



**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DERMATOFİT İZOLATLARININ
ANTİFUNGAL DUYARLILIK DURUMLARI**

Dr. Ebru TUNÇOĞLU

UZMANLIK TEZİ

**TOKAT
2009**

**T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DERMATOFİT İZOLATLARININ
ANTİFUNGAL DUYARLILIK DURUMLARI**

Dr. Ebru TUNÇOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Gülgün YENİŞEHİRLİ

TOKAT

2009

ÖZET

Dermatofitler; saç, deri, tırnak gibi keratinize dokularda infeksiyon oluşturan mantarlardır. Bu mantarlar tedaviye dirençli ve uzun süreli tedavi gerektiren infeksiyonlara sebep oldukları için önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. Dermatofit türlerinin prevalansı coğrafik, iklimsel özelliklere ve etkiledikleri vücut bölgesine göre değişiklik gösterir. Bu çalışmada bölgemizdeki dermatofitoz etkenlerinin tür dağılımını ve mikonazol, itrakonazol, ketokonazol griseofulvin amfoterisin B ve flusitozin bu patojenlere karşı *in vitro* aktivitelerini belirlemeyi amaçladık.

Çalışmada toplam 195 dermatofitoz etkeninin tür tayini yapıldı. Dermatofitozlar içerisinde en sık rastlanan klinik tablonun tinea unguiumdu. Bunu sırasıyla tinea pedis ve tinea corporis izledi. En sık izole edilen etken *T.rubrum*' du. Bunu *T. mentographytes* ve *E. floccosum* izledi.

İzolatların antifungal duyarlılık testleri "Clinical Laboratory Standards Institute" (CLSI) tarafından önerilen M38-A referans sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle yapıldı. *T.rubrum* için mikonazol, itrakonazol, ketokonazol griseofulvin ve amfoterisin B geometrik ortalama MİK değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Flusitozin *T. rubrum* izolatlarına en az etkili antifungal ajan olarak ($p<0.001$) *T. mentographytes* için mikonazol, itrakonazol, ketokonazol ve amfoterisin B duyarlılıkları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Flusitozin ve griseofulvin diğer antifungal ilaçlarla karşılaştırıldığında *T. mentographytes* izolatlarına en az etkili antifungal ajanlar olarak saptandı ($p<0.05$). *E. floccosum* için mikonazol, itrakonazol, ketokonazol, amfoterisin B, griseofulvin geometrik ortamları MİK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). *E.floccosum* izolatlarına en az etkili antifungal ajan flusitozindi ($p<0.05$). *T. verrucosum* ve *T. tonsurans*' in test edilen antifungal ilaçlara karşı antifungal etkinliği benzerdi.

Antifungal duyarlılık testlerinin uygulanması, etkili tedavi rejiminin seçimi ve direnç gelişiminin erken tespiti için önemlidir.

Anahtar kelimeler: Dermatofitoz, dermatofitler, antifungal duyarlılık testleri

ABSTRACT

Dermatophytes are group fungi that infected keratinized tissues such as hair, skin and nail. These fungi establish an important public health problem because of prolonged treatment of the disease and its refractivity to therapy. The prevalence of the different dermatophyte species varies with changes in geographic and climate conditions and also depends on affected body site. In this study we aimed to determine the distribution of etiological agents of dermatophytoses and to evaluate the *in vitro* activities of miconazole, itraconazole, ketoconazole, griseofulvin, amphotericin B and flucytosine against these pathogens.

A total of 195 dermatophytes were identified. The most common clinical diagnosis was tinea unguium, followed by tinea pedis, and tinea corporis. *Trichophyton rubrum* was the most prevalent dermatophyte species, followed by *T. mentographytes*, *E. floccosum*.

The broth microdilution assay for *in vitro* antifungal susceptibility testing of dermatophytes was performed according to “Clinical Laboratory Standards Institute” (CLSI) guidelines in the document of M38 A. There were no statistically significant differences between the geometric mean MICs of miconazole, itraconazole, ketoconazole, griseofulvin and amphotericin B obtained for *T. rubrum* ($p > 0.05$). Flucytosin showed limited activity against *T. rubrum* ($p < 0.001$). For *T. mentographytes*, miconazole, itraconazole, ketoconazole and amphotericin B demonstrated identical *in vitro* activities ($p > 0.05$). Flucytosine and griseofulvin were less active than other antifungal drugs against *T. mentographytes* ($p < 0.05$). There were no statistically significant differences between the geometric mean MICs of miconazole, itraconazole, ketoconazole, griseofulvin and amphotericin B obtained for *T. rubrum* ($p > 0.05$). Flucytosine was less active against *E. floccosum* ($p < 0.05$). The antifungal activity of tested antifungal agents was similar for *T. verrucosum* and also *T. tonsurans*.

Assessment of *in vitro* antifungal drug susceptibility testing is important for choosing effective drug treatment and early detection of resistance development.

Key Words: Dermatophytosis, dermatophytes, antifungal susceptibility tests

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no:
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	vii
TABLolar.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe	3
2.2.Sınıflandırma.....	5
2.3.Genel özellikleri.....	6
2.3.1. <i>Epidermophyton</i> cinsi.....	6
2.3.2. <i>Microsporum</i> cinsi	7
2.3.3. <i>Trichophyton</i> cinsi.....	8
2.4. Ekoloji – Epidemiyoloji.....	8
2.5.İnfeksiyonlar.....	12
2.5.1.Tinea capitis.....	12
2.5.2.Tinea corporis.....	14
2.5.3.Tinea cruris (inguinalis).....	14
2.5.4.Tinea imbricata.....	14
2.5.5.Tinea manuum.....	15
2.5.6.Tinea pedis.....	15
2.5.7.Tinea barbae.....	16
2.5.8.Tinea unguium.....	16
2.5.9.Tinea faciei.....	17
2.6.İd reaksiyonu	17
2.7.Patogenez ve virülans.....	17
2.8.İmmünoloji.....	19
2.9.Antifungal ilaçlar.....	20
2.9.1.Amfoterisin B.....	20

2.9.2.Flusitozin (5florositozin).....	21
2.9.3.Mikonazol.....	22
2.9.4.Ketokonazol.....	22
2.9.5.İtrakonazol.....	22
2.9.6.Griseofulvin.....	23
3.GEREÇVEYÖNTEM.....	24
3.1.Gereçler.....	24
3.1.1.Besiyerleri.....	24
3.1.1.1.Sabouraud DekstrozAgar.....	24
3.1.1.2.Patates Dekstroz Agar.....	24
3.1.1.3.Oatmeal Agar	25
3.1.1.4.Corn meal agar	25
3.1.1.5.Üre agar	25
3.1.1.6.Antifungal duyarlılık testinde kullanılan besiyeri	26
3.1.1.7.Antifungal duyarlılık testinde kullanılan ilaçlar.....	27
3.1.2.Boyalar.....	28
3.1.2.1. % 20 ' lik Potasyum Hidroksit (KOH) çözeltilisi.....	28
3.1.2.2. Laktofenol pamuk mavisi	28
3.2.Yöntemler.....	28
3.2.1.Örnek alma.....	28
3.2.2.Direk mikroskopik inceleme.....	28
3.2.3.Kültür.....	29
3.2.3.1. Üre hidrolizi testi.....	29
3.2.3.2. İnvitro kıl delme deneyi	29
3.2.3.3 Pigment oluşumu	30
3.2.4. Antifungal duyarlılık testi.....	30
3.2.4.1.İlaç dilusyonları.....	30
3.2.4.2.İnokulum hazırlanması.....	31
3.2.4.3.Sıvı mikrodilusyon testi	31
3.2.4.4.Değerlendirme.....	31
3.5.İstatistiksel Analiz.....	32

4.BULGULAR.....	33
5.TARTIŞMA.....	40
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
7.KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

SDA	: Sabouraud Dextroz Agar
PDA	: Patates Dekstroz Agar
DMSO	: Dimetil sülfoksit
KOH	: Potasyum hidroksit
MKZ	: Mikonazol
AMB	: Amfoterisin B
ITZ	: Itrakonazol
KTZ	: Ketokonazol
GRS	: Griseofulvin
FLU	: Flusitozin
MİK	: Minimal inhibitör konsantrasyon
MİK ₅₀	: Suşların %50'sini inhibe eden MİK değeri
MİK ₉₀	: Suşların %90'nını inhibe eden MİK değeri
MOPS	: 3-N-morfoline-propan sülfonik asit
PABA	: Paraamino benzoik asit
OMA	: Oat meal agar
GO	: Geometrik ortalama

TABLULAR

- Tablo 1.** Dermatofitlerin telemorf ve anamorf şekillerine göre adlandırılmaları
- Tablo 2.** *Microsporum* türleri
- Tablo 3.** *Trichophyton* türleri
- Tablo 4.** Dermatofit türlerinin ekolojik sınıflaması, konak tercihi, endemik yayılımı
- Tablo 5.** Antifungal ilaçların çözücü, dilüentleri ve MİK aralıkları ($\mu\text{g/ml}$)
- Tablo 6.** Örneklerin direk mikroskopi ve kültür sonuçlarına göre dağılımı
- Tablo 7.** Klinik örneklerden izole edilen dermatofit türlerinin dağılımı
- Tablo 8.** Dermatofitoz infeksiyonlarının sıklığı
- Tablo 9.** Dermatofit türlerinin klinik tanıya göre dağılımı
- Tablo 10.** Dermatofit türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı
- Tablo 11.** Dermatofit türlerinin cinsiyete göre dağılımı
- Tablo 12.** *T.rubrum* izolatlarının amfoterisin B, mikonazol, itrakonazol, flusitozin, ketokonazol, griseofulvinin MİK aralıkları MİK₅₀, MİK₉₀ ve GO değerleri
- Tablo 13.** *T.mentographytes* izolatlarının amfoterisin B, mikonazol, itrakonazol, flusitozin, ketokonazol, griseofulvinin MİK aralıkları MİK₅₀, MİK₉₀ ve GO değerleri
- Tablo 14.** *E.floccosum* izolatlarının amfoterisin B, mikonazol, itrakonazol, flusitozin, ketokonazol, griseofulvinin MİK aralıkları MİK₅₀, MİK₉₀ ve GO değerleri
- Tablo 15.** *T.verrucosum* izolatlarının amfoterisin B, mikonazol, itrakonazol, flusitozin, ketokonazol, griseofulvinin MİK aralıkları MİK₅₀, MİK₉₀ ve GO değerleri
- Tablo 16.** *T.tonsurans* izolatlarının amfoterisin B, mikonazol, itrakonazol, flusitozin, ketokonazol, griseofulvinin MİK aralıkları MİK₅₀, MİK₉₀ ve GO değerleri

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dermatofitler; saç, deri ve tırnak gibi keratinize dokulara yüksek afinite gösteren patojenik mantarlardır. İnsan ve hayvanlarda dermatofitoz olarak adlandırılan infeksiyonlara sebep olurlar. Dermatofitler; *Trichophyton*, *Microsporum* ve *Epidermophyton* cinslerinin üyeleridir ve antropofilik, zoofilik ve jeofilik olarak 3 farklı gruba ayrılırlar (1). İnsan dermatofitozlarının yaklaşık olarak % 70' inden antropofilik türler sorumludur. Geri kalanında ise etken jeofilik ve zoofilik türlerdir (2).

Dermatofitozlar, dünyada milyonlarca insanı etkileyen, uzun süreli tedavi gerektiren ve sıklıkla tedaviye direnç gösteren önemli bir halk sağlığı problemidir (3). Yaşam boyunca dermatofit infeksiyonu ile karşılaşma riski % 10 ve 20 arasında değişir (4). Dermatofit infeksiyonlarının sıklığı ve epidemiyolojik özellikleri coğrafik bölge, popülasyonun sosyoekonomik düzeyi, iklim şartları, yaş ve evcil hayvanların varlığına bağlı olarak çeşitlilik gösterir (5, 6). Kuzey ve Orta Avrupa ülkelerinde İkinci Dünya savaşından önce *Microsporum audouinii* ve *Epidermophyton floccosum* birinci sıklıkta izole edilirken, son 20-30 yılda ilk sırayı *Trichophyton rubrum* ve ikinci sırayı *Trichophyton mentagrophytes* almıştır. Bu durumun aksine Güney Avrupa ve Arap ülkelerinde en sık izole edilen dermatofit türleri *Microsporum canis*, *Trichophyton verrucosum* gibi zoofilik dermatofitlerdir. Son yıllarda Avrupa' da özellikle Akdeniz ülkelerinde *Microsporum canis*' in etken olduğu dermatofit infeksiyonlarının sıklığı artmaktadır (7). Amerika Birleşik Devletleri' nde 1979–1981 yılları arasında (8) dermatofit infeksiyonlarından *T. rubrum* izole edilirken, 1993–1995' de (9) *T. rubrum* ikinci sıraya düşerek yerini *T. tonsurans*' a bırakmıştır.

Dermatofitoz infeksiyonlarında uygun tedavinin seçimi infeksiyonun bölgesine, yaygınlığına, etyolojik ajana, antifungal ilacın etkinliğine ve güvenlik profiline bağlıdır (10, 11). Antifungal ilacın etkinliğinin belirlenebilmesi için *in vitro* duyarlılık testlerinin uygulanması önemlidir. Clinical and Laboratory Standards Institute 2002 yılında filamentöz mantarların sıvı dilüsyon yöntemiyle antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla “Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard” ı yayınladı (12). Bu referans metod, dermatofitleri içermemesine rağmen standardize edilmiş başka bir *in vitro* duyarlılık testi henüz bulunmadığı için, birçok araştırmacı

tarafından kullanılmaktadır (13, 14). Biz de çalışmamızda bu referans metodu kullanarak, dermatofit izolatlarının mikonazol, ketokonazol, itrakonazol, griseofulvin ve amfoterisin B duyarlılıklarını inceledik.

Bu çalışmada bölgemizde görülen dermatofitoz etkenlerinin tür dağılımının belirlenmesinin yanı sıra bu izolatların antifungal ilaçlara karşı *in vitro* etkinliğini araştırılması planladı. Böylece dermatofitoz infeksiyonlarının tedavisinin planlanmasında uygun antifungal ajanın seçilmesine ve bu konuda ülkemizde ve dünyada yapılan epidemiyolojik çalışmalara katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Tarihsel olarak tıbbi mikoloji, özellikle insan hastalıkları ile ilgili olarak, 19. Yüzyıl ortalarında favus' un fungal etiolojisinin keşfedilmesiyle başlamış ve üç Avrupalı doktorun etrafında odaklanmıştır: Robert Remak, Johann L. Schönlein ve David Gruby (1) Favik lezyonların kabuklarında çubuklar ve tomurcuklar şeklinde ortaya çıkan özel mikroskopik yapıları, 1835' te ilk kez Remak gözlemlemiştir. Remak gözlemlerini hiçbir zaman yayınlamadı, ancak bu gözlemlerin 1837 yılında Xavier Hube' nin doktora tezinde yer almasına izin verdi (15). Remak bu yapıları mantar olarak kendisinin tanımlamadığını açıklamış (16) ve bu başarıyı 1839' da bu yapıların mikotik doğasını tanımlamış olan Schönlein' a atfetmiştir (17). Bununla birlikte, Remak, favusun etiyolojik ajanının infeksiyöz olduğunu tespit etmiş, bu ajanı elma dilimleri üzerinde üretmiş ve bu konudaki akıl hocasına ithafen *Achorion schoenleinii* adıyla meşru bir şekilde tanımlamıştır (18).

Dermatolojinin gerçek kurucusu, 1841 ile 1844 arasındaki keşifleri, bu dönemde yaptığı yayınlar ve Fransız Bilim Akademisi' ndeki açıklamaları ile David Gruby' dir (19–22). Remak ve Schönlein' in çalışmalarından habersiz ve bağımsız olarak, favusun etiyolojik ajanını hem klinik olarak hem de lezyon kabuğunun mikroskopik detaylarında tanımlamış ve hastalığın bulaşıcı doğasını tespit etmiştir (19, 20). Ayrıca, sakal ve saç derisinin ektotriks invazyonunu da tanımlamış ve bu sonuncunun etiyolojik ajanına (saç gövdesi etrafında yer alan küçük sporlara istinaden) *Microsporum audouinii* adını vermiş (21) ve *Herpes (Trichophyton) tonsurans* tarafından yapılan endotriks invazyonunu da tanımlamıştır (22). Dermatofitler üzerine yaptığı gözlemlerine ek olarak, çocuklardaki pamukçuk küfünün klinik ve mikroskopik görünümünü de ayrıca tanımlamıştır. İlk tıbbi mikolojistler arasında en çok tanınan ve en çok sözü geçenlerden biri olan Raimond Sabouraud, dermatofitlerle ilgili bilimsel çalışmalarına 1890' larda başlamış ve 1910' da yayınladığı klasik eseri *Les Teignes* ile çalışmalarını doruğa ulaştırmıştır (23). Sabouraud' un yazıları, dermatofitlerin taksonomisi, morfolojisi ve kültür yöntemleri ile dermatofitozların tedavisini kapsar. Dermatofitleri, hastalığın klinik görünümünü, kültürel ve mikroskopik gözlemlerle kombine ederek temellendirdiği

dört genusta sınıflandırmıştır: *Achorion*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, ve *Trichophyton*. Mantar kültürü için geliştirdiği besiyeri (içeriği modifiye edilmiş olsa da) günümüzde hala kullanımdadır ve ona ithafen “Sabouraud glukoz (dekstroz) agar” adını taşımaktadır (24). 1934’ de Chester Emmons (25), Sabouraud ve arkadaşlarının taksonomik şemasını modernize etmiş ve spor morfolojisi ve aksesuar organları temel alan günümüz dermatofit sınıflamasını yerleştirmiştir. Mikolojik prensipler temelinde *Achorion* genomunu elimine etmiş ve yalnızca üç genom tanımıştır: *Microsporum*, *Trichophyton*, and *Epidermophyton*. Dermatofitlerle ilgili nutrisyonel ve fizyolojik araştırmaların öncülüğünü yapan Columbia Üniversitesi’ nden Rhoda Benham ve Margarita Silva (26, 27) ile Georgia’ daki Centers for Disease Control’ den, Libero Ajello, Lucille K. Georg ve çalışma arkadaşları (28-31), dermatofitlerin tanımlanmasını kolaylaştırmışlar ve türlerle çeşitliliğin sayısının azalmasına yol açmışlardır.

Dawson and Gentles (32) tarafından 1959 yılında *Trichophyton* (*Keratinomyces*) *ajelloi*’ nin teleomorflarının, Vanbreuseghem’ in saç tuzağı tekniği kullanılarak keşfedilmesi (33), çok sayıda dermatofitin ve bunlarla bağlantılı keratinofilik mantarların teleomorfların hızla keşfedilmesine yol açmıştır. 1960’ da Griffin (34) ve 1961 (35) ve 1963’ de (36) Stockdale bağımsız olarak *Microsporum gypseum* kompleksinin teleomorflarını elde ettiler, böylece Nannizzi’ nin orjinal gözlemlerinin doğruluğunu kanıtlamış oldular. Dermatofitlerdeki seksüel reproduksiyonun keşfi, bu mantarların klasik genetik çalışmalarının yapılmasının kapısını araladı (örneğin pleomorfizmin sebebinin tanımlanması, taksonominin aydınlatılması ve bu mantarlardaki enkompatibilite sistemlerinin anlaşılması) (37, 38). Gentles (39) tarafından 1958’ de rapor edilen, kobaylarda deneysel olarak yaratılmış dermatofitozların oral yoldan verilen griseofulvin aracılığıyla tedavisi, dermatofitoz tedavisinde bir devrim yapmış ve Sabouraud’ un çalışmalarından bu yana tinea kapitis tedavisindeki ilk büyük değişikliği başlatmıştır.

Ülkemizde ise mikolojinin 100 yılı aşan bir geçmişi vardır (40). Celal Muhtar, avuç içi ve ayak tabanında bulunan; egzama, frengi ve dehidroza benzeyen bir tablonun etkeninin ilk olarak *Trichophyton* olduğunu 1892’ de De la Trichophytie Palmaires et Plantaires adı ile yayınlamıştı (41). Bunu Talad’ın (42) 1908’ de favus, Eyüp’ ün (43) 1910’ da saçkıran ve Englaender’ in (44) 1916’ da onikomikoz

konusunda eserleri izlemiştir. I. ve II. Dünya savaşı dönemlerinde ise büyük bir sessizlik yaşanmıştır (40). Prof. Dr. Ekrem Kadri Unat' ın 1952' de yayınladığı “Bizde rastlanılan dermatofitler hakkında” ve “İstanbul' da saçlı deri dermatofitleri hakkında” eserlerini yayınlamıştır (45, 46).

2.2. Sınıflandırma

Mantar alemi içinde, Amostigomycota bölümünde yer alırlar. Amostigomycotoma bölümü Zgomycotina, Ascomycotina, Basidiomycotina ve Deuteromycotina olmak üzere dört sınıfa ayrılır. Dermatofitlerin çoğu yalnızca eşeysiz olarak üreyen mantarları içeren Deuteromycotina sınıfı içinde yer alır. Bunlar yapısal özelliklerine göre *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum* olmak üzere üç cinse ayrılır. Dawson ve Gentles toprak kökenli mantarların eşeyli şekillerinin de bulunabileceğini bildirmiştir (32). Bu nedenle, eşeyli evresi de olan bu grup Ascomycotina sınıfına yerleştirilmiştir. Bütün dermatofitler ascomycota bölümünün *Euascomycetes* sınıfının üyesidir (47). Günümüzde ise eşeyli üreyen dermatofitler yalnızca *Arthroderma* cinsi ile anılmaktadır (1, 48, 49).

Bazı dermatofitler çoğunlukla *Trichophyton* ve *Microsporum* cinsinden mantarların zoofilik ve jeofilik türlerinin çoğu askospor ve askuslu askomata üretilip eşeyli olarak da çoğalabilirler. Bu türler Ascomycota bölümü, Ascomycetes sınıfı, Onygenales takımı, *Arthrodermataceae* ailesi, *Arthroderma* telemorf cinsi içerisinde sınıflandırılırlar (1). *Epidermophyton*' un eşeyli formu bilinmemektedir (50). Dermatofitlerin telemorf ve anamorf şekilleri Tablo 1' de gösterilmektedir (1).

Tablo 1: Dermatofitlerin telemorf ve anamorf şekillerine göre adlandırılmaları

Telemorf	Anamorf
<i>Arthroderma</i>	<i>Trichophyton, Microsporum</i>
<i>A. benhamiae</i>	<i>T. mentagrophytes</i>
<i>A. fulvum</i>	<i>M. fulvum</i>
<i>A. grubyi</i>	<i>M. vanbreuseghemii</i>
<i>A. gypseum</i>	<i>M. gypseum</i>
<i>A. incurvatum</i>	<i>M. gypseum</i>
<i>A. obtusum</i>	<i>M. nanum</i>
<i>A. otae</i>	<i>M. canis var. canis, M. canis var. distortum</i>
<i>A. persicolor</i>	<i>M. persicolor</i>
<i>A. simii</i>	<i>T. simii</i>
<i>A. racemosum</i>	<i>M. racemosum</i>
<i>A. vanbreuseghemii</i>	<i>T. mentagrophytes</i>

2.3.Genel özellikleri

Dermatofitler, insan ve hayvanlarda; saç, deri ve tırnak gibi yüzeyel keratinize dokuları infekte eder ve dermatofitoz adı verilen infeksiyonlara neden olurlar (1). Dermatofitler *Microsporum*, *Trichophyton* ve *Epidermophyton* olarak 3 cins içinde sınıflandırılırlar (1, 51).

2.3.1. *Epidermophyton* cinsi

Günümüzde bilenen iki türü vardır. Bunların içinde sadece *Epidermophyton floccosum* patojeniktir. *E.stockdaleae* patojenik olmayan türüdür. Tırnak ve saçsız deride infeksiyonuna neden olurlar. Koloni yapısı; yüzeyi hardal sarısı veya zeytin yeşili renkte, kadifemsidir, ortası tümsek ve yüzeyi ışımsal oluklu görünümündedir. Koloni taban rengi turuncudan kahverengiye kadar değişebilir. Çevresinde ince sarı

bir sınır vardır. Mikrokonidyumları yoktur. Makrokonidyumları 20-60 x 4-13 µm büyüklüğündedir. Makrokonidyumlar yuvarlak uçlu, lobut şeklinde 1-9 hücreli ince ve düzgün kenarlıdır. Bölmeli hif boyunca ya tek tek sıralanmış ya da muz hevengi biçiminde birkaçı bir arada bulunur. Eski kolonilerinde ara ve uç klamidosporeler görülür (1, 50, 52, 53).

2.3.2. *Microsporum* cinsi

Saçlı deri ve saçsız deride enfeksiyona neden olur. Çok sayıda makrokonidya üretir. Mikrokonidyası az veya hiç yoktur. Makrokonidyaları çok hücreli, çıkıntılı ve kalın bir hücre duvarına sahiptir. 6-16 x 6-25 µm büyüklüğündedir. Hücre sayısı 1-15 arasında değişir. Makrokonidyanın morfolojisine göre identifikasyonu yapılır. Mikrokonidyası küçük, hyalinli, gözyaşı damlası veya elips şeklindedir ve hife direkt olarak tutunmuştur (1, 50, 52). Örneğin; *M. canis*, bölmeli hifler üzerinde çok sayıda uzun iğ biçiminde kalın pürtüklü hücre duvarı bulunan, uçları topuz biçiminde çok sayıda hücre içerir. *M. gypseum*' un makrokonidyaları elipsoid biçimindedir. En çok 6 hücre içerir. *M. audouinii*' nin çoğu zaman mikrokonidyumları yoktur, makrokonidyum ise nadir görülür. Hif uçlarında sivri klamidosporeler görülür. Ayrıca taraksı hiflerde görülür (1, 50, 52). *Microsporum* türleri Tablo 2' de gösterilmektedir.

Tablo 2: *Microsporum* türleri

<i>Microsporum</i> Gruby 1843
<i>M. audouinii</i>
<i>M. canis</i>
<i>M. equinum</i>
<i>M. ferrugineum</i>
<i>M. fulvum</i>
<i>M. gallinae</i>
<i>M. gypseum</i>
<i>M. nanum</i>
<i>M. persicolor</i>
<i>M. praecox</i>
<i>M. racemosum</i>
<i>M. vanbreuseghemii</i>

2.3.3. *Trichophyton* cinsi

Saçlı deri, saçsız deri ve tırnağı infekte eder. Çok sayıda mikrokonidyum az sayıda makrokonidyum üretir. Makrokonidyumları silindir, uçları künt, kalem şeklinde bazen fusiform olabilir. İnce duvarlı, düz ve 8-86 x 4-14 µm büyüklüğündedir. Hücre sayısı 1-12 arasında değişir. Tek tek veya kümeler halinde bulunabilir. Mikrokonidyumları yuvarlak, armut, lobut şeklindedir. Yapısı tür için karakteristiktir. Örneğin; mikrokonidyumları *T. rubrum*' da gözyaşı damlası, *T. mentagrophytes*' de üzüm salkımı şeklindedir (1, 47, 49). *Trichophyton* türleri Tablo 3' de gösterilmektedir

Tablo 3: *Trichophyton* türleri.

<i>Trichophyton</i> Malmsten 1845
<i>T. concentricum</i>
<i>T. equinum</i>
<i>T. gourvilii</i>
<i>T. kanei</i>
<i>T. megninii</i>
<i>T. mentagrophytes</i>
<i>T. raubitschekii</i>
<i>T. rubrum</i>
<i>T. schoenleinii</i>
<i>T. simii</i>
<i>T. soudanense</i>
<i>T. tonsurans</i>
<i>T. verrucosum</i>
<i>T. violaceum</i>
<i>T. tonsurans</i>

2.4. Ekoloji – Epidemiyoloji

Dermatofitler doğal yaşam kaynaklarına ve konak özgüllüklerine göre zoofilik, antropofilik ve jeofilik dermatofitler olarak üç gruba ayrılır (47).

Jeofilik dermatofitler toprakta bulunurlar, insanları nadiren infekte ederler (2).

Zoofilik dermatofitler, hayvanlarda bulunur ancak insanlara da bulaşır. Zoofilik ve jeofilik türler insan dermatofitozlarının yaklaşık % 30' unda etkindir. Genellikle akut ve inflamatuvar lezyonlar yapar (2).

Antropofilik dermatofitler, insanlarda bulunur ve insanlar arasında bulaşırlar. İnsan dermatofitozlarının % 70' inde bu türler sorumludur. Kronik ve yavaş gelişen hastalık tablosu oluştururlar (2). Patojen dermatofitlerin atasının; kutanöz patogeneze adapte olmuş olan jeofilik türler olduğu düşünülmektedir (54). Dermatofit türlerinin ekolojik sınıflaması, konak tercihi, endemik yayılımı Tablo 4' de gösterilmektedir.

Tablo 4: Dermatofit türlerinin ekolojik sınıflaması, konak tercihi, endemik yayılımı

Antropofilik türler	Zoofilik türler	Jeofilik türler
<i>E. floccosum</i>	<i>M. canis</i> (kedi, köpek)	<i>M. amazonicum</i>
<i>M. audouinii</i> (Afrika)	<i>M. equinum</i> (at)	<i>M. boullardii</i>
<i>M. ferrugineum</i> (Doğu Asya, Doğu Avrupa)	<i>M.gallinae</i> (kümes hayvanı)	<i>M. cookei</i>
<i>T.concentricum</i> (Güneydoğu Asya, Melanezya, Amazon bölgesi, Orta Amerika, Meksika)	<i>M. persicolor</i> (tarla faresi)	<i>M. gypseum</i>
<i>T. gourvilii</i> (Orta Afrika)	<i>T. equinum</i> (at)	<i>M. nanum</i>
<i>T. kanei</i>	<i>T.mentagrophytes</i> (kemirgenler, tavşan, kirpi)	<i>M. praecox</i>
<i>T. megninii</i> (Portekiz, Sardunya)	<i>T. sarkisorii</i> (Baktriyan devesi)	<i>M. racemosum</i>
<i>T.mentagrophytes</i>	<i>T. simii</i> (maymun kümes hayvanı)	<i>M. ripariae</i>
<i>T.raubitschekii</i> (Asya, Afrika, Akdeniz)	<i>T. verrucosum</i> (sığır, koyun, dromedari devesi)	<i>M. vanbreuseghemii</i>
<i>T. rubrum</i>		<i>T. flavescens</i>
<i>T. schoenleinii</i>		<i>T. gloriae, T. longifusum</i>
<i>T.soudanense</i> (Subsaharan Africa)		<i>T. phaseoliforme, T. terrestre T. vanbreuseghemii</i>
<i>T. tonsurans</i>		
<i>T.violaceum</i> (Kuzey Afrika, Orta Doğu, Akdeniz)		
<i>T. yaoundei</i> (Orta Afrika)		

İnsan ve hayvanların dermatofitoz infeksiyonları, dünyanın birçok bölümünde büyük sağlık problemidir. Dermatofitoz etkenlerinin dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir (5).

Epidemiyolojik çalışmalar, dermatofit infeksiyonlarının kontrolü ve halk sağlığı açılarından önem arz etmektedir. Kuzey Amerika’ da tinea capitisin predominant ajanları *T. tonsurans* ve *M. canis*’ tir. Bunlardan birincisi, genellikle infekte insanlardan ya da bunların kullandıkları (giysi, şapka gibi) eşyalardan yayılır. Bu etken geçtiğimiz 40 yıllık süre içinde, progresif ve kıta geneline yayılan bir salgına neden olmuştur (55 - 57). *M. canis* genellikle infekte kedi ve köpeklerden yayılmasına rağmen, düşük bir oranda da olsa, salgına sebep olacak şekilde insandan insana bulaşması da mümkündür (58, 59). *M. canis*, kırsal alanlarda, İngiltere, Doğu Akdeniz ve Güney Amerika’ nın bazı bölgelerinde tinea capitisin predominant etkenidir (8, 60-62). Tinea capitis en sık çocukluk çağında görülür (57). Bununla birlikte, *T. tonsurans*’ un neden olduğu tinea capitiste, hastaların bir bölümü subklinik saç derisi infeksiyonunun uzun dönemli taşıyıcıları haline gelirler belirli aralıklarla yaşayan inokülömler dökümler (63-66). Semptomatik yetişkinlerde bulunan *T. tonsurans*, genellikle tinea corporis neden olurken , tinea manuum ve onikomikozis infeksiyonlarına daha az rastlanır (55). *T. violaceum* endotriks tinea capitise neden olur. *T. tonsurans* ve diğer endotriks tinea capitis ajanlarının neden olduğu tinea corporis, çocuklarla yakın temasta bulunan kadınlarda, diğer yetişkinlere oranla daha sık görülür. Hastane salgınlarında, sağlık personeli, mantarı yatan hastalar arasında bulaştırabilir (58, 65). Sporlarla temas, hastalığın, adölesanlar ve genç yetişkinler arasında yayılmasına neden olabilir (67). *T. tonsurans*, çocuklar arasında primer olarak, saç fırçası, şapka, yastık kılıfı ve saçlı deriye temas eden diğer malzemelerin paylaşılması yoluyla taşınır. *T. tonsurans*’ın bu malzemeler üzerinde canlılığını koruduğu bilinmektedir (65, 68).

Zoofilik ve jeofilik dermatofitler, antropofilik dermatofitlerin yaptığından daha fazla inflamatuvar lezyon oluşturma eğilimindedirler. Ancak kendiliğinden iyileşme gösterebilirler (57). Bu özellik, *M. canis*’ in neden olduğu tinea capitiste görülebilir (57, 69, 70). Daha önceleri Kuzey Amerika’ da yaygın olan, günümüzde esas olarak Afrika ve Asya’ nın bazı bölgelerinde sınırlanmış olan *M. audouinii*,

juvenil tinea capitisin özelleşmiş bir ajanı olarak karşımıza çıkmaktadır (57). Yetişkin infeksiyonları nadir görülür ve puberteye erişildiğinde genellikle kendiliğinden iyileşme gösterir (69).

Tinea capitis dışındaki diğer tinealar, antropofilik mantarlar tarafından oluşturulduklarında, yetişkinler ve adolosanların yanı sıra çocukları da etkileyebilmektedirler. *T. rubrum*, *E. floccosum* ve antropofilik *T. mentagrophytes*, tinea corporis, tinea cruris ve tinea pedise sebep olabilirler (71). Buna ek olarak, *T. rubrum* ve *T. mentagrophytes*, tinea manuum ve onikomikozis ile ilişkilidirler (8, 72). Ekolojik faktörler ve konak faktörlerinin (hastada diabetes mellitus, vasküler yetmezlik, immünyetmezlik, deri hastalığı vs. bulunması) yanı sıra; yüksek oranda mantar inokulumuna maruz kalınan yüzme havuzu ve genel duşlar gibi sosyal tesislerde, ayakların sürekli nemli kalması ve abrazyonlu olması da risk faktörleri olarak sayılmaktadır (73, 74). Giysilerin, havluların ve iç çamaşırlarının doğrudan ya da yetersiz toplu yıkama sonrası değiş tokuş edilmesi, salgına yol açabileceği bilinen diğer bir risk faktörüdür (57). Asemptomatik infeksiyon özellikle tinea pediste sık görülür. Ayakların nemli kalması, dermatofitler ve bakterilerin karma infeksiyonuna bağlı olarak semptomların şiddetlenmesine yol açabilir (73). Zoofilik dermatofitler, tinea capitisin yanı sıra en sık olarak, bütün yaşı gruplarındaki bireylerde tinea corporise (tinea faciei dahil) neden olurlar. Tinea cruris ve onikomikozise, zoofilik türlerin neden olması, nadir rastlanan bir durumdur (8).

Son 100 yıl içinde deri ve tırnaktan izole edilen dermatofit infeksiyonlarının dağılımı önemli oranda değişmiştir (7). *T. rubrum* ' un kökeni, çoğunlukla tinea corporis formunda olmak üzere (muhtemelen ayakkabı olmadığından tinea pedis formunda değil), Batı Afrika, Güneydoğu Asya, Kuzey Avustralya ve Endonezya' dır. Avrupa' daki ilk tinea pedis vakası, 1908' de, İngiltere' de, Whitfield tarafından rapor edilmiştir. Bu tarihten itibaren tinea pedis, nadir oluşan, sporadik ve iyileşmeyen bir fenomen olarak kabul edilmiştir. Ondokuzuncu yüzyıl sonları ve yirminci yüzyıl başlarında Avrupalı askerlerin kapalı ayakkabıları içinde *T. rubrum*, gelişmek için çok daha uygun bir ortama kavuşmuştur. Göçler ve turistik seyahatler aracılığı ile artan popülasyon hareketi ve 1. Dünya Savaşı, *T. rubrum* ' un Amerika' ya geçmesine olanak vermiş; nitekim Birleşik Devletler' deki ilk olgu bildirimini, savaştan çok kısa bir süre sonra yapılmıştır. Bundan sonra, yalnızca 1. Dünya Savaşı

değil, aynı zamanda Vietnam ve Kore savaşları, sağlık kulüplerinin, kapalı ayakkabı kullanımının yaygınlaşması ve seyahat olanaklarının artması nedenleriyle tinea pedis ve onikomikozis olguları artmıştır (75).

2.5. İnfeksiyonlar

Derinin dış tabakasının kuru olması mikroorganizmaların kolonizasyonunu engellerken, epidermal hücrelerin dökülmesi de birçok mikroorganizmanın deriye yerleşmesini önler. Fakat travma, irritasyon veya maserasyon gibi sebeplerle deri bütünlüğünün bozulması infeksiyon gelişimini kolaylaştırır. Deri infeksiyonlarına en sık yol açan etkenler *Trichophyton*, *Microsporum* ve *Epidermophyton* cinslerine aittir (76).

Dermatofitlerin yol açtığı infeksiyonlar dermatofitoz, “tinea” ya da “ringworm” olarak adlandırılır. Tinea infeksiyonları vücutta buldukları anatomik lokalizasyona göre sınıflandırılır: Tinea capitis (saçlı deri veya saçta infeksiyon), tinea pedis (ayak), tinea unguium (tırnak), tinea manuum (el), tinea corporis (gövde) ,tinea cruris (kasık) gibi (1, 2, 47, 76-78).

2.5.1. Tinea capitis

Tinea capitis daha çok çocukluk döneminde görülen; kafa derisini ve saçı tutan dermatofit infeksiyonudur (1, 76, 77). Erkek çocuklar kızlara oranla bu infeksiyona daha sık yakalanır. Bunun sebebi; erkek çocukların saçlarının kısa olması ve sporlar saçlı deriye daha kolay ulaşmasıdır. Puberteden sonra nadir görülür. Puberteden sonra doymuş yağ asitleri artması dermatofitler üzerine fungisidal veya fungustatik etkilidir (79, 80). İnfeksiyon, kötü hijyen koşulları, infekte hayvanlarla yakın temas, okul, yatakhane gibi toplu olarak yaşanan yerler, infekte saç ve epitel ile kontamine olmuş şapkalar, fırçalar, yastık örtüleri ve berber araçları ile bulaşır. Etkilenen saçlar döküldükten sonra bir yıldan uzun süre infektivitesi korur (52, 76). Tinea capitis birçok formda ortaya çıkabilir. Primer lezyon; papül, püstül, plak veya nodül olarak gözlenebilir. İnflamasyon ve sekonder infeksiyon pullanma, alopesi, eritem, eksuda ve ödem gibi durumlara yol açabilir. Başlangıçtaki tablo asemptomatik olarak gözlenirken, inflamatuvar cevabın artmasıyla

inflatuar alopesi, saç kırılması ve pullanma ortaya çıkabilir (81). Artan hücrel immün yanıt sonucu inflame, eksudatif, nodüler, saç kaybının ve servikal lenfadenopatinin eşlik ettiği kerion formu oluşabilir. Dermatofitlerin saçtaki infeksiyonu artrokonidyumların saç içinde veya dışında bulunmasına göre ektotriks, endotriks ve favik olmak üzere üç şekildedir (52, 81).

Endotriks tutulumda artrokonidyumlar kıl kökünün içinde ve saçın deri yüzeyinde kırılarak dökülmesine neden olurlar. Kütikül sağlamdır. Eritem, pullanma ve püstül pek görülmez. *T. tonsurans* ve *T. violaceum* en sık izole edilen türlerdir (52, 81).

Ektotriks tutulumda artrokonidyumlar kıl kökünün dışındadır ve kütikül tahrip olmuştur. *M. canis*, *M. gypseum*, *T. verrucosum* ve *T. equinum* sıklıkla ektotriks tutulum yapar. Bu tip tutulumda saçlı deride yangısal reaksiyon daha fazladır. Saçlar matlaşır, saçlı derinin birkaç milimetre üzerinden kırılıp dökülebilir (52, 81).

Favik tutulum; genellikle *T. schoenleinii*' nin etken olduğu kafa derisinde ve tüysüz deride skutulum olarak adlandırılan; sarımsı, epitelyum parçaları ve miçelyum içeren kabuklarla karakterize, kronik ve şiddetli bir infeksiyondur. Hastalık Orta Asya ve Afrika' da yaygındır (1). Bu infeksiyonlar puberteden önce başlar tedavi edilmezse ömür boyu sürer. Saç kaybı ve saçlı derinin atrofik skatrisi görülür. Favusta sağlam saçlı bir deri bölgesi sıklıkla mevcuttur (52, 81).

Tinea capitis infeksiyonları Afrika, Asya ve Güney ve Doğu Avrupa' da çok yaygındır (79, 80, 82). *Tinea capitis*e, pek çok *Trichophyton* ve *Microsporum* türleri sebep olur. Antropofilik *Microsporum* türleri, bulaşıcı hastalıklara sebep olur ve birçok ülkede endemiktir. Zoofilik *Trichophyton* ve *Microsporum* türleri, insan infeksiyonlarından nadiren sorumludur. *M. canis*, Batı Avrupa' da sık infeksiyona neden olurken, *T. violaceum*, Güneydoğu Avrupa ve Kuzey Afrika' da hakimdir. *T. tonsurans*, günümüzde Kuzey Amerika' da *tinea capitis*in en yaygın etkenidir ve İngiltere' de de sık rastlanılan türdür (80, 82).

Ülkemizde; Ankara' da 1978 yılında Kölemen ve ark' nın (83) yaptığı çalışmada *T. schoenleinii*, İzmir' de 1996 yılında İnci ve ark' nın (84) yaptığı çalışmada *M.canis*, Adana' da 1998' de İlkit ve ark' nın (85) yaptığı çalışmada *T.violeum*, Van' da 2002 yılında Metin ve ark' nın (86) yaptığı çalışmada *T.*

verrucosum, Diyarbakır' da 2005 yılında Akpolat ve ark' nın (87) yaptığı çalışmada *T. violaceum* tinea capitis en sık yol açan etkenler olarak izole edilmiştir.

2.5.2. Tinea corporis

Tinea corporis kollar, bacaklar, yüzün sakalsız bölgeleri ve gövdenin dermatofit infeksiyonudur. Hafif bir infeksiyondan daha ağır forma dönüşebilir. Lezyon bir veya birden fazla; merkezi iyileşme gösteren halka şeklinde olup, sınırları belirgin ve kenarları kabarıktır (1, 47, 52, 76). Lezyonunun kenarları püstüllü ya da papüllü olabilir. Bazen kaşıntılıdır (81). En sık alın, yanak, boyun, el sırtı gibi açık bölgeleri tutar. Her üç dermatofit cinsi de tinea corporise neden olabilir (52).

2.5.3. Tinea cruris (inguinalis)

Kasık bölgesinin, perianal ve perineal bölgenin dermatofit infeksiyonudur. Erkeklerde daha sık görülür. Genellikle tinea pedis ile birlikte bulunur. Kasık ve perianal bölgeden başlar, uyluğa karın bölgesine ve genital organlara yayılım eğilimindedir. En sık izole edilen etiyolojik etkenler; *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* ve *E. floccosum*' dur (1, 47, 52, 76). Genellikle bilateral ve sıklıkla asimetriktir (1, 52). Kırmızı kahverengi plaklar ve plağın kenarında veziküller görülür. Oldukça bulaşıcıdır. Sıklıkla otoinokülasyon sonrası gelişir. Aynı zamanda ortak kullanılan giysi, klozet ve cinsel ilişki ile de bulaşabilir (52). Terleme, sıcaklık, şişmanlık, dar kıyafetler infeksiyona zemin hazırlar (52, 76). Hastaların en sık şikayeti yanma ve kaşıntıdır. Ayaklar sıklıkla infeksiyonun kaynağı olarak değerlendirilmelidir. Ayırıcı tanıda kandidal intertrigo, mekanik intertrigo, eritrazma, psöriyasis, seboreik dermatit düşünülmelidir (76).

2.5.4. Tinea imbricata

Tinea corporisin özel bir seklidir ve kronik infeksiyona neden olur etkeni antropofolik dermatofit türü olan *T. concentricum*' dur. Pasifik adaları, Güneydoğu Asya, Meksika, Orta ve Güney Amerika' da görülür (1).

2.5.5. Tinea manuum

Eller, avuç içi ve parmak aralarının dermatofitler ile oluşan infeksiyonudur. İnfeksiyonların çoğunda etken *T. rubrum*' dur (1, 76, 88). Tinea pedisli hastalarda sık rastlanan klinik tablodur. Genellikle tek el etkilenir. Elin palmar yüzeyi kuru ve hiperkeratotiktir. El tırnakları ile birlikte olan infeksiyonlarda pullanma ve veziküller görülebilir. Tinea pedis ya da onikomikoz tedavi edilmediği sürece relapslar görülebilir (76, 81).

2.5.6. Tinea pedis

Ayakta gelişen dermatofit infeksiyonudur. En sık saptanan dermatofitozudur. Atlet ayağı olarak da bilinir (1, 47, 52, 76, 88). İnfeksiyon genellikle erkeklerde görülür. Kapalı ve sıkı ayakkabı giymek ve çok terleme infeksiyona zemin hazırlar (52). Dünya genelinde yetişkinlerin % 70' i tinea pedis infeksiyonundan etkilenmiştir (81). Lezyonlar başlıca üç klinik şekilde ortaya çıkar (1, 52, 76).

- 1) İntertriginöz
- 2) Kronik skuamlı hiperkeratotik tip
- 3) Vezikülobülloz tip

En sık intertriginöz tipi görülür. Çoğunlukla dördüncü ve beşinci parmak aralarında başlar. Parmak aralarında fissür, soyulma, kabuklanma, maserasyon ve ödem tipiktir; kaşıntı, yanma ve koku mevcuttur (1, 47, 52, 76). Bakteriyel infeksiyon eklenirse komplikasyonlara yol açabilir. Başparmak araları geniş olduğundan bu bölgelerde az görülür (47, 52).

Kronik skuamlı hiperkeratotik tipte ayak tabanı ve yanlarında infeksiyon görülür. Makosen şeklinde ayağı sarar. Yaygın, gümüş beyazı renkte pullanmalar mevcuttur. Ayak tabanı hiperkeratotiktir ve kalınlaşmıştır. Kabuk oluşumundan dolayı kalınlaşma mevcuttur (1, 47, 52, 76).

Vezikülobülloz tip tinea pediste ise, genellikle ayak tabanında inflamatuvar görünümlü veziküller, püstüller bazen de büller oluşmuştur (52, 76). Sıklılıkla intertriginöz tipte birlikte dir. Veziküller derin yerleşimlidir. Veziküller yırtılınca altında kırmızı hassas bir alan ortaya çıkar (52).

Özellikle onikomikozlu kişilerde reinfeksiyon yaygındır. Tırnak infeksiyonu varsa mutlaka tedavi edilmesi gerekir Tinea pedis infeksiyonlu kişiler spor salonlarının soyunma odaları gibi halka açık yerlerde çıplak ayakla gezmemelidirler. Ayrıca aşırı terleme kontrol edilmeli bunun için pudra kullanılmalı, teri emen çoraplar tercih edilmeli ve sıkı ayakkabılar giyilmemelidir. Streptokokkal sellülit her üç tipte de potansiyel komplikasyondur (76).

Tinea pedis etkenleri sıklıkla *T. rubrum*, *T. mentagrophytes var. interdigitale* ve *E. floccosum* ' dur (1).

2.5.7. Tinea barbae

Tinea barbae, sakal ve bıyık bölgesinde dermatofitlerin oluşturduğu infeksiyondur. Genellikle yetişkin erkeklerde görülür. Etken çoğunlukla zoofilik dermatofitler olduğu için çiftlik işçileri sıklıkla infekte olurlar. Berber fırçaları ile de bulaşır. Tinea barbae derinin pullanmasına, foliküler püstüllerin oluşumuna ve eriteme yol açabilir (76).

En fazla rastlanan etkenler; *T. verrucosum*, *T. mentagrophytes var. mentagrophytes* ve *T. mentagrophytes var. erinacei*' dir (47).

2.5.8. Tinea unguium

El ve ayak tırnakların dermatofit infeksiyonudur. En sık etkenler *T. rubrum* ve *T. mentagrophytes*' tir (1, 52). İki tipi vardır (1, 47).

- 1) Distal ve proksimal subungual infeksiyon
- 2) Yüzeysel beyaz infeksiyon

Distal ve proksimal subungual infeksiyonda tırnak ucunun alt ya da yan kısımlarında başlar, tüm tırnak ve tırnak yatağı infekte olana kadar devam eder. Tırnak altında hiperkeratoz gelişir. Etkilenen tırnak parlaklığını kaybeder ve sararır. Tırnağın distal kısmında ufalanıp dökülmeler olabilir (47, 52).

Yüzeysel beyaz infeksiyonda; özellikle ayak tırnaklarında olmak üzere tırnak yüzeyinde beyaz, küremsi lezyonlar gelişir (47).

En sık ayak tırnaklarını ve özellikle birinci ve beşinci ayak tırnaklarını tutar. Her yaşta görülebilir ve yıllarca sürebilir (52). Yaşlanma, diyabet, çok sıkı ayakkabılar giyilmesi ve tinea pedis varlığında infeksiyona yatkınlık artar. Özellikle ayak tırnağı tutulumu olan olguların eradike edilmesi zordur. Olguların iyileşmesi uzun sürer (76).

2.5.9. Tinea faciei

Tinea faciei, yüzün sakalsız bölgesinde oluşma eğilimindedir. Hastalar özellikle güneş ışığına maruz kaldıktan sonra yanma ve kaşınmadan şikayet ederler (76). Sınırları belli olmayan kenarları kalkık deride kırmızı lezyonlar görülür (81).

2.6. İd reaksiyonu

Mantar infeksiyonu bulunun bireylerin bir kısmında mantarların kendilerine ve metabolizma artıklarına karşı organizmada ileri derecede duyarlılık oluşur. Bu duruma id reaksiyonu adı verilir. Dermatofitozlu bazı hastalarda bu durumla karşılaşılabilir. İd reaksiyonu diyebilmek için vücutta dermatofit reaksiyonu bulunması, id lezyonu kabul edilen infeksiyon yerlerinde mantar elemanları bulunmaması ve trikofitin antijeni ile yapılan deri testinin pozitif olması gerekir. Dermatofit infeksiyonu düzeline id reaksiyonu kendiliğinde kaybolur. İd reaksiyonu en sık ellerde görülür (52) .

Tinea pedis olgularında ellerde genellikle parmak yan kısımlarında kaşıntı ve yanma gelişir. Birkaç gün içinde avuç içine yayılan küçük veziküllere dönüşür (47).

2.7. Patogenez ve virülans

Dermatofitler; deri, saç ve tırnak gibi keratinize dokularda infeksiyon meydana getirirler. İnfeksiyonun seyri mantarın metabolik ürünlerine karşı organizmanın gösterdiği yanıtı, lezyonun anatomik lokalizasyonuna, suşun virülansına, çevresel bazı etkenlere bağlı olarak değişir (1).

Toprak ve hayvan kaynaklı dermatofit infeksiyonları akut seyirlidir. Hastalığın şiddeti ve oluşan inflamasyon daha fazladır. Hızlı ilerleyen kaşıntılı ve

ağrılı lezyonlar ile karakterizedir. Bu tür mantarlar insan derisine uyum göstermediği için mantarın metabolik ürünleri derinin derin katmanlarına gider ve malpigi tabakasında daha kuvvetli alerjik olaylar gelişir (52).

Dermatofit sporlarının stratum korneuma ya da keratin içeren dokulara tutunmasıyla infeksiyon başlar. Daha sonra mantar çoğalarak invaze olur ve aktif lezyon ortaya çıkar (89). Dermatofitlerin deriyi infekte etme yeteneği dermatofit sayısı, deriye temas süresi, stratum korneumun fiziksel ve kimyasal yapısı, derinin hidrasyon derecesi, karbondioksit basıncı, epidermal yenilenme hızı, dermatofit türünün invaze olma yeteneği, keratinaz salgılama düzeyi ve konakçının bağışık yanıtı ile ilişkilidir (90).

Dermatofitlerin patojenitelerinde keratinaz, elastaz, kollojenaz, deoksiribonükleaz ve lipaz gibi enzimlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Bunlar içinde en önemlisi keratinazdır (91-93). Son yıllardaki araştırmalar dermatofitler tarafından salgılanan proteazların büyük protein ailelerinin üyesi olduğunu göstermiştir (94). S8 (Subtilisin) ve M36 (fungalizin) ailelerinin endoproteazlarını kodlayan genlerin *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Arthroderma benhamiae* ve *M. canis*' de bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu fungalizinlerin ve subtilinlerin keratinolitik etkisi olduğu ve infeksiyon sırasında üretildikleri de bilinmektedir (95, 96). Dermatofitlerin salgıladığı proteazlar besin sağlanmasında, konak dokusuna invazyonda ve konak savunma mekanizmalarının kontrol edilmesinde rol alırlar (97-100).

Dermatofitlerin virulansına katkıda bulunan enzimlerden bir diğeri de elastaz enzimidir. Elastaz enzimi infeksiyonun daha inflamatuvar olmasına neden olur (1).

Lipaz, elastaz, deoksiribonükleaz enzim düzeylerinin yüksek olmasının insan dermatofitozlarında şiddetli inflamatuvar yanıtla ilişkili olduğu görülmüştür (101).

Mantar hücre duvarı yapı glikoproteinlerinden olan mannan da önemli bir virülans faktörüdür. Mannan özellikle atopik kişilerde inflamatuvar yanıtı baskılar (102). *T. rubrum* mannan antijeninin keratinosit proliferasyonunu önleyerek epidermal yenilenmeyi yavaşlattığı ve kronik infeksiyona yol açtığı bilinmektedir (103).

Dermatofit infeksiyonları stratum korneumda gelişen basit bir olay değildir. Serumdaki bazı moleküller, kompleman aktivasyonu, kemotoksis ve infekte derinin

epidermisinin kendini daha hızlı yenilemesi dermatofit infeksiyonlarının oluşmasını önler. Ayak tabanında yağ bezlerinin olmaması kronik infeksiyon gelişimine neden olur. Puberteye giriş ile birlikte tinea capitis superficialisin kendiliğinden iyileşmesi hormonal değişikliklerin etkisi ile doymuş yağ asiti salgısındaki artışa bağlanmaktadır. Terleme, uzun süre su ile temas stratum korneumun yumuşamasına ve dolayısıyla dermatofitlerin yerleşmesine zemin hazırlar (52).

2.8. İmmünoloji

Dermatofit kolonizasyonu stratum korneumun ölü keratinize dokusunda sınırlı olup hafif inflamatuvar reaksiyondan, yoğun inflamatuvar cevaba kadar değişen şiddette infeksiyona yol açar. Bu infeksiyonu tanıyacak ve temizleyecek olan spesifik immün sistem hücreleri derinin kornifiye tabakasında bulunmamasına rağmen, oluşan hümmoral ve hüccresel reaksiyonlar ve spesifik ve nonspesifik konak savunma mekanizmaları, mantarın derin canlı dokuya invazyonunu önler. Bu olaylarda alfa 2 makroglobulin keratinaz inhibitörü, doymamış transferrin, epidermal yenilenme ve lenfosit, makrofaj, nötrofil, mast hücrelerinin yer aldığı düşünülmektedir (1).

Dermatofit antijenlerinden glikopeptitlerin protein kısmı hüccresel aracılı, polisakkarit kısmı ise hümmoral immüniteyi uyarır. Deriye invazyonu sağlayan keratinazlar; gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarına sebep olurlar (1).

Dermatofit infeksiyonlarında IgM, IgG, IgA ve IgE türünden antikorlar üretilir. Kronik infeksiyonlu hastalarda bu antikorlar yüksek düzeyde bulunmasına rağmen, infeksiyonun sonlandırılmasına yardımcı olmazlar. Erken tip aşırı duyarlılığa neden olan IgE antikorlarının, savunma mekanizmasında rol oynamadığı bildirilmiştir (1).

Dermatofit infeksiyonlarının eradikasyonunda hüccresel bağışıklık başlıca rolü oynar (52). Hüccresel bağışıklığın yokluğu yada hasarı etkili immun yanıtı engeller. Kronik ve rekürren dermatofit infeksiyonlarına neden olur (1).

Trikofitin deri testi hüccresel aşırı duyarlılığı, dolayısı ile geçirilmiş ve ya geçirilmekte olan dermatofit infeksiyonunu gösterir. İd reaksiyonu dermatofitlere karşı deride görülen bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur (52).

2.9. Antifungal ilaçlar:

2.9.1. Amfoterisin B:

Polien grubudur, ilk kez 1950' lerde bulunmuştur. *Streptomyces nodosus*' tan fermente edilmiştir (104).

Geniş spektrumludur ve nadiren direnç gelişir. Mantar hücresi membranındaki ergosterole bağlanır. Hücre duvarında porlar oluşturup hücrenin geçirgenliğinin artmasına neden olur ve hücre ölümü gerçekleşir. Kolesterole göre ergosterole daha fazla afinite gösterir. Amfoterisin B kolesterole bağlandığı zaman toksik etki oluşur. Amfoterisin B' nin iki formu vardır. Konvansiyonel formülasyonu amfoterisin B deoksikolattır. İkinci formu lipid formülasyonudur. Amfoterisin B lipid formülasyonları, daha az toksik ve daha yüksek dozların verilmesi amacıyla kullanılmaktadır (105, 106). Amfoterisin B intravenöz yolla kullanılır. Eklem ve santral sinir sistemine penetrasyonu iyi değildir. Bu nedenle bazı infeksiyonlarda intra artiküler ve intra tekal kullanımı önerilir (105).

Sistemik mikoizların tedavisinde en etkili ilaçtır. Aspergillozis, histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, zygomycosis, candidiasis, cryptococcosis, sporotrichosis, *Penicillium marneffe*i tedavisinde kullanılır. *Pseudallescheria boydii*, *Fusarium* türleri, *Aspergillus terreus*, *Trichosporon* türleri bu ilaca genellikle dirençli olabilmektedir. Amfoterisin B birçok mantara fungusidal etkilidir (106).

Genellikle akut reaksiyonlar intra venöz uygulamaya eşlik eder. Ateş, üşüme hipotansiyon, dispne görülebilir. Bu etkiler asetaminofen ve hidrokortizon kullanımı ile azaltılabilir. Kronik yan etki nefrotoksisitenin sonucudur. Hipokalemi, renal tübüler asidoz, anemi, başağrısı, bulantı, kusma sıklıkla gözlenir. Nefrotoksisitenin bazıları geri dönüşümlüdür. Glomerüller ve renal tübüler fonksiyonda kalıcı azalmalar olabilir. Bu etkiler verilen amfoterisin B' nin total dozu ile koreledir. Yan etkiler özellikle nefrotoksisite amfoterisin B' nin lipid formülasyon kullanımı ile azalmıştır (105, 106).

Mantar hücresindeki kalitatif ve kantitatif değişimlerin sonucu olarak amfoterisin B' ye karşı direnç oluşur. *Candida* türleri ve *C. neoformans* amfoterisin B' ye dirençli mutantlarında ergosterol bileşiminde azalma, polien bağlayan sterolün

yerine (ergosterol) polieni daha az bağlayan fekosterolün geçmesi veya hücre membranındaki ergosterolün maskelendiği gösterilmiştir. Amfoterisin B direncindeki moleküler mekanizma açıklanmamıştır. Bununla birlikte *Candida* türleri ve *C. neoformans* dirençli suşlarının sterol analizinde C-8 sterol izomeraz, C-5 sterol desaturaz enzimlerini kodlayan ERG2 ya da ERG3 geninde defekt olduğu rapor edilmiştir (106).

2.9.2. Flusitozin (5-florositozin)

İlk kez 1957' lerde keşfedilmiştir. Sitozinin florin derivesidir. Bir anti metabolittir (104).

Flusitozin (5-florositozin) fungal bir enzim olan sitozin permeaz tarafından hücre içine alınır. Fungal sitozin deaminaz ile 5-florourasile dönüşür. 5- florourasil de 5-florodeoksiüridilik asite dönüşerek timidilat sentetazı ve DNA sentezini engelleyerek etki gösterir. Memeli hücrelerinde sitozin deaminaz olmadığı için 5-florourasilin toksik etkisinden kurtulur (105).

Oral yoldan alındığı zaman biyoyararlanımı oldukça yüksektir (105). Yarılanma ömrü 4 - 6 saat olduğundan proteinlere bağlanmaz (104). Serebrospinal sıvı, diğer vücut sıvıları ve serumda yüksek konsantrasyona ulaşır. Flusitozin serum konsantrasyonu 100 µg/ml aştığı zaman toksik etkiler gözlenir. Hepatoksisite, kemik iliği depresyonu ve gastrointestinal intolerans yapar (106). Gebelik, agranülositoz, trombositopenide kullanımı kontrendikedir (104).

C. neoformans, *Candida* türleri, *S. cerevisiae* ve dematisiyöz küflerin tedavisinde kullanılır. *Aspergillus* türleri, *zygomycetes* ve diğer hyalinli küflere etkisizdir. Sekonder direnç gelişebildiği için tek başına kullanılmaz (106). Cryptococcosis ve candidiasis tedavisinde amfoterisin B ile birlikte kullanılır (105).

Flusitozinin hücre içine alınımında azalma (permeaz aktivitesinin kaybı) veya flusitozinin 5-florourasile ve 5-florodeoksiüridilik dönüşmesinde gerekli olan enzimatik aktivitenin kaybı sonucunda direnç gelişebilir. Urasil fosforibozil transferaz, 5-florourasilmonofostat oluşumunda önemlidir, aktivitesinin azalması ile flusitozine direnç gelişir (106).

2.9.3. Mikonazol

İmidazol türevi antifungal bir ilaçtır. Sitokrom p- 450' ya bağımlı 14 alfa demetilaz enzimini bloke ederek lanestrolün ergosterole dönüşmesini önleyerek etki gösterir (104).

Penetrasyonu azdır. Proteinlere yüksek oranda bağlanır. Safra yolu ile atılır. Üşüme, titreme bulantı, kusma ishal gibi yan etki yapabilir (104).

2.9.4. Ketokonazol

1980'lerden bu yana onikomikoz ve tinea infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (107). İmidazol türevi antifungal ajandır. Sitokrom p-450' ye bağımlı 14 alfa demetilaz enzimini bloke ederek lanestrolün ergosterole dönüşmesini önler (104, 106). Ergosterol, fungal hücre mebranınin önemli bir üyesidir. Mantarın büyümesi ve membran bütünlüğü için gereklidir (108). Bununla birlikte ketokonazol memeli sitokrom p-450 enzim sistemini de etkiler ve birçok yan etki ortaya çıkmasına neden olur. Testosteron, aldosteron ve kortizol gibi steroidlerin sentezi P 450 enzimine bağılıdır. Ketokonazol kullanımı sonucunda libido azalması jinekomasti, impotans, menstrüel düzensizlik, hipoadrenalizm ile sonuçlanabilir (109). Bulantı, kusma, karaciğer toksisitesi, döküntü, hepatit (1/10000) yapabilir. Metil prednizolon ve siklosporin A' nın yarılanma ömrünü uzatır (104).

Proteinlere yüksek oranda (% 95) bağlanır. Karaciğerde inaktive edilip, safra yolu ile atılır (104).

2.9.5. İtrakonazol

Triazol derivesi antifungaldır. Aspergillozis, histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, dermatofitlerin neden olduğu onikomikozisde tercih edilir (105). *Zygomycetes* türleri, *Fusarium* türleri, *S. prolificans* itrakonazole dirençlidir (106).

Diğer azol antifungal ajanlarında olduğu gibi sitokrom p- 450' ye bağımlı 14 alfa demetilaz enzimini bloke ederek ergosterol sentezini önler (105, 106). Gastrointestinal sistemden iyi emilir ve proteinlere yüksek oranda bağlanır (% 99). Karaciğer yolu ile atılır, metabolizması hızlıdır (104).

Ketokonazol ile karşılaştırıldığında memeli sitokrom p-450 enzim sistemine daha az spesifiktir. Bu nedenle ketokonazol göre yan etkisi ve hepatotoksitesi daha azdır (110). Yan etki olarak bulantı, kusma, karaciğer transaminazlarında artış, trigliseritlerde yükselme ve deride döküntü yapar (104, 106).

Azollere karşı direnç birçok mekanizma ile ortaya çıkar. ERG11 geni hedef enzim, lanesterol 14 alfa demetilaz kodlar. Bu gende nokta mutasyonunun oluşması, hedef bölgede değişikliğe sebep olarak azol antifungallere karşı affinitenin azalmasına sebep olur. ERG11 aşırı ekspresyonu hedef enzimde aşırı üretime neden olur. Böylelikle enzimi inaktive edecek ilacın daha yüksek konsantrasyonlarda kullanımına ihtiyaç duyulur. Multidrug efluks pompasının kodlayan genlerin upregülasyonu azol antifungal ajanların hücre dışına atılımına neden olur. Major kolaylaştırıcı tip efluks pompasını kodlayan genlerin upregülasyonu flukonazol direncine, ATP bağlayıcı kaset taşıyıcılarını kodlayan genlerin upregülasyonu çoklu azol direncine yol açar (106).

2.9.6. Griseofulvin

Penisillium türlerinden elde edilmiştir. Dermatofitlerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde oral yoldan kullanılır (104, 105). Yavaş emilir ve stratum korneumda birikir. Hifin büyümesini önler. Başka mantarlara etkisi yoktur. Mikrotübül oluşumunu etkiler, mitoz mekiğinin oluşumu engeller ve sonuçta mantarın büyümesi durur. Sadece aktif şekilde büyüyen hif üzerine etkilidir (105, 106). Bu nedenle fungusidal etkiden çok fungostatik etkilidir (109).

Genellikle iyi tolare edilir. En yaygın yan etki baş ağrısıdır. Daha az sıklıkla gastrointestinal yakınmalar, hepatotoksite döküntü ve nörolojik yan etkiler yapar (104-106). Oral antikoagülanların etkisini azaltır. Gebelik, porfiri, karaciğer yetmezliği ve lupus eritematozus da kontrendikedir (104).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi dermatoloji polikliniğine başvuran dermatofitoz şüpheli hastalardan alınan toplam 303 deri ve tırnak örneği incelendi.

3.1. Gereçler

3.1.1. Besiyerleri

3.1.1.1. Sabouraud Dextroz Agar (SDA) (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, England)

Besiyerinin içeriği (g/l)

Mikolojik pepton	10.0 g
Glukoz	40.0 g
Agar	15.0 g

Üretici firmanın talimatlarına göre 1 litre distile suya 65 gr SDA eklendi. Tamamen çözünene kadar kaynatıldı. Otoklavda 121 ° C 'de 15 dakika steril edildi. Daha sonra final konsantrasyonu 0.05 g/l olacak şekilde kloramfenikol ve 0.5 g/l olacak şekilde siklohegzimit ilave edildi. Petri plaklarına ve yatık olarak kapaklı tüplere dağıtıldı.

3.1.1.2. Patates Dekstroz Agar (PDA) (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, England)

Besiyerinin içeriği (g/l)

Patates ekstarkt agar	4.0 g
Glukoz	20.0 g
Agar	15.0 g

Üretici firmanın talimatlarına göre 1 litre distile suya 39 g PDA eklendi. Tamamen çözünene kadar kaynatıldı. Otoklavda 121 ° C 'de 15 dakika steril edildi Petri plaklarına ve yatık olarak kapaklı tüplere dağıtıldı.

3.1.1.3. Oatmeal Agar (Difco, Detroit, USA)

Besiyerinin içeriği (g/l)

Oatmeal agar	60g
Agar	12.5 g

Üretici firmanın talimatlarına göre 1 litre distile suya 72.5 g OMA eklendi. Bir dakika çözünene kadar kaynatıldı. Otoklavda 121 ° C ' de 15 dakika steril edildi. Petri plaklarına dağıtıldı.

3.1.1.4. Corn meal agar (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, England)

Besiyeri içeriği (g/l)

Corn meal ekstarkt	2 gr
Agar	15 gr

Bir litre distile su içinde 17 gr besiyeri ve 10 gr glikoz çözüldü. 121 ° C ' de 15 dakika otoklavda steril edildi.

3.1.1.5. Üre agar (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, England)

Besiyeri içeriği(g/l)

Pepton	1.0
Glukoz	1.0
Sodyum klorid	5.0
Disodyum fosfat	1.2
Potasyum dihidrojen fosfat	0.8
Fenol kırmızısı	0.012
Agar	15

% 40' lık üre solusyonu : (Oxoid, Basingstoke, Hampshire, England)

2.4 g besiyeri 95 ml distile su içinde eritildi tamamen çözülene kadar kaynatıldı. 115 ° C ' de 20 dakika otoklavda steril edildi. 50 ° C ' ye kadar soğuyunca 5 ml % 40 ' lık üre solusyonu ilave edildi. İyice karıştırıldı. Steril tüplere dağıtıldı.

3.1.1.6. Antifungal duyarlılık testinde kullanılan besiyeri

L glutaminli, sodyum bikarbonatsız RPMI 1640 besiyeri Sigma –Aldrich (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) 0.165 M MOPS ile (3-N-morpholine-propane sulfonic acid) (Merck, Darmstadt, Germany) ile pH 7.0 olacak şekilde tamponlanmış L-glutaminli sodyum bikarbonatsız RPMI-1640 kullanılmıştır.

Besiyeri içeriği:	g/l
L-Arjinin (serbest baz)	0.2 g
L-Asparajin	0.05
L-Aspartik asit	0.02
L-sistin* 2HCL	0.0652
L-glutamik asit	0.02
L-glutamin	0.3
Glisin	0.01
L-Histidin	0.015
L- Hidroksi prolin	0.02
L-Isolösin	0.05
L-Lösin	0.05
L-Lizin • HCl	0.04
L-Metiyonin	0.015
L-fenilalanin	0.015
L-Prolin	0.02
L-Serin	0.03
L-Treonin	0.02
L-Triptofan	0.005
L-Tirozin • 2Na •	0.02883
L-Valin	0.02
PABA	0.001

Biotin	0.0002
Koline klorid	0.003
Folik asit	0.001
Glutasyon, redükte	0.001
myo-Inositol	0.035
Niazinamid	0.001
D-Pantotenik	0.00025
Pridoksin HCl	0.001
Riboflavin	0.0002
Tiyamin HCl	0.001
Vitamin B12	0.000005
Kalsiyum nitrat • H ₂ O	0.1
D-Glukoz	2.0
Potasyum klorit	0.4
Fenol kırmızısı• Na	0.0053
Magnesium sülfat	0.04884
Sodyum klorid	6.0
Sodyum fosfat, dibazik	0.8

RPMI- 1640 besiyeri' nin (glutaminli ve fenol kırmızılı, sodyum bikarbonatsız toz besiyeri) 10.4 g 900 ml distile suya ilave edildi. Ardından 34.53 gr MOPS ilave edildi. Eriyene kadar karıştırıldı. 1 mol/l sodyum hidroksit ile 25° C de pH 7,0 olacak şekilde ayarlandı. Son hacim 1 litre oluncaya kadar su ilave edildi. Filtre ile steril edildi.

3.1.1.7. Antifungal duyarlılık testinde kullanılan ilaçlar

Ketokonazol:	(Sigma –Aldrich, St. Louis, USA)
İtrakonazol:	(Sigma –Aldrich, St. Louis, USA)
Flusitozin :	(Sigma –Aldrich, St. Louis, USA)
Amfoterisin B:	(Sigma –Aldrich, St. Louis, USA)
Mikonazol:	(Sigma –Aldrich, St. Louis, USA)
Griseofulvin:	(Sigma –Aldrich, St. Louis, USA)

3.1.2. Boyalar

3.1.2.1. % 20 ' lik Potasyum Hidroksit (KOH) çöztisi

Potasyum Hidroksit:	20 g
Distile su	100 ml

KOH kristalleri distile suya eklenir. Tamamen eriyene kadar karıştırıldı.

3.1.2.2. Laktofenol pamuk mavisi:(Merck, Darmstadt, Germany)

Ticari olarak sağlanan laktofenol pamuk mavisi kullanıldı. Bu boyanın içinde bulunan laktik asit temizleyici ajan ve fungal yapıları gösterilmesine yardım eder. Fenol öldürücü ajan, gliserol kurumayı önler, pamuk mavisi fungal yapıları boyar (111).

3.2. Yöntemler

3.2.1. Örnek alma

Örnekler alınmadan önce lezyon ve çevresi % 70' lik etil alkolle silindi. Birkaç dakika beklendi. Tırnak için, bisturi ile tırnak altından kazıma yapıldı. Saçsız deri infeksiyonlarında lezyonun aktif kenarından ortasına doğru bisturi ile kazındı. Örnekler steril petri kutularına toplandı (1).

3.2.2. Direk mikroskopik inceleme

Örneklerin bir kısmı temiz bir lam üzerine alındı. Bir kaç damla % 20' lik KOH çöztisi damlatıldı. Üzerine lamel kapatılarak birkaç kez alevden geçirildi. Mikroskopun 10X ve 40X büyütmesi ile incelenerek spor ve hif yapıları arandı (52, 76).

3.2.3. Kùltür

Alınan örnekler, SDA besiyerine tek noktaya batırılarak bir kısmı içerde bir kısmı dışarıda olacak şekilde ekimi yapıldı. Oda ısısında (22–26 °C)ve 37 °C’ de bekletilmek üzere 2 ayrı petri plağına ekim yapıldı. Haftada 2–3 kez üremesi incelenmek üzere 4 hafta süre ile inkübasyona bırakıldı. Oluşan koloniler pigment oluşumu ve konidyum gelişimini arttırdığı için PDA ve OMA besiyerlerine pasajlandı. Üreyen küf kolonilerinden laktofenol pamuk mavisi ile boyama yapıldı Hif yapısı, makro ve mikrokonidyumların sayı ve şekilleri dikkate alınarak tür tayini yapıldı. Gerekli görüldüğünde biyokimyasal ek testler uygulandı (1, 52, 88).

3.2.3.1. Üre hidrolizi testi:

T. rubrum ve üreaz aktivitesi bulunan *T. mentagrophytes*’ in ayırımı için kullanılan testtir. Bunun için Christensen’ in üre agarı kullanıldı. Üre besiyerine ekim yapıldı ve besiyeri yedi gün boyunca 25–30 °C’ de inkübe edildi. 2- 3 günde besiyerinde renk değişikliğinin olup olmadığına bakıldı. Besiyerinin rengine değişiklik olmaması olumsuz, rengin pembeye dönüşmesi olumlu olarak kabul edildi (1, 88).

3.2.3.2. İn vitro kıl delme deneyi

Bir cm uzunluğunda kesilmiş sağlıklı insan saçları (12 yaşından küçük ve açık renkli saa sahip çocuklar) petriye konuldu. Petriler 121 °C’ de 15 dakika steril edildi. Steril 50 ml’ lik tüpe; 8–10 steril sa parçası, 25 ml steril distile su ve % 10’ luk maya özütünden 0.1 ml eklendi. Test edilecek mantar tüpe ilave edildi. Oda ısısında 4 hafta inkübe edildi. Üreme gözlendiğinde laktofenol pamuk mavisi damlatılan lam üzerine 1 ya da 2 sa koyuldu. Üzerine lamel kapatıldı. Mikroskopta incelendi. Saa dik şekilde giren hiflerin oluşturduğu koni şeklinde perforasyon varlığına bakıldı. *T.mentographytes* ’ in kıl delme deneyi pozitifken, *T. rubrum* kılı delemez (111).

3.2.3.3. Pigment oluşumu

Corn meal dekstroz agar besiyerine % 1 oranında glukoz ilave edilmesiyle oluşan besiyerinde kırmızı pigment oluşturan koloniler *T. rubrum*, kırmızı pigment oluşturmeyen koloniler *T. mentagrophytes* olarak kabul edildi (111).

3.2.4. Antifungal duyarlılık testi

Antifungal duyarlılık testleri filamentöz mantarlar için “Clinical Laboratory Standards Institute” (CLSI) tarafından önerilen M38-A referans sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle yapıldı (12). *Aspergillus flavus* ATCC 204304, *Candida parapsilosis* ATCC 22019 suşları kalite kontrol suşu olarak kullanıldı.

3.2.4.1. İlaç dilusyonları

Flusitozin hariç tüm ilaçlar DMSO’ da (dimetil sülfoksit) çözülmüştür. Flusitozin ise suda çözülmüştür. Stok ilaç dilusyonları mikrodilüsyon testinde son ilaç konsantrasyonununun 100 katı olacak şekilde hazırlandı. Stok ilaç dilusyonlarını -60 ° C’ de saklandı. Kullanılmadan önce RPMI-1640 ile 1/ 50 oranında dilüe edildi. Antifungal ilaçların çözücüleri, dilüentleri ve çalışmanın yapıldığı MİK aralıkları (µg/ml) Tablo 5’ de gösterilmiştir

Tablo 5: Antifungal ilaçların çözücü, dilüentleri ve MİK aralıkları (µg/ml)

Antifungal ilaçlar	Çözücü	Diluent	MİK aralığı
Amfoterisin B	DMSO	RPMI-1640	0.0313-16 µg/ml
Ketokonazol	DMSO	RPMI-1640	0.0313-16 µg/ml
İtrakonazol	DMSO	RPMI-1640	0.0313-16 µg/ml
Flusitozin	Su	RPMI-1640	0.125-64 µg/ml
Griseofulvin	DMSO	RPMI-1640	0.0313-16 µg/ml
Mikonazol	DMSO	RPMI-1640	0.0313-16 µg/ml

3.2.4.2. İnokulum hazırlanması

Dermatofitlerin PDA' da üreyen 7 günlük kolonileri üzerine 1ml steril % 0.85'lik tuzlu süspansiyonu eklendi. Koloniler öze ile nazıkçe kazınıp, pastör pipeti ile steril tüpe alındı. Ağır partiküllerin çökmesi için 3-5 dakika beklendi. Üstte kalan süspansiyon yeni bir steril tüpe aktararak, 15 saniye vortekslendi. Konidyal süspansiyonların yoğunlukları 0.09–0.11 OD (Optik dansite) olacak şekilde ayarlandı. Ardından süspansiyonların yoğunluğunun 0.4×10^4 - 5×10^4 CFU/ml olabilmesi için RPMI–1640 ile 1/ 50 oranında dilüe edildi.

3.2.4.3. Sıvı mikrodilüsyon testi

Steril 96 çukurlu, U tabanlı mikropaklar kullanıldı. Birinci çukura besiyeri kontrolü için 200 µl ilaçsız RPMI–1640, 2 ve 11 arası çukurlara 100 µl inokulum ve 100 µl hazırlanan ilaçların seri dilüsyonları sırasıyla eklendi. Son çukura (12. çukur), üreme kontrol çukuru olması için 100 µl inokulum ve 100 µl RPMI–1640 kondu. Mikropaklar 26 °C' de 7 gün inkübe edildi.

3.2.4.4. Değerlendirme

Test sonuçları üreme olan kuyucuğun üreme kontrol çukuruna göre kıyaslanması ile yapıldı. Değerlendirme 0 ve 4 arası skorlama ile yapıldı.

Amfoterisin B, itraconazol ve griseofulvin için,

0: Bulanıklık yok

1: Üreme kontrolünün % 25' i kadar üreme var.

2: Üreme kontrolün yaklaşık % 50' sine yakın üremenin inhibisyonu

3: Üremede hafif inhibisyon var. Üreme kontrolün yaklaşık % 75' ine yakın üremenin inhibisyonu

4: Bulanıkta azalma yok

Amfoterisin B, itraconazol ve griseofulvin için MİK-0 skorunu, flusitozin, mikonazol ve ketokonazol için MİK-2 skorunu veren konsantrasyonlar MİK değeridir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel analizi Graphpad Prism bilgisayar programı yardımı ile Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapıldı. P değerinin 0.05' den küçük olduğu durumlarda gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

Dermatofitoz ön tanısı ile Anabilim dalımız laboratuvarına gönderilen 303 hasta örneğinden 195 tanesinde çeşitli dermatofit türleri izole edildi. Örneklerin 42' sinde hiç mantar üremesi gözlenmedi. Altmış altı örnekte ise dermatofit türü mantar üremedi.

Direk mikroskobisinde mantar elemanı görülen 236 örneğin 181' inde (% 60) kültürde üreme saptanırken 53' ünde (% 18) kültürde üreme saptanmadı. Direk mikroskobisinde mantar elemanı görülmeyen 67 örneğin 14' ünde kültürde üreme gözlenirken 55' inde kültürde üreme gözlenmedi. Örneklerin direk mikroskopi ve kültür sonuçlarına göre dağılımı Tablo 6' da gösterilmektedir.

Tablo 6: Örneklerin direk mikroskopi ve kültür sonuçlarına göre dağılımı

Direk Mikroskopi	Kültür (+)		Kültür (-)		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Pozitif	181	60	53	17	236	77
Negatif	14	5	55	18	67	23
Toplam	195	65	108	35	303	100

Klinik örneklerden ilk sırada *T. rubrum* (% 40) ikinci sırada *T. mentagrophytes* (% 27.2) ve üçüncü olarak *E. floccosum* (% 20.5) izole edildi. Tablo 7' de izole edilen dermatofit türlerinin dağılımı gösterilmektedir.

Tablo 7: Klinik örneklerden izole edilen dermatofit türlerinin dağılımı

Dermatofit türleri	n	%
<i>T. rubrum</i>	78	40
<i>T. mentagrophytes</i>	53	27.2
<i>E. floccosum</i>	40	20.5
<i>T. verrucosum</i>	19	9.7
<i>T. tonsurans</i>	4	2.1
<i>T. violaceum</i>	1	0.5
<i>Toplam</i>	195	100

Çalışmamızda en sık rastlanılan klinik tablo tinea unguium oldu. Dermatofitoz infeksiyonlarının sıklığı Tablo 8’ de gösterilmektedir.

Tablo 8: Dermatofitoz infeksiyonlarının sıklığı

Dermatofitoz	n	%
Tinea unguium Ayak	126	64.6
El	13	6.7
Tinea pedis	22	11.3
Tinea corporis	17	8.7
Tinea inguinalis	8	4.1
Tinea manuum	7	3.6
Tinea faciei	2	1
<i>Toplam</i>	195	100

İzole edilen dermatofit türlerinin klinik tanıya göre dağılımı Tablo 9’ da gösterilmektedir.

Tablo 9: Dermatofit türlerinin klinik tanıya göre dağılımı

Dermatofit türleri	Tinea faciei	Tinea manuum	Tinea inguinalis	Tinea corporis	Tinea pedis	Tinea unguium	
						Ayak	El
<i>T. rubrum</i>	1	2	5	9	12	44	5
<i>T. mentagrophytes</i>		4	2	3	5	34	5
<i>E. floccosum</i>				4	4	31	1
<i>T. verrucosum</i>	1			1	1	14	2
<i>T. tonsurans</i>		1	1			2	
<i>T. violaceum</i>						1	

46- 60 yaş grubuna kadar izole edilen dermatofitlerin sayısı artmış 61 yaş ve üstünde azalmıştır. İzole edilen dermatofit türlerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 10' da gösterilmektedir.

Tablo 10: Dermatofit türlerinin yaş gruplarına göre dağılım

Dermatofit türleri	Yaş grupları (yıllar)					Toplam
	0-15	16-30	31-45	46-60	≥61	
<i>T. rubrum</i>		8	24	34	12	78
<i>T. mentagrophytes</i>	2	8	14	20	9	53
<i>E. floccosum</i>	4	3	12	16	5	40
<i>T. verrucosum</i>		2	6	9	2	19
<i>T. tonsurans</i>		2	2			4
<i>T. violaceum</i>		1				1
Toplam	6	24	58	79	28	195

Hastaların 107' si erkek (% 54.9) , 88' i (% 45.1) kadındı. İzole edilen dermatofit türlerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 11' de gösterilmektedir.

Tablo 11: Dermatofit türlerinin cinsiyete göre dağılımı

Dermatofit türleri	Kadın	Erkek	Toplam
<i>T. rubrum</i>	38	40	78
<i>T. mentagrophytes</i>	25	28	53
<i>E. floccosum</i>	14	26	40
<i>T. verrucosum</i>	8	11	19
<i>T. tonsurans</i>	3	1	4
<i>T. violaceum</i>		1	1
Toplam	88	107	195

Antifungal duyarlılık yapmak için stoktan açılan 195 dermatofit suşundan 18' i kültürde üretilmedi. Yetmiş sekiz *T. rubrum* suşu için amfoterisin B, mikonazol, itrakonazol, flusitozin, ketokonazol, griseofulvinin MİK aralıkları MİK₅₀, MİK₉₀ ve geometrik ortalama (GO) değerleri Tablo 12' de gösterilmektedir.

Tablo 12: *T.rubrum* izolatlarının amfoterisin B, mikonazol, itrakonazol, flusitozin, ketokonazol, griseofulvinin MİK aralıkları MİK₅₀, MİK₉₀ ve GO değerleri

<i>T.rubrum</i> (78)	MİK aralığı(µg/ml)	MİK₅₀ (µg/ml)	MİK₉₀ (µg/ml)	GO (µg/ml)
MKZ	0.03-1	0.125	0.5	0.10
AMB	0.03-0.5	0.06	0.25	0.07
İTZ	0.03-4	0.06	0.5	0.11
KTZ	0.03-1	0.125	0.5	0.12
GRS	0.03-4	0.06	0.5	0.08
FLU	0.06-8	0.5	4	0.48

T.mentographytes suşlarından 4 tanesi kültürde üremedi. Çalışılan 49 *T.mentographytes* suşu için amfoterisin B, mikonazol, itrakonazol, flusitozin, ketokonazol, griseofulvinin MİK aralıkları MİK₅₀, MİK₉₀ ve GO değerleri Tablo 13’ de gösterilmektedir.

Tablo 13: *T.mentographytes* izolatlarının amfoterisin B, mikonazol, itrakonazol, flusitozin, ketokonazol, griseofulvinin MİK aralıkları MİK₅₀, MİK₉₀ ve GO değerleri

<i>T.mentographytes</i> (49)	MİK aralığı(µg/ml)	MİK ₅₀ (µg/ml)	MİK ₉₀ (µg/ml)	GO (µg/ml)
MKZ	0.03-2	0.125	2	0.16
AMB	0.03-2	0.125	0.5	0.14
İTZ	0.03-0.5	0.25	0.5	0.13
KTZ	0.03-4	0.25	1	0.20
GRS	0.03-2	0.5	1	0.49
FLU	0.125-4	0.5	2	0.52

E. floccosum suşlarından 10 tanesi kültürde üremedi. İzole edilen 30 *E. floccosum* suşu için amfoterisin B, mikonazol, itrakonazol, flusitozin, griseofulvinin MİK aralıkları MİK₅₀, MİK₉₀ ve GO değerleri Tablo 14’ de gösterilmektedir.

Tablo 14: *E. floccosum* izolatlarının amfoterisin B, mikonazol, itrakonazol, flusitozin, ketokonazol, griseofulvinin MİK aralıkları MİK₅₀, MİK₉₀ ve GO değerleri

<i>E.floccosum</i> (30)	MİK aralığı(µg/ml)	MİK ₅₀ (µg/ml)	MİK ₉₀ (µg/ml)	GO (µg/ml)
MKZ	0.03-2	0.5	2	0.29
AMB	0.03-1	0.125	1	0.14
İTZ	0.03-1	0.06	1	0.13
KTZ	0.125-2	0.25	2	0.43
GRS	0.03-2	0.25	2	0.35
FLU	0.125-16	2	16	1.95

T. verrucosum suşlarından 3 tanesi kültürde üremedi. İzole edilen 16 *T. verrucosum* suşu için amfoterisin B, mikonazol, itrakonazol, flusitozin, ketokonazol, griseofulvinin MİK aralıkları MİK₅₀, MİK₉₀ ve GO değerleri Tablo 15’ de gösterilmektedir.

Tablo 15: *T. verrucosum* izolatlarının amfoterisin B, mikonazol, itrakonazol, flusitozin, ketokonazol, griseofulvinin MİK aralıkları MİK₅₀, MİK₉₀ ve GO değerleri

<i>T.verrucosum</i> (16)	MİK aralığı(µg/ml)	MİK ₅₀ (µg/ml)	MİK ₉₀ (µg/ml)	GO (µg/ml)
MKZ	0.125 -2	0.5	2	0.59
AMB	0.06-1	0.25	1	0.29
İTZ	0.125-2	0.5	2	0.59
KTZ	0.25-2	0.25	1	0.47
GRS	0.06-16	0.25	1	0.39
FLU	0.125-8	0.5	4	0.67

T. tonsurans izolatlarının amfoterisin B, mikonazol, itrakonazol flusitozin, ketokonazol, griseofulvin MİK aralıkları MİK₅₀, MİK₉₀ ve GO değerleri Tablo 16’ da gösterilmektedir.

Tablo 16: *T. tonsurans* izolatlarının izolatlarının amfoterisin B, mikonazol, itrakonazol, flusitozin, ketokonazol, griseofulvinin MİK aralıkları MİK₅₀, MİK₉₀ ve GO değerleri

<i>T. tonsurans</i> (4)	MİK aralığı(µg/ml)	MİK₅₀ (µg/ml)	MİK₉₀ (µg/ml)	GO (µg/ml)
MKZ	0.03-1	0.25	1	0.20
AMB	0.03-0.5	0.125	0.5	0.14
İTZ	0.06-1	0.125	1	0.24
KTZ	0.06-2	0.125	2	0.24
GRS	0.125-4	0.5	4	0.70
FLU	0.25-8	1	8	1.68

5. TARTIŞMA

Dermatofit infeksiyonları dünyanın birçok yerinde halk sağlığı problemidir. Dermatofit infeksiyonlarının sıklığı ve epidemiyolojik özellikleri coğrafik bölge, popülasyonun sosyoekonomik düzeyi, iklim şartları, yaş ve evcil hayvanların varlığına bağlı olarak çeşitlilik gösterir (5, 6). Yaşam boyunca dermatofit infeksiyonu ile karşılaşma riski % 10 ve 20 arasında değişir (4).

Araştırmamızda en sık izole edilen dermatofit etkeni *T.rubrum* 78 (% 40) ve 2.sıklıkta *T.mentographytes* 53 (% 27) olarak belirlendi. Benzer şekilde; Özkütük ve ark.'nın (112) İzmir' den, Bilgili ve ark.'nın (113) Eskişehir' den, Ergin ve ark.'nın (114) Isparta' dan sundukları çalışmalarında birinci sıklıkta izole edilen etkenin *T. rubrum* ikinci sıklıkta *T.mentographytes* olduğu bildirilmiştir. Kölemen ve ark.'nın (115) Ankara' da ve Berктаş ve ark.'nın (116) Van' da yaptığı çalışmada en sık izole edilen dermatofit türü *T. rubrum* olarak rapor edilmiştir.

Brezilya (117), Almanya (118), Meksika (119), Yeni Zelanda (120), Çek Cumhuriyeti' nden (121) bildirilen çeşitli raporlarda en sık dermatofitoz etkeni *T. rubrum*' dur. Diğer yandan Slovenya (122), Hırvatistan (123) ve İtalya' da (124) en sık izole edilen etken *M. canis*, İran' da (125) *E.floccosum*, Libya' da (126) ise *T.violaceum*' dur. Bu farklılığının ana sebebi dermatofit türlerinin coğrafik ve iklim şartlarına bağlı olarak değişiklik gösterebilmesidir (5, 6, 122).

Çalışmamızda dermatofitozlar içerisinde en sık rastlanan klinik tablo tinea unguium (% 71.2) oldu. Tinea unguium etkeni olarak ilk sırayı *T.rubrum* (% 40) alırken, bunu sırasıyla *T.mentographytes* (% 27.2) ve *E.floccosum* (% 20.5) izledi. Bunun yanı sıra tinea unguium infeksiyonlarında ayak tırnağının el tırnağına göre daha sık tutulum gösterdiği belirlendi (126/13). Birçok çalışmada ayak tırnağının el tırnağına göre daha fazla etkilendiği rapor edilmiştir (127). Finlandiya' da (128) yapılan çalışmada 89 ayak tırnağı tinea unguiumu bulunmasına karşın sadece 2 olguda el tırnağı tutulumu olduğu belirtilmiştir. El tırnağına göre ayak tırnağı tutulumunun İspanya' da (129) 4, İskoçya' da (130) 7 kat fazla olduğu rapor edilmiştir. Ayak tırnağının travmaya daha çok maruz kalması; çorap, ayakkabı gibi infekte deri materyalleri ile kontamine giyeceklerin giyilmesi ve hastada tinea pedis infeksiyonunun varlığı tinea unguium infeksiyonunun ayak tırnağında daha sık görülmesinin sebepleri arasında sayılabilir (131, 132). Tinea unguium

infeksiyonlarında *T. rubrum* en sık izole edilen etken olduğu literatürdeki birçok çalışmada bildirilmiştir (112-114, 117, 119-122, 133, 134).

Bu çalışmada tinea unguiumdan sonra ikinci sıklıkla rastlanılan klinik tablo tinea pedis (% 21.2) ve en sık etken *T. rubrum* olarak belirlendi. Bu konuda ülkemizde yapılan araştırmalarda Bilgili ve ark. (113), Ergin ve ark. (114), Metintaş ve ark. (135), Şahin ve ark. (133), Özkütük ve ark.(112) dermatofit infeksiyonları arasında en sık görülen tablonun tinea pedis olduğunu ve en sık izole edilen etkenin de *T. rubrum* olduğunu bildirmişlerdir. Tinea pedis infeksiyonunun görülme sıklığı dünyanın çeşitli ülkelerinde farklılıklar göstermektedir. Tinea pedis infeksiyonları Meksika (119) ve Çin’ de (136) birinci, Libya (126) ve Yunanistan’ da (134) ikinci, Slovenya’ da (122) üçüncü, Brezilya’ da (117) dördüncü sırada izlenmektedir. Tüm bu çalışmalarda en sık izole edilen etken *T.rubrum* olarak bildirilmektedir. Diğer yandan Suudi Arabistan’ da dermatofit infeksiyonları arasında tinea pedis infeksiyonları üçüncü sırayı alırken, etken olarak en sık *T. mentographytes* izole edilmiştir (137).

Araştırmamızda tinea corporis infeksiyonları üçüncü sıklıkta gözlemlendi. *T. corporis*li olgulardan en sık izole ettiğimiz etken *T. rubrum* ’du. Bunu sırasıyla *T. mentographytes* ve *E. floccosum* izledi. Benzer şekilde ülkemizden Ergin ve ark.’ nın (114) yapmış oldukları çalışmada, tinea corporise neden olan etkenlerin ilk sırada *T. rubrum* ikinci sırada *T. mentographytes* olduğu bildirilmiştir. Metintaş ve ark. (135) tinea corporise sebep olan en sık etkeni *M. gypseum* olarak rapor etmiştir. Tinea corporis infeksiyonları; Libya (126), Slovenya (122), Brezilya (117) ve Yemen’ de (138) dermatofitoz infeksiyonları arasında birinci sırayı alırken, en sık izole edilen etkenler Libya’ da (126) *T. violeceum*, Slovenya’ da (122) *M. canis* Brezilya’ da (117) *T. rubrum*, Yemen’ de (138) *T. violeceum* ’dur.

Çalışmamızda tinea inguinalise yol açan en sık etken *T.rubrum*’ dur. Ülkemizde Isparta (114), İzmir (112) ve Eskişehir’ de (113) yapılan çalışmalarda tinea inguinalis etkenleri arasında ilk sırayı *T. rubrum* almıştır. Yurt dışından bildiren birçok çalışmada bu bulguyu desteklemektedir (117, 119, 122, 134, 136). Diğer yandan İran (139) ve Yemen’ de (138) yapılan farklı çalışmalarda tinea inguinalis infeksiyonuna birinci sıklıkla neden olan dermatofit türünün *E. floccosum* olduğu rapor edilmiştir.

Bizim çalışmamızda tinea manuum olgularından en sık *T. mentographytes* izole edildi. İran' dan Mahmoudabadi' nin (139) sunduğu raporda da tinea manuum infeksiyonlarında en sık izole edilen etkenin *T. mentographytes* olduğu vurgulanmıştır. Bizim bulgularımızın aksine ülkemizde Metintaş ve ark. (135) yaptıkları çalışmada tinea manuuma en sık neden olan etkenin *E. floccosum* olduğunu belirtilirken, yine ülkemizden ve yurt dışından yapılan farklı araştırmalarda *T. rubrum*' un ilk sırayı aldığı rapor edilmiştir (113, 114, 116, 122, 126, 134).

Tinea faciei % 1 oranı ile en az karşılaşılan klinik tabloydu. Tinea facieili iki olgunun birinde *T. rubrum* diğesinde ise *T. verrucosum* üredi. Dolenc Voljc' ın Slovenya' da 1995–2002 yılları arasında yaptığı çalışmada tinea faciei oranını % 7.3 olarak bildirmiştir. Çalışmalarında tinea faciei olgularından izole ettikleri 609 izolatin 386' sını *M. canis*, 113' ünü *T. rubrum* olarak belirtmişlerdir (122). Maraki ve ark.' nın (134) Yunanistan' da yaptığı çalışmada tinea facieinin % 3.5 ile en az rastlanılan klinik tablo olduğu ve tinea facieili olgulardan en sık izole edilen dermatofit türünün *T. mentographytes var. mentographytes* olduğu belirtilmiştir.

Antimikrobiyal direnç testlerinin uygulanması, hem direnç gelişiminin takip ve tespiti hem de yeni direnç tehditlerinin farkına varılabilmesi için önemlidir. Bu uygulamalar aynı zamanda ampirik tedavi seçimi için yol gösterici olmaktadır (140). Bu amaçla çalışmamızın ikinci bölümünde dermatofit izolatlarının; mikonazol, itrakonazol, amfoterisin B, flusitozin, griseofulvin ve ketokonazol ilaçlarına karşı antifungal duyarlılıkları sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile araştırıldı.

Çalışmamızda *T.rubrum* için mikonazol, itrakonazol, ketokonazol griseofulvin ve amfoterisin B duyarlılıkları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Flusitozin, diğere antifungal ilaçlarla karşılaştırıldığında *T. rubrum* izolatlarına en az etkili antifungal ajan olarak belirlendi ($p<0.001$). *T.rubrum* için mikonazol MİK aralığı 0.03-1 µg/ml, MİK₅₀ değeri 0.125 µg/ml ve MİK₉₀ değeri 0,5 µg/ml idi. Fernandez Torres ve ark. (14), *T. rubrum* için MİK aralığını 0.03->16 µg/ml, MİK₅₀ değerini 0,01µg/ml ve MİK₉₀ değerini 0,06 µg/ml, ülkemizde Karaca ve Koç (141) yaptıkları çalışmada MİK aralığını 0.008-4 µg/ml, MİK₅₀ değerini 0.25 µg/ml ve MİK₉₀ değerini 2 µg/ml olarak bulmuşlardır.

T. rubrum' un amfoterisin B için yapılan antifungal duyarlılık testinde MİK aralığı 0.03–0.5 µg/ml, GO değerini 0.07 olarak bulundu. Fernandez Torres ve ark.

(14), amfoterisin B' nin 144 *T.rubrum* izolatında MİK aralığını 0.03->16 µg/ml, µg/ml, GO değerini 0.37 µg/ml, Pujol ve ark. (142) ise MİK aralığını 0.12–1 µg/ml olarak rapor etmişlerdir.

T. rubrum' un itrakonazol için yapılan duyarlılık testinde MİK aralığı 0.03-4 µg/ml, MİK₅₀ değeri 0.06µg/ml ve MİK₉₀ değeri 0.5 µg/ml bulundu. Benzer sonuçlar Fernandez Torres ve ark. (14), Barros ve ark. (13), Nweze ve ark. (143), Araujo ve ark. (144), Gupta ve Kohli (145) tarafından yapılan çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda MİK aralıkları ≤0.001-1 µg/ml olarak değişmektedir (112, 141).

Araştırmamızda kullandığımız diğer azol türevi olan ketokonazola karşı *T. rubrum* için GO değeri 0.12 µg/ml olarak belirlendi. Benzer değerler; Araujo ve ark. (144), Gupta ve Kohli (145), Fernandez Torres ve ark. (14) tarafından da rapor edilmiştir.

T. rubrum' un griseofulvin için MİK aralığı 0.03-4 µg/ml, MİK₅₀ değeri 0.06 µg/ml ve MİK₉₀ 0.5 µg/ ml idi. Araujo ve ark. (144) MİK aralığını 0.25-2 µg/ml MİK₅₀ değerini 0.5 µg/ml ve MİK₉₀ değerini 1 µg/ml, Barros ve ark. (13) MİK aralığını 0.062-1 µg/ml MİK₅₀ değerini 0.25 µg/ml ve MİK₉₀ değerini 1 µg/ml, Singh ve ark. (146) MİK aralığını 0.5-1 µg/ml ve Karaca ve Koç (141) MİK aralığını 0.016-8 µg/ml MİK₅₀ değerini 0.5 µg/ml ve MİK₉₀ değerini 1 µg/ml olarak bulmuşlardır.

Kırk dokuz *T. mentographytes* izolatına yapılan antifungal değerlendirmede mikonazol, itrakonazol, ketokonazol ve amfoterisin B duyarlılıkları arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). Flusitozin ve griseofulvin diğer antifungal ilaçlarla karşılaştırıldığında *T. mentographytes* izolatlarına en az etkili antifungal ajan olarak belirlendi (p<0.05). Mikonazol için MİK aralığı 0.03-2 µg/ml, MİK₅₀ değeri 0.125 µg/ml, MİK₉₀ 2 µg/ml ve GO değeri 0.16 µg/ml amfoterisin B için MİK aralığı 0.03-2 µg/ml, MİK₅₀ değeri 0.125 µg/ml ve MİK₉₀ 0.5 µg/ml idi Fernandez Torres ve ark.' nın (14) mikonazol için MİK aralığını 0.01-2 µg/ml, MİK₅₀ değerini 0.25 µg/ml ve MİK₉₀ değerini 1 µg/ml ve amfoterisin B için ise MİK aralığını 0.125-1 µg/ml, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerlerini 0.5 µg/ml GO değeri 0.37 µg/ml olarak rapor etmişlerdir. Karaca ve Koç (141) 3 *T. mentographytes* suşuna antifungal duyarlılık testi yapmışlar, mikonazol MİK aralığını, MİK₅₀ değerini ve MİK₉₀ değerini 1 µg/ml,

Pujol ve ark. (142) amfoterisin B için MİK aralığını 0.25-0.5 µg/ml olarak bildirmişlerdir.

T.mentographytes' in itrakonazol için GO değerini 0.13 µg/ml, ketokonazol için GO değerini 0.2 µg/ml olarak bulduk. Bu bulgularımız Araujo ve ark.'nın (144), Fernandez Torres ve ark.'nın (14) ve Gupta ve Kohli' nin (145) yapmış oldukları çalışmalardaki bulgularla benzer, Özkütük ve ark.'nın (112) bulgularından ise yüksektir.

T.mentographytes izolatlarında griseofulvin için MİK aralığını 0.03-2 µg/ml, MİK₅₀ değerini 0.5 µg/ml ve MİK₉₀ değerini 1 µg/ml olarak bulduk. Bizim bulduğumuz değerler Barros ve ark. (13) ve Araujo ve ark.'nın (144) değerleri ile benzer, Jessup ve ark. (147) ve Karaca ve Koç' un (141) değerlerinden yüksek, Chadeganipour' un (148) değerlerinden ise düşüktür.

Otuz *E.floccosum* izolatına antifungal değerlendirme yapıldı. *E.floccosum* için mikonazol, itrakonazol, ketokonazol, amfoterisin B ve griseofulvin duyarlılıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). Flusitozin, *E.floccosum* izolatlarına en az etkili antifungal ajan olarak belirlendi (p<0.05) *E.floccosum* için mikonazol MİK aralığı 0.03–2 µg/ml, MİK₅₀ değeri 0.5 µg/ml, MİK₉₀ değeri 2 µg/ml ve GO değeri 0.29 µg/ml idi. Bu sonuçların Fernandez Torres ve ark.'nın (14) çalışmasındaki sonuçlarla uyumlu olduğu gözlemlendi.

E.floccosum izolatlarının itrakonazol için MİK aralığı 0.03-1 µg/ml, MİK₅₀ değeri 0.06 µg/ml ve MİK₉₀ 1 µg/ml GO değeri 0.13 µg/ml olarak belirlendi. Çeşitli çalışmalarda benzer sonuçlar rapor edilmiştir (146, 149, 150). Ketokonazol için MİK aralığını 0.125-2 µg/ml, MİK₅₀ değerini 0.25 µg/ml ve MİK₉₀ 2 µg/ml, GO değerini 0.43 µg/ml olarak bulduk. Çetinkaya ve ark. (151) 5 *E. floccosum* suşunu inceledikleri çalışmalarında ketokonazol MİK aralığını 0.125-4 µg/ml MİK₅₀ değeri 0.25 µg/ml ve MİK₉₀ 4 µg/ml olarak bildirmişlerdir.

Çalışılan *E.floccosum* suşlarının amfoterisin B için MİK aralığı 0.03-1 µg/ml, MİK₅₀ değeri 0.125 µg/ml, MİK₉₀ 1 µg/ml ve GO değeri 0.14 µg/ml idi. Benzer sonuçlar Fernandez Torres ve ark. (14) ve Pujol ve ark. (142) tarafından da rapor edilmiştir.

E.floccosum' un griseofulvin için MİK aralığını 0.03-2 µg/ml, MİK₅₀ değerini 0.25 µg/ml ve MİK₉₀ değerini 2 µg/ml bulduk. Nweze ve ark. (143)

griseofulvin için MİK aralığını 1–2 µg/ml olarak rapor etmişlerdir. Singh ve ark. (146) 2 *E.floccosum* suşuna antifungal duyarlılık testi uygulamış ve MİK aralığını griseofulvin için 0.25 µg/ml bulmuşlardır. İran’ da (148) 13 *E. floccosum* suşuna griseofulvin için antifungal duyarlılık testi uygulanmış ve sonuçlar çalışmamızla uyumlu olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda 16 *T. verrucosum* suşuna antifungal duyarlılık yapıldı. Kullanılan antifungal ilaçlar arasında *T. verrucosum*’ a etkileri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Mikonazol ve itrakonazolun MİK aralıkları, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri aynıydı (Tablo 13). Amfoterisin B, ketokonazol ve griseofulvin MİK aralıklarını sırasıyla 0.06-1, 0.25-2 ve 0.06-16 µg/ml, üçünde MİK₅₀ değerini 0.5 µg/ml ve MİK₉₀ değerini 1 µg/ml olarak saptadık. Karaca ve Koç’ un (141) çalışmasında sadece 1 *T. verrucosum* suşu çalışılmış mikonazol ve ketokonazolun MİK değerini 4 µg/ml, itrakonazol ve griseofulvin MİK değerini 1 µg/ml olarak rapor etmişlerdir. Özkütük ve ark. (112) 1 *T. verrucosum* suşu çalışmışlar itrakonazol ve ketokonazolun MİK değerini 0.03 µg/ml bulmuşlardır. Gupta ve Kohli (145) çalıştıkları bir *T. verrucosum* şuşunda itrakonazol ve ketokonazolun MİK değerlerini sırasıyla 2 ve 4 µg/ml bulmuşlardır Fernandez Torres ve ark.(14) 1 suşta çalışmışlar ve amfoterisin B, itrakonazol, ketokonazol ve mikonazolun MİK değerlerini sırası ile 0.25, 0.01, 0.5 ve 0.125 µg/ml olarak bildirmişlerdir. Çeşitli dermatofit türleri üzerine griseofulvinin antifungal duyarlılığının değerlendirilmesi çalışmasını yapan Chadeganipour ve ark. (148) 12 *T. verrucosum* suşunun MİK aralığını < 0.25-64 µg/ml, MİK₅₀ değerini < 0.25 µg/ml ve MİK₉₀ değerini 8 µg/ml olarak bildirmiştir.

Çalışmamızda 4 *T.tonsurans* suşuna antifungal duyarlılık testi uyguladık. *T.tonsurans*’ a etkileri bakımından çalışılan antifungal ilaçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Amfoterisin B için MİK₅₀ 0.125 µg/ml, MİK₉₀ 0.5 µg/ml ve GO değerini 0.14 µg/ml olarak belirledik. Bu bulgularımız Fernandez Torres ve ark. (14) çalışmasındaki bulgularla uyumluydu. Mikonazol, itrakonazol, ketokonazol için GO değerlerini sırasıyla 0.20 µg/ml, 0.24 µg/ml, 0.24 µg/ml olarak belirledik. Karaca ve Koç (141) çalışmalarında itrakonazol için GO değerini 0.25 µg/ml, mikonazol için 0.1 µg/ml, ketokonazol için 0.07 µg/ml olarak bildirmişlerdir. Fernandez Torres ve ark. (14) itrakonazol için GO değerini 0.01

$\mu\text{g/ml}$, mikonazol için $0.13 \mu\text{g/ml}$, ketokonazol için $0.10 \mu\text{g/ml}$ yine aynı yazarlar diğer bir çalışmalarında (149) itrakonazol için GO değerini $0.46 \mu\text{g/ml}$ olarak rapor etmişlerdir. Gupta ve Kohli (145) itrakonazol ve ketokonazol için GO değerlerini sırasıyla $0.28 \mu\text{g/ml}$ ve $0.17 \mu\text{g/ml}$ bulmuşlardır. Araştırmamızda griseofulvin için GO değerı $0,70 \mu\text{g/ml}$ idi. Bu sonuçlarımız Karaca ve Koç 'un (141) alışmasıyla uyumludur.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Hastanemize başvuran dermatofitozlu hastalardan en sık izole edilen etken *T. rubrum*' du. Bunu sırasıyla *T.mentographytes* ve *E.floccosum* izlediği belirlendi.
- 2- Çalışmamızda dermatofitozlar içerisinde en sık rastlanan klinik tablonun tinea unguium (% 71.3) olduğu tespit edildi.
- 3- *T.rubrum* için mikonazol, itrakonazol, ketokonazol griseofulvin ve amfoterisin B duyarlılıkları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).Diğer antifungal ilaçlarla karşılaştırıldığında flusitozinin *T. rubrum* izolatlarına en az etkili antifungal ajan olduğu belirlendi ($p<0.001$).
- 4- *T. mentographytes* için mikonazol, itrakonazol, ketokonazol ve amfoterisin B duyarlılıkları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Flusitozin ve griseofulvin diğer antifungal ilaçlarla karşılaştırıldığında *T. mentographytes* izolatlarına en az etkili antifungal ajan olarak belirlendi ($p<0.05$).
- 5- *E. floccosum* için mikonazol, itrakonazol, ketokonazol, amfoterisin B, griseofulvin duyarlılıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). flusitozinin *E.floccosum* izolatlarına en az etkili antifungal ajan olduğu belirlendi ($p<0.05$).
- 6- *T. verrucosum* için mikonazol, itrakonazol, ketokonazol, flusitozin, amfoterisin B ve griseofulvin duyarlılıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).
- 7- *T.tonsurans* için mikonazol, itrakonazol, ketokonazol, flusitozin, amfoterisin B ve griseofulvin duyarlılıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).
- 8- Dermatofit etkenlerinin dağılımı ve sebep oldukları klinik tablolar; coğrafi bölgelere, iklim şartlarına, hastanın sosyoekonomik düzeyine, yaşına ve cinsiyetine bağlı olarak değişmektedir. Antifungal duyarlılık testlerinin uygulanması, uygun tedavi rejiminin seçimi ve direnç gelişiminin takibi için önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. Clin Microbiol Rev. 1995;8: 240-259
2. White TC, Oliver BG, Graser Y ve ark. Generating and testing molecular hypotheses in the dermatophytes. Eukaryotic Cell. 2008;7: 1238–1245
3. Yang J, Chen L, Wang L ve ark. TrED: the Trichophyton rubrum Expression Database. BMC Genomics. 2007 25;8: 250.
4. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER ve ark. Guidelines of care for superficial mycotic infectious of the skin: tinea corporis, tinea cruris, tinea faciei, tinea manuum, and tinea pedis. J Am Acad Dermatol 1996;34: 282-286
5. Macura AB. Dermatophyte infections. Int J Dermatol 1993;32: 313–323
6. Rippon JW. The changing epidemiology and emerging patterns of dermatophyte species. Curr Top. Medical Mycol. 1985;1: 208-234
7. Seebacher C, Bouchara JP, Mignon B. Updates on the epidemiology of dermatophyte infections. Mycopathologia. 2008; 166:335–352
8. Sinski JT, Flouras K. A survey of dermatophytes isolated from human patients in the United States from 1979 to 1981 with chronological listings of worldwide incidence of five dermatophytes often isolated in the United States. Mycopathologia. 1984;85: 97–120
9. Weitzman I, Chin N-X, Kunjukurunju N ve ark. A survey of dermatophytes isolated from human patients in the United States from 1993 to 1995. J Am Acad Dermatol. 1998;39: 255-261
10. Debruyne D, Coquerel A. Pharmacokinetics of antifungal agents in onychomycoses. Clin Pharmacokinet. 2001; 40: 441-472
11. Millikan LE. Role of oral antifungal agents for the treatment of superficial fungal infections in immunocompromised patients. Cutis. 2001; 68: 6-14
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard. CLSI document M38-A 2002.
13. Da Silva Barros ME, de Assis Santos D, Hamdan JS. Evaluation of susceptibility of *Trichophyton mentagrophytes* and *Trichophyton rubrum*

- clinical isolates to antifungal drugs using a modified CLSI microdilution method (M38-A). *J Med Microbiol.* 2007; 56: 514-518
14. Fernandez –Torres B, Carrillo AJ, Martin E ve ark. In vitro activities of 10 antifungal drugs against 508 dermatophyte strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 2524–2528
 15. Seeliger HP. The discovery of *Achorion schoenleinii*: Facts and stories. *Mykosen* 1995;28: 161-182
 16. Remak R. Gelungene Inpfung des Favus. *Med. Z.* 1842; 11: 37
 17. Schoenlein JL. Zur Pathogenie der Impetigines. *Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med.* 1839: 82.
 18. Remak R. Diagnostische und pathogenetische Untersuchungen in der Klinik des Herrn Geh. Rath's Dr. Schoenlein auf dessen Veranlassung angestellt und mit Benutzung anderweitiger Beobachtungen veröffentlicht. A. Hirschwald, Berlin. 1845.
 19. Gruby D. Memoire sur une vegetation qui constitue la vraie teigne. *C. R. Acad. Sci.* 1841;13: 72-75.
 20. Gruby D. Sur les mycodermes qui constituent la teigne faveuse. *C. R. Acad. Sci.* 1841;13: 309-312.
 21. Gruby D. Recherches sur la nature, le siege et le developpement du porrigo decalvans ou phytoalpecie. *C. R. Acad. Sci.* 1843; 17: 301-302
 22. Gruby D. Recherches sur les cryptogames qui constituent la maladie contagieuse du cuir chevelu de'crite sous le nom de Teigne tondante (Mahon), Herpes tonsurans (Cazenave). *C. R. Acad. Sci.* 1844;18: 583-585.
 23. Sabouraud R. *Les teignes.* Masson, Paris. 1910.
 24. Odds FC. Sabouraud ('s) agar. *J. Med. Vet. Mycol.* 1991; 29: 355-359
 25. Emmons CW. Dermatophytes: natural groupings based on the form of the spores and accessory organs. *Arch. Dermatol. Syphilol.* 1934;30: 337-362.
 26. Benham RW. Nutritional studies of the dermatophytes: Effect on growth and morphology, with special reference to the production of macroconidia. *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 1953;15: 102-106
 27. Stockdale PM. *Nannizzia persicolor* sp. nov., the perfect state of *Trichophyton persicolor*. *Sabouraudia* 1967;5: 355-359.

28. Ajello L, George LK. In vitro hair cultures for differentiating between atypical isolates of Trichophyton mentagrophytes and *Trichophyton rubrum*. Mycopathol. Mycol. Appl. 1957; 8: 3-17
29. Georg LK. Cultural and nutritional studies of *Trichophyton gallinae* and *Trichophyton megninii*. Mycologia 1952;44: 470-492.
30. Georg LK, Camp LB. Routine nutritional tests for the identification of dermatophytes. J. Bacteriol. 1957;74: 113-121
31. Swartz HE, Georg LK. The nutrition of *Trichophyton tonsurans*. Mycologia. 1955; 47: 475-493.
32. Dawson DC, Gentles JC. The perfect states of Keratinomyces ajelloi Vanbreuseghem, *Trichophyton terrestre* (Durie): Frey and *Microsporium nanum* Fuentes. Sabouraudia.1961; 1: 49-57
33. Vanbreuseghem R. Technique biologique pour l'isolement dermatophytes du sol. Ann. Soc. Belg. Trop. 1952;32: 173-178
34. Griffin DN. The re-discovery of Gymnoascus gypseum, the perfect state of *Microsporium gypseum*, and a note on *Trichophyton terrestre* Trans. Br. Mycol. Soc. 1960;43: 637-641.
35. Stockdale PM. Nannizzia incurvata gen. nov., sp. nov., a perfect state of *Microsporium gypseum* (Bodin) Guiart et Grigorakis. Sabouraudia 1961;1:41-48.
36. Stockdale PM. The *Microsporium gypseum* complex (Nannizzia incurvata Stockd., N. gypsea (Nann) comb. nov., N. fulva sp. nov.) Sabouraudia.1963; 3: 114-126
37. Weitzman I. Variation in *Microsporium gypseum*. I. A genetic study of pleomorphism. Sabouraudia. 1965;3: 195-204
38. Weitzman I. Incompatibility in the *Microsporium gypseum* complex. Mycologia 1964; 56:425-435
39. Gentles JC. Experimental ringworm in guinea pigs: oral treatment with griseofulvin. Nature (London) 1958; 182:476
40. İlkit M. Türkiye'de dermatofitlerin epidemiyolojisi. XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (12-16 Eylül 2006, Antalya). Ankara: Sim Matbaacılık, 2006: 243-258

41. Muhtar C. De la Trichophytie Palmaires et Plantaries. Ann Derm Syph 1892;3: 885
42. Talad. Universeller Favus. Dtsch Med Wochenschr.1908; 34: 1311-1313.
43. Eyüp H. Saçkıran. Hekim. 1910; 1: 49-50.
44. Englaender M. Onychomycosis. Eczema des ongles. Gaz Med d'Orient.1916: 61: 50-55
45. Unat EK. Bizde rastlanan dermatofitler. Türk Tıp Enc Arş.1952; 3: 90-98
46. Unat EK. İstanbul'da rastlanılan saçlı deri dermatofitleri hakkında. İst Üni. Tıp Fak Mecm.1952; 15: 890-896.
47. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical mycology. Lea and Febiger, Philadelphia, PA 1992
48. Campbell CK. Teleomorphs of dermatophytes. In: Tümbay E, Ed. FEMS Symposium on Dermatophytes and Dermatophytes in Man and Animals (May 21-23 1986, İzmir), Proceedings. İzmir: Bilgehan Publishing House, 1988: 24-30
49. Aly R. Ecology and epidemiology of dermatophyte infections. J Am Acad Dermatol. 1994; 31: 21-25
50. Identification of the Dermatophytes. In:Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn CW (Ed.).Color Atlas And Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed Philadelphia, Lippincot Company, 2006: 1187-1192
51. Rinaldi MG. Dermatophytosis: Epidemiological and microbiological update. J Am Acad Dermatol 2000;43: 120-124
52. Saniç A. Dermatofitler. Ustaçelebi Ş.(Ed.). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999:1031-1043
53. De Hoog GS, Bowman B, Graser Y ve ark. Molecular phylogeny and dermatophyte infection in Auckland, New Zealand. Australas J Dermatol 2003; 44: 263-266
54. Chmel L. Zoophilic dermatophytes and infections in man. Med. Mycol. 1980;8 :61-66

55. Bronson DM, Desai DR, Barskey S. ve ark. An epidemic of infection with *Trichophyton tonsurans* revealed in a 20 year survey of fungal infections in Chicago. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983; 8: 322–330
56. Georg LK. *Trichophyton tonsurans* ringworm: a new public health problem. *Public Health Rep.* 1952; 67: 53–56
57. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. In: Rippon JW. (Ed) *Medical mycology.*, 3rd ed., Philadelphia, WB Saunders Company, 1988
58. Shah PC, Kraiden S, Kane J. ve ark Tinea corporis caused by *Microsporum canis*: report of a nosocomial outbreak. *Eur. J. Epidemiol.* 1988; 4: 33–38
59. Snider R, Landers S, Levy ML. The ringworm riddle: an outbreak of *Microsporum canis* in the nursery. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993;12: 145–148
60. Alteras I, Feuerman EJ, David M ve ark. The increasing role of *Microsporum canis* and the variety of dermatophytic manifestations in Israel. *Mycopathologia.* 1986; 95: 105–107
61. Caprilli F, Mercantini R, Marsella R ve ark. Etiology of ringworm of the scalp, beard, and body in Rome, Italy. *Sabouraudia.* 1980;18: 129–135
62. Vidotto V, Moiraghi Ruggenini A, Cervetti O. Epidemiology of dermatophytosis in the metropolitan area of Turin. *Mycopathologia.* 1982;80: 21–26
63. Babel DE, Baughman SA. Evaluation of the adult carrier state in juvenile tinea capitis caused by *Trichophyton tonsurans*. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989;21: 1209–1212
64. Hebert AA, Head ES, Macdonald EM. Tinea capitis caused by *Trichophyton tonsurans*. *Pediatr. Dermatol.* 1985;2: 219–223
65. Kane J, Leavitt E, Summerbell RC ve ark. An outbreak of *Trichophyton tonsurans* dermatophytosis in a chronic care institution for the elderly. *Eur. J. Epidemiol.* 1988; 4: 144–149
66. Pipkin JL. Tinea capitis in the adult and adolescent. *Arch. Dermatol.* 1952; 66: 9–40.
67. Stiller MJ, Klein WP, Dorman R.ve ark Tinea corporis gladiatorum: an epidemic of *Trichophyton tonsurans* in student wrestlers. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992;27: 632–633.

68. Mackenzie DW. The extra-human occurrence of *Trichophyton tonsurans* var. *sulfureum* in a residential school. *Sabouraudia* 1961;1: 58–64
69. Kligman AM. Tinea capitis due to *M. audouinii* and *M. canis*. *Arch. Dermatol.* 1955; 71: 313–348.
70. Kligman AM. Pathophysiology of ringworm infections in animals with skin cycles. *J. Invest. Dermatol.* 1956;27: 171–185.
71. English MP. Ecological aspects of dermatophytes regarded essentially as anthropophilic. *Med. Mycol.* 1980; 8: 53–59
72. Summerbell RC, Kane J, Krajden S. Onychomycosis, tinea pedis, and tinea manuum caused by non-dermatophytic filamentous fungi. *Mycoses.* 1989;32: 609-619
73. Auger P, Marquis G, Joly J ve ark. Epidemiology of tinea pedis in marathon runners: prevalence of occult athlete’s foot. *Mycoses.*1993;36.35–41
74. Detandt M, Nolard N. Dermatophytes and swimming pools: seasonal fluctuations. *Mycoses* 1988;31: 495–500
75. Charif M, Elewski B. A historical perspective on onychomycosis. *Dermatol Ther.*1997;3: 43–45
76. Hainer BL. Dermatophyte infections. *Amer Fam Physic* 2003; 67: 101-108.
77. Rippon JW. Dermatophytosis and dermatomycosis. In: Wonsiewicz M (Ed.). *Medical Mycology*, 3rd ed., Philadelphia: W.B.Saunders 1988; 169–275
78. Clayton YM. Clinical and mycological diagnostic aspects of onychomycoses and dermatomycoses. *Clin Exp Dermatol.*1992; 17: 37–40
79. Hay RJ, Moore M. Mycology. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SMM (Ed), *Textbook of Dermatology*, 6th ed. London: Blackwell Science Ltd.1998;1277–376.
80. Richardson MD, Warnock DW. *Fungal Infection Diagnosis and Management*, 2nd ed. London: Blackwell Science Ltd., 1998; 61–65.
81. Vander Straten MR, Hossain MA, Ghannoum MA. Cutaneous infections dermatophytosis, onychomycosis, and tinea versicolor. *Infect Dis Clin North Am.* 2003; 17: 87-112.
82. Chen BK, Friedlander SF. Tinea capitis update: a continuing conflict with an old adversary. *Curr Opin Pediatr.* 2001; 13: 331–336

83. Kölemen F, Özgen A, Birgül Ö. Tinea capitis in Ankara. *Lepra Mec* 1978; 9: 44–47
84. Inci R, Hilmioğlu S, Tümbay E ve ark. Infections due to *Microsporium canis* in and around Izmir. *Turk J Infect* 1996; 10: 1–5.
85. İlkit M, Bilgiç İ, Atlı T ve ark. The prevalence and causative agents of tinea capitis in primary school. *Turk J Infect* 1998; 12: 507–510
86. Metin A, Subasi S, Bozkurt H ve ark. Tinea capitis in Van, Turkey. *Mycoses* 2002; 45: 492–495.
87. Akpolat NÖ, Akdeniz S, Elci S ve ark. Tinea capitis in Diyarbakır, Turkey *Mycoses* 2005; 48: 8–10.
88. Padhye AA, Summerbell RC. The dermatophytes. In: Merz WG, Hay RJ (Ed.). 10th ed. *Medical Mycology*. Washington, USA: ASM Press; 2005: 220-243
89. Kaufman G, Horwitz BA, Hadar R ve ark. Green fluorescent protein (GFP) as a vital marker for pathogenic development of the dermatophyte *Trichophyton mentagrophytes*. *Microbiology*. 2004; 150: 2785-2790
90. Karaarslan A. Dermatofitlerde virülans faktörleri. XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (12-16 Eylül 2006, Antalya). Ankara: Sim Matbaacılık, 2006: 296-300.
91. Schaufuss P, Steller U. Haemolytic activities of *Trichophyton* species. *Med Mycol*. 2003; 41: 511-516.
92. Monod M, Léchenne B, Jousson ve ark. Aminopeptidases and dipeptidyl-peptidases secreted by the dermatophyte *Trichophyton rubrum* *Microbiology* 2005; 151: 145-155
93. Samdani AJ. Dermatophyte growth and degradation of human stratum corneum in vitro (pathogenesis of dermatophytosis). *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2005; 17 4: 19-21
94. Jousson O, Léchenne B, Bontems O ve ark. Multiplication of an ancestral gene encoding secreted fungalysin preceded species differentiation in the dermatophytes *Trichophyton* and *Microsporium*. *Microbiology*. 2004; 150: 301-310

95. Mignon B, Swinnen M, Bouchara J ve ark. Purification and characterization of a 315 kDa keratinolytic subtilisin-like serine protease from *Microsporum canis* and evidence of its secretion in naturally infected cats. *Med Mycol* 1998; 36: 395–404
96. Brouta F, Descamps F, Fett T ve ark. Purification and characterization of a 43.5 kDa keratinolytic metalloprotease from *Microsporum canis*. *Med Mycol*.2001; 39: 269-275
97. Grappel SF, Blank F. Role of keratinases in dermatophytosis. I. Immune responses of guinea pigs infected with *Trichophyton mentagrophytes* and guinea pigs immunized with keratinases. *Dermatologica* .1972; 145: 245–255.
98. Apodaca G, McKerrow JH. Purification and characterization of a 27,000-Mr extracellular proteinase from *Trichophyton rubrum*. *Infect Immun*.1989;57: 3072-3080
99. Apodaca G, McKerrow JH. Regulation of *Trichophyton rubrum* proteolytic activity. *Infect Immun*. 1989;57: 3081-3090
100. Collins JP, Grappel SF, Blank F. Role of keratinases in dermatophytosis. II. Fluorescent antibody studies with keratinase II of *Trichophyton mentagrophytes*. *Dermatologica*.1973; 146 : 95-100.
101. Viani FC, Dos Santos JI, Paula CR ve ark. Production of extracellular enzymes by *Microsporum canis* and their role in its virulence. *Med Mycol*. 2001; 39: 463-468
102. Dahl MV. Suppression of immunity and inflammation by products produced by dermatophytes. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1993;28: 19-23.
103. Cabrera RM, Blake JS, Dahl MV ve ark. Inhibition of keratinocyte proliferation by a mannan glycoprotein isolated from *Trichophyton rubrum*. *J. Invest. Dermatol*. 1991;96: 616
104. İnci R. Antifungal ilaçlar. Ustaçelebi Ş.(Ed.). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999:1155-1158
105. Antifungal Chemotherapy. In:Brooks GF, Butel JS,Carrol CK, Morse SA. (Ed.). *Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology*, 24th ed., USA.The McGraw-Hill Companies 2007:650-654

106. Antifungal Agents. In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA.(Ed.). Medical Microbiology, 5th ed., Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier Mosby, 2005: 719-732
107. Niewerth M, Korting HC. The use of systemic antimycotics in dermatotherapy. Eur J Dermatol. 2000;10: 155–160
108. Ryder NS. Terbinafine: mode of action and properties of squalene epoxidase inhibition. B J dermatol 1992;126:2-7
109. Daniel CR. Traditional management of onychomycosis. J Am Acad Dermatol. 1996; 35: 21-25.
110. Elewski BE. Mechanisms of action of systemic antifungal agents. J. Am Acad Dermatol 1993; 28: 528-534
111. Laboratory Technique. In: Larone DH.(Ed.)Medically important fungi:A guide to identification, second ed., Washington ASM press;1993:171- 211
112. Ozkutuk A, Ergon C, Yulug N: Species distribution and antifungal susceptibilities of dermatophytes during a one year period at a university hospital in Turkey. Mycoses 2007;50: 125-129
113. Bilgili ME, Sabuncu İ, Saraçoğlu NZ ve ark. Kliniğimize başvuran dermatofitozlu olgulardan izole edilen dermatofit türleri: T Klin Dermatoloji 2001;11: 185-190
114. Ergin Ç, Ergin Ş, Yaylı G ve ark. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniğine başvuran hastalarda dermatofitoz etkenleri: Türk Mikrobiyol Cem Derg 2000; 30: 121-124
115. Kölemen F, Kürkçüoğlu N. Incidence in dermatophytes in Ankara (Turkey) Hacettepe Medical Journal 1984;17: 148-152
116. Berktaş M, Metin A, Bozkurt H ve ark. Van ve yöresinde izole edilen dermatofitler. Van Tıp Derg 1995; 2: 14-19
117. Chinelli PA, Sofiatti Ade A, Nunes RS ve ark. Dermatophyte agents in the city of Sao Paulo, from 1992 to 2002. Rev. Inst. Med. Trop. S.Paulo 2003;45: 259-263
118. Tietz HJ, Kunzelmann V, Schoenian G. Changes in the fungal spectrum of dermatomycoses. Mycoses 1995; 38: 33-39

119. Welsh O, Welsh E, Ocampo-Candiani J ve ark. Dermatophytoses in monterrey, México. *Myocoses* 2006;49: 119-123
120. Singh D, Patel DC, Rogers K ve ark. Epidemiology of dermatophyte infection in Auckland, New Zealand. *Australas J Dermatol* 2003; 44: 263-266
121. Kuklova I, Kucerava H. Dermatophytoses in Prague, Czech Republic, between 1987 and 1998. *Myocoses* 2001; 44: 493-496
122. Dolenc-Voljc M. Dermatophyte infections in the Ljubljana region, Slovenia, 1995-2002. *Myocoses* 2005; 48: 181-186
123. Babic-Erceg A, Barisic Z, Erceg M ve ark. Dermatophytoses in Split and Dalmatia, Croatia, 1996-2002. *Myocoses*. 2004; 47: 297-299.
124. Mercantini R, Moretto D, Palamara G ve ark. Epidemiology of dermatophytoses observed in Rome, Italy, between 1985 and 1993. *Myocoses*. 1995;38: 415-419.
125. Falahati M, Akhlaghi L, Lari AR ve ark. Epidemiology of dermatophytoses in area of Tehran, Iran. *Myocopathologia*. 2003;156:279-287
126. Ellabib MS, Khalifa Z, Kavanagh K. Dermatophytes and other fungi associated with skin mycoses in Tripoli, Libya. *Myocoses* 2002;45: 101-104
127. Gill D, Marks R. A review of the epidemiology of tinea unguium in the community. *Australas J Dermatol*. 1999; 40: 6-13
128. Heikkila H, Stubb S. The prevalence of onychomycosis in Finland. *Br. J. Dermatol*. 1995;133:699-703
129. Sais G, Juclga A, Peyri J. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: A cross-sectional study *Br. J. Dermatol*. 1995;132:758-761
130. Robert DT. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: Results of an omnibus survey. *Br. J. Dermatol*. 1995;132:758-761
131. Rogers D, Kilkenny M, Marks R. The descriptive epidemiology of tinea pedis in the community. *Australas J Dermatol*. 1996; 37: 171-184
132. English MP, Wethered RR, Duncan EH. Studies in the epidemiology of tinea pedis. 8. Fungal infection in a long-stay hospital. *Br Med J*. 1967 15;3: 136-139.
133. Sahin I, Oksuz S, Kaya D ve ark. Dermatophytes in the rural area of Duzce, Turkey *Myocoses*. 2004;47: 470-474

134. Maraki S, Nioti E, Mantadakis E ve ark. A 7-year survey of dermatophytoses in Crete, Greece. *Mycoses*. 2007;50: 481-484
135. Metintas S, Kiraz N, Arslantas D, Frequency and risk factors of dermatophytosis in students living in rural areas in Eskişehir, Turkey. *Mycopathologia*.2004;157: 379-382
136. Tao-Xiang N, Zhi- Cheng L, Sao –Mao W ve ark. Analysis of dermatomycoses in Lanzhou district of northwestern China. *Mycopathologia*. 2005; 160: 281-284
137. Abanmi A, Bakheshwain S, El Khizzi N ve ark. Characteristics of superficial fungal infections in the Riyadh region of Saudi Arabia. *Int J Dermatol*. 2008; 47: 229-235
138. Mahmoud AL. A study of dermatophytoses in Sana'a, Yemen Republic. *Mycoses*. 2002; 45: 105-108.
139. Mahmoudabadi AZ. A study of dermatophytosis in South West of Iran (Ahwaz). *Mycopathologia*. 2005; 160: 21-24
140. Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA ve ark. Activities of fluconazole and voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of *Candida* species determined by broth microdilution, disk diffusion, and Etest methods: report from the ARTEMIS global antifungal susceptibility program, 2001. *J Clin Microbiol*. 2003; 41: 1440-1446
141. Karaca N, Koç AN. In vitro susceptibility testing of dermatophytes comparison of disk diffusion and reference broth dilution methods. *Diagn Microbiol Infect dis*. 2004;48: 259-264
142. Pujol I, Capilla J, Fernández-Torres B ve ark. Use of the sensititre colorimetric microdilution panel for antifungal susceptibility testing of dermatophytes. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 2618–2621
143. Nweze EI, Ogbonna CC, Okafor JI. In vitro susceptibility testing of dermatophytes isolated from pediatric cases in Nigeria against five antifungals. *Rev. Inst. Med. Trop. S.Paulo*.2007;49: 293-295
144. Araújo CR, Miranda KC, Fernandes Ode F ve ark. In vitro susceptibility testing of dermatophytes isolated in Goiania, Brazil, against five antifungal

- agents by broth microdilution method. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009; 51: 9 -12
145. Gupta AK, Kohli Y. In vitro susceptibility testing of ciclopirox, terbinafine, ketoconazole and itraconazole against dermatophytes and nondermatophytes, and in vitro evaluation of combination antifungal activity. *Br J Dermatol*. 2003;149:296-305
146. Singh J, Zaman M, Gupta AK. Evaluation of microdilution and disk diffusion methods for antifungal susceptibility testing of dermatophytes. *Med Mycol*. 2007; 45: 595-602
147. Jessup CJ, Warner J, Isham N ve ark. Antifungal susceptibility testing of dermatophytes: establishing a medium for inducing conidial growth and evaluation of susceptibility of clinical isolates. *J Clin Microbiol*. 2000;3:341-344.
148. Chadeganipour M, Nilipour S, Havaei A. In vitro evaluation of griseofulvin against clinical isolates of dermatophytes from Isfahan. *Mycoses*.2004; 47: 503-507
149. Fernández-Torres B, Cabañes FJ, Carrillo-Muñoz AJ ve ark. Collaborative evaluation of optimal antifungal susceptibility testing conditions for dermatophytes *Clin Microbiol*. 2002; 40: 3999-4003
150. Esteban A, Abarca ML, Cabañes FJ. Comparison of disk diffusion method and broth microdilution method for antifungal susceptibility testing of dermatophytes. *Med Mycol*. 2005; 43: 61-66
151. Çetinkaya Z, Kiraz N, Karaca Ş ve ark. Antifungal susceptibilities of dermatophytic agents isolated from clinical specimens. *Eur J Dermatol*. 2005;15: 258-261