



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2020; 34 (1): 41 - 47
http://www.fusabil.org

Fatime YILDIZ ^{1, a}
Züla AŞÇI TORAMAN ^{2, b}

¹ Sağlık Bilimleri
Üniversitesi,
Gülhane Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara, TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0003-4275-7098

^b ORCID: 0000-0001.9621-166x

Geliş Tarihi : 10.10.2019

Kabul Tarihi : 19.02.2020

Yazışma Adresi Correspondence

Fatime YILDIZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Gülhane Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği
Ankara - TÜRKİYE

f.d.yildiz@gmail.com

Diyabetli Hastalarda Yüzeysel Mantar Enfeksiyon Etkeni Olarak Saptanan Dermatofit ve Mayaların Tiplendirilmesi, Mayaların Antifungal Duyarlılıklarının Belirlenmesi

Amaç: Diabetes mellitus (DM) tanımlı hastalarda; yüzeysel deri enfeksiyonlarına neden olan dermatofit ve kandida enfeksiyonlarına sıklıkla rastlanılmaktadır. Bu çalışmada; Mikoloji Laboratuvarı'nda yüzeysel mantar enfeksiyonu düşünülen diyabetik 80 hastaya ait toplam 130 adet deri ve tırnak kazıntı örnekleri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Fungal etkenlerin tanımlanmasında; direkt mikroskopik inceleme, kültür ve konvansiyonel tanı yöntemleri kullanıldı. Mayaların tanımlanması, API ID32C (bioMérieux, Fransa)) kiti ile yapıldı. *Candida* spp. suşları için antifungal duyarlılık testleri disk difüzyon yöntemi ile CLSI kriterlerine uygun olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın yaş ortalaması 57.73±10 (yaş aralığı; 36-80) olup, 35'i (%44) erkek, 45'i (%56) kadın idi. Çalışmada değerlendirilen 130 deri ve tırnak kazıntı örneğinin 89'unda direkt mikroskopi pozitif olarak değerlendirilmiştir. Direkt mikroskopi pozitif saptanan 89 örneğin 54'ünde kültür pozitifliği tespit edildi. Dermatofit türleri 36 örnekte (%28), *Candida* spp 29 örnekte (%22) tek etken olarak tespit edilirken, 13 örnekte (%10) ise birlikte izole edildi. Kadın hastalara ait kazıntı örneklerinde *Candida* spp %27 (18/68), erkek hastalara ait örneklerinde ise *Trichopyton rubrum* (*T. rubrum*) %25.9 (16/62) oranı ile en fazla saptanan etkeni (P=0.76). *T. rubrum* ve *Candida* spp en sık tespit edilen etkenler idi (P=0.49). Kandida türleri içinde en fazla saptanan tür *Candida albicans* (*C. albicans*) idi. Flukonazol direnci *C. albicans*, *C. sake*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* de sırasıyla %31, %72, %100 ve %100, vorikonazole direnç ise %13, %14, %25, %0 oranında tespit edildi (sırasıyla, P=0.21, P=0.63).

Sonuç: DM hastalarında en fazla saptanan fungal patojenler *Candida* spp, *T. rubrum* olarak tespit edildi. Kandida türlerinde flukonazol ve vorikonazole direnç oranları yüksek bulunması nedeniyle tedaviye yanıtız olgularda antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasının büyük önem taşıdığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, *Trichopyton rubrum*, *Candida* spp., antifungal direnç

Typology of Yeasts and Dermatophytes Identified as the Causes of Superficial Fungal Infection in Patients with Diabetes and Determination of Antifungal Susceptibility of Yeasts

Objective: Superficial skin infections due to dermatophyte and candida strains are very common in patients diagnosed with diabetes mellitus (DM). In this study, diabetic patients' skin and nail scraping samples sent with pre-diagnosis of superficial fungal infection to mycology laboratory were analysed.

Materials and Methods: Direct microscopic examination, culture tests and conventional diagnostic methods were used in identifying fungal agents. API ID32C (VITEK, bioMérieux, France) kit was used in order to identify the yeasts. Antifungal susceptibility tests for the strains of *Candida* spp. were evaluated with disk diffusion method in accordance with CLSI criteria.

Results: Mean age of 80 patients included in the study was 57.73±10 (range=36-80) and 35 (44%) of them were male. Out of 130 skin and nail scraping samples, 89 were positive in direct microscopic examination. Out of 89 samples who were positive in direct microscopy, 54 samples were positive in culture test. While dermatophyte strains were the single agent in 36 samples (28%) and *Candida* spp. in 29 samples (22%), they were isolated together in 13 samples (10%). *Candida* spp. was the most common agent in samples of female patients at a rate of 27% (18/68) and *Trichopyton rubrum* (*T. rubrum*) in samples of male patients at a rate of 25.9% (16/62) (P=0.76). *T. rubrum* and *Candida* spp were the most common agents (P=0.49). *Candida albicans* (*C. albicans*) were the most common among *Candida* strains. Resistance to fluconazole in *C. albicans*, *C. sake*, *C. parapsilosis* and *C. krusei* was at the rates of 31%, 72%, 100% and 100% respectively and resistance to voriconazole was detected at the rates of 13%, 14%, 25% and 0% respectively (P=0.21, P=0.63 respectively).

Conclusion: The most common fungal pathogens detected in patients with DM were *Candida* spp and *T. rubrum*. Since the rates of resistance to fluconazole and voriconazole were high in *Candida* strains, it is considered that performing antifungal susceptibility tests in patients not responding to the treatment is very important.

Keywords: Diabetes mellitus, *Trichopyton rubrum*, *Candida* spp., antifungal resistance

Giriş

Yüzeysel mantar enfeksiyonları; saç, tırnak, deri ve deri altı dokuları etkilemektedir. Dünyada %22-25 aralığında bir prevalansa sahiptir (1). Gelişmekte olan ülkelerde yüzeysel mantar enfeksiyonları, özellikle 60 yaşın üzerinde ve diabetes mellitus (DM) gibi sağlık sorunu olan bireylerde önemli sağlık sorunu oluşturmaktadır. Diabetik hastalarda yüzeysel mantar enfeksiyonlarına neden olabilecek üç ana organizma dermatofit, maya ve dermatofit olmayan küfler olarak bildirilmektedir (2, 3). Yüzeysel ve derin mantar enfeksiyonlarında en yaygın etken kandida türleridir. Bununla birlikte keratini parçalayan küfler ve dermatofitler de sık saptanan etkenler arasındadır (4). Enfeksiyonun gelişme riski: mantar türlerinin patojenik özellikleri yanısıra, konağın yaşı, diyet alışkanlıkları, sosyal koşullar, diyaliz gibi invazif girişimler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kalıtsal ve edinilmiş immün yetmezlik durumları ile ilişkilidir. Ayrıca, DM ve endokrinopatiler mantar enfeksiyonu gelişiminde önemli risk faktörleri arasındadır (5, 6). Klinik çalışmalar, DM'li hastalarda, tinea pedis ve onikomikoz gibi yüzeysel mantar enfeksiyonları etkeni olarak kandida türlerinin genel popülasyona göre daha sık görüldüğünü göstermiştir (7, 8). Bu hasta grubunda muhtemelen bozulmuş karbonhidrat metabolizması ile ilişkili ortaya çıkan nötrofil kemotaksisi, fagositoz, öldürme ve hücreli immün aracılı anormallikler enfeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır (9, 10). Dermatofit türlerinden *Trichophyton rubrum* (*T.rubrum*) ve *Trichophyton mentagrophytes*'in (*T.mentagrophtes*) en yaygın patojenler olduğu bildirilmektedir (4, 11). Küf enfeksiyonları genel popülasyonda oldukça nadir olmasına rağmen, bazı çalışmalarda, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Fusarium* spp., *Acremonium* spp. onikomikozlu diyabetiklerde bildirilmiştir. *Aspergillus* spp. ve kandida cinsi mantarların, DM hastalarının yaklaşık %2.7'sinde tırnak enfeksiyonlarına neden olabileceği düşünülmektedir (5).

Bu çalışmada DM'li hastalarda yüzeysel mantar enfeksiyon etkenlerinden, dermatofit ve kandida türlerinin sıklığının araştırılması, DM'li hasta grubunda risk faktörlerinin yüzeysel mantar enfeksiyonu sıklığı ile ilişkisi değerlendirilmesi, elde edilen izolatların antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi ve epidemiyolojik veri elde edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hasta popülasyonu: Bu çalışmaya, 2009-2010 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na yüzeysel mantar enfeksiyonu şüphesi ile deri ve tırnak kazıntı örneği gönderilen 80 diyabetik hasta dahil edildi. Tüm hastalardan gönüllü olur formu onayı alındı. Demografik bilgiler, yüz yüze görüşme usulü ile anket formuna kaydedildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, diyabetik nöropati ve periferik vasküler hastalık gibi ek hastalıklar, hemoglobin A1C (HbA1c) düzeyleri, enfeksiyonun lokalizasyonu ve lezyonun klinik özellikleri tanımlandı. Hastalardan 130 adet deri ve tırnak kazıntı örneği alındı.

Direkt Mikroskopik İnceleme: Örnek alma talimatına uygun olarak enfekte olduğu düşünülen alan ve çevresi %70'lik alkol ile temizlendikten sonra steril bistüri ile lezyon saptanan her bölgeden ayrı ayrı örnekler alındı. Direkt mikroskopik inceleme için lam üzerine alınan kazıntı örneği üzerine %10 KOH (potasyum hidroksit) solusyonu eklendi ve lamel ile kapatılarak hafifçe ısıtıldı. Yirmi dakika süre ile nemli ortamda bekletildi. Hazırlanan preparatlar x10 ve x40 büyütme ile incelendi. Hyalen, septalı ve duvarları paralel hifler, artrospor ve artrospor zincirleri, sporlar ve tomurcuklanan blastosporlar arandı. Bu yapıların varlığı durumunda direkt mikroskopik inceleme pozitif olarak rapor edildi.

Mikolojik Kültür: Steril bistüri yardımı ile alınan klinik örneklerden Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) (Oxoid, İngiltere) ve Potato Dekstroz Agar (PDA) (Oxoid, İngiltere) ortamına ekim yapıldı. Numunelerden biri 26°C de, diğeri 37°C'de en az üç hafta inkübe edildi. Kültürler makroskopik ve mikroskopik özellikleri esas alınarak incelendi. Üreme tespit edilemeyen kültürler negatif olarak değerlendirildi. Maya kolonileri SDA besiyerindeki görünümünün yanı sıra germ tüp testi, Mısır unu-Tween 80 agar (Corn Meal Agar, Oxoid, İngiltere) besiyerindeki görünümünün yanı sıra, API ID32 C (Biomeriux, Fransa) ticari kitleri ile tiplendirildi. SDA besiyerinde dermatofitlerin tiplendirilmesinde; kolonilerin karakteristikleri ve laktofenol pamuk mavisini ile mikroskopik inceleme, kıl delme testi ve üre testi kullanıldı.

Antifungal Disk Difüzyon İn vitro Duyarlılık Testi: İzole edilen *Candida* spp., CLSI M44-A2, 2009 kriterleri doğrultusunda invitro disk difüzyon antifungal duyarlılık testi yapıldı. *Candida* spp. suşlarının SDA agar besiyerindeki 24 saatlik taze kültürlerinde üremiş koloni NaCl içerisine katıldıktan sonra 0.5 McFarland'a ayarlandı. Müeller Hinton GMB (Glikozlu Metilen Blue) agar (Oxoid, İngiltere) besiyerinin ekim yapıldı. Flukonazole (25 µg) (BBL Sensi-Disc, ABD) ve vorikonazole (1 µg) (BBL Sensi-Disc, ABD) diskleri besiyeri yüzeyine yerleştirildi. 35±2°C'lik etüvde 24 saat inkübe edildi. Antifungal duyarlılık testinde *C.albicans* ATCC 90028 kontrol suşları kullanıldı.

Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul onayı alındı (Etik kurul no: 2009/03/05)

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 36 ile 80 arasında değişen 80 hastanın yaş ortalaması 57.73±10 olup, 35'i (%44) erkek, 45'i (%56) kadın idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 58.0±9.90, kadın hastaların ise 51.43±6.47 idi. Bu çalışmada değerlendirilen 130 kazıntı örneğinin 68'i kadın (%52), 62'si (%48) erkek hastaya ait idi. Direkt mikroskopik inceleme pozitifliği 130 örneğin 89'unda %68 oranında saptandı. Kültür pozitifliği ise 130 örneğin 78'inde (%60), direkt mikroskopi pozitif saptanan 89 örneğin 54'ünde (%76) tespit edildi. Dermatofit türleri 36 örnekte (%28), *Candida* spp 29 örnekte (%22) tek etken olarak tespit

edilirken, 13 örnekte (%10) ise birlikte izole edildi (Tablo 1).

Kültür pozitifliği erkek hastalara ait örneklerin %59.7'sinde (37/62) ve kadın hastalara ait örneklerin ise %60.3'ünde (41/68) tespit edildi. Kadın hastalara ait örneklerde *Candida* spp %27 (18/68), erkek hastalara ait örneklerde ise *T.rubrum* %25.9 (16/62) oranı ile en fazla saptanan etkeni (P=0.76) (Tablo 2). Yüzotuz kazıntı örneğinde *T.rubrum* ve *Candida* spp en sık tespit edilen etkenler idi (P=0.49) (Tablo 3).

Kültürde izole edilen kandida türleri içinde en fazla saptanan tür *Candida albicans* (*C.albicans*) idi. Flukonazol direnci *C.albicans*, *C.sake*, *C.parapsilosis* ve

*C.krusei*de sırasıyla %31, %72, %100 ve %50, vorikonazole direnç ise %13, %14, %25, %0 oranında tespit edildi (sırasıyla, P=0.21, P=0.63) (Tablo 4). Yüzeysel mantar enfeksiyonlarının lokalizasyonu erkeklerde ayak parmak araları, kadınlarda ayak tırnakları idi (P=0.10) (Tablo 5). En fazla fungal etken DM süresi 11-20 yıl arasında olan hastalarda %34 (27/80) oranında saptandı. Mantar etkeni izole edilen hastaların %86'sında HbA1c düzeyi yüksek saptandı (Tablo 6). DM'ye bağlı komplikasyonları olan nöropati, retinopati, nefropati ve koroner arter hastalığı olanlarda tinea pedis oranları sırasıyla %89, %63, %35 ve %10 olarak saptandı (Tablo 7).

Tablo 1. Kazıntı örneklerinde izole edilen mantar türlerinin dağılımları

| Kültürde üreme | n (%) |
|---|---|
| Üreme saptanan izolat | 78 (60) |
| Dermatofit | 36 (28) |
| <i>T.rubrum</i> [§] | 28 (22) |
| <i>T.mentagrophytes</i> [‡] | 3 (2) |
| <i>T.rubrum</i> + <i>T.mentagrophytes</i> | 5 (4) |
| <i>Candida</i> spp. | 29 (22) |
| Dermatofit, <i>Candida</i> spp | 13 (10) |
| . | <i>T.rubrum</i> , <i>Candida</i> spp. |
| | 11 (8) |
| | <i>T.mentagrophytes</i> , <i>Candida</i> spp. |
| | 2 (2) |
| Üreme saptanmayan izolat | 52 (40) |

[§]*Trichopyton rubrum*; [‡]*Trichopyton mentagrophytes*; n: Kazıntı örnek sayısı

Tablo 2. Diabetes mellitus (DM) tanılı hastalardan alınan kazıntı örneklerinin (n=130) mikolojik kültürlerinde izole edilen fungal etkenlerin dağılımları

| Mantar türü | Kazıntı Örnek Sayısı | | |
|---|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| | Kadın Hastalara Ait Örnekler n (%) | Erkek Hastalara Ait Örnekler n (%) | Toplam Örnek n (%) |
| <i>T.rubrum</i> [§] | 12 (18) | 16 (26) | 28 (22) |
| <i>T.mentagrophytes</i> [‡] | 1 (1,5) | 2 (3) | 3 (2) |
| <i>Candida</i> spp. | 18 (26) | 11(18) | 29 (22) |
| <i>T.rubrum</i> , <i>Candida</i> spp | 7 (10) | 4 (6) | 11 (8) |
| <i>T.mentagrophytes</i> + <i>Candida</i> spp. | 1 (1.5) | 1 (2) | 2 (2) |
| <i>T.rubrum</i> , <i>T.mentagrophytes</i> | 2 (3) | 3 (5) | 5 (4) |
| Üreme saptanmayan | 27 (40) | 25 (40) | 52 (40) |
| Toplam | 68 (100) | 62 (100) | 130 (100) |

[§]*Trichopyton rubrum*; [‡]*Trichopyton mentagrophytes*; n: Kazıntı örnek sayısı

Tablo 3. Diabetes mellitus (DM) tanılı hastalardan alınan kazıntı örneklerinden (n=130) mikolojik kültür ile izole edilen fungal etkenlerin yaş gruplarına göre dağılımı

| İzole edile etken | Yaş Grupları | | | | Toplam | P |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------|
| | 36-45 | 46-55 | 56-65 | ≥65 | | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | |
| <i>T.rubrum</i> [§] | 3 (21) | 7 (23) | 8 (17) | 10 (24) | 28 (22) | 0.49 |
| <i>T.mentagrophytes</i> [‡] | 0 | 1 (3) | 1(2) | 1 (2) | 3 (2) | |
| <i>Candida</i> spp. | 3 (21) | 7 (23) | 10 (23) | 9 (22) | 29 (22) | |
| <i>T.rubrum</i> , <i>T.mentagrophytes</i> | 1 (7) | 1 (3) | 2 (5) | 1(2) | 5 (4) | |
| <i>T.rubrum</i> , <i>Candida</i> spp. | 2 (15) | 3 (10) | 3 (7) | 3 (7) | 11 (8) | |
| <i>T. mentagrophytes</i> , <i>Candida</i> spp. | 0 | 1 (3) | 1 (2) | 0 | 2 (2) | |
| <i>Üreme saptanmayan</i> | 2 (36) | 8 (35) | 21 (42) | 21(43) | 52 (40) | |
| Toplam | 11 (100) | 28 (100) | 46 (100) | 45 (100) | 130 (100) | |

[§]*Trichopyton rubrum*; [‡]*Trichopyton mentagrophytes*; n: örnek sayısı,

Tablo 4. Mikolojik kültürde izole edilen 29 *Candida* spp. suşlarının dağılımı ve disk difüzyon antifungal duyarlılık testi sonuçları

| <i>Candida</i> spp (n:29) | Flukonazol | | | Vorikonazol | | |
|-----------------------------|------------|---------|--------|-------------|--------|--------|
| | Du | Di | Or | Du | Di | Or |
| <i>Candida albicans</i> | 9 (56) | 5 (31) | 2 (13) | 11(69) | 2 (13) | 3 (18) |
| <i>Candida sake</i> | 1 (14) | 5 (72) | 1(14) | 5 (72) | 1(14) | 1(14) |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 0 | 4 (100) | 0 | 1(25) | 1(25) | 2 (50) |
| <i>Candida krusei</i> | 0 | 2 (100) | 0 | 2(100) | 0 | 0 |

Du: Duyarlı, Di: Dirençli, Or: Orta duyarlı

Tablo 5. Yüzeyel mantar enfeksiyonu lokalizasyonları

| Cinsiyet | APA | Ayak Tırnağı | Diğer | Toplam |
|---------------|-----------------|----------------|-----------------|------------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Erkek | 31 (57) | 17 (36) | 14 (48) | 62 (48) |
| Kadın | 23 (43) | 30 (64) | 15 (52) | 68 (52) |
| Toplam | 54 (100) | 47(100) | 29 (100) | 130 (100) |

APA: Ayak parmak arası; n: kazıntı örnek sayısı

Tablo 6. Tinea pedis enfeksiyonunun DM'nin süresi ve HbA1c düzeyi ile ilişkisi

| Risk faktörü | Süre (Yıl) | Tinea Pedisn (%) |
|-----------------|------------|------------------|
| DM süresi (yıl) | 0-1 | 6 (7) |
| | 1-5 | 13 (16) |
| | 6-10 | 19 (24) |
| | 11-20 | 27 (34) |
| | >20 | 15 (19) |
| HbA1c | Normal | 11 (14) |
| | Yüksek | 6 (86) |

Tablo 7. DM'ye bağlı kronik komplikasyonları olan hastalarda tinea pedis sıklığı

| Komplikasyon | Komplikasyon (Var/Yok) | Tinea Pedis | |
|--------------|------------------------|-------------|------|
| | | n | % |
| Nöropati | Var | 71 | 88,8 |
| | Yok | 9 | 11,2 |
| Retinopati | Var | 50 | 62,5 |
| | Yok | 30 | 37,5 |
| Nefropati | Var | 28 | 35,0 |
| | Yok | 52 | 65,0 |
| KAH* | Var | 8 | 10,0 |
| | Yok | 72 | 90,0 |

*Koroner arter hastalığı

Tartışma

Deri enfeksiyonları diyabetik hastalarda ve özellikle tip 2 diyabeti olan hastaların %20 ile %50'sinde görülmektedir. Glisemik kontrolün kötü olması, periferik vasküler hastalık, periferik nöropati ve azalmış bağışık yanıt enfeksiyona duyarlılığın artmasına neden olmaktadır (12, 13). DM ile tinea pedis ve onikomikoz ilişkisi çok sayıda çalışmada araştırılmış olmakla birlikte hala tartışmalıdır. DM'un onikomikoz ve tinea pedis gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (14). Global olarak, yüzeysel mantar deri enfeksiyonu prevalansı %20-25'dir (15). Dünyada dermatofit etkenlerinin dağılımı bölgesel farklılıklar gösterebilmektedir. Dermatofitozun dağılımı ve etiyolojik ajanın görülme sıklığı; coğrafik bölgeye, popülasyonun sosyoekonomik durumuna ve evcil hayvanların varlığına bağlı olarak değişir (16).

DM, onikomikoz da dahil olmak üzere deri enfeksiyonları için önemli bir predispozan durumdur (14, 17). Onikomikoz; üç grup mantardan, yani dermatofitlerden, mayalardan ve dermatofit olmayan küflerden kaynaklanır (18). Onikomikoz, tüm tırnak hastalıklarının %18-40'ını ve tüm deri mantar enfeksiyonlarının %30'unu oluşturur (17).

Dünyada yüzeysel mantar enfeksiyonları arasında dermatofitler en yaygın etken, *T.rubrum* ise diğer dermatofit etkenlerine göre en fazla saptanan etkindir (19, 20). Bu çalışmada da 80 hastaya ait 130 kazıntı örneğinde en fazla %28 oranı ile dermatofitler ilk sırada, %22 oranı ile de kandida türleri ise ikinci sırada saptanmıştır. Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarla uyumlu olarak en fazla saptanan dermatofit türü *T.rubrum* idi (21-23).

DM'li hastalarda tinea pedis ve onikomikozise neden olan en sık kandida türlerinin *C. albicans* ve *C.parapsilosis* olduğu bilinmektedir (24). Bu enfeksiyonlara diabetik ayak enfeksiyonları hazırlayıcı nedenler arasındadır. Kontrolsüz hiperglisemi, erkek cinsiyet, ileri yaş ve DM'nin süresi de kandida türleri ile ilişkili fungal hastalıkların ortaya çıkmasına neden olan predispozan faktörlerdir (17). Tayvan'da yapılan bir çalışmada onikomikozlu hastaların %60.5'inde dermatofitler, % 31.5'inde *Candida* spp ve %8'inde ise dermatofit olmayan küfler tespit edilmiştir (25). Hindistan'da diabetik hastalarda yapılan bir çalışmada ise mayalar en yaygın izolat (%48.1) olarak bulunmuş olup mayaları %37 oranı ile dermatofitler ve %14.8 oranı ile dermatofit olmayan küflerin izlediği bildirilmiştir (17). Çoğu çalışmalarda onikomikozda baskın patojenler olarak dermatofitler ve mayalar bildirilirken Arabistan'da ise tırnak enfeksiyonuna neden olan dermatofitlerin sıklığı %22.9, dermatofit olmayan küfler % 45.8 oranı ile en yaygın etkenler olarak saptanmıştır. Pakistan, Kanada, İspanya, Brezilya, İtalya, Polonya gibi dünyanın diğer bölgelerinden de benzer olarak dermatofit olmayan küflerin baskın olduğu sonuçlar bildirilmiştir (26). Dünya genelinde onikomikoz ve tinea interdigitale etkeni olarak en sık saptanan kandida türleri *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.guillermoidii*, *Candida lucitania*, *C.glabrata* olarak bildirilmektedir ve

özellikle DM ve immunsupresyon durumunda ortaya çıkmaktadır (26-28). Bu çalışmada da kandida türleri dermatofitlerden sonra en sık saptanan etken olarak karşımıza çıkmıştır ve *C.albicans* en sık saptanan kandida türü iken 29 kandida türünün yedisinde *C.sake* izole edilmiştir. *C. sake*'ye bağlı enfeksiyon nadir bildirilmekle birlikte fungal endokardit, peritonit ve kan dolaşımı enfeksiyonu gibi ciddi enfeksiyonlara neden olduğu gösterilmiştir (29). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da kan, idrar ve vajen örneklerinde izole edildiği bildirilmiştir (30, 31). Tinea pedis ve onikomikoz tanımlı hastalarda etken olarak bildirildiğine dair bir literatüre rastlanılmamıştır.

Onikomikoz oluşumunda cinsiyet de belirleyici bir faktör olabilir (32). Toplumda erkeklerde ayak tırnağı onikomikozu kadınlara göre daha sık görülmektedir (33). Büyük olasılıkla erkeklerde kapalı ayakkabıların daha fazla kullanılması nedeniyle travmanın artması ayrıca progesteron ve steroid düzeylerinin cinsiyetler arasındaki farklılıklar göstermesi dermatofit büyümesini etkilemesiyle ilgili olabileceği bildirilmektedir (34). Bu çalışmada ise kadın ve erkek hastalara ait kazıntı örneklerinden izole edilen fungal etkenlerin dağılım oranlarında anlamlı bir fark izlenmedi (P= 0.76) (Tablo 2).

Yüzeysel mantar enfeksiyonları hakkında araştırma yapan birçok epidemiyolojik çalışmada onikomikoz da dahil olmak üzere ayağın yüzeysel mantar enfeksiyonlarının prevalansı yaşla arttığı tespit edilmiştir (35, 36). Bu çalışmada kazıntı ise tinea pedise neden olan dermatofit ve mayaların tüm yaş gruplarında saptanma oranları açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (P: 0.49) (Tablo 3).

Kontrolsüz, uzun süredir devam eden bir hastalığı öngören diyabetin kronik komplikasyonlarından periferik nöropati ve retinopati, onikomikoz gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir (6, 14). Bu çalışmada da DM komplikasyonları olan özellikle nöropatisi olan hastalarda tinea pedis oranı daha yüksek saptanmıştır (Tablo 7).

DM ile tinea pedis ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada hastalık süresi beş yılın üzerinde olan tip I DM'li hastalarda dermatofit enfeksiyonları normal popülasyona göre daha yüksek oranda bulunmuştur (37). Ankara'da tip II DM'li hastalarda yapılan bir çalışmada dermatofit enfeksiyonları için; erkek cinsiyet, 50 yaş ve üzeri olmak, DM süresinin beş yıl ve üzerinde olması ile nefropati olması, kandidal enfeksiyonlar için ise vücut kitle indeksinin 30 ve üzeri olması ve nöropati bulunması bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır (38). Hastalık süresi arttıkça nöropati ve periferik vasküler hastalıklar gibi kronik komplikasyonların gelişme sıklığının da arttığını; dolayısıyla bu durumun onikomikozun ya da daha genel bir yaklaşımla tinea pedis gelişimini kolaylaştırdığı bildirilmekle beraber DM süresi ile onikomikoz arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (9, 17). Bu çalışmada, DM süresi uzadıkça özellikle 10 yılın üzerinde olan hastalarda fungal enfeksiyon oranlarının arttığı

izlenmiştir. Bu bulguları destekleyen benzer çalışmalar bulunmaktadır.

Özellikle tip I DM hastalarında HbA1c değerlerinin normal sınırlarında seyretmesi mikrovasküler hastalık ve mikroangiopati gelişime riskini azaltmaktadır (37). Bu çalışmada HbA1c düzeyleri normal olan hastaların %14'ünde, yüksek olan hastaların ise %86'sında tinea pedis saptanmıştır.

Antifungal direnç kandida enfeksiyonlarında özel bir sorundur. Antifungal ilaçlara karşı direnç genellikle bu ilaçların kullanımı ardından edinilmiş mekanizmalara ikincil olarak gelişmektedir. Özellikle *C.albicans* izolatları arasında artan azol direnci edinilmiş mekanizmalarla kazanılmaktadır (39, 40). Buna karşılık *C.krusei* gibi bazı kandida türlerinde ise flukonazole intrinsek direnç mevcuttur (41). Kandida türlerinde azol direncinin

araştırıldığı bir çalışmada *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.krusei*'de flukonazol direnci sırasıyla %1.6, %3.6, %100 iken, vorikonazol direnci ise *C.albicans*'ta %0.8, iken *C.parapsilosis*, *C.krusei*'de ise direnç tespit edilememiştir (42). Bu çalışmada *C.albicans*'ta flukonazole direnç %31, vorikonazole ise %13 oranı ile yüksek tespit edildi. *C.albicans* dışı türlerde de direnç oranları yüksek bulundu.

Sonuç olarak DM mantar enfeksiyonu gelişiminde önemli risk faktörleri arasındadır. Çalışmada DM hastalarında en fazla saptanan fungal patojenler *Candida* spp, *T.rubrum* olarak tespit edilmiştir. Kandida türlerinde flukonazol ve vorikonazol'e direnç oranları yüksek bulunması nedeniyle tedaviye yanıtız olgularda antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasının büyük önem taşıdığı düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Otašević S, Momčilović S, Golubović M, et al. Species distribution and epidemiological characteristics of superficial fungal infections in Southeastern Serbia. *Mycoses* 2019; 62: 458-465.
- Parada H, Veríssimo C, Brandão J, et al. Dermatomyces in lower limbs of diabetic patients followed by podiatry consultation. *Rev Iberoam Micol* 2013; 30: 103-108.
- Muller LM, Gorter KJ, Hak E, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 281-288.
- Ameen M. Epidemiology of superficial fungal infections. *Clin Dermatol* 2010; 28: 197-201.
- Drozdowska A, Drzewoski J. Mycoses in diabetes-difficult diagnostic and therapeutic problem. Review of literature. *Diabetol Klin* 2008; 8: 1-11.
- Gulcan A, Gulcan E, Oksuz S, Sahin I, Kaya D. Prevalence of toenail onychomycosis in patients with type 2 diabetes mellitus and evaluation of risk factors. *J Am Podiatr Med Assoc* 2011; 101: 49-54.
- Akkus G, Evran M, Gungor D, et al. Tinea pedis and onychomycosis frequency in diabetes mellitus patients and diabetic foot ulcers. A cross sectional - observational study. *Pak J Med Sci* 2016; 32: 891-895.
- Papini M, Cicoletti M, Fabrizi V, Landucci P. Skin and nail mycoses in patients with diabetic foot. *G Ital Dermatol Venereol* 2013; 148: 603-608.
- Lugo-Somolinos A, Sánchez JL. Prevalence of dermatophytosis in patients with diabetes. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 408-410.
- Mlinarić-Missoni E, Kalenić S, Vazić-Babić V. Species distribution and frequency of isolation of yeasts and dermatophytes from toe webs of diabetic patients. *Acta Dermatovenerol Croat* 2005; 13: 85-92.
- Summerbell RC. Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton, and agents of superficial mycoses. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnoc DW (Editors). *Manual of Clinical Microbiology*, 10th Edition, Washington, DC: ASM Press, 2011: 1919-1942.
- Van Hattem S, Bootsma AH, Thio HB. Skin manifestations of diabetes. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 772-774.
- Oz Y, Qoraan I, Oz A, Balta I. Prevalence and epidemiology of tinea pedis and toenail onychomycosis and antifungal susceptibility of the causative agents in patients with type 2 diabetes in Turkey. *Int J Dermatol* 2017; 56: 68-74.
- Saunte DM, Holgersen JB, Haedersdal M, et al. Prevalence of toe nail onychomycosis in diabetic patients. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 425-428.
- Teklebirhan G, Bitew A. Prevalence of dermatophytic infection and the spectrum of dermatophytes in patients attending a tertiary hospital in Addis Ababa, Ethiopia. *Int J Microbiol* 2015; 2015: 653419.
- Lavrushko SI, Stepanenko VI, Dudchenko MO, Pavlenko HP. Modern view on treatment of microsporia of children, taking into account the etiology, pathogenesis and features of clinical course of dermatosis. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology* 2018; 4: 16-25.
- Dogra S, Kumar B, Bhansali A, Chakrabarty A. Epidemiology of onychomycosis in patients with diabetes mellitus in India. *Int J Dermatol* 2002; 41: 647-651.
- Tosti A, Hay R, Arenas-Guzmán R. Patients at risk of onychomycosis--risk factor identification and active prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 13-16.
- Kaul S, Yadav S, Dogra S. Treatment of dermatophytosis in elderly, children, and pregnant women. *Indian Dermatol Online J* 2017; 8: 310-318.
- Nagaral GV, Goud G, Sudha P. Prevalence of tinea corporis and tinea cruris in Chitradurga rural population. *Indian Journal of Clinical and Experimental Dermatology* 2018; 4: 221-225.
- Cengiz FP, Cemil BC, Emiroglu N, et al. Etiology of onychomycosis in patients in Turkey. *J Am Podiatr Med Assoc* 2018; 108: 253-256.
- Özekinci T, Özbek E, Gedik M, ve ark. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi mikrobiyoloji laboratuvarına başvuran hastalarda dermatofitoz etkenleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33: 19-22.
- Günaydın A, Aytimur D. Tinea corporis: Beş yıllık retrospektif değerlendirme. *Türkderm* 2014; 48: 71-73.

24. Rodrigues CF, Rodrigues ME, Henriques M. Candida sp. infections in patients with diabetes mellitus. *J Clin Med* 2019; 8: 76.
25. Chi CC, Wang SH, Chou MC. The causative pathogens of onychomycosis in southern Taiwan. *Mycoses* 2005; 8: 413-420.
26. Abanmi A, Bakheshwain S, El Khizzi N, et al. Characteristics of superficial fungal infections in the Riyadh region of Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 2008; 47: 229-235.
27. Piraccini BM, Alessandrini A. Onychomycosis: A Review. *J Fungi (Basel)* 2015; 27: 30-43.
28. Jayatilake JA, Tilakaratne WM, Panagoda GJ. Candidal onychomycosis: A mini-review. *Mycopathologia* 2009; 168: 165-173.
29. Juneja D, Borah AK, Nasa P, et al. Candida sake candidaemia in non-neutropenic critically ill patients: A case series. *Crit Care Resusc* 2011; 13: 187-191.
30. Koçođlu E, Bayram A, Balcı İ. Klinik örneklerden izole edilen Candida türleri ve antifungal duyarlılıkları. *Van Tıp Dergisi* 2005; 12: 195-200.
31. Yüksekaya S, Fındık D, Arslan U. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility of Candida species isolated from urine samples of patients in intensive care unit. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45: 137-149.
32. Al-Mutairi N, Eassa BI, Al-Rqobah DA. Clinical and mycologic characteristics of onychomycosis in diabetic patients. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010; 18: 84-91.
33. Kafaie P, Noorbala MT. Evaluation of onychomycosis among diabetic patients of Yazd diabetic center. *Journal of Pakistan association of dermatologists* 2010; 20: 217-221.
34. Vender RB, Lynde CW, Poulin Y. Prevalence and epidemiology of onychomycosis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2006; 10: S28-S33.
35. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, et al. Prevalence and epidemiology of onychomycosis in patients visiting physicians' offices: A multicenter canadian survey of 15,000 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 244-248.
36. Burzykowski T, Molenberghs G, Abeck D, et al. High prevalence of foot diseases in Europe: Results of the Achilles Project. *Mycoses* 2003; 46: 496-505.
37. Eckhard M, Lengler A, Liersch J, Bretzel RG, Mayser P. Fungal foot infections in patients with diabetes mellitus--results of two independent investigations. *Mycoses* 2007; 50: 14-19.
38. Demirseren DD, Akoglu G, Emre S, ve ark. Tip 2 diyabetli hastalarda mukokutanöz fungal enfeksiyonlar için risk faktörleri. *Türkdern* 2014; 48: 87-91.
39. Rivero-Menendez O, Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Cuenca-Estrella M. Triazole resistance in Aspergillus spp.: A worldwide problem? *J Fungi (Basel)* 2016; 4: 2.
40. Vallabhaneni S, Cleveland AA, Farley MM, et al. Epidemiology and risk factors for Echinocandin nonsusceptible candida glabrata bloodstream infections: Data From a large multisite population-based candidemia surveillance program, 2008-2014. *Open Forum Infect Dis* 2015; 14: 2.
41. Wiederhold NP. Antifungal resistance: Current trends and future strategies to combat. *Infect Drug Resist* 2017; 29: 249-259.
42. Cekin Y, Pekinturk N, Cekin AH. Evaluation of species distribution and antifungal resistance of Candida isolates from hospitalized patients. *J Clin Anal Med* 2015; 6: 8-11.