

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DERMATOMİKOZ OLGULARINDAN İZOLE EDİLEN
DERMATOFİTLERİN TİPLENDİRİLMESİ VE
ANTİFUNGAL AJANLARA DUYARLILIKLARI**

86807

Dr. A. AYDAN ÖZKÜTÜK

UZMANLIK TEZİ

T 86807

DANIŞMAN
Prof. Dr. NURAN YULUĞ

İZMİR

1999

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

TEŐEKKÜR

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlık eğitimim s¼recinde b¼y¼k katkıları olan başta danıŐmanım ve Anabilim Dalı BaŐkanı Prof.Dr. Nuran YULUĞ ile diğer hocalarım Prof.Dr. Vedat ORHAN, Prof.Dr. Nedim ÇAKIR, Prof.Dr. İ. Hakkı BAHAR, Prof.Dr. AyŐe Y¼CE, Doç.Dr. Hakan ABACIOĐLU, Doç.Dr. Zeynep G¼LAY, Doç.Dr. Mine Y¼CESOY, yardımlaŐtıđım t¼m meslektaŐlarım ve arkadaŐlarıma teŐekk¼rlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TABLO LİSTESİ	I
ŞEKİL LİSTESİ	I
KISALTMALAR	II
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. Epidemiyoloji-Ekoloji	5
4.1.1. Antropofilik Dermatofit İnfeksiyonları	5
4.1.2. Zoofilik Dermatofit İnfeksiyonları	8
4.1.3. Jeofilik Dermatofit İnfeksiyonları	9
4.2. Etiyolojik Sınıflama	9
4.2.1. Trichophyton Cinsi	9
4.2.2. Microsporum Cinsi	10
4.2.3. Epidermophyton Cinsi	11
4.3. Patogenez	11
4.4. Klinik	13
4.4.1. Tinea capitis	13
4.4.2. Tinea faciei	14
4.4.3. Tinea barbae	15
4.4.4. Tinea corporis	15
4.4.5. Tinea inguinalis	15
4.4.6. Tinea manum	16
4.4.7. Tinea unguium	16
4.4.8. Tinea pedis	16

4.4.8. Derin Dermatofit İnfeksiyonları	17
4.4.9. Dermatofit Reaksiyonları	18
4.5. Antifungal Maddeler	18
4.5.1. Griseofulvin	19
4.5.2. Mikonazol	20
4.5.3. Bifonazol	21
4.5.4. Oksikonazol	21
4.6. Antifungal Duyarlılık Testleri	21
5. GEREÇ ve YÖNTEM	23
5.1. Gerekli Malzemenin Hazırlanması	23
5.1.1. % 10'luk KOH Çözeltisi	23
5.1.2. Laktofenol Pamuk Mavisı Boyası	23
5.1.3. Sabouraud Dekstroz Agar (SDA)	24
5.1.4. Antibiyotikli SDA (Mycosel Agar)	24
5.1.5. Patates Dekstroz Agar (PDA)	24
5.1.6. Antifungal Duyarlılık Testinde Kullanılan Besiyeri	24
5.1.7. Antifungal Duyarlılık Testinde Kullanılan İlaçlar	25
5.2. Örneklerin Alınması	25
5.2.1. Saçsız Deriden Örnek Alınması	25
5.2.2. Tırnak Lezyonlarından Örnek Alınması	25
5.2.3. Saçlı Deri Lezyonlarından Örnek Alınması	25
5.3. Direk Mikroskopik İnceleme	25
5.4. Kültür	26
5.5. Antifungal Duyarlılığın Saptanması	26
5.5.1. Besiyeri	26
5.5.2. İlaç Dilüsyonları	27
5.5.3. İnokulum Hazırlanması	27
5.5.4. Sıvı Mikrodilüsyon Test	27

5.5.5. İnkübasyon	28
5.5.6. Değerlendirme	28
6. BULGULAR	29
7. TARTIŞMA	38
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	47
9. KAYNAKLAR	48



TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:** Dermatofitlerin Ekolojik Sınıflaması
- Tablo 2:** *Trichophyton* türleri
- Tablo 3:** *Microsporum* türleri
- Tablo 4:** Örneklerin infeksiyon bölgelerine göre dağılımı
- Tablo 5:** Örneklerin direk mikroskopi ve kültür sonuçlarına göre dağılımları
- Tablo 6:** Direk mikroskopi olumlu örneklerdeki kültür durumları
- Tablo 7:** Direk mikroskopi olumsuz örneklerdeki kültür durumları
- Tablo 8:** Dermatofit suşlarının türlere göre dağılımı
- Tablo 9:** Örneklerin alındığı bölgelere ve cinsiyete göre dağılımı
- Tablo 10:** Örneklerde saptanan dermatofitlerin infeksiyon bölgesine göre dağılımı
- Tablo 11:** Dermatofit suşlarının Griseofulvin'e karşı duyarlılık oranları
- Tablo 12:** Griseofulvin için inhibe edilen suşların kümülatif oranları (%).
- Tablo 13:** Dermatofit suşlarının Mikonazol'e karşı duyarlılık oranları
- Tablo 14:** Mikonazol için inhibe edilen suşların kümülatif oranları (%).
- Tablo 15:** Dermatofit suşlarının Oksikonazol'e karşı duyarlılık oranları
- Tablo 16:** Oksikonazol için inhibe edilen suşların kümülatif oranları (%).
- Tablo 17:** Dermatofit suşlarının Bifonazol'e karşı duyarlılık oranları
- Tablo 18:** Bifonazol için inhibe edilen suşların kümülatif oranları (%).

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Tanı Algoritmi

KISALTMALAR

MIK : Minimum Inhibe Edici Konsantrasyon

Yy : Yüzyıl

SDA : Sabouraud Dekstroz Agar

PDA : Patates Dekstroz Agar

DMSO: Dimetilsülfoksit

KOH : Potasyum Hidroksit



1. ÖZET

DERMATOMİKOZ OLGULARINDAN İZOLE EDİLEN DERMATOFİTLERİN TİPLENDİRİLMESİ VE ANTİFUNGAL AJANLARA DUYARLILIKLARI

Aydan Özkütük. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalı, İnciraltı, İzmir, Türkiye

Anahtar Sözcükler: Dermatofitler, dermatofitoz, antifungal ajanlar, antifungal duyarlılık testleri

Dermatofitler, deri, saç ve tırnaklara yerleşerek dermatofitoz olarak adlandırılan infeksiyonları yaparlar. Dermatofitozlar sıklıkla kronikleşme eğiliminde olan bir hastalık grubudur. Bu nedenle de; toplumun sağaltımı sorunlu olan infeksiyonları içinde yer almaktadırlar.

Çalışmamızda bölgemizde bulunan kişilerdeki dermatofit infeksiyonlarında en sık etken olan dermatofitler araştırılmış ve izolatların sık kullanılan antifungal ajanlardan Griseofulvin, Mikonazol, Bifonazol ve Oksikonazol'e karşı yanıtları antifungal duyarlılık testiyle minimum inhibe edici konsantrasyon (MİK) olarak incelenmiştir.

İncelenen 770 örnekten 106'sında (%13.7) dermatofit izole edilmiş, bunların çalışmaya alınan 100' ü *Trichophyton rubrum* (%70), *Trichophyton mentagrophytes* (%24), *Microsporum canis* (%3) ve *Epidermophyton floccosum* (%3) olarak identifiye edilmiştir.

Yapılan antifungal duyarlılık testlerinin sonuçlarına göre izolatlarımızın duyarlılık oranları Griseofulvin için 0.19-6µg/ml, Mikonazol için 0.06-4µg/ml, Oksikonazol ve Bifonazol için ise ≤0.03-4µg/ml olarak saptanmıştır.

2. SUMMARY

IDENTIFICATION OF DERMATOPHYTES ISOLATED FROM DERMATOMYCOSIS CASES AND THEIR SENSITIVITY TO ANTIFUNGAL AGENTS

Aydan Özkütük. Dokuz Eylul University Medical Faculty, Department of Microbiology, Inciralti, Izmir, Turkey

Dermatophytes cause infections named dermatophytoses on skin, hair and nails. Dermatophytoses frequently show a tendency to become chronic infections and are therefore a difficult problem to treat in our population

Our study investigated the most common infectious dermatophytes in our population and their sensitivity to Griseofulvin, Miconazole, Bifonazole and Oxyconazole and determined the minimum inhibitory concentration (MIC) values.

Dermatophytes were isolated from 106 of the 770 samples studied (13.7%) and of the 100 that were studied 70 were *T.rubrum*, 24 were *T.mentagrophytes*, 3 were *M.canis* and 3 were *E.floccosum*.

According to our sensitivity tests the MIC values for the isolates were 0.19-6 µg/ml for Griseofulvin, 0.06-4 µg/ml for Miconazole and ≤ 0.03-4 µg/ml for Oxyconazole and Bifonazole.

Key Words: Dermatophytes, dermatophytoses, antifungal agents, antifungal susceptibility tests.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Dermatofitler, insan ve hayvanlarda deri, saç , tırnakları infekte eden ve dermatofitoz denen çeşitli kutanöz infeksiyonları oluştururlar. Bunlar asal kaynağı toprak olan keratinofilik bir grup küf mantarları olup, insanda keratinize dokularda yerleşirler (1-3). Dermatofitozların ihbarı zorunlu olmadığından; yaygınlığı hakkındaki epidemiyolojik bilgiler kısıtlıdır. Bu nedenle de hastalığın gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir (4). Ancak; toplumun %20' sinde kronik dermatofitoz bulunduğu, erişkin erkeklerin ortalama %90' ının yaşamları boyunca en az bir kez dermatofitoza yakalandığı belirtilmektedir (3,5).

İnfeksiyon kontrolü ve halk sağlığı açısından, dermatofitozların epidemiyolojisinin bilinmesi ve klinik örneklerden izole edilen dermatofitlerin tür düzeyinde tanımlanması, özellikle de endemik bulunduğu yerlerin bilinmesi önemlidir. Ayrıca *Trichophyton tonsurans* ve *Trichophyton violaceum*'un aile bireyleri arasında ve toplu yaşanan ortamlarda salgına ve *Microsporum audouinii* ile *Trichophyton tonsurans* 'ın ise hızlı yayılan epidemilere neden olması açısından tanımlama gerekmektedir (4,6).

Dermatofitozlar sağaltımlarındaki çeşitli problemler yüzünden sıklıkla kronikleşmeye yol açarlar. Bu tür infeksiyonların sağaltımında oral ve topikal olarak kullanılan çeşitli antifungal ajanlar bulunmaktadır. Antifungal ajanların etkinliğini ölçmek ve sağaltımda klinisyene alternatifler sunabilmek için antimikotik duyarlılık testleri geliştirilmiştir. Biz de çalışmamızda hastanemize başvuran dermatofitoz şüpheli hastalarda etkenleri saptamayı ve bu etkenlere karşı kullanılan antifungal ajanların in-vitro etkinliğini araştırmayı amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

Fungus alemi içinde medikal mikoloji ile ilgili olan mantarlar *Amotigomycota* bölümünde bulunurlar. *Amotigomycota* bölümü *Zygomycotina*, *Ascomycotina*, *Basidiomycotina* ve *Deuteromycotina* olmak üzere 4 sınıfa ayrılmaktadır (7). Dermatofitlerin çoğu sadece aseksüel çoğalan mantarları içeren "*Deuteromycotina*" sınıfında bulunurlar. Bunlar da morfolojilerine göre *Trichophyton*, *Microsporum* ve *Epidermophyton* olmak üzere üç gruba ayrılmaktadırlar. 1959 yılında dermatofitlerin adlandırılmalarında değişiklikler olmuş ve Dawson ile Gentles'in keratinofilik toprak organizmalarının eşeyli formlarının da bulunabileceğini tanımladıkları belirtilmiştir (8). Böylece seksüel fazları da olan grup *Ascomycotina* sınıfına yerleştirilmiştir. Bugüne kadar *Deuteromycotina* sınıfında yer alan 21 *Trichophyton*, 17 *Microsporum* ve 2 *Epidermophyton* türleri arasından, *Trichophyton* cinsinden 11, *Microsporum* cinsinden 10 türün eşeyli fazları saptanmış ve bunlar sırası ile *Artroderma* ve *Nannizia* olarak tanımlanmıştır (2,8).

Dermatofit infeksiyonlarını ilk kez Yunanlıların "herpes", Romalıların ise parazitle ilgili hastalık anlamında "tinea" diye adlandırdıklarını görüyoruz (8). 1834'de Remak'ın bir favus materyalini inceleyerek küfe ait flamanları görmesi, 1839'da Schoenlein'in favusun bitkiler aracılığı ile hastalığa neden olduğunu, 1841'de Gruby'nin de favus etkenini önce besiyerinde izole edip, daha sonra normal deriye inokule ederek hastalık oluşturduğunu göstermesi ve ardından Sabouroud'nun 1890'da dermatofitozlar üzerinde ilk sistematigi yayınlamaya başlayıp, 1910'da bir yayınında dermatofitlerin 3. jenusunu tanımlaması bu konudaki ilk önemli çalışmalar olarak bildirilmektedir (8).

Dermatofit infeksiyonlarının nasıl yayıldığını anlayabilmek için türleri tanımlamak çok önemlidir. Bu grup içinde bulunan funguslar DNA'larının yapısına göre sınıflandırılmaya çalışılmış ancak başarılı olunamamıştır.

Dermatofitlerde bu konu ile ilgili çalışmalar oldukça fazladır. Bunların hastalık patogenezinin saptanmasında da rol oynadığı bilinen etken proteinlerine ve üreaz gibi enzim salgılamalarına (keratine yayılma ve keratinaz oluşturabilme yetenekleri) göre de sınıflandırılmaları araştırılmıştır. Yine elastaz üretiminin de enflamasyon gelişmesinde bir faktör olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, dermatofitler tarafından antibiyotik üretilebilirliği konusunda yapılan çalışmalarda da belli başlı antibiyotik gruplarından. penisilin ve fusidan'ın üretildiği saptanmış ve bunların hem laboratuvar koşullarında hem de epidermal katmanlarda üretildiği belirtilmiştir (2,9).

4.1. Epidemiyoloji-Ekoloji:

Dermatofitlerin yayılım ve taşınmasını etkileyen faktörler büyük ölçüde hayvan, toprak, insan gibi infeksiyon kaynaklarına bağlıdır. Dermatofitler doğal yaşam kaynaklarına göre antropofilik, zoofilik ve jeofilik olmak üzere üç gruba ayrılmaktadırlar (6). Dermatofitlerin ekolojik sınıflaması tablo 1'de gösterilmektedir.

4.1.1. Antropofilik Dermatofit İnfeksiyonları:

Bu grup esas kaynağı insan olup hastalık da oluşturabilen dermatofit türlerini içermektedir. Antropofilik mikroorganizmalar; insanlarda ayak veya ellerin kılız derisinde, saçlı deride infeksiyonlara yol açarlar ve insandan insana direk veya indirek olarak bulaşabilirler. Bu gruptaki dermatofitler stratum korneum, kıl ve tırnak keratini içinde kalırlar, derin dokulara inmez ve de ağır dermoepidermal yangısal reaksiyonlara neden olmazlar. *Trichophyton rubrum*; bu mikroorganizmaların en yaygını olup dünyanın pek çok yerinde özellikle sıcak iklimlerde, tinea pedis ve tinea cruris'in en sık nedeni olmaktadır. Son 40 yıldır bu mikroorganizmanın hızla arttığı görülmüş ve II.Dünya savaşı sırasında gerçekleşen geniş çaplı göçlerin de hastalığın yaygınlaşmasında önemli bir etken olduğu saptanmıştır. Ayrıca salgına

neden olan önemli faktör olarak da adaptasyon yolu ile periferel deri bölgelerinde yangısız ve durgun infeksiyonlara yol açabilen bazı suşların varlığı gösterilmektedir (2).

Tablo 1: Dermatofitlerin Ekolojik Sınıflaması

Antropofilik	Zoofilik	Jeofilik
<i>*E.floccosum</i>	<i>M.canis var. canis</i>	<i>M.fulvum</i>
<i>**M.audouinii</i>	<i>M.canis var. distortum</i>	<i>M.gypseum</i>
<i>M.ferrugineum</i>	<i>M.equinum</i>	<i>M.nanum</i>
<i>***T.concentricum</i>	<i>M.gallinae</i>	<i>M.persicolor</i>
<i>T.gourvilii</i>	<i>T.equinum</i>	<i>M.praecox</i>
<i>T.kanei</i>	<i>T.mentagrophytes</i>	<i>M.racemosum</i>
<i>T.megninii</i>	var. <i>erinacei</i>	<i>M.vanbreuseghemii</i>
<i>T.mentagrophytes</i> var. <i>Interdigitale</i>	var. <i>mentagrophytes</i> var. <i>quinckeanum</i>	
<i>T.raubitschekii</i>	<i>T.simii</i>	
<i>T.rubrum</i>	<i>T.verrucosum</i>	
<i>T.schoenleinii</i>		
<i>T.soudnense</i>		
<i>T.tonsurans</i>		
<i>T.violaceum</i>		
<i>T.yaoundei</i>		

*E: Epidermophyton, **M: Microsporum, ***T: Trichophyton

Saçsız deride infeksiyonlara yol açan bu mikroorganizmaların yayılması; genellikle dökülmüş infekte deri kabukları ile direk temas yoluyla olur. Bu durum genellikle banyolarda, duşlarda, insanların ortak kullandığı nesnelere ile gerçekleşir. Bir çalışmada İngiltere'deki maden ocaklarında çalışan işçilerin %30-35'inin ayaklarında gelişen dermatofitoz etkeninin

antropofilik türden, *T.rubrum* ya da *T.mentagrophytes interdigitale*, olduğu bildirilmiştir (10). *E.floccosum* da ayak infeksiyonlarına neden olabilmektedir. Bu infeksiyon ise daha çok sporadik olgular şeklinde cezaevi, askeri kışlalar gibi toplu yaşam bölgelerinde kendini göstermektedir.

İnfeksiyonlarda çoğunlukla, coğrafi olarak ülkeden ülkeye değişen bir çeşitlilik bulunmaktadır. 1930-40'lı yıllarda Avrupa'da tinea pedis'in en sık etkeni *T.mentagrophytes* iken 1950'li yıllardan sonra *T.rubrum*'un daha öne çıktığı görülmektedir. Genellikle okul ve kamuya açık yüzme havuzlarının infeksiyon bulaşı için elverişli yerler olduğu düşünülmektedir (2,11).

Antropofilik bir mantar olan *Trichophyton concentricum*'un yol açtığı adına tinea imbricata da denilen tinea corporis'in nemli tropikal bölgelerde ender görülen bir dağılımı vardır. Bu mikroorganizma başlıca Batı Pasifik, Malezya, Assam ve Brezilya'daki Amazon havzasında salgına yol açar. Salgın bölgelerinde yenidoğanlar doğumdan kısa zaman sonra infekte olurlar ve bunların spontan iyileşmeleri nadirdir. Güney Meksikada da bu tip olgular görülebilmektedir (2).

Bu tür dermatofitlerin çocuklardaki dağılımı büyüklere oranla daha kısıtlıdır. Bunun nedeni olarak çocukların fazla seyahat etmeyişi gösterilmektedir. Saçlı deri infeksiyonları belli endemik bölgelerde görülürler. Örneğin tinea capitis'e yol açan *Trichophyton* türlerinden *T.soudanense*, *T.yaoundie* ve *T.gourvillii* Orta ve Batı Afrika'daki belli endemik bölgelerde görülürken, *T.tonsurans* ve *T.violaceum* ise Kuzey ve Orta Avrupa ile Akdeniz ülkelerinde dominant olarak bulunmaktadır ve 1990'lı yıllarda tüm dünyada en sık soyutlanan etkenler arasına girmiştir (2,11).

Microsporum türlerine bağlı antropofilik saçlı deri infeksiyonlarına daha ender rastlanır. Örneğin; *M.ferrugineum* Uzak Doğu ve Orta Avrupa'da, *M.rivalieri* Afrika, Zaire ve Angola'da görülmektedir. *M.audouinii* 'nin ise 1950'li yıllarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da sıklıkla karşılaşılan bir etken iken günümüzde infeksiyon insidansının azaldığı ancak

halen Batı Afrika, ABD'nin bazı bölgeleri ve Latin Amerika'da *tinea capitis*'in önemli bir etkeni olmaya devam ettiği bildirilmektedir (2,12).

T.schoenleinii 20.yy'ın başlarında Avrupa'daki en sık *tinea capitis* etkenlerinden biri iken 1940'lardan sonra azalıp yerini *M.audouinii* ve *T.tonsurans*'a bıraktığı belirtilmektedir. İnfeksiyon dünyada pek çok bölgeden silinmiş olmakla beraber ABD, Güney Amerika, Güney Afrika ve Kuzey Afrika'nın bazı bölümlerinde halen görülebilmektedir. Türkiye'de de bu mikroorganizmaya özellikle Doğu ve Orta Anadolu'da ayrıca Batı Anadolu'ya göç eden ailelerin çocuklarında rastlanmaktadır. Bunun yanında olaya *T.violaceum*'un da sıklıkla eşlik ettiği bildirilmektedir (2,3,9,11-13).

4.1.2. Zoofilik Dermatofit İnfeksiyonları :

Zoofilik türler daha çok baş, yüz, el ve kollar gibi vücudun açık yerlerinde infeksiyon oluştururlar ve lezyonları çok yangılı olup irinleşme gösterebilirler (3):

İnsanda da infeksiyona neden olabilen bu grup mikroorganizmalardan herbiri, birincil olarak hayvanda infeksiyon oluşturma özelliğini taşımakta ve her mantarın kendine özgü özellikleri bulunmaktadır. Örneğin *M.nanum*; sadece domuzlarda, *M.canis*; kedi ve köpeklerde, *M.persicolor*; tarla farelerinde, *T.mentagrophytes*; değişik sürüngen türleri, kedi, köpek ve atlarda, *T.verrucosum*; sığırlarda, *T.erinacei*; kirpilerde ve *T.simii*; maymunlarda hastalık oluşturabilmektedir. Zoofilik dermatofitlerin yaptığı infeksiyonların Doğu ve Güney Avrupa'daki hızlı artışının hijyenik şartlar, sosyal statü ile bağlantılı ve daha çok kentsel topluluklarda bir hastalık etkeni olduğu bildirilmektedir. Bu infeksiyonlarda taşıyıcı hayvanların dağılımı çok önemli rol oynamaktadır. Örneğin; *T.erinacei*'nin yaptığı infeksiyonlar genellikle Avrupa ve Yeni Zelanda'da görülmektedir. Bu etkenin 19.yy'da İngiltere'den gönderilen kirpiler aracılığı ile Yeni Zelanda'ya taşındığı bildirilmiştir (2,6,11).

4.1.3. Jeofilik Dermatofit İnfeksiyonları:

Topraktan kaynaklanan bu grup dermatofitler insanlarda çok nadir olarak hastalığa neden olurlar. Daha çok sporadik infeksiyonlar yapmakta ve özellikle Batı Pasifik, Orta Amerika gibi bazı tropikal bölgelerde daha sıklıkla bulunmaktadır. Ayrıca bunların toprakla ilgilenen bahçıvanlar ve çiftçiler gibi özel meslek gruplarına özgü salgınlara da yol açtıkları bildirilmektedir (2).

4.2. Etiyolojik Sınıflama:

Dermatofitler in-vitro şartlarda geliştirdikleri makrokonidyumlarının morfolojilerine göre üç gruba ayrılırlar.

4.2.1. *Trichophyton* cinsi:

Saç, deri ve tırnakları infekte eden *trichophyton* cinsinde bulunan türler Sabouraud dekstroz agar (SDA) besiyerinde 1-2 hafta içinde üreme göstermekte olup septalı hiflerle, silindirik, düzgün duvarlı makrokonidyalar ve karakteristik mikrokonidyalar geliştirirler. Bunların makrokonidyaları az sayıdadır ya da hiç görülmeyebilir. Mevcut makrokonidyalar kalem gibi, çok hücreli ince ve düzgün duvarlıdır. Mikrokonidyalar *T.rubrum*'da gözyaşı şeklinde, düzgün kenarlı, genelde hiflerin kenarında dalda konmuş kuş gibi, *T.mentagrophytes*'de ise kısa, düzgün yüzeyli üzüm salkımı gibi olup beraberinde spiral hif görülmektedir. Patates dekstroz agar besiyerindeki (PDA) koloni morfolojilerine bakıldığında, *T.rubrum*'da yünümsü, beyaz renkli kolonilerin dip kısmında diffüze olmamış kırmızı pigment izlenir. *T.mentagrophytes*'in de pudramsı, sarı-krem renkte koloniler yaptığı görülür. Mikroskopik görünüm bu iki türü ayırmada yardımcı olmazsa suşların üreaz aktivitesi ve saç delme deneyi ya da etilen oksitte sterillenmiş yünü parçalama testi uygulanabilir. *T.mentagrophytes* 1-2 günde, *T.rubrum* ise ancak 5.günden sonra üreyi parçalayabilmektedir. Ayrıca bazı türlerin beslenme gereksinimleri de farklılık göstermektedir. Örneğin; gelişmeleri bakımından *T.tonsurans* için thiamin, *T.megninii* için histidine gereksinimi

vardır (1,7,9,14-17). Tablo 2'de *Trichophyton* cinsinde görülen türler gösterilmektedir.

Tablo 2: *Trichophyton* türleri

<i>T.ajelloi</i>	<i>T.gourvillii</i>	<i>T.soudanense</i>
<i>T.condelabrum</i>	<i>T.longifusum</i>	<i>T.terrestre</i>
<i>T.concentricum</i>	<i>T.matratii</i>	<i>T.tonsurans</i>
<i>T.equinum</i>	<i>T.megninii</i>	<i>T.vanbreuseghemii</i>
<i>T.flavescens</i>	<i>T.mentagrophytes</i>	<i>T.violaceum</i>
<i>T.fischeri</i>	<i>T.phaseoliform</i>	<i>T.verrucosum</i>
<i>T.gafloparium</i>	<i>T.rubrum</i>	<i>T.yaoundei</i>
<i>T.georgiae</i>	<i>T.schoenleinii</i>	
<i>T.gloriae</i>	<i>T.simii</i>	

4.2.2. *Microsporum* cinsi:

Bu cinste bulunan funguslar çocuklarda saçlı deride "epidemik tinea capitis"e neden olmakta, ayrıca deri ve tırnak infeksiyonları da yapmaktadırlar. Bu türler yaklaşık 7-10 günde ürerler ve septalı hifler ile çok hücreli, pürtüklü, kalın duvarlı bol sayıda makrokonidyalar ve az miktarda mikrokonidyalar oluşturur. Makrokonidyalar türlere göre biçim olarak farklılık gösterir. Örneğin; *M.canis* fıçı şeklinde, çok hücreli, bir ucu sivri olan, *M.gypseum* ise uçları yuvarlak ve 6'dan daha az bölme içeren çok hücreli makrokonidyalar geliştirebilirler. *M.audounii* ise çoğu zaman makrokonidyalardan yoksundur. Ancak makrokonidya varsa abortif yapı göstermektedir. Nadiren geliştirilebilen mikrokonidyalar ise cinsin diğer türlerindeki gibidir. Ayrıca bu türde terminal klamidokonidyalara ve taraksı hiflere de sıklıkla rastlanabilmektedir. PDA'daki koloni morfolojisine bakılacak olursa *M.canis*'in yünümsü, limon sarısı pigmentli ve, *M.gypseum*'un granüler yüzeyli, pudramsı, tarçın-kahverengi koloniler yaptığı

görülür. Ayrıca infeksiyonun yeri, kaynağı, hayvanlarla temas öyküsü suşların kesin ayırımında yardımcı olur. Örneğin; *M.canis* zoofilik kökenli bir tür olup insanlara kedi ya da köpekten geçerek infeksiyon yapar (1,7,9,14-16). *Microsporum* türleri tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3: *Microsporum* türleri

<i>M.amazonicum</i>	<i>M.equinum</i>	<i>M.persicolor</i>
<i>M.audouinii</i>	<i>M.ferrugineum</i>	<i>M.praecox</i>
<i>M.canis</i>	<i>M.fulvum</i>	<i>M.racemosum</i>
<i>M.cookei</i>	<i>M.gypseum</i>	<i>M.ripariae</i>
<i>M.distortum</i>	<i>M.nanum</i>	<i>M.vanbreuseghemii</i>

4.2.3. *Epidermophyton* cinsi:

Cinsi temsil eden dermatofit türü olan *E.floccosum* saçı infekte etmez. Bu; saçsız deri ve tırnak infeksiyonları yapar ve in-vitro olarak ortalama 10 günde yeşil sarı pigmentli, aerial miçelyumu az, yüzeyi süetimsi görünüm veren koloniler geliştirir. Septalı hifleri bulunan bu türde makrokonidyalar; muz salkımı şeklinde olup, 2-5 hücreli ince, düzgün duvar yapısına sahiptir, Mikrokonidyaları bulunmayan bu türün eski kültürlerinde klamidokonidya görülebilir (1,7,9,14-16).

4.3. Patogenez:

İnfektif organizmaların topraktan, hayvanlardan ya da insanlardan yayılımı dökülen kıl, saç ve pulların içerdiği dermatofit hifleri ya da artrosporlar ile oluşmaktadır. Dermatofit artrosporlarının dış ortamda uzun süre canlı kalabildikleri bilinmektedir.

İnfeksiyonun patogenezinde bulaş mekanizması halen kesin olarak açıklanmış değildir. Mantar hücresinin in-vitro olarak keratositlere bağlanmasını mantarın deriyi istila etmesi takip etmekte olduğu ve 2-3 saat

içinde bu sürecin maksimum düzeye ulaştığı bildirilmektedir. Artrosporların keratositlere bağlanma kapasitesi çeşitli deri bölgelerine göre değişiklik göstermektedir. Kişilerin dermatofitlere karşı duyarlılığını belirleyen faktörler hala anlaşılammıştır. Ancak, sebum yağ asidi kompozisyonlarındaki değişikliklerin bu duruma bir açıklama getirebileceği belirtilmektedir. Ayrıca, yüzeydeki lokal karbondioksit gerilimi ve yüzey nemliliği varlığının da önemli olduğu vurgulanmaktadır. Ter ve serumda bulunan koruyucu maddelerden transferrinin de dermatofitlerin gelişimini engellediği bildirilmektedir (2).

Dermatofitlerin deride yerleşip kan akımına geçmesini ilk planda nonspesifik korunma mekanizmaları engellemeye çalışır. Bu mekanizma incelendiğinde; mantarların salgıladığı keratinaz ve diğer enzimler ile stratum korneumdan derine ilerlemeye çalışmasının konağın serum ve polimorf nüveli lökositlerince durdurulduğu, bunun yanında fungusun hücre duvarının komplemanı aktive etmesi ile de nötrofillerin uyarımı sonucunda fungal üremenin önlendiği bildirilmektedir. Böylece sürekli yenilenmekte olan epidermis tabakasının atılan hücreleri ile birlikte organizma da dışarı atılmaktadır. Dermatofitlerin deriden atılmasında hücresele immun yanıt da rol oynamaktadır. İmmun sistem dermatofitlerin endojen infeksiyonuna karşı gelişen epidermal tepkiyi daha da büyütmektedir. Yapılan bir araştırmada *T.rubrum*'un hücre duvarındaki mannan ve onunla ilişkili bir lipofilik toksinin keratinosit proliferasyonunu ve hücresele immun yanıtı inhibe ettiği ortaya atılmıştır (2,9).

İmmun yanıtın en önemli elemanı T lenfositleridir. Çalışmalar dermatofitozlarda iyileşme için T lenfosit aktivasyonunun çok önemli bir nokta olduğunu göstermiştir. Epidermal langerhans hücreleri de immun yanıtta rol oynamaktadır. Bu hücrelerin insan lenfositleri ile yapılan karışım kültürlerinde antijen sunucu hücreler gibi hareket ettikleri saptanmıştır. T lenfositlerinin hangi mekanizma ile iyileşme sürecini etkiledikleri ise iyi anlaşılammıştır. Çeşitli dermatofit türleri immun tepki gösterebilme yetenekleri ile birbirinden

ayrılırlar. Örneğin; *T.rubrum* kronik ya da nüks eden infeksiyonlara neden olabilirken, *T.verrucosum* gibi diğer bazı funguslar reinfeksiyon oluşturmazlar (2).

4.4. Klinik:

Dermatofitozlar, tutulan bölgeye, etken olan dermatofite ve konağın immun yanıtına göre değişik klinik bulgular gösterirler. Antropofilik dermatofitler stratum korneum, kıl, tırnak keratini içinde kalmakta ve ağır dermoepidermal yangısal reaksiyonlara neden olmamaktadırlar. Dolayısıyla antropofilik türlerin yaptığı infeksiyonlarda allerjik reaksiyonlar veya bağışıklık söz konusu değildir. Bunların infeksiyonlarında inflamasyon az oranda görülmekte, kronikleşmeye ise sıklıkla rastlanmaktadır. Zoofilik dermatofitler inflamatuvar lezyonlara yol açarlar ve kerion adı da verilen geniş püstüler lezyonlar meydana getirebilirler. Jeofilik ve zoofilik dermatofitlerin metabolizma ürünlerinin derinin daha derin katmanlarına inmesiyle allerji ortaya çıkar. Oluşan allerji ile birlikte hastanın fungusa karşı direnç geliştirmesi de söz konusudur. Bu infeksiyonlar kendiliğinden iyileşmeye eğilimli olup reinfeksiyona karşı da yerel bir direnç gösterebilirler (2,18). Dermatofitozlar tutulan bölgeye göre adlandırılırlar;

4.4.1. Tinea capitis:

Tinea capitis; baş saçlı derisi ve saçın dermatofitozudur. Bu mikoz primer olarak bir çocukluk çağı hastalığı olup sıklıkla 3-9 yaşlarda görülmektedir. Hastalığın puberteden sonra ise görülmesi nadirdir. Ender olarak yaşlı kadınlarda da görülebilir ve bu kişilerde alopesi ile kendini gösterir. Hastalığın yetişkinlerde az görülmesinin nedeni yetişkin sebumundaki C₈₋₁₂ yağ asitlerinin varlığı ile dermatofit gelişiminin engellenmesi olduğu sanılmaktadır (2). T.capitis etkenleri zoofilik ve antropofilik *microsporum* ve *trichophyton* türlerini içermekte olup belirli etkenlere belirli coğrafik bölgelerde daha sık rastlanmaktadır. Kedi ve

köpekten bulaşan zoofilik *M.canis*, antropofilik *M.audouinii*, *T.tonsurans*, *T.violaceum* tüm dünyada en sık rastlanan etkenlerdir. *T.schoenleinii*; Orta doğu, Doğu Avrupa, Akdeniz ve Güney Afrika'da, *T.soudanense* ise Afrika'da görülen etkenlerdir. Türkiye'de de en sık saptananlar; *M.canis*, *T.violaceum*, *T.schoenleinii* ve *T.verrucosum*'dur (5,12,19).

İnfeksiyon infekte saç, epitelle kontamine olmuş ortak kullanılan tarak, saç fırçası, kep, yastık kılıfı ve berber araçları ile insandan insana bulaşabilmektedir. İnfeksiyonun gelişimi bazı saç koruyucu maddeler, travmatik olaylar, saç sebumunun özelliği ya da immun tolerans rol oynayabilmektedir. Tinea capitate oluşan lezyon, infeksiyon kaynağı ve kıl kökünün invazyon şekline bağlıdır. Antropofilik türlerin yaptığı infeksiyonlarda eritem ve pullanma az olmaktadır. Buna karşılık zoofilik türlere bağlı infeksiyonlarda konağın direncinin yüksek olması nedeni ile yangısal reaksiyon çoktur. Yangısal reaksiyonun çok olduğu tinea capitate kerion denen püstül ile eksüdatif kabuk görülebilmektedir. Bu tip infeksiyonlar daha çok sporadiktirler. Dermatofitler artrosporlarının saçı dışından bir manşon gibi sarmasına "ektotriks", sporların saç tabakaları içinde gelişmesine "endotriks" infeksiyon adı verilmektedir. Bazı funguslar hem saçın dışında hem de saçın içinde spor geliştirmesi ile ekto-endotriks şeklinde enfeksiyon geliştirebilmektedirler. *T.schoenleinii* infeksiyonlarında ise fungus saç medullasını invaze edip, tüneller açarak saçın içinde hava içeren boşluklar oluşturabilmektedir (2,3,5,12,16)

4.4.2. Tinea faciei:

Tinea faciei; yüz bölgesinin dermatofitozu olup. infeksiyon *T.rubrum*, *T.mentagrophytes*, *E.floccosum* gibi türler tarafından geliştirilen kaşıntılı ve kırmızı deri lezyonlarıdır (2).

4.4.3. Tinea barbae:

Tinea barbae; sakal ve bıyık bölgesindeki stratum korneum ve kılların dermatofitozudur. En sık kırsal alanlarda hayvanlarla uğraşan erkeklerde görülen bu mikoz, özellik *T.verrucosum* gibi zoofilik organizmalarca oluşturulur (1-3).

4.4.4. Tinea corporis:

Tinea corporis; gövde, kol ve bacakların dermatofitozu olup hastalık tüm dünyada, özellikle sıcak iklim bölgelerinde daha yaygın olarak görülür. Hem kadın hem de erkeklerde ve tüm yaş gruplarında rastlanan ve insandan insana, hayvandan insana ya da cansız eşyalardan bulaş yapabilen bu mikozun etkenleri *microsporum*, *trichophyton* ve *epidermophyton* türleridir. Günümüzde ABD'de *T.tonsurans*, Türkiye'de ise *T.rubrum* en sık görülen etkidir (1,2,5,20,21). Bunlar tipik anüler tarzda lezyonlar yaparlar ve *T.rubrum*'un infeksiyonlarında kronikleşme olabilir. Kronikleşmede *T.rubrum* mannanlarının diğer fungus mannanlarına göre hücresel yanıtı daha iyi suprese ederek konakçı yanıtından kaçıp yaşayabilmesinin rolü olduğu düşünülmektedir. İnfeksiyon dökülen deri hücrelerinin içerdiği sporların kişiden kişiye geçmesi ile gerçekleşmektedir. *M.canis* ve *T.verrucosum*'a bağlı zoofilik infeksiyonlar antropofilik etkenlerin oluşturduğu diğer lezyonlara göre daha yangısal olup püstüller içerir Tinea corporisin diğer bir etkeni *T.concentricum* olup bu lezyon tinea imbricata olarak da bilinmektedir (1,2,5,8).

4.4.5. Tinea inguinalis;

Tinea inguinalis; kasık, pubik bölge ve kalçaların dermatofitozu olup en sık saptanan etkenleri *T.rubrum*, *E.floccosum* ve *T. mentagrophytes*'dir. Hastalık tüm dünyada ve erkeklerde daha sık olup, özellikle 18-25 ile 40-50 yaşlarda en yüksek prevalansı göstermektedir. Lezyon genelde uyluğun ön

yüzünde nadiren de skrotumda papul ve püstül geliştirerek yerleşir. Şişmanlık, çok terleme, dar giysiler, suspansuvar gibi atletik destekler ve ıslak mayo enfeksiyonu kolaylaştırıcı faktörlerdir. Başkalarının giysilerini kullanma ve cinsel ilişkiyle de geçebilen tinea inguinalis çok bulaşıcı olup sıklıkla otoinokulasyon sonucu gelişmektedir. Okul, hastane, kışla ve spor salonlarında küçük epidemiler görülebilir. Türkiye’de en sık rastlanan hastalık etkeni *T.rubrum*’dur (2,3,5,20,22).

4.4.6. Tinea manum:

Tinea manum; ellerin dermatofitozu olup *T.rubrum*, *T.mentagrophytes* ve *E.floccosum* en sık görülen etkenleridir. Türkiye’de en sık saptanan etken *T.rubrum*’dur (20,21). Enfeksiyon infekte insan, hayvan ve topraktan direk veya indirek olarak kontamine eşya, havlu, bahçe araç ve aygıtlarından bulaşır. El işçiliği, ellerin çok terlemesi ve kontakt ekzema gibi hastalıklar tinea manuma hazırlayıcı faktörlerdir. Lezyon el sırtı, parmak araları veya avuçta yerleşmektedir (2,3).

4.4.7. Tinea unguium:

Tinea unguium; tırnağın dermatofitozu olup en sık görülen etkenleri *T.rubrum* ve *T.mentagrophytes*’dir. Enfeksiyona genelde ayak parmak arası ve palmar deri de eşlik eder. Hastalık yaygın olarak tırnağın distal ve alt kısmında yerleşmekte olup, yaş arttıkça insidansı yükselmektedir. Enfeksiyonda kadın ve erkekler eşit olarak etkilenirler Türkiye’de de en sık olarak aynı etkenler saptanmaktadır (1,5,23,24).

4.4.8. Tinea pedis:

Tinea pedis; ayaklarda görülen dermatofitoz olup "atlet ayağı" olarak da bilinir. Bu dermatofitozların en yaygın klinik formudur. Enfeksiyonun en sık görülen etkenleri *T.rubrum*, *T.mentagrophytes* var. interdigitale ve daha az

olarak da *E.floccosum*'dur (5,25). Türkiye'de de aynı etkenler görülmekte olup, *T.rubrum* en sık karşılaşılan türdür (19,20,26). İnfeksiyon genç erişkin yaş grubunda özellikle 20-50'li yaşlarda ve erkeklerde kadınlardan daha sık olarak görülmektedir. Bu durumun nedeni erkeklerin yatılı okul, kışla, spor salonu gibi toplu yaşanan yerlerde daha çok bulunmaları ve yaz aylarında kadınlara göre daha kapalı ayakkabı giymeleridir. Kapalı ve sıkı ayakkabı, sentetik çoraplar ve çok terleme tinea pedis için hazırlayıcı faktörlerdir. Bunun yanında infeksiyon; ortak kullanılan duş, banyo, hamam, sauna, yüzme havuzu, otel hatta ev odası tabanlarında bulunabilen infekte epitel döküntülerine çıplak ayakla basılması ile alınmaktadır (3,5). Lezyonlar başlıca üç klinik tablo şeklinde görülebilirler. Bunlardan en sık görüleni interdigital infeksiyonlar olup, genelde ayağın lateralindeki parmak arası bölgeden başlar. Lezyonda kaşıntı esas bulgu olup pullanma, maserasyon, hiperemi de görülebilir. İkinci klinik tabloda infeksiyon tabana tam yayılıp makosen şeklinde ayağı sarar ya da kuru tipte deri infeksiyonu oluşturabilir. Üçüncü tipte ise inflame vesikülobüllöz eripsiyonlar yapabilir. İnfeksiyon genellikle tırnağı da tutmaktadır. Ancak T lenfosit bozukluğu gibi immun sistem yetmezliklerinde tüm vücuda yayılabilmektedir (1,2,25).

4.4.9. Derin dermatofit infeksiyonları:

Derin dermatofit infeksiyonları; immünsüpresif bireylerde dermatofitlerin lenfatikler yoluyla subcutan dokulara yayılıp granulom odakları, lenfödem ve direne olan boşluklar yapmasıyla karakterizedir. Doku kesitlerinde fungal hif yığınları, nötrofil abselerle çevrili miçetoma tohumları, dev hücreler görülebilmektedir. Derin dermatofit infeksiyonları lenf düğümlerini, karaciğer ve beyin gibi diğer vücut bölgelerini tutup öldürücü de olabilmektedir (2).

4.4.10. Dermatofit Reaksiyonları:

Dermatofit Reaksiyonları; genellikle zoofilik ve jeofilik dermatofit türlerinin geliştirdikleri infeksiyonlarda primer lezyon bölgelerinin dışında vücudun bazı yerlerinde allerjiye bağlı olarak gelişen lezyonlar id reaksiyonu olarak da tanımlanmaktadır. ikincil döküntülerin ortaya çıkmasına neden olabilen bu reaksiyonun iki formu bulunmaktadır. En çok bilinen şekli, genellikle, *T.mentagrophytes*'e bağlı olarak yangılı infeksiyon gelişmiş olan hastaların el ve ayaklarında oluşan bir çeşit akut vesiküler ekzematıdır.

Döküntüler dermatofit infeksiyonundaki yangıya bağlı olarak ve bu kişilerde fungus özetine (trikofitin)'e karşı oluşan intradermal yüksek hiperreaktivite bulunmaktadır. Lezyondaki histolojik bulgular ekzema ile aynıdır. İd reaksiyonunun ikinci formu ise yangılı tinea capitis ve corporis'li hastalarda görülmekte olan nekrotik küçük folliküler papüllerden oluşmuş lezyonlar ile spontan iyileşebilen kutanöz bir vaskülit olarak tanımlanmaktadır. Her iki tip id reaksiyonu da antifungal sağaltım ile tetiklenmektedir. Diğer immun reaksiyon türleri ise çok nadiren görülmekte olup bunları anüler eritema ve eritema nodosum olarak sıralayabiliriz. Dermatofitozun ileri evrelerinde; "Majocchi granulomu" adı verilen rezidüel bir granulom gelişebilmektedir. Buradaki lezyon genellikle steril olmakla birlikte bazen miçel parçalarını da içerebilmektedir(2).

4.5. Antifungal Maddeler:

İlk kez White'ın 1899'da dermatomikozların sağaltımı ile ilgili bir çalışma yayınladığı, sağaltımda nonspesifik ajanları kullandığı, daha sonra 1951'de Nistatin ve 1956'da Amfoterisin-B gibi ilk sistemik etkili antifungaller'in geliştirildiği, 1958'de Griseofulvinin yüzeysel mikozların sağaltımı için oral etkili antifungal ajan olarak ilk kez kullanıldığı bildirilmektedir. Tinea capitis'te Griseofulvin'in özellikle topikal ilaçlar ile beraber kullanılması sağaltımı başarıya ulaştırmıştır. Buna karşın *T.ungium*

infeksiyonlarında bu kombinasyon ile iyi sonuçlar alınamamıştır. Günümüzde, dermatofit infeksiyonlarındaki sağaltım için; mümkün ise, öncelikle topikal sağaltım uygulanması, eğer tırnak, saç infeksiyonları veya yaygın dermatofitoz var ise sağaltımın oral yoldan da desteklenmesi şeklinde önerilmektedir (27). 1970'li yıllarda ardarda imidazol türevlerinden Klotrimazol, Mikonazol, Ekonazol, Ketokonazol, 1980'li yıllarda Bifonazol, Oksikonazol ve oral triazolardan İtrakonazol ile Flukonazol bulunmuştur (28).

Yüzeyel fungal infeksiyonlar için ideal bir ilacın spektrumu geniş, düşük konsantrasyonlarda etkili, fungistatik hatta fungisid, topikal olarak etkili, stratum korneuma yüksek afiniteli, iyi tolere edilebilen, yan etkisiz ve fungal direnç geliştirmemiş olması gerekmektedir (29). Dermatofitoz sağaltımında sıklıkla kullanılan antifungal ajanların özelliklerine aşağıda daha geniş olarak yer verilmektedir.

4.5.1. Griseofulvin:

Griseofulvin 1939'da *Penicillium griseofulvum* küfünün bir metabolik ürünü olarak izole edilmiştir. Gentles'in 1958'de hayvanlarda griseofulvin ile fungal infeksiyonları deneysel olarak başarı ile tedavi ettiği, birkaç ay sonra ise insan dermatofitozunda da etkili olduğu bildirilmiştir (30):

Griseofulvin mantar hücresinin mikrotübüler proteinlerine bağlanıp mitozu önleyerek ve nükleik asit sentezini de engelleyerek etki göstermektedir, ayrıca bu madde fungus hücresinde morfojenetik değişikliklere sebep olabilmekte ve fungus hücre duvarında kitin sentezini antagonize edebilmektedir (5,28).

Griseofulvin suda az erimekte dimetilsulfoksit (DMSO) ve dimetilformamid'de iyi çözünmekte, gastrointestinal sistemden emilimi az olmakta ancak yağlı yiyeceklerle emilimi artmakta ve karaciğerde metabolize olup idrarla atılmaktadır. Griseofulvin alındıktan sonra kendisi veya metabolitlerinden biri keratine bağlanmakta ve epidermal hücrenin

üremesiyle deri yüzeyine doğru taşınmaktadır. İlacın en sık görülen yan etkisi baş ağrısı ve deri döküntüsüdür.

Griseofulvin fungistatiktir ve genelde de *Trichophyton*, *Microsporum* ve *Epidermophyton* cinsleri ile meydana gelen deri, saç ve tırnak infeksiyonlarında etkili olmaktadır. Özellikle bu ajan, *Microsporum* türleri ile oluşan tinea capitis sağaltımında en önemli seçenektir (27,31,32).

4.5.2. Mikonazol:

Mikonazol; 1970'li yıllarda kullanıma giren sentetik bir fenetil imidazol bileşiği olan mikonazol intra venöz kullanılabilen ilk imidazol türevidir. İlaç mantar hücre zarındaki ergosterol sentezini sitokrom P450'ye bağımlı 14 α demetilasyon basamağında engelleyerek hücre zarına bağlı hücre işlevlerini bozmakta böylece membranda C₁₄ metillenmiş steroller birikmektedir. İlaç yüksek konsantrasyonlarda mantar hücre zarının lipidleri ile doğrudan ilişkiye geçip, zarın yarı geçirgenliğinin bozulmasına ve içeriğinin dışarı çıkmasına yol açar. Sonuçta fungus hücresinde trigliserid, fosfolipid biyosentezinin ve hücre duvarı kitin sentezinin inhibisyonu ortaya çıkmakta, membran ile ilgili enzimlerin aktivitesi değişmekte ve böylece oksidatif ve peroksidatif enzim sistemleri baskılanabilmektedir (2,28).

Mikonazol; suda çok az erimekte, dimetilformamid ve DMSO'da tamamen çözünmekte, gastrointestinal sistemden zayıf emilmektedir. İlaç %90 oranında başta albumin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanmakta, karaciğerde metabolize olmakta ve inaktif metabolitleri idrarla atılmaktadır. Mikonazol'un geniş bir etki alanı bulunmaktadır, düşük konsantrasyonlarda dermatofit, mayalar ve diğer phycomycetes, ascomycetes, sınıfı mantarlara fungusidal etkilidir. Kullanım sırasında en sık görülen yan etkileri irritasyon, yanma, soyulma ile seyreden deri döküntüleridir (5,27,28,33).

4.5.3. Bifonazol:

Bu madde halojen içermeyen bir imidazol türevi olup, çok lipofilik, suda çok az erimekte (<0.1mg miktarı 100ml suda) ve Dimetilamidoflorofosfat ile DMSO'da tamamen çözünmektedir.

İlacın antimikotik etki spektrumu çok geniş olup, dermatofitler, mayalar, küfler ve bifazik funguslara karşı etkilidir ve etki mekanizması diğer azollerdeki gibi olup daha çok fungisidal etki göstermektedir (34).

4.5.4. Oksikonazol:

Oksikonazol insanlardaki mantar infeksiyonlarına neden olan dermatofitler için geniş bir in-vitro fungistatik etki spektrumuna sahiptir. Ancak *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* ve *T.mentagrophytes* gibi bazı mantar türleri için yapılan çalışmalarda maddenin değişebilen derecelerde fungisid aktivite gösterdiği de bulunmuştur. Bu antifungal ajan suda az, DMSO gibi organik çözücülerde daha iyi erime göstermektedir (35).

4.6. Antifungal Duyarlılık Testleri:

İn-vitro antifungal duyarlılık testlerinin uygulanışı antibakteriyel duyarlılık testlerine benzemektedir. İdeal olarak antifungal duyarlılık testlerinin özellikleri aşağıdaki şekilde sıralanabilmektedir (36).

1.Klinisyenin, aktivitesi ölçülmüş iki veya daha fazla antifungal ajan arasından hangisini kullanabileceğine karar vermesini sağlamaktadır.

2.Genel olarak bu testler in vivo aktivite ile paralel olarak sonuç vermektedir.

3.Mikroorganizma topluluğunda direnç gelişiminin izlenmesine olanak tanımaktadır.

4.Araştırılmakta olan yeni antifungal ajanların terapötik potansiyellerinin değerlendirilmesini sağlamaktadır.

Son zamanlarda dermatofitler için antifungal duyarlılık testlerinin rutin olarak yapılması önem kazanmıştır. Dermatofitlerin minimum inhibe edici konsantrasyonun (MIC) saptanmasında; disk yada E test olarak agar difüzyon, agar dilüsyon ya da makro ve mikrodilüsyon şeklinde uygulanan sıvı besiyerindeki dilüsyon testleri kullanılmaktadır. Klinik sonuçlar ve in-vitro veriler arasındaki yakın korelasyon mikrodilüsyon testiyle gösterilebilmiştir. Alternatif olarak hız, otomatizasyon ve düşük maliyeti nedeni ile kolorimetrik mikrodilüsyon testlerinden MTT-Mikrodilüsyon yöntemi de önerilmektedir (37-39).



5. GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvurup dermatomikoz ön tanısı alan hastalar arasından Temmuz-1997 ile Mayıs-1998 tarihleri arasında Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarından mikoloji bölümüne gelen 770 hastanın saç, deri ve tırnak örnekleri incelenmiş ve etken olarak izole edilen 100 dermatofit suşu çalışma kapsamına alınmıştır.

5.1. Gerekli Malzemelerin Hazırlanması:

5.1.1. % 10'luk KOH (Potasyum Hidroksit) Çözeltisi:

Potasyum hidroksit	10 gr
Distile su	100 ml

KOH kristalleri distile suya yavaşça eklenerek, kristaller tamamen eriyene kadar karıştırılır.

5.1.2. Laktofenol Pamuk Mavisi Boyası:

Laktik asit	20 ml
Fenol kristalleri	20 gr
Gliserin	40 ml
Distile su	20 ml
Pamuk mavisi, %1 sulu	2 ml

Laktik asit ve gliserin, distile su içerisine eklenerek iyice karıştırılır. Bunun üzerine fenol kristalleri de konularak sıcak su banyosunda eriyene kadar tutulur ve %1'lik pamuk mavisi solusyonundan 2ml ilave edilerek karıştırılır.

5.1.3. Sabouraud Dekstroz Agar (SDA)-(Oxoid):

Glukoz	40 gr
Pepton	10 gr
Agar	15 gr
Distile su	1000 ml

5.1.4. Antibiyotikli SDA (Mycosel Agar)-(BBL):

Dekstroz	10 gr
Pepton	10 gr
Agar	15.5 gr
Distile su	1000 ml
Sikloheksimid	400 mg
Kloramfenikol	50 mg

5.1.5. Patates Dekstroz Agar (PDA)-(DIFCO):

Patates infüzyon	200 gr
Dekstroz	20 gr
Agar	15 gr
Distile su	1000 ml

Besiyeleri ticari olarak hazırlanmış karışımların 120° C'de 15' otoklavda sterilizasyonundan sonra kullanılmıştır (15,41)

5.1.6. Antifungal Duyarlılık Testinde Kullanılan Besiyeri:

L-Glutaminli, sodyum bikarbonatsız RPMI-1640 besiyeri (Biological industries)

5.1.7. Antifungal Duyarlılık Testinde Kullanılan İlaçlar:

Griseofulvin (Glaxo-Wellcome)

Mikonazol (İlsan-İltaş)

Bifonazol (Bayer Türk)

Oksikonazol (Roche)

5.2. Örneklerin Alınması :

5.2.1. Saçsız Deriden Örnek Alınması;

Örnek alınmadan önce lezyon ve çevresi %70'lik etil alkol ile silinerek kontaminant mikroorganizmaların ortamdaki uzaklaştırılması sağlanmıştır. Daha sonra lezyonun aktif olan kenarından steril bir bistüri ile kazıma yapılarak, steril bir petri kutusunda örnek toplanmıştır.

5.2.2. Tırnak Lezyonlarından Örnek Alınması;

Tırnak lezyonlarında tırnak altından kanatmadan derince bir kazıma yapılarak örnek yine steril bir petri kutusunda toplanmıştır.

5.2.3. Saçlı Deri Lezyonlarından Örnek Alınması;

Kafa derisinden kazıma yapılarak ve kırılmış saçları cımbızla çekmek suretiyle örnekler steril bir petri kutusunda toplanmıştır. (8,15,40,41)

5.3. Direk Mikroskopik İnceleme:

Örnekten az bir miktar lam üzerine alınarak üstüne %10'luk KOH çözeltisi damlatılmıştır. Hazırlanan karışımın üzerine bir lamel kapatılıp alevden birkaç kez geçirilmiş ya da oda ısısında 15-20 dakika bekletilmiştir. Preparat daha sonra mikroskopun önce 10, sonra 40X objektifiyle incelenmiş spor ve hif yapıları aranmıştır (14,15,41).

5.4. Kültür:

Örneklerden çengel öze ile bir miktar alınarak tüpte bulunan hem antibiyotiksiz SDA (Oxoid) ve hem de antibiyotikli SDA (mycosel agar-BBL) besiyerlerine ekilmiştir. Besiyerleri 26°C'lik etüvde 3-4 günde bir üremesi kontrol edilerek dört hafta süreyle inkübasyona bırakılmıştır. Üreme saptanan mantar kolonilerinde; üreme hızları, morfolojileri, yüzey renkleri ve tabandaki pigmentleri incelenmiştir. Kolonilerde pigmentin incelenmesi için patates dekstroz agar besiyerlerine pasajlar yapılmıştır. 2-3 haftalık inkübasyon sonunda kolonilerden laktofenol pamuk mavisi boyası kullanılarak lam-lamel arasında preparat hazırlanmıştır. Mikroskobik incelemede hiflerin, makrokonidya ve mikrokonidyalının varlığı araştırılarak ve pigmentlerin durumu göz önünde bulundurularak tür tanısı konulmaya çalışılmış, gerektiğinde ek testlere de başvurulmuştur (14,15,18,40-42). Tanıda kullandığımız testler için yararlandığımız şema şekil-1'de gösterilmektedir.

5.5. Antifungal Duyarlılığın Saptanması:

İzole edilen dermatofitlerin griseofulvin, mikonazol, bifonazol ve oksikonazole karşı duyarlılıkları in-vitro sıvı dilüsyon (mikrodilüsyon) yöntemi ile incelenmiştir.

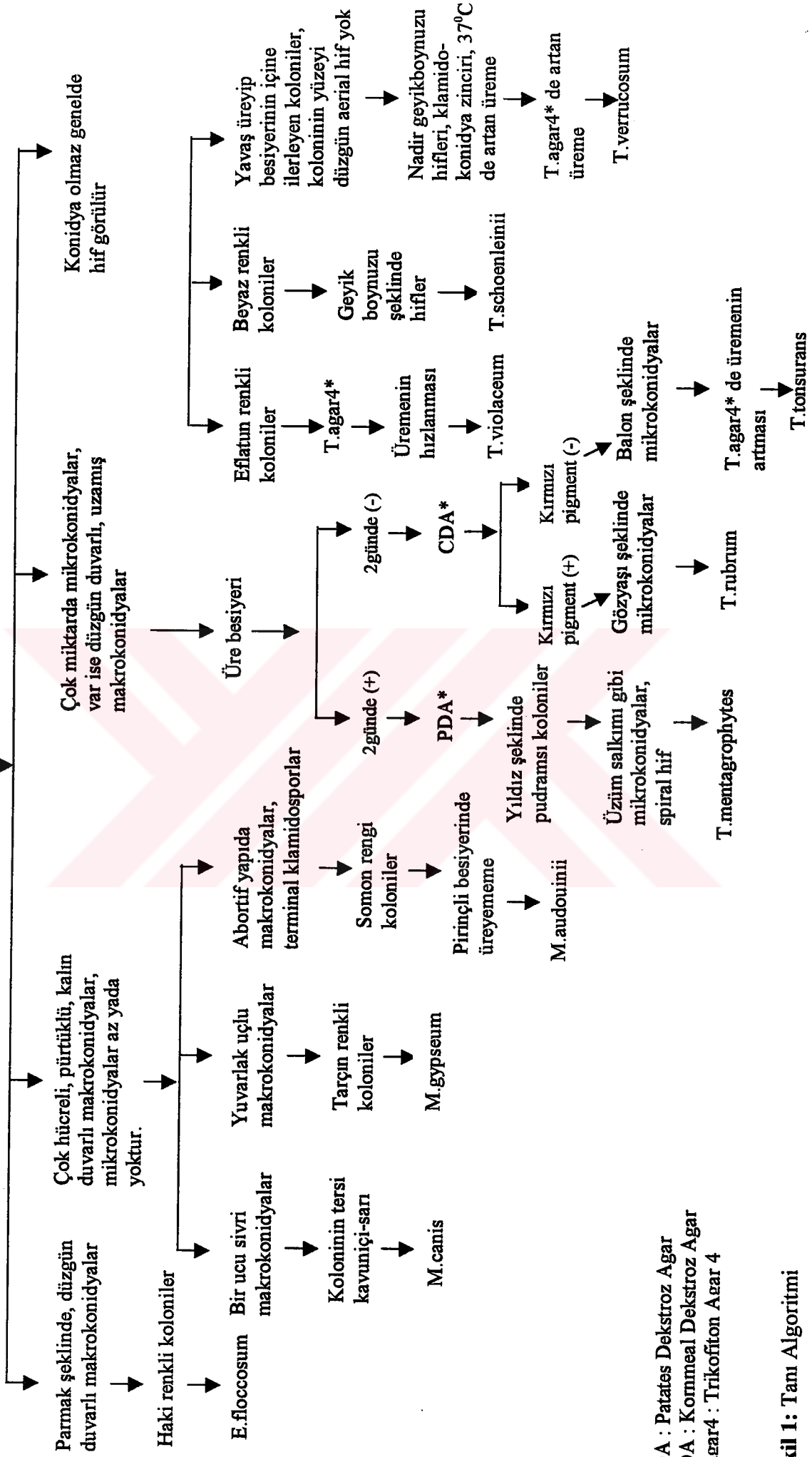
Minimal inhibitör konsantrasyonun (MİK) değerlendirilmesinde aşağıdaki yöntem kullanılmıştır (43,44).

5.5.1. Besiyeri:

Besiyeri olarak kullanılan L-Glutaminli, sodyum bikarbonatsız RPMI-1640 besiyeri (Biological industries) 0.165 molar MOPS (Sigma) ile tamponlanarak pH'sı 7 ± 0.1 olacak şekilde 35°C'de ayarlanmıştır.

Mikrobiyotik Agardaki Koloniden

Mikroskopik İnceleme



* PDA : Patates Dekstroz Agar

* CDA : Kommeal Dekstroz Agar

* T.agar4 : Trikofiton Agar 4

Şekil 1: Tanı Algoritmi

5.5.2. İlaç Dilüsyonları:

Hammadde olarak sağlanan Griseofulvin (Glaxo-Wellcome), Mikonazol (İlsan-İltaş), Bifonazol (Bayer Türk) ve Oksikonazol (Roche)'ün çözülmesi için %100'lük DMSO çözeltisi kullanılmıştır. Stok ilaç solüsyonları mikrodilüsyon testindeki final konsantrasyonun 10 katı olacak şekilde hazırlanıp, -60 °C'de saklanmıştır. Bu ilaçlar kullanmadan önce oda ısısına gelmesi beklenip 1/5 RPMI-1640 besiyeri ile dilüe edilmiştir.

5.5.3. İnokulum Hazırlanması:

SDA besiyerinde pasajlanarak saklanan dermatofit suşlarının PDA besiyerindeki 7 günlük kültürleri kullanılmıştır. PDA'daki üreyen kolonilerin üzerine %0.85'lik tuzlu su süspansiyonundan 1ml konulup, yuvarlak uçlu bir öze ile hafifçe kazınmıştır. Oluşan konidya süspansiyonu bir pipetle temiz bir tüpe aktarılmıştır. Ağır parçaların çökmesi için 3-5 dakika beklendikten sonra üstteki kısım tekrar pipetle çekilip yeni bir tüpe alınmıştır. Tüp 15 saniye vortekslelendikten sonra süspansiyon $1-5 \times 10^6 \mu\text{g/ml}$ olacak şekilde (Mc Farland 0.5 tüpünden yararlanılarak) ayarlanmıştır. Daha sonra, hazırladığımız bu süspansiyon RPMI besiyeri ile 1/50 oranında dilüe edilerek $0.2-1 \times 10^5 \mu\text{g/ml}$ şekline getirilmiştir.

5.5.4. Sıvı Mikrodilüsyon Test:

Test steril 96 (8x12) mikrokuyucuklu, U tabanlı platelerde çalışılmıştır. İlaç solüsyonları iki kat artan dilüsyonlar halinde, çoklu kanallı bir pipet yardımıyla 100µl'lik hacimlerde 1-10. kuyucuklar arasında Mikonazol, Bifonazol ve Oksikonazol için 0.03-16 µg/ml, Griseofulvin için ise 0.02-12 µg/ml konsantrasyonları arasında olacak şekilde dağıtım yapılmıştır. Bundan sonra her kuyucuğa 100µl konidya süspansiyonu eklenmiştir. 11. kuyu

kontrol kuyusu kabul edilip bu kuyuya 100µl ilaçsız besiyeri ve 100µl konidya süspansiyonu konulmuştur.

5.5.5. İnkübasyon:

Çalışılan plateler 26°C'de beş gün süreyle inkübe edilmiştir.

5.5.6. Değerlendirme:

Test sonuçları kontrole göre kıyaslanarak 0-4 arası bir sayısal sisteme göre yapılmıştır:

- 0 : bulanıklık olmaması
- 1 : bulanıklıkta \geq %75 oranında azalma
- 2 : bulanıklıkta %50 oranında azalma
- 3 : bulanıklıkta %25 oranında azalma
- 4 : bulanıklıkta azalma olmaması

Sonuçlar minimum inhibe edici konsantrasyon değerleri olarak (üremenin görülmediği en düşük ilaç konsantrasyonu) belirlenmiştir. Dermatofitler için üremeyi %75 inhibe edici konsantrasyon MİK değeri olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Anabilim dalımızın mikoloji laboratuvarında, dermatomikoz ön tanılı 770 hasta örneğinin mikolojik yönden incelenmesi sonucunda; bunların 106'sında (%13.7) çeşitli dermatofit, 30'unda (%3.9) maya saptanmış, 634'ünde (%82) patojen mantar ürememiştir. Alınan örneklerin infeksiyon türlerine göre dağılımları tablo 4'de gösterilmektedir.

Tablo 4: Örneklerin infeksiyon bölgelerine göre dağılımı

Tinea türleri	sayı
Tinea pedis	280 (%36.4)
Tinea unguium	305 (%39.6)
Tinea inguinalis	58 (%7.5)
Tinea corporis	77 (%10)
Tinea capitis	14 (%1.8)
Tinea manum	36 (%4.7)
Toplam	770 (%100)

Örneklerin direk mikroskopi ve kültür sonuçlarına göre dağılımları tablo 5'de gösterilmektedir. Buna göre örneklerin 201'inde (%26.1) direk bakıda mantar elemanı görülmüş, bunların 94'ünde (%12.2) kültürde üreme saptanmıştır. Direk mikroskopik incelemede mantar elemanı görülmeyen örneklerin 12'sinin (%1.6) kültüründe üreme olmuştur. Böylece 106 (%13.8) örneğin kültüründe üreme gözlenmiştir.

Direk bakısını olumlu değerlendirdiğimiz örneklerin ekim sonuçlarına göre yorumları tablo 6'da, direk bakısında mantar elemanı görmediğimiz örneklerden yapılan kültürlerdeki üreme durumu ise tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 5: Örneklerin direk mikroskopi ve kültür sonuçlarına göre dağılımları

		Örnek sayısı
Direk mikroskopi	+	94 (%12.2)
Kültür	+	
Direk mikroskopi	+	107 (%13.9)
Kültür	-	
Direk mikroskopi	-	12 (%1.6)
Kültür	+	
Direk mikroskopi	-	557 (72.3)
Kültür	-	
Toplam		770 (%100)

Tablo 6: Direk mikroskopi olumlu örneklerdeki kültür durumları

		Örnek sayısı
Direk mikroskopi	+	94 (%46.7)
Kültür	+	
Direk mikroskopi	+	107 (%43.3)
Kültür	-	
Toplam		201 (%100)

Tablo 7: Direk mikroskopi olumsuz örneklerdeki kültür durumları

		Örnek sayısı
Direk mikroskopi	-	12 (%2.1)
Kültür	+	
Direk mikroskopi	-	557 (%87.9)
Kültür	-	
Toplam		569 (%100)

Örneklerimizden 6'sının identifikasyon sırasında yaşamı sağlanamamış 100 örnek çalışmaya alınabilmiştir. Çeşitli yöntemler kullanılarak yapılan tiplendirme sonucunda, *Trichophyton* cinsine ait 94, *Microsporum* cinsine ait 3 ve *Epidermophyton* cinsine ait olarak da 3 suş belirlenmiştir.

Trichophyton cinsinden olan suşların 70'i (%70) *T.rubrum*, 24'ü (%24) *T.mentagrophytes*, *Microsporum* cinsinden olan suşların tümü ise (%100) *M.canis* olarak saptanmıştır.

Tiplendirilen suşların türlere göre dağılımı Tablo 8'da gösterilmektedir.

Tablo 8: Dermatofit suşlarının türlere göre dağılımı

Tür	Sayı
<i>T.rubrum</i>	70 (%70)
<i>T.mentagrophytes</i>	24 (%24)
<i>M.canis</i>	3 (%3)
<i>E.floccosum</i>	3 (%3)
Toplam	100 (%100)

Örneklerin alındığı bölgelere ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 9'da, Örneklerde saptanan dermatofitlerin infeksiyon bölgesine göre dağılımı ise Tablo 10'da gösterilmektedir.

Tablo 9: Örneklerin alındığı bölgelere ve cinsiyete göre dağılımı

İnfeksiyon bölgesi	Cinsiyet		Ön tanıya göre toplam olgu	Üreme olanlar (%)
	Kadın	Erkek		
Tinea pedis	118	162	280 (%36.4)	52
Tinea unguium	162	143	305 (%39.6)	18
Tinea inguinalis	16	42	58 (%7.5)	13
Tinea corporis	29	48	77 (%10)	11
Tinea capitis	5	9	14 (%1.8)	3
Tinea manum	16	20	36 (%4.7)	3
Toplam	345	424	770 (%100)	100

Tablo 10: Örneklerde saptanan dermatofitlerin infeksiyon bölgesine göre dağılımı

İnfeksiyon bölgesi	T.rubrum	T.mentagrophytes	M.canis	E.floccosum	Toplam
T.pedis	36	16	-	-	52
T.unguium	14	4	-	-	18
T.inguinalis	10	2	-	1	13
T.corporis	9	1	-	1	11
T.capitis	-	-	3	-	3
T.manum	1	1	-	1	3

Çalışmamızda tinea pedis lezyonlarından alınan 280 örneğin 52'si kültürde üretilmiştir. 52 suşun 36'sı (%69.2) *T.rubrum*, 16'sı (%30.8) *T.mentagrophytes* olarak saptanmıştır. Hastaların cinsiyet durumuna bakıldığında 162'si (%57.8) erkek, 118'i (%42.2) kadındı.

T.unguium tanısı alan 305 hastanın örneklerinden 18'i kültürde üretilmiştir. 18 suşun 14'ü (%77.7) *T.rubrum*, 4'ü (%22.3) *T.mentagrophytes* olarak belirlenmiştir. Cinsiyet durumuna bakıldığında 143'ü (%46.9) erkek, 162'si (%53.1) kadın olarak bulunmuştur.

Tinea inguinalis tanısı almış 58 kişinin örneklerinden 13'ünde üreme saptanmış olup, 10'u (%76.9) *T.rubrum*, 2'si (%15.4) *T.mentagrophytes* ve 1'i (%7.7) *E.floccosum* olarak tanımlanmıştır. Olguların 42'si (%72.4)erkek, 16'sı (%27.6) kadın hastalardır.

Tinea corporis tanısını alan hasta lezyonlarından 77 örnek alınmış, 11'inde üreme olmuştur. Bunların 9'u (%81.8) *T.rubrum*, 1'i (%9.1) *T.mentagrophytes* ve 1'i (%9.1) *E.floccosum* olarak belirlenmiştir. Olguların 48'i (%62.3) erkek, 29'u (%37.7) kadındır.

Tinea manum tanılı 36 hastanın örneklerinden 3'ünde üreme görülmüştür. Örneklerin 1'i (%33.3) *T.rubrum*, 1'i (%33.3) *T.mentagrophytes* ve 1'i (%33.3) *E.floccosum* olarak belirlenmiştir. Kadın-erkek oranı, 16 (%44.4) kadın ve 20 (%55.6) erkek şeklindedir.

İncelenen *Tinea capitis* olgularının 14 örneğinden 3'ünde üreme görülmüş, her üçü de (%100) *M.canis* olarak saptanmıştır. Kadın-erkek oranı, 9 (%64.2) erkek ve 5 (%35.8) kadındır.

Tinea pedis tanısı alan hastaların 8'inde aynı zamanda tırnak lezyonu da görülmekteydi. 2 olguda da *tinea inguinalis* ve *tinea corporis* birlikteydi.

Çalışmamızda izolatlarımıza kullandığımız antimikotik ilaçların etki spektrumlarına bakarak yorum yapacak olursak; Griseofulvin'in *T.rubrum* suşları üzerindeki etki spektrumunun 0.19-6 µg/ml arasında olduğu saptanmıştır, $MİK_{50}$ değeri 3 µg/ml' dir. *T.mentagrophytes* suşları üzerindeki etki spektrumu ise 0.38-3 µg/ml arasındadır ve $MİK_{50}$ değeri 0.75 µg/ml' dir. İlacın *M.canis* için etki spektrumu 0.38-5 µg/ml arasındadır ve $MİK_{50}$ değeri 5µg/ml' dir ve *E.floccosum* suşları için bu değer 0.38-1.5 µg/ml arasındadır

ve MIC_{50} değeri $1.5 \mu\text{g/ml}$ ' dir. Griseofulvin'e karşı duyarlılık ve inhibe olan suşların kümülatif oranları tablo 11 ve 12'de gösterilmektedir.

Tablo 11: Dermatofit suşlarının Griseofulvin'e karşı duyarlılık oranları

Dermatofit türü	Minimal inhibitör konsantrasyon değerleri ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.02	0.04	0.09	0.19	0.38	0.75	1.5	3	6	12
<i>T.rubrum</i> (70)				4	5	5	20	25	11	
<i>T.mentagrophytes</i> (24)					2	12	7	3		
<i>M.canis</i> (3)					1		1	1		
<i>E.floccosum</i> (3)					1		2			

Tablo 12: Griseofulvin için inhibe edilen suşların kümülatif oranları (%).

Dermatofit türü	Minimal inhibitör konsantrasyon değerleri ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.02	0.04	0.09	0.19	0.38	0.75	1.5	3	6	12
<i>T.rubrum</i> (70)				5.7	12.9	20.0	48.6	84.4	100	
<i>T.mentagrophytes</i> (24)					8.3	58.4	87.6	100		
<i>M.canis</i> (3)					33.3		66.7	100		
<i>E.floccosum</i> (3)					33.3		100			

Mikonazol'ün *T.rubrum* suşları üzerindeki etki spektrumu 0.06-4 µg/ml ve MIC_{50} değeri 2 µg/ml 'dir. *T.mentagrophytes* üzerindeki etki spektrumu ise 0.12-4 µg/ml ve MIC_{50} değeri 1 µg/ml 'dir. İlacın *M.canis* için etki spektrumu 1-4 µg/ml ve MIC_{50} değeri 2 µg/ml 'dir ve *E.floccosum* suşları için bu değer 0.5-2 µg/ml ve MIC_{50} değeri 1 µg/ml 'dir. İlaça karşı duyarlılık oranları ve inhibe olan suşların kümülatif oranları tablo 13 ve 14'de gösterilmektedir.

Tablo 13: Dermatofit suşlarının Mikonazol'e karşı duyarlılık oranları

Dermatofit türü	Minimal inhibitör konsantrasyon değerleri (µg/ml)									
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16
<i>T.rubrum</i> (70)		2	2	6	8	14	29	9		
<i>T.mentagrophytes</i> (24)			1	1	1	14	5	2		
<i>M.canis</i> (3)						1	1	1		
<i>E.floccosum</i> (3)					1	1	1			

Tablo 14: Mikonazol için inhibe edilen suşların kümülatif oranları (%).

Dermatofit türü	Minimal inhibitör konsantrasyon değerleri (µg/ml)									
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16
<i>T.rubrum</i> (70)		2.9	5.7	14.3	25.7	45.8	87.2	100		
<i>T.mentagrophytes</i> (24)			4.2	8.3	12.5	70.9	91.7	100		
<i>M.canis</i> (3)						33.3	66.7	100		
<i>E.floccosum</i> (3)					33.3	66.7	100			

Oksikonazol'un *T.rubrum* suşları üzerindeki etki spektrumu 0.03-4 µg/ml ve $MİK_{50}$ değeri 0.25 µg/ml iken bu değer *T.mentagrophytes* suşlarında 0.03-0.5 µg/ml ve $MİK_{50}$ değeri 0.12 µg/ml' dir. *M.canis* suşları üzerindeki etki spektrumu 0.03-0.5 µg/ml, $MİK_{50}$ değeri 0.03 µg/ml ve *E.floccosum* izolatlarında ise 0.06-0.12 µg/ml, $MİK_{50}$ değeri 0.03 µg/ml' dir. Oksikonazol ile ilgili olarak sonuçlar tablo 15 ve 16'dadır.

Tablo 15: Dermatofit suşlarının Oksikonazol'e karşı duyarlılık oranları

Dermatofit türü	Minimal inhibitör konsantrasyon değerleri (µg/ml)									
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16
<i>T.rubrum</i> (70)	7	6	15	25	7	3	5	2		
<i>T.mentagrophytes</i> (24)	1	3	9	8	3					
<i>M.canis</i> (3)	2				1					
<i>E.floccosum</i> (3)		2	1							

Tablo 16: Oksikonazol için inhibe edilen suşların kümülatif oranları (%).

Dermatofit türü	Minimal inhibitör konsantrasyon değerleri (µg/ml)									
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16
<i>T.rubrum</i> (70)	10	18.6	40	75.8	85.8	90.1	97.2	100		
<i>T.mentagrophytes</i> (24)	4.2	16.7	54.2	87.6	100					
<i>M.canis</i> (3)	66.7				100					
<i>E.floccosum</i> (3)		66.7	100							

Bifonazol'un *T.rubrum* suşları üzerindeki etki spektrumu 0.03-4 µg/ml ve MİK₅₀ değeri 0.25 µg/ml iken *T.mentagrophytes* üzerindeki etki spektrumu 0.12-2 µg/ml ve MİK₅₀ değeri 0.5 µg/ml' dir. *M.canis* suşları üzerindeki etki spektrumu da 0.5-2 µg/ml, MİK₅₀ değeri 0.5 µg/ml ve *E.floccosum* suşlarında ise 0.06-0.5 µg/ml ve MİK₅₀ değeri 0.06 µg/ml' dir. Bifonazol ile ilgili sonuçlar tablo 17 ve 18'dedir.

Tablo 17: Dermatofit suşlarının Bifonazol'e karşı duyarlılık oranları

Dermatofit türü	Minimal inhibitör konsantrasyon değerleri (µg/ml)									
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16
<i>T.rubrum</i> (70)	2	3	3	36	8	8	3	7		
<i>T.mentagrophytes</i> (24)			2	2	2	9	7	4		
<i>M.canis</i> (3)					2		1			
<i>E.floccosum</i> (3)		2			1					

Tablo 18: Bifonazol için inhibe edilen suşların kümülatif oranları (%).

Dermatofit türü	Minimal inhibitör konsantrasyon değerleri (µg/ml)									
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16
<i>T.rubrum</i> (70)	2.9	7.2	11.4	62.9	74.4	85.8	90.1	100		
<i>T.mentagrophytes</i> (24)			8.3	16.7	54.2	83.4	100			
<i>M.canis</i> (3)					66.7		100			
<i>E.floccosum</i> (3)		66.7			100					

7. TARTIŞMA

Dermatofitler konağın bulunduğu coğrafi yer, tuttuğu vücut bölgeleri ve cinsiyete göre değişen oranlarda yayılım göstermektedirler. Genel olarak her bölgenin belirli bir dermatofitik florası bulunmaktadır. Dünyada ve Türkiye’de de bu floranın saptanması için çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Türkiye’de ilk çalışmaların 1950’li yıllarda başladığı ve dermatofitlerde ilk sırayı *E.floccosum*’un aldığı bildirilmektedir (45). Ancak daha sonraki yıllarda floranın değişip *T.mentagrophytes* ve *T.rubrum*’un ilk sıralara yerleştiği görülmektedir. Benzer şekilde Avrupa’da XX.yy’ın başında Akdeniz ülkelerinde *T.violaceum*, *T.tonsurans*, *T.schoenleinii* ve *M.audouinii*, Kuzey ve Orta Avrupa’da *T.violaceum*, Doğu Avrupa’da *T.schoenleinii* önde iken II.Dünya savaşından sonra *T.schoenleinii* yerine *M.audouinii* ve *T.tonsurans*, *T.violaceum* yerine de *T.rubrum* baskın olmaya başlamıştır (11). Bütün bu çalışmalarda görüldüğü gibi dermatofit florası zamanla değişebilmektedir. Bu nedenle de infeksiyonun kontrolü amacıyla konunun sıkı takip edilmesi gerekmektedir.

Literatürde dermatomikoz tanılı hastalardan alınan örneklerdeki izolasyon durumuna baktığımızda Şahin ve Yuluğ’un (46) %31, Kölemen ve Kürkçüoğlu’nun (47) %45.4, Sürücüoğlu ve ark.’nın (48) %29.5 oranında etkeni izole ettikleri görülmektedir. Çalışmamızda ise bu oran %13.8 olarak bulunmuştur. Orandaki düşüklüğün sebebinin hastaların genelde kontrol amaçlı olarak laboratuvarımıza gönderilmiş olduğunu düşünmekteyiz.

Araştırmamızda izole edilen dermatofitlerin rastlanma sıklığına göre dizilimi, tablo 8’de görüldüğü gibi; *T.rubrum* 70 (%70), *T.mentagrophytes* 24 (%24), *E.floccosum* 3 (%3), *M.canis* 3 (%3)’tir. Sonuçlarımızı değişik araştırmacıların sonuçları ile kıyasladığımızda bir çoğunda benzer durumlar olduğu görülmüştür. Manzano-Gayosso ve arkadaşları (49) ürettikleri

dermatofitleri sırası ile *T.rubrum* (%80.9), *T.mentagrophytes* (%9.0), *M.canis* (%5.3), *E.floccosum* (%2) olarak bulmuşlardır. İngiltere'de 1966-1976 yılları arasında yapılan geniş çaplı bir araştırmada dermatofitlerin sıklık sırasının *T.rubrum* (%52-58), *T.mentagrophytes* (%21), *E.floccosum* (%8-14) olarak belirlendiği bildirilmiştir (11). Ülkemizde Kölemen ve ark.'nın (47) çalışmasında *T.rubrum* (%38.9), *T.mentagrophytes* (%21.2), *E.floccosum* (%9.8), *M.canis* (%5.7) oranlarında; Erbakan ve ark.'nın (50) çalışmasında saçsız deri infeksiyonlarında *T.rubrum* birinci, *T.mentagrophytes* ikinci ve *E.floccosum* üçüncü sırada yer almıştır. Ulu ve ark.'nın (51) İzmir'de yaptığı çalışmada *T.rubrum* (%18.5), *E.floccosum* (%2.39), *T.mentagrophytes* (%0.69) şeklinde; Fındık ve ark.'larının (52) Konya'da yaptığı çalışmada *T.rubrum* (%64.4), *T.mentagrophytes* (%10.5), *E.floccosum* (%7.2), *M.canis* (%4.6) oranlarında; Berktaş ve ark.'larının (53) Van'da yaptıkları çalışmada ise *T.rubrum* (%44), *T.mentagrophytes* (%34.66), *E.floccosum* (%4) olarak izole edilmiştir.

Bazı araştırmacılar ise dermatofitoz etkenleri olarak ilk sırada *T.mentagrophytes*'i izole etmişlerdir. İspanya'da Calvo ve ark.'larının (54) çalışmasında *T.mentagrophytes* (%61.54), *T.rubrum* (%11.84), *M.canis* (%11.54), *E.floccosum* (%7.64) olarak; İtalya'da Mercantini ve ark.'larının (55) çalışmasında *T.mentagrophytes* (%57), *T.rubrum* (%30) şeklinde; Polonya'da Bienias ve ark.'ları (56) ise *T.mentagrophytes* (%50.7), *T.rubrum* (%21), *E.floccosum* (%12.5) olarak bildirmişlerdir. Ülkemiz araştırmacılarından da Şahin ve Yuluğ (46) çalışmalarında *T.mentagrophytes* (%29.8), *T.rubrum* (%23.3) olarak bulmuşlardır. Kuştimur ve ark.'ları da (45) *T.mentagrophytes* (%27.67), *T.rubrum* (%24.52), *E.floccosum* (%6.91), *M.canis* (%1.57) sıralaması ile dermatofitleri saptamışlardır. Sonuçlarımız daha önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında; çalışmamızda üretilen

dermatofit türlerinin sıklığının literatür ile genel olarak uyumlu olduğunu görmekteyiz.

Çalışmamızda tinea unguium'un 305 olgu ile (%39.6) en sık rastlanan dermatofitoz olduğu belirlendi. Üreme olan 18 suşta etken olarak en sık izole edilen dermatofit ise *T.rubrum* olup 14 suş (%77.7) idi. Hastaların cinsiyetine bakıldığında 143'nün (%46.9) erkek, 162'sinin (%53.1) kadın olduğu saptandı. Bu sonuç Meksika'dan Manzano-Gayosso ve ark.'nın (49) yaptıkları çalışma ile uyumludur. Amerika'da bir çalışmada da *T.rubrum* %93.3 ile en sık izole edilen tinea unguium etkeni olarak bulunmuştur (24). Ülkemizde de *T.rubrum*'u tırnak infeksiyonlarındaki en sık etken olarak bulan Aksungur ve ark.'ları (57) %36.4 ve erkeklerde sık, Aytimur ve ark.'ları (21) %40.2 ve kadınlarda sık, Tümbay ve ark.'ları (19) %42.8 ve kadınlarda sık olarak bulmuşlardır.

Araştırmamızda tinea unguium olgularından sonra ikinci sıklıkla tinea pedis infeksiyonlarından örnek toplanmıştır. Bu konuda 162 (%57.8)'si erkek, 118 (%42.2)'i kadın olmak üzere 280(%36.4) olgudan örnek alınarak incelendi, 18 olguda üreme saptandı ve sırasıyla *T.rubrum* 14 (%69.2) ve *T.mentagrophytes* 4 (%30.8) bulundu. Pek çok araştırmacı dermatofitozlar içinde ilk sırada tinea pedis'i ve etkeni olarak *T.rubrum*'u birinci sırada bulmuşlardır. Rezabek ve Friedman (5) en sık tinea pedis etkenlerini *T.rubrum* ve *T.mentagrophytes* olarak bulmuşlardır. Yurdumuzda Ergüven ve ark.'ları (26) çalışmalarında *T.rubrum* (%75)'u birinci, *T.mentagrophytes* (%11.3)'i ikinci sırada izole etmişlerdir. Öztunalı ve ark.'ları (58) Sivas'ta yaptıkları çalışmada %26 ile *T.rubrum*'u ilk sırada ve erkeklerde daha sık olarak bulmuşlardır. Yavuzdemir (22) araştırmasında %56.4 ile *T.rubrum*'u tinea pedis'in en sık etkeni olarak izole etmiştir.

Üçüncü sıklıkta izole ettiğimiz örnekler tinea corporis'li olgulardan toplanmış olanlardır. Toplam 77 (%10) örneğin üremesi olan 11'inden 9

(%81.8)'unda *T.rubrum*, 1 (%9.1)'inde *T.mentagrophytes* ve diğer 1'inde de (%9.1) *E.floccosum* bulunmuştur. Aly (6) California'da yaptığı çalışmada tinea corporis etkenlerini sıklık sırasına göre *T.rubrum*, *M.canis* ve *T.tonsurans* olarak; Aynı tip olgularda Manzano-Gayosso ve ark'ları (49) da sırasıyla *T.rubrum* ve *M.canis*; Sundaram (59) Hindistan'daki çalışmasında ise *T.mentagrophytes* ve *T.rubrum* olarak saptamışlardır. Tümbay ve ark'ları (60) İzmir'de yaptıkları incelemede ise öncelikle *M.canis* ve *T.mentagrophytes*'i en sık olarak izole etmişlerdir.

42'si erkek, 16'sı kadın olup dördüncü sıklıkta saptadığımız, tinea inguinalis tanılı 58 olgudan üremesi olan 13'ünde etken olarak sıklık sırasına göre 10 (%76.9)'unda *T.rubrum*, 2 (%15.4)'sinde *T.mentagrophytes* ve 1 (%7.7)'inde *E.floccosum* bulduk. Çalışma bulgularımızı diğer araştırmacıların sonuçlarıyla karşılaştırdığımızda; Rezabek (5)'in t.inguinalis etkenlerini sırasıyla *E.floccosum*, *T.mentagrophytes* ve *T.rubrum* olarak; Manzano-Gayosso ve ark.'ları (49)'nın ise *T.rubrum* ve *E.floccosum* şeklinde izole ettiklerini görüyoruz. Yurdumuzda yapılan çalışmalara baktığımızda; Ege bölgesini kapsayan araştırmalarda tinea inguinalis olgularından Tümbay ve ark'ları (60) ve Aytimur (21) ilk sırada *T.rubrum*'u saptamışlardır. Öte yandan Ankara ve çevresindeki çalışmalarda (45,47,61) ise *E.floccosum* en sık etken olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da bölgemiz sonuçları ile uyumluluk olduğunu görüyoruz.

Tinea manum olgularından izole ettiğimiz dermatofitler sırasıyla *T.rubrum* 1 (%33.3), *T.mentagrophytes* 1 (%33.3) ve *E.floccosum* 1 (%33.3)'dir; İnfeksiyon erkek hastalarda daha sık saptanmıştır (%55.6). Yavuzdemir ve ark.'ları (22) benzer şekilde *T.rubrum*'u en sık, Berktaş ve ark.'ları (20) ise *T.rubrum* (%58.33) ve *T.mentagrophytes* (%41.67)'i en sık olarak bulmuşlardır. Khosravi ve ark.'nın (62) İran'da yaptıkları çalışmada ise

T.mentagrophytes birinci sırada yer alırken, *T.rubrum* ve *E.floccosum* onu takip etmektedir.

Tinea capitisli 14 olgumuzdan üreyen üç örneğin tamamı *M.canis* olarak tanımlanmıştır. Hastaların 9 (%64.2)'u erkek ve 5 (%35.8) 'i kadındır. Frieden ve ark.'nın (12) Amerika'da yaptıkları çalışmada *M.audouinii* ve *T.tonsurans* en sık rastlanan etkenlerdir. Khosravi ve ark.'nın (62) İran'daki çalışmalarında *T.verrucosum*, *T.schoenleinii* ve *M.canis* sırasıyla izole edilmiştir. Yurdumuzda yapılan çalışmalarda ise Kölemen ve ark. (47) ı *T.verrucosum* (%36), *M.canis* (13.9), *T.schoenleinii* (%11.1) ve *T.mentagrophytes* (%11.1); Erbakan ve ark. (50) ı çalışmasında *T.schoenleinii*, *T.verrucosum*, *T.mentagrophytes*; İnci ve ark. (13) *T.violaceum* (%71), *T.schoenleinii* (%24), *T.verrucosum* (%1)'u sırasıyla izole etmişlerdir. T.capitis etkenleri olarak Kılık ve ark. (63) Kayseri'de *M.canis* (%21.2) ve *T.verrucosum* (%12.1), Tümbay ve ark. (60)'ı ise İzmir'de *M.canis* (%58.2), *T.violaceum* (%24.3) ve *T.schoenleinii* (%11.1) olarak sıklıkla izole etmişlerdir. Tinea capitis olgularının bölgesel farklılığı oldukça tipiktir. Ege bölgesinde *M.canis* ve *T.violaceum* sık iken Orta ve Doğu Anadolu'da *T.schoenleinii* ve *T.verrucosum* sıklık kazanmaktadır (50,60). Çalışmamızda sonuçlarımız Ege bölgesindeki çalışma bulgularıyla uyumlu bulunmuştur.

Araştırmamızın ikinci bölümünde tiplendirdiğimiz dermatofitlerin değişik antifungal ilaçlara karşı duyarlılıkları incelenmiştir.

Ürettiğimiz 100 dermatofit için sıvı mikrodilüsyon yöntemi ve Griseofulvin, Mikonazol, Bifonazol ve Oksikonazol gibi antifungaller kullanılmıştır.

Funguslarla yapılan antifungal duyarlılık testleri antibakteriyel duyarlılık testleri ile kıyaslandığında standardize olmadığı görülmektedir. Ancak NCCLS tarafından kurulan Antifungal Duyarlılık Testleri Alt Komitesi

1982'den beri bu konuda çalışmalar yapmaktadır. Gerek duyarlılık testlerinin belli bir standardizasyona ulaşmamış olması nedeniyle sonuçlar açısından farklılıklar gözlenmesi, gerekse in vivo koşullarda konağa ait lökosit sayısı, direne olmamış abselerin varlığı ve ilacın özgül olarak infeksiyon bölgesine ulaşması gibi parametrelerin klinik sonucu etkilemesinden dolayı in-vitro duyarlılık test sonuçlarının klinikle bağlantısını kurmak ve antifungalin kesin etkili değerini belirlemek güçtür (29,64-66).

NCCLS'in 1995 yılında maya türleri için standart M27T belgesini yayınlamasından sonra bu belgenin filamentöz funguslara adapte edilmesi ile antifungal duyarlılık testlerinde önemli aşamalar kaydedilmiştir (43,44).

Hem mayalar hem de filamentöz funguslar için in vitro antifungal duyarlılık testlerinin standardizasyonundaki güçlükler; inokulum miktarı, mantarın üreme hızı, besiyerinin içeriği ve pH'sı, kültürün inkübasyon süresi ve ısısı ile MİK sonuçlarının değerlendirilmesindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (29,37,64-67). Diğer bir yayında ise daha önce bahsedilenlerin aksine, inokulum, inkübasyon süresi ve ısısı, kullanılan çözücünün MİK değerini etkilemediği belirtilmektedir (68).

Küfler için antifungal duyarlılık testlerinin standardize edilebilmesi amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır (31,34,37,43,44,64,69,70-73). Duyarlılık agar difüzyon, agar dilüsyon, makro ve mikro sıvı dilüsyon yöntemleri ile çalışılmıştır. Son yayınlarda en çok önerilen yöntemin özellikle mikrodilüsyonun olduğu gözlenmektedir (37-39,43,44,69,70).

Duyarlılık testlerinde önceki yıllarda Nutrient ve Sabouraud sıvı besiyeri gibi değişik besiyerlerinin kullanıldığı görülmektedir (31,34,69). Ancak son yıllarda MOPS ile tamponlanmış RPMI 1640 besiyeri referans olarak gösterilmektedir (43,44,64,70).

Inokulum yoğunluğunun belirlenebilmesi için yapılan çalışmalarda 10^4 , 10^5 , 10^6 gibi değişik yoğunluklar denenmiş, son bir çalışmada da farklı küf

türlerinin MİK değerlerinin, inokulum yoğunluğuna göre değiştiği gösterilmiştir (70-72,).

İnkübasyon ısı ve süresinin MİK sonucuna etkisini araştırmak için yapılan çalışmalarda 26-35 °C'lik ısı ve 3-8 gün arasında değişen süre uygulamaları vardır (37,44,69,70,72,73).

Antifungal ilaçların hazırlanmasında etanol, dimetilsülfoksit (DMSO), polietilen glikol gibi değişik çözücüler kullanılmaktadır. %100'lük DMSO ile antifungal madde çözünmesinin tam olduğu belirtilmektedir (43,44).

MİK değerlerinin okunmasında görsel, spektrofotometrik ve kolorimetrik yöntemler kullanılabilir. Son yayınlarda görsel puanlama ile değerlendirme önerilmektedir (44,70,72).

Çalışmamızda standardizasyonu sağlayabilmek için yukarıda önerilen parametreleri dikkatle uyguladık. Sonuçlarımızı literatürdeki benzer çalışmalar ile karşılaştırdığımızda bazılarında benzerlik, bazılarında ise farklılıklar saptadık. Bu farklılıkların diğer yayınlarda uygulanan şartlardaki farklılıklar ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Mikrodilüsyon tekniği ile yaptığımız antifungal duyarlılık testinde Bifonazol'un etki spektrumu *T.rubrum* için 0.03-4µg/ml ve MİK₅₀ değeri 0.25µg/ml olarak saptanmıştır. çalışmalarda Sağıroğlu ve Yuluğ (74) bu değeri 0.02-5µg/ml; Özalp (75) 0.02-5µg/ml; Shadomy ve ark.'ları (76) 0.25-0.5µg/ml olarak bildirmişlerdir. Bifonazol'un *T.mentagrophytes* suşları için etki spektrumu 0.12-2µg/ml olarak bulunmuş ve MİK₅₀ değeri 0.5µg/ml olarak belirtilmiştir. Plempel ve ark.'larının (38) çalışmasında bu değer 1-2 µg/ml olarak saptanmıştır. Özalp'in (75) çalışmasında 1.25-2.5µg/ml; Bozkurt ve ark.'larının (76) çalışmasında ise tüm *Trichophyton* suşları için bu değer 0.02-5µg/ml olarak bildirilmiştir. Bifonazol'un *M.canis* için etki spektrumu 0.5-2µg/ml MİK₅₀ değeri 0,5µg/ml ve *E.flocosum* için de 0.06-0.5µg/ml, MİK₅₀

değeri 0.06µg/ml olarak saptanmıştır. Özalp'in (75) çalışmasında *M.canis* için bu değer 0.63-2.5µg/ml; Plempel'de (38) ise 1-2 µg/ml olarak bildirilmiştir. Carillo ve ark.'ları (77) da *E.floccosum* için MİK değerini 0.03-1.25µg/ml olarak belirtmiştir. Literatürle kıyasladığımızda sonuçların Bifonazol için, diğer araştırmacıların sonuçları ile yakın olduğu gözlenmektedir.

Oksikonazol için yapılan duyarlılık testinde etki spektrumu *T.rubrum* için 0.03-4µg/ml, MİK₅₀ değeri 0.25µg/ml; *T.mentagrophytes* için 0.03-0.5µg/ml, MİK₅₀ değeri 0.12µg/ml; *M.canis* için 0.03-0.5µg/ml, MİK₅₀ değeri 0.03µg/ml ve *E.floccosum* için 0.06-0.12µg/ml, MİK₅₀ değeri 0.03 µg/ml olarak saptanmıştır. Gebhart (78) Oksikonazol'un dermatofitler için MİK aralığını 0.06-4µg/ml olarak; Polak (39) ise MİK değerlerini *T.rubrum* için 0.03-1µg/ml; *T.mentagrophytes* için 1-3µg/ml ve *M.canis* için 0.3-1µg/ml olarak bildirmiştir. Özalp'in (75) çalışmasında bu değerler *T.rubrum* için 0.02-2.5µg/ml; *T.mentagrophytes* için 0.02-0.31µg/ml ve *M.canis* için ≤0.02µg/ml olarak belirtilmiştir. Sağıroğlu ve Yuluğ (74) MİK değerini 0.02-2.5µg/ml olarak bildirmişlerdir. Bozkurt ve ark.'ları (76) ise tüm *Trichophyton*'lar için bu değeri 0.02-1.25µg/ml olarak bildirmiştir. Çalışmamızda Oksikonazol'de de Bifonazol'de olduğu gibi MİK değeri *T.rubrum* için diğer suşlara göre daha yüksek bulunmuştur.

Araştırmamızda kullandığımız diğer imidazol türevlerinden Mikonazol'un MİK değerleri *T.rubrum* için 0.06-4µg/ml, MİK₅₀ değeri 0.25µg/ml; *T.mentagrophytes* için 0.12-4µg/ml, MİK₅₀ değeri 1µg/ml; *M.canis* için 1-4µg/ml, MİK₅₀ değeri 2µg/ml; *E.floccosum* için 0.5-2µg/ml, MİK₅₀ değeri 1µg/ml olarak saptanmıştır. Yuluğ (79) çalışmasında MİK değerlerini *Trichophyton*'lar için 10µg/ml'ye yükselmiş olarak; *Epidermophyton*'larda ise 1µg/ml olarak bildirmiştir. Van Cutsem ve ark.'ları (80) ise Mikonazol için MİK değerlerini 0.01-1µg/ml olarak bildirmiştir. Mikonazol için MİK değerleri diğer

iki imidazol türevinden farklı olarak *M.canis*'te diğer suşlara göre daha yüksektir.

Son antifungal ajanımız olan Griseofulvin'in MİK değerleri ise *T.rubrum* için 0.19-6µg/ml, MİK₅₀ değeri 3µg/ml; *T.mentagrophytes* için 0.38-3µg/ml, MİK₅₀ değeri 0.75µg/ml; *M.canis* için 0.38-3µg/ml, MİK₅₀ değeri 5µg/ml ve *E.floccosum* için 0.38-1.5µg/ml, MİK₅₀ değeri 1.5µg/ml olarak saptanmıştır. Özellikle *T.rubrum* ve *M.canis* için MİK değerlerinin yüksek olduğunu gözledik. Artis ve ark.'larının (81) önerdiği gibi direnç sınırı 3µg/ml ve üzeri kabul edilir ise ~%51 oranında direnç bulunduğunu gözlemekteyiz; Kaya (82) bu oranı %50, Kiraz (83) da %44 olarak bildirmektedir.

Tüm bu sonuçlara göre antifungal ajanların in vitro etkinliğini değerlendirecek olursak, Oksikonazol ve Bifonazol'un Mikonazol ve Griseofulvin'e göre daha düşük konsantrasyonlarda dermatofit suşlarının %50'sini inhibe ettikleri görülmektedir.

Antifungal duyarlılık testlerinde görülen bu farklı sonuçlar uluslararası kesin bir standardizasyonun sağlanması ile ancak ortadan kaldırılabilir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dermatofitozlar hem kronikleşmesi, hem de kolay yayılabilmesi bakımından önemli bir infeksiyon grubudur. Bu infeksiyonlarda etkenler değişik zaman süreçlerine ve değişik bölgelere göre farklılık göstermektedir.

Hastanemize başvuran dermatomikoz şüpheli hastalar üzerinde yaptığımız çalışmamızda üretilen izolatlardan, saçsız deri infeksiyonlarında *T.rubrum*'un ve saçlı deri infeksiyonlarında da *M.canis*'in ön plana geçtiğini belirledik.

İzolatların antifungal ajanlara duyarlılığına baktığımızda fungusların Oksikonazol ve Bifonazol'e; Griseofulvin ve Mikonazol'e göre çok daha düşük konsantrasyonlarda yanıt verdiğini saptadık.

Gerek infeksiyonun yayılımını sınırlayabilmek, gerekse zaten kronikleşme eğiliminde olan dermatofitozların başarıyla sağaltılabilmesi için hem tür tanısına gidilmesi hem de antifungal duyarlılık testi uygulanmasını önermekteyiz.

9. KAYNAKLAR:

1. Koneman EW, Allen SD, Janda MW, Schreckenberger PC, Winn WC Jr. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th. Edition. Philadelphia, JB Lippincott Company, Philadelphia, 1997; 983-1069.
2. Hay RJ. Dermatophytosis and other superficial mycoses. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Ed, New York: Churchill Livingstone, 1995; 2375-2386
3. Tümbay E, İnci R. Derinin mantar infeksiyonları. Topçu Wilke A, Söyletir G, Doğanay M, ed. İnfeksiyon Hastalıkları'nda. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1996; 820-828
4. Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. Clin. Microbiol. Rev., 1995; 8: 240-59.
5. Rezabek GH, Friedman AD. Superficial fungal infections of the skin. Drugs, 1992; 43: 674-82.
6. Aly R. Ecology and epidemiology of dermatophyte infections. J Am Acad Dermatol, 1994; 31: 20-5.
7. Jawetz, Melnick, Adelberg. Medical Microbiology, 21th. Ed., Stamford, Appleton and Large, 1998; 588-91.
8. Rippon JW. Medical Micology, 2th. Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1982; 154-248.

9. Dahl MV. Dermatophytosis and the immun response, J Am Acad Dermatol, 1994; 31: 34-41.
10. Hope YM, Clayton YM, Hay RJ, Noble WC, Elder Smith JG. Foot infection in coal miners: a reassessment. Br J Dermatol, 1985; 112: 405-13.
11. Lyngs E, Svejgaard E. Epidemiology of dermatophytes in Europe. Int J Dermatol, 1995; 34: 525-8.
12. Frieden IJ, Howard R. Tinea capitis: epidemiology, diagnosis, treatment and control. J Am Acad Dermatol, 1994, 31: 42-6.
13. İnci R, Tümbay E. Batman (Siirt) bölgesi ilkokul çocuklarında tinea capitis prevalansı ve etkenleri, İnfeksiyon Dergisi, 1990; 4(1): 111-16.
14. Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 9th.Ed., Mosby, 1994; 715-24
15. Larone DH. Medically Important Fungi, A Guide to Identification. 2th Ed, Washington DC: ASM Press, 1993: 117-138,171-211.
16. Rebell G, Taplin D. Dermatophytes their recognition and identification, 2th. Ed. Florida, University of Miami Press, 1970.
17. Erbakan N, Erdem C, Erdem B. Identification of *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes* by classical methods. In:Tümbay E,

ed. FEMS Symposium on Dermatophytes and Dermatophytoses in Man and Animals, 21-23 May 1986, İzmir, Proceedings. İzmir: Bilgehan Publishing House, 1988; 150-7.

18. Weitzman I, Kane J, Summerbell RC. *Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton* and Agents of Superficial Mycoses in Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. Eds. Manual of Clinical Microbiology, 6th.Ed. Washington, DC, ASM press, 1995; 791-808.
19. Tümbay E, Bilgehan H, Altan N. İzmir ve çevresinde dermatomikoz etkenleri. XVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 24-26 Ekim 1974, İzmir, kitabında. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1974; 318-24.
20. Berktaş M, Güngör S, Balcı İ. Gaziantep yöresinde saçsız derinin mantar enfeksiyonlarında etiyolojik ajanlar, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 1993; 4: 148-157.
21. Aytimur D, Ciğer S. İzmir ve yöresinde görülen dermatofitozlar etkenler, yaş ve cinsiyete göre dağılım, Ege Tıp Dergisi, 1992; 31(1): 39-41.
22. Yavuzdemir Ş. Dermatofitoz klinik tanılı olgulardan izole edilen etkenler, Mikrobiyol. Bült., 1993; 27: 100-106.
23. Ay S, Yılmaz M. Fırat Üniversitesi Hastanesi'nde bir yılda izole edilen onikomikoz etkeni dermatofit ve mayalar, İnfeksiyon Dergisi, 1998; 12(2): 213-216

24. Elewski BE, Charif MA. Prevalance of onychomycosis in patients attending a dermatology clinic in Northeastern Ohio for other conditions, *Arch Dermatol*, 1997; 133: 1172-1173.
25. Leyden JI. Tinea pedis pathophysiology and treatment, *J Am Acad Dermatol*, 1994; 31: 31-33.
26. Ergüven S, Egemen A, Yuluğ N. Tinea pedis'in işçi kesiminde görülme sıklığı, etkenleri ve bazı antifungallere duyarlılık durumu, *Ege Tıp Dergisi*, 1990; 29(4): 961-965.
27. Drouhet E, Dupont B. Evolution of antifungal agents: past, present and future, *Reviews of Infectious Diseases*, 1987; 9: 4-14.
28. Gupta AK, Sounder DN, Shear NH. Antifungal agents: an overview. *J Am Acad Dermatol*, 1994; 30: 911-36.
29. Brennan B, Leyden JJ. Overview of topical therapy for common superficial fungal infections and the role of new topical agents, *J Am Acad Dermatol*, 1997; 36: 3-8.
30. Bennett JE. Antifungal agents in Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th Ed, New York: Churchill Livingstone, 1995; 401-410.
31. Artis WM, Odle BM, Jones HE. Griseofulvin-resistant dermatophytosis correlates with in vitro resistance, *Arch Dermatol*. 1981; 117: 16-19.

40. Emmons CW, Binford Ch, Utz JP, eds. Medical Mycology, Lea, Febiger 2th. Ed. USA. 1970;
41. Tümbay E. Pratik Tıp Mikolojisi. İzmir: Bilgehan Basımevi, 1983: 69-102.
42. Yücel A, Sadri MF. *T. mentagrophytes* ile *T. rubrum*'un birbirinden ayrılması. Cerrahpaşa Tıp Fak Derg 1983; 14: 85-91.
43. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard. NCCLS Document M27-A, Villanova, Pa, 1996.
44. Espinel-Ingroff A, Dawson M, Pfaller E, et al Comparative and collaborative evaluation of standardization of antifungal susceptibility testing for filamentous fungi. Antimicrob Agents Chemother, 1995; 39: 314-9.
45. Kuştımur S, El-Nahi H. Ankara'nın Balgat ve çevresindeki yerleşim bölgelerinden izole edilen dermatomikoz etkenleri. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1993; 116-9.
46. Şahin M, Yuluğ N. Ankara ve çevresinde rastlanan yüzeysel mantar bulaşı etkenlerinden dermatophyte ve *Candida* türleri. Mikrobiyol Bült 1977; 1: 35-43.
47. Kölemen F, Kürkçüoğlu N. Incidence of dermatophytes in Ankara (Turkey), Hacettepe Medical Journal, 1984; 17 (3): 148-152.

48. Sürücüoğlu S, Türker M, Üremek H, Ellidokuz H, Kıpıcı A. İzmir bölgesinde yüzeyel mantar infeksiyonuna neden olan 660 dermatofit ve maya türünün değerlendirilmesi. *İnfeks Derg* 1997; 1: 63-5.
49. Manzano-Gayosso P, Mendez-Tovar LJ, Hernandez-Hernandez F, Lopez-martinez R. Dermatophytoses in Mexico City, *Mycoses*, 1994; 37: 49-52.
50. Erbakan N, Ekmen H. The ecology of dermatophytes in Central Anatolia, *Acta Medica Turcica*, 1965; II: 118-125.
51. Ulu Ü, Okuyan M, Bahar İH, Çakır N. Dermatophytes in Izmir, Turkey, In: Tümbay E, ed. FEMS Symposium on Dermatophytes and Dermatophytoses in Man and Animals, 21-23 May 1986, İzmir, Proceedings. İzmir: Bilgehan Publishing House, 1988; 277.
52. Fındık D, Endođru H, Hilmiođlu S, Baysal B. Dermatofitoz ön tanılı olgulardan izole edilen etkenler. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 7-10 Mayıs 1996, Antalya, Kongre Kitabı'nda. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1996: 187.
53. Berktaş M, Metin A, Yavuz MT ve Ark. Van ve yöresinde izole edilen dermatofitler, . XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 7-10 Mayıs 1996, Antalya, Kongre Kitabı'nda. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1996: 187.

54. Calvo CR, Rezusta A, Gil J, Salvo S. Incidence of dermatophytes in Zaragoza, Spain, In:Tümbay E, ed. FEMS Symposium on Dermatophytes and Dermatphytoses in Man and Animals, 21-23 May 1986, İzmir, Proceedings. İzmir: Bilgehan Publishing House, 1988; 251-55.
55. Mercantini R, Caprili F, Fuga GC et al The epidemiology of onychomycoses in Rome, Italy, In:Tümbay E, ed. FEMS Symposium on Dermatophytes and Dermatphytoses in Man and Animals, 21-23 May 1986, İzmir, Proceedings. İzmir: Bilgehan Publishing House, 1988; 217-20.
56. Bienias L, Wlodarezyk W. Dermatmycoses and their etiology in the material of the Dermatological Department in Lodz, Poland. *Mycoses* 1990; 33: 581-6.
57. Aksungur L, Demirörs E. Orta Anadolu'da onychomycosis florası ve bunların yaş ve cinsiyete göre dağılımı. A. Ü. Tıp Fak. Mec., 1966; 19: 820
58. Öztunalı Ö, Hakgüdener Y, Gürel M. Sivas yöresinde izole edilen dermatofitler. *Mikrobiyol Bült* 1985; 1: 9-14.
59. Sundaram BM. Superficial mycoses in Madras, India. In:Tümbay E, ed. FEMS Symposium on Dermatophytes and Dermatphytoses in Man and Animals, 21-23 May 1986, İzmir, Proceedings. İzmir: Bilgehan Publishing House, 1988; 263-66.

60. Tümbay E, İnci R, Gezen C ve ark. Pattern of dermatophytes in the aegian region of Turkey. In: Tümbay E, ed. FEMS Symposium on Dermatophytes and Dermatophytoses in Man and Animals, May 21-23 1986, İzmir, Proceedings. İzmir: Bilgehan Publishing House, 1988: 299-304.
61. Karaarslan A, Karaarslan F, Cengiz T. Ankara'nın Keçiören Bölgesi'nden izole edilen dermatomikoz etkenleri, *İnfeksiyon Dergisi*, 1998; 12(1): 93-96.
62. Khosravi AR, Aghamirian MR, Mahmoudi M. Dermatophytoses in Iran *Mycoses*, 1994; 37: 43-48.
63. Kılık M, Fazlı ŞA, Özbal Y, Aşçıoğlu Ö. Kayseri ve çevresinde dermatofitler. *İnfeks Derg* 1989; 2: 261-4.
64. Ghannoum MA, Rex JH, Galgiani JN. Susceptibility testing of fungi: Current status of correlation of in vitro data with clinical outcome. *J Clin Microbiol*, 1996; 34: 816-7.
65. Galgiani JN. Antifungal susceptibility tests, *Antimicrob. Agents and Chemother.* 1987; 31(12): 1867-1870.
66. Pfaller MA, Rex JH, Rinaldi MG. Antifungal susceptibility testing: technical advances and potential clinical applications, *Clin Infect Dis* 1997; 24: 776-84.

67. Plempel M, Berg D, Büchel KH, Abbink D. Test methods for antifungal agents-a critical review, *Mycosen*, 1987; 30(1): 28-37.
68. Granade TC, Artis WM. Factors affecting Griseofulvin susceptibility testing of *Trichophyton rubrum* in microcultures. *J.Clin Microbiol*, 1982; 16(6): 1043-7
69. Macura AB. In vitro susceptibility of dermatophytes to antifungal drugs: a comparison of two methods. *Int J Dermatol* 1993; 32(7): 533-36.
70. Espinel-Ingroff A, Bartlett M, Bowden R, et al. Multicenter evaluation of proposed standardized procedure for antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. *J Clin Microbiol*; 35(1): 139-43.
71. Espinel-Ingroff A, Kerkering M. Spectrophotometric method of inoculum preparation for the in vitro susceptibility testing of filamentous fungi. *J Clin Microbiol*; 29(2): 393-4.
72. Gehrt A, Peter J, Pizzo PA, Walsh TJ. Effect of increasing inoculum sizes of pathogenic filamentous fungi on MICs of antifungal agents by broth microdilution method. *J Clin Microbiol*, 1995; 33(5): 1302-7.
73. Granade TC, Mothershead MA, Artis WM. Lyophilized microculture susceptibility test for Ketoconazole, Miconazole, Clotrimazole and Griseofulvin against dermatophytes. *J Clin Microbiol*, 1983; 18(1): 10-14.
74. Sağıroğlu M, Yuluğ N. Dermatofit suşlarının imidazol türevlerine karşı duyarlılıkları, *Derma*, 1987; 6: 4-8.

75. Özalp M. Dermatomikoz etkenleri ve imidazol türevlerine duyarlılıkları, Uzmanlık tezi, Ankara, 1988.
76. Bozkurt M, Kuştimur S, Gürer MA. Dermatofit suşlarının imidazol türevlerine karşı in vitro duyarlılığı. Mikrobiyol Bült, 1989; 23: 64-70.
77. Carillo AJ, Tur C, Estivill D, Torres J. In vitro antifungal activity of sertaconazole and bifonazole against dermatophytes. J Mycol Med 1995; 5: 235-8.
78. Gebhart RJ, Espinel-Ingroff A, Shadomy S. In vitro susceptibility studies with oxiconazole (Ro 13-8996), Chemotherapy, 1984; 30: 244-47
79. Yuluğ N, Kölemen F, Şahin M. Dermatofitlerin antimikotik maddelere duyarlılığı, VII.Ulusal Dermatoloji Kongresi 1978.
80. Van Cutsem JM, et al. Miconazole a broad spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. Chemotherapy, 1972; 17: 392-404.
81. Scholz R, Meinhof W. Susceptibility of *Trichophyton rubrum* to griseofulvin, Mycoses, 1991; 34: 411-414.
82. Kaya D, Kasımoğlu Ö, Kiraz M. Dermatofit suşlarının antifungal maddelere duyarlılığı, Ankem dergisi, 1994; 8(1): 26-32.

83. Kiraz M, Kasımoğlu Ö, Aktan G, Kaya D. *Trichophyton mentagrophytes* suşlarının antifungal maddelere duyarlılıkları. *Ankem dergisi*, 1994; 8(1): 10-14.

