoriasis hastalarına spesifik olduğu öne sürülmüştür.⁴⁶ Sandhu ve ark., pitriyazis versikolor lezyon bölgelerinde guttat psoriasis gelişen bir olgu rapor etmişler ve bu hastada oral flukonazol tedavisi ile lezyonlarda %75'den fazla bir iyileşme izlemişlerdir. Yazarlar, *Malassezia*'nın beta

hemolitik streptokoklar gibi, süperantijenik bir uyarımla psoriasis oluşumunu tetikleyebileceğini düşünmüşlerdir.⁴⁷

Saçlı deri psoriazisi olan hastalarda, lezyon bölgelerinden *Malassezia* izole edilmesi ve tür dağılımının belirlenmesine yönelik yapılan bir çalışmada *M. globosa* saçlı deri lezyonlarından, *M. restricta* ise sağlıklı kontrol grubundan en sık izole edilen türler olarak bulunmuş ve saçlı deri tutulumu ile *Malassezia* türlerinin dağılımı arasında da ilişki olduğu belirtilmiştir.⁴⁸

Konflue ve retiküler papillomatoz

İlk defa 1932 yılında Gougerot ve Carraud tarafından tanımlanmıştır. İntermammar bölgede noktasal, verrüköz pigmente papüller şeklinde başlayan ve tüm gövdeye yayılan lezyonlarla karakterize, genellikle asemptomatik seyreden bir hastalıktır. Zamanla soluk kırmızı makül ve papüller, retiküler görünüm, izole sirsine diskler, birleşme eğilimi gösteren kahverengimsi papillomatoz yüzeyler belirir.⁴⁹

Bu nadir görülen ve gri-kahverengi pigmentasyonla klinikte pitriyazis versikoloru taklit eden dermatozda, *Malassezia*'nın rolü tartışmalıdır. Direkt mikroskopik ve histopatolojik incelemelerde, stratum korneumda yoğun olarak maya hücrelerinin görülmesi ve topikal ve sistemik antifungal tedavilere alınan yanıt nedeniyle araştırma konusu olmuştur. 1969 yılında Roberts ve Lachapelle, konflue ve retiküler papillomatoz'un, *Malassezia* ile olan yoğun kolonizasyona host cevabı olabileceğini ortaya koymuşlardır.⁵⁰ Nordby ve Mitchell ise 19 hastadan ancak beşinde selenyum sülfid tedavisine iyi yanıt aldıklarını rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada üç hastanın ikisinde *M. furfur*, birinde ise *M. sympodialis* lezyonlardan izole edilmiştir. Bu 3 hastadan sadece birinde oral itrakonazol ve topikal selenyum sülfid tedavisine olumlu yanıt alınmıştır.¹ Hastalığın sebebi henüz açıklığa kavuşmamış olsa da, özellikle pitriyazis versikolor benzeri klinik görülen şekilde *Malassezia*'nın patogenezdaki rolü olabileceği düşünülmektedir.

Otit:

Randjandiche ve daha sonra da Leeming tarafından, kulağın *Malassezia* tarafından kolonize edildiği gösterilmiştir.¹⁷ İnsandaki *Malassezia* tarafından oluşturulan tek dış kulak yolu enfeksiyonu, Chai tarafından Avustralya'dan bildirilmiştir. Kontrolsüz tip II diyabeti olan bir hastada, komşu kemik ve yumuşak dokuyu ileri derecede destrukte eden bir klinikle seyretmiş ve etken olarak *M. sympodialis* izole edilmiştir.⁵¹

Onikomikoz:

Malassezia'ya bağlı onikomikoz vakaları nadiren rapor edilmiştir. Bu yayınlarda hem ayak hem de el tırnaklarında floresan mikroskobu ile mikroorganizmalar tespit edilmiştir. Ancak onikomikoz etkeni olarak mı, yoksa subungual debrisin normal flora üyeleri mi olduğu açık değildir.⁵² Bununla birlikte subungual debriste bulunmaları, özellikle yoğun bakım ünitelerinde bu mikroorganizmalara bağlı gelişen sistemik enfeksiyonlara bir kaynak oluşturmaları ve kişiden kişiye bulaşma bakımından önemlidir.

Neonatal Sefalik Püstüloz:

Yenidoğanda, *M. furfur* tarafından indüklenen püstüloz vakası ilk defa 1991 yılında Aractingi ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. Yüz, saçlı deri ve boyunda püstüler lezyonları olan 20 günlük hastada tanının, püstüllerin mikroskopisi, topikal ketokonazol tedavisine iyi yanıt ve diğer neonatal püstüloz nedenlerinin ekarte edilmesi ile konduğu belirtilmektedir.¹¹

Neonatal sefalik püstüloz (NSP) hayatın ilk günü ile 1. ayı arasında, genel durumu iyi bebeklerde görülen, sıklıkla yanaklar, çene, alın, saçlı deri ve daha nadir olarak boyun bölgesinde foliküler olmayan monomorfik, eritemli halo ile çevrili püstüler lezyonlarla karakterize, benign, geçici bir dermatozdur. Rapelanoro tarafından 5 veya daha az sayıda püstüler lezyon hafif, 6-10 adet lezyon orta, 10'dan fazla lezyon bulunma durumu ciddi evre olarak sınıflandırılmıştır.¹² Yenidoğanlarda görülebilecek diğer püstüler erüpsiyon nedenlerini ekarte etmek doğru tanının konmasındaki ilk adımdır. Yenidoğan döneminde sık görülen "neonatal akne"nin aslında *Malassezia*

türleri ile ilgili nonkomedonal püstüler bir erüpsiyon olduğu öne sürülse de, bu tablonun akne ile ilişkisi halen tartışmalıdır. NSP'da püstüler lezyonlar yüzde neonatal aknenin yerleştiği bölgelerde izlenmesine rağmen, NSP'da neonatal akne izlenen açık-kapalı komedonlar, inflamatuvar papüller izlenmez ve erüpsiyon monomorfiktir.⁵³

Rapelanoro ve ark. tarafından yayınlanan, 13 hastalık seride, 8 hastanın püstüler lezyonlarının direkt mikroskopik incelemesinde *M. furfur* tespit edilmiştir. Yazarlar bu dermatozun, yenidoğanlarda *Malassezia* kolonizasyonuna karşı host cevabı olabileceğini ileri sürmüşler ve "Neonatal *Malassezia furfur* püstülozu" olarak adlandırmışlardır. Hastalık kriterleri ise şöyle tanımlanmıştır:

1. Yüz ve boyun yerleşimli püstüller
2. Çıkış yaşı: 1. aydan önce ortaya çıkması
3. Püstüler materyalden direkt mikroskopide *M. furfur*'un izole edilmesi
4. Diğer neonatal püstüloz nedenlerinin ekarte edilmesi
5. Topikal ketokonazol tedavisine yanıt.¹²

Niamba ve ark. tarafından NSP'un *M. sympodialis* tarafından tetiklenebileceği ortaya atılmıştır.⁵⁴ Bernier ve ark. NSP klinik ciddiyeti ile *Malassezia* taşıyıcılığı arasında pozitif korelasyon bulmuşlar, ancak her olgudan etkenin izole edilememesi nedeniyle hastalığın multifaktöriyel bir durum olarak ele alınması gerektiği sonucuna varmışlardır.⁵⁵

Yenidoğanlardaki püstüler lezyonları örneklemedeki zorluklar, çalışmalarda farklı örnekleme tekniklerinin kullanılması ve *Malassezia*'nın izolasyonu için özel besi yerlerine ihtiyaç duyması çalışmalarda alınan farklı sonuçlara yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda püstüler lezyonlardan *Malassezia*'nın izole edilmesi, hastalık şiddeti ile *Malassezia* kolonizasyonu arasında pozitif korelasyon tespit edilmesi, bu dermatozda *Malassezia*'nın rolünü desteklemektedir. Ancak mikolojik olarak negatif

sonuçlar alınan vakalar multifaktöriyel nedenlerin etyolojideki rolünü düşündürmektedir.

Malassezia ve Sistemik Enfeksiyonlar

Malassezia ile ilişkili ilk sistemik enfeksiyon, 1981'de uzun süre intravenöz lipid tedavisi alan bir infantta rapor edilmiştir. *Malassezia* normal bir deri flora üyesi olarak genellikle hafif ve yüzeysel deri enfeksiyonlarından sorumlu tutulsa da, özellikle derin vasküler kataterleri olan yenidoğan ve bebeklerde fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Pulmoner kan damarlarına mikroorganizmanın yerleşmesiyle oluşan pulmoner vaskülit, *Malassezia* sepsisi ile oluşan en önemli fokal hastalıktır.⁵⁶

Intravenöz yağ emülsiyonları, içerdikleri orta ve uzun zincirli yağ asitleri ile *Malassezia* üremesi için uygun besin ortamı sağlamakta, mikroorganizmanın intravenöz katetere tutunarak çoğalmasına neden olmaktadır. Ayrıca intravenöz lipid lökositlerin antimikrobiyal fonksiyonunu bozmaktadır.⁵⁷

Düşük doğum ağırlığı, altta yatan hastalık, uzun süren arteriyel kateterizasyon, sık antibiyotik kullanımı, sağlık personelinin elleriyle sık temas, çeşitli cilt kremlerinin kullanımı, uzun süre yoğun bakım ünitesinde kalma, prematürite, cilt monitörleri, ventilatör kullanımı, soya yağı ve vitamin E içeren losyonların sürülmesi ve intravenöz lipid emülsiyonlarının kullanımı, *Malassezia* türleri ile meydana gelen sistemik enfeksiyonlarda risk faktörleri olarak gösterilmiştir.⁵⁸

Yenidoğanlar dışında erişkin hastalarda da, özellikle immünsüpre, parenteral lipid alan, gastrointestinal hastalığı olan veya gastrointestinal cerrahi geçirenlerde sistemik *Malassezia* enfeksiyonları bildirilmiştir.⁵⁹

KAYNAKLAR

1. Erchiga VC, Florencio VD. *Malassezia* species in skin diseases. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:133-42.
2. Eicstedt E. Fungal structures in pityriasis versicolor (in German). *Froiep Neue Notiz Natur Heilk* 1846;39:S270.
3. Faergemann J. *Pityrosporum* species as a cause of allergy and infection. *Allergy* 1999;54:413-9.
4. Gordon MA. Lipophilic yeastlike organisms associated

- with tinea versicolor. *J Invest Dermatol* 1951;17:267-72.
5. Gueho E, Midgley G, Guillot J. The genus *Malassezia* with description of four new species. *Antonie van Leeuwenhoek* 1996;69:337-55.
6. Guillot J, Gueho E, Lesoud M ve ark. Identification of *Malassezia* species. A practical approach. *J Mycol Med* 1996;6:103-10.
7. Sugita T, Takashima M, Shinoda T ve ark. New yeast species, *Malassezia dermatis*. Isolated from patients with atopic dermatitis. *J Clin Microbiol* 2002;40:1363-7.
8. Sugita T, Takashima M, Kodama M ve ark. Description of a new yeast species, *M. japonica*, and its detection in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. *J Clin Microbiol* 2003;41:4695-9.
9. Erchiga VC, Martos AO, Casano VA ve ark. *Malassezia globosa* as the causative agent of pityriasis versicolor. *Br J Dermatol* 2000;143:799-803.
10. Guillot J, Deville M, Berthelemy M ve ark. A single PCR-restriction endonuclease analysis for rapid identification of *Malassezia* species. *Lett Appl Microbiol* 2000;31:400-3.
11. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC. Molecular differentiation of seven *Malassezia* species. *J Clin Microbiol* 2000;38:1869-75.
12. Rapelanoro R, Mortureux P, Couprie B ve ark. Neonatal *Malassezia furfur* pustulosis. *Arch Dermatol* 1996;132:190-3.
13. Faergemann J, Fredriksson T. Age incidence of *Pityrosporum orbiculare* on human skin. *Acta Derm Venereol* 1980;60:531-3.
14. Nakabayashi A, Sei Y, Guillot J. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med Mycol* 2000;38:337-41.
15. McGingley KJ, Leyden JL, Marples RR, Kligman AM. Quantitative microbiology of the scalp in dandruff, non-dandruff and seborrheic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1975;64:401-5.
16. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC, Faergemann J. Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Med Mycol* 2001;39:243-51.
17. Crespo Erchiga V, Ojeda Martos A, Vera Casano A. ve ark. Mycology of pityriasis versicolor. *J Mycol Med* 1999;9:143-8.
18. Leeming JP, Sutton TM, Fleming P. J. Neonatal skin as a reservoir of *Malassezia* species. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:719-20.
19. Oh CK, Kwon LS, Lee CW ve ark. The distribution of *Malassezia* yeasts on the skin of neonates and infants. *Korean J of Med Mycol* 1999;4:27-32.
20. Terragni L, Lasagni A, Oriani A, Gelmetti C. Pityriasis in the pediatric age. *Pediatr Dermatol* 1991;8:9-12.
21. Kölemen F. Derinin mantar hastalıkları, Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, eds. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994. p.81-96.
22. Burke RC. Tinea versicolor: susceptibility factors and experimental infection in human beings. *J Invest Dermatol* 1961;36:389-402.

23. Gupta AK, Kohli Y, Faergemann J, Summerbell RC. Epidemiology of *Malassezia* yeasts associated with Pityriasis versicolor in Ontario Canada. *Med Mycol* 2001;39:199-206.
24. Shuster S. The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents. *Br J Dermatol* 1984;111:235-42.
25. Kesavan S, Walters CE, Holland KT, Ingham E. The effects of *Malassezia* on pro-inflammatory cytokine production by human PBMC in vitro. *Med Mycol* 1998;36:97-106.
26. Kesavan S, Holland KT, Ingham E. The effects of lipid extraction on the immunomodulatory activity of *Malassezia* in species in vitro. *Med Mycol* 2000;38:239-47.
27. Broberg A, Faergemann J. Infantile seborrheic dermatitis and *Pityrosporum ovale*. *Br J Dermatol* 1989;120:359-62.
28. Ruiz-Maldonado R, Lopez-Matinez R, Perez Chavarria EL ve ark. *Pityrosporum ovale* in infantile seborrheic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1989;6:16-20.
29. Tolleson A, Frithz A, Stenlund K. *Malassezia furfur* in infantile seborrheic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1997;14:423-5.
30. Clemmensen OJ, Hjorth N. Treatment of dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type I hypersensitivity to *Pityrosporum orbiculare*. *Semin Dermatol* 1983;2:26-9.
31. Bäck O, Scheynius A, Johansson SG. Ketoconazole in atopic dermatitis: Therapeutic response is correlated with decrease in serum IgE. *Arch Dermatol Res* 1995;287:448-51.
32. Waersted A, Hjorth N. *Pityrosporum orbiculare* – a pathogenic factor in atopic dermatitis of the face, scalp and neck? *Acta Derm Venereol (Stockh) (Suppl 114)* 1985;146-8.
33. White I, Blatchford I. The treatment of secondary bacterial infections in atopic eczema with miconazole plus hydrocortisone. *Br J Clin Pract* 1983; 222:215-6.
34. Wessel MW, Doekes G, Van Leperen-van Kijk ve ark. IgE antibodies to *Pityrosporum ovale* in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1991;125:227-32.
35. Nordvall SL, Johansson S. IgE antibodies to *Pityrosporum orbiculare* in children with atopic diseases. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:343-8.
36. Scalabrin DM, Bavbek S, Perzanowski MS ve ark. Use of specific Ig E in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: A comparison with asthmatic and nonasthmatic control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1273-9.
37. Mayser P, Gross A. IgE antibodies to *Malassezia furfur*, *M. sympodialis* and *Pityrosporum orbiculare* in patients with atopic dermatitis, seborrheic eczema or pityriasis versicolor, and identification of respective allergens. *Acta DermVenereol* 2000;80:357-61.
38. Sugito T, Suto H, Unno T ve ark. Molecular analysis of *Malassezia* microflora on the skin of atopic dermatitis patients and healthy subjects. *J Clin Microbiol* 2001;39:3486-90.
39. Scheynius A, Johansson C, Buentke E ve ark. Atopic eczema/dermatitis syndrome and Malassezia. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;127:161-9.
40. Mudde GC, Van Reijssen FC; Boland GJ ve ark. Allergen presentation by epidermal Langerhans' cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. *Immunology* 1990;69:335-41.
41. Wistokat-Wulfing A, Schmidt P, Darsow U ve ark. Atopy patch test reactions are associated with T lymphocyte-mediated allergen-specific immun responses in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:513-21.
42. Back O, Faergemann J, Hörnqvist R. *Pityrosporum folliculitis*. A common disease of the young and middle-aged. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:56-61.
43. Bükülmez G, Sökmensüer C. *Pityrosporum folliculiti*. *Türk J Dermatopathol* 1999;8:89-91.
44. Rosenberg EW, Noah PW. The koebner phenomenon and the microbial basis of psoriasis. *Am Acad Dermatol* 1988;18:151-60.
45. Farr PM, Marks JM, Krause LB, Shuster S. Response of scalp psoriasis to oral ketoconazole. *Lancet* 1985;ii:921-2.
46. Squiquera L, Galimberti R, Morelli L ve ark. Antibodies to proteins from *Pityrosporum ovale* in the sera from patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:289-93.
47. Sandhu K, Jain R, Kaur I, Kumar B. Role of *Pityrosporum ovale* in guttate psoriasis. *J Dermatol* 2003;30:252-4.
48. Prohic A. Identification of *Malassezia* species isolated from scalp skin of patients with psoriasis and healthy subjects. *Acta Dermatovenereol Croat* 2003;11:10-6.
49. Confluent and reticulated papillomatosis "Andrews' diseases of the skin" (Ed RB. Odom, WD. James ve TG Berger)'de, IX. Baskı, W.B Saunders Company, USA, 2000:390-1.
50. Roberts S, Lachapelle J. Confluent and reticulate papillomatosis (Gougerot-Carteaud) and *Pityrosporum orbiculare*. *Br J Dermatol* 1969;81:841-5.
51. Chai FC, Auret K, Chritiansen K ve ark. Malignant otitis externa caused by *Malassezia sympodialis*. *Head Neck* 2000;22:87-9.
52. Silva V, Moreno GA, Zaror L ve ark. Isolation of *Malassezia furfur* from patients with onychomycosis. *J Med Vet Mycol* 1997;35:73-4.
53. Kessler AT, Kourtis AP. Peripheral thromboembolism associated with *Malassezia furfur* sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:356-7.
54. Niamba P, Weill FX, Sarlangue J ve ark. Is common neonatal cephalic pustulosis (neonatal acne) triggered by *Malassezia sympodialis*? *Arch Dermatol* 1998;134:995-8.
55. Bernier V, Weill FX, Hirigoyen V, ve ark. Skin colonization by *Malassezia* species in neonates: A prospective study and relationship with neonatal cephalic pustulosis. *Arch Dermatol* 2002;138:215-8.
56. Redline RW, Dahms BB. *Malassezia* pulmonary vasculitis in an infant on long term intralipid therapy. *N Eng J Med* 1981;305:1395-8.
57. Takifuji K, Tanimura H. Adverse effects of intravenous fat emulsion administration. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1998;99:171-5.

58. Chu CM, Lai RW. *Malassezia furfur* fungaemia in a ventilator-dependent patient without known risk factors. Hong Kong Med J 2002;8:212-4.

59. Schaparago NI, Bruna PP, Bennett J. Systemic *Malassezia furfur* infection in an adult receiving total parenteral nutrition. J Am Ostro-path Assoc 1995;95:375-7.