



T.C.
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

**DERMATOFİTLERİN İZOLASYONU VE MOLEKÜLER
TANIMLANMASI VE BUNUNLA İLİŞKİLİ BAZI ÇEVRESEL
FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

MURAD KHAMEES MUSHIB

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KIRŞEHİR 2022



T.C.
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

**DERMATOFİTLERİN İZOLASYONU VE MOLEKÜLER
TANIMLANMASI VE BUNUNLA İLİŞKİLİ BAZI ÇEVRESEL
FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ**

MURAD KHAMEES MUSHIB

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. MUHAMMET GAFFAROĞLU

II. DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. WALED KHALID AHMED

KIRŞEHİR, 2022

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Murad Khamees MUSHIB



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi’nin aboneliği olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.



DERMATOFİTLERİN İZOLASYONU VE MOLEKÜLER TANIMLANMASI VE BUNUNLA İLİŞKİLİ BAZI ÇEVRESEL FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Murad Khamees MUHSIB

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, dermatofitlerin laboratuvarında fungal test yöntemleriyle izole edilmesi ve teşhis edilmesi, ortaya çıkan türlerin tanımlanması ve mevcut yerel izolatların Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi (NCBI) tarafından sağlananlarla karşılaştırılmasıdır. Dermatofitlere çoğunlukla *Trichophyton*, *Microsporum* ve *Epidermophyton* gibi birbiriyle yakından ilişkili bir grup cins neden olmaktadır. Bu mantar grupları deri, saç ve tırnakların stratum corneum'unu istila eder. Örnekler, Musul - Irak'taki Ibn Al-Atheer Hastanesi'nde dermatofitlerle enfekte olmuş 100 hastadan toplanmıştır. Her numunenin bir kısmı mikroskopik olarak incelenmiş ve her numunenin geri kalanı kloramfenik ve gentamisin (SDACG) ile desteklenmiş Saboraud Dekstroz Agar plakaları üzerinde kültüre edilmiştir. Sonuçlar, 100 dermatofit vakasından sadece 70'inin (%70) doğrudan KOH testi ve kültür ile pozitif olduğunu gösterirken, örneklerin 30'unda (%30) yanlış negatif sonuçlar kaydedilmiştir. Örnek kültür sonuçları altı dermatofit türünün tanımlandığını göstermiştir. *Trichophyton spp*, *Scopulariopsis brevicaulis* ve *Candida spp* %40 ile en yüksek insidansı gösterirken, bunu %30 insidans ile *Trichophyton*spp, ardından hiç görülmeyen 20 örnek ile *S. brevicaulis* ve % 10 insidans ile *Trichophyton spp* izlemiştir. Diğer 20 örnek hiç görülmezken, mantar enfeksiyonu insidansı değişiklik göstermiştir.

En yaygın klinik tip tinea corporis olmuştur. Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenmiştir. Sonuçlar ayrıca 6-9 aylık yaş grubunun deri mantarları ile enfekte olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Dermatofit izolatları, kolonilerinin makroskopik ve mikroskopik özellikleri incelenerek tanımlanmıştır. Teşhislerinin doğruluğundan emin olmak için, PCR tekniği kullanılarak elde edilen sonuçlar, primerlerin (ITS1, ITS4) incelenen mantarların genomlarını çoğalttığını ve çoğaltılan bantların (600 baz çifti) arasında değiştiğini göstermiştir. Bu çalışmadaki 1.2.3.4 numaralı izolatlar, izolatlarla benzerlik göstermektedir. Genbank'ta OP752127 numarasıyla kayıtlı *Candida albicans*. 5.6.7.8.9 numaralı izolatlar da OP752433 numaralı GenBank'ta kayıtlı *C. glabrata* izolatları ile benzerlik göstermektedir. 10.11.12 numaralı türler OP712459 numaralı GenBank'ta kayıtlı *C. tropicalis* izolatları ile benzerlik göstermektedir. 13.14.15 ve 16 numaralı izolatlar GenBank OP712621'de kayıtlı *T. mentagrophytes* izolatları ile benzerlik göstermektedir. 17 ve 18 numaralı izolatlar da *S. brevicaulis* ile benzerlik göstermektedir ve Genbank OP752128'de kayıtlıdır.

Anahtar Kelimeler: Dermatofitler, İzolasyon, Moleküler, Çevresel

ISOLATION AND MOLECULAR IDENTIFICATION OF DERMATOPHYTES AND INVESTIGATION OF SOME ENVIRONMENTAL FACTORS ASSOCIATED WITH IT.

Murad Khamees MUHSIB

Abstract

This study aimed to isolate and diagnose dermatophytes by fungal assay methods in the laboratory, identify the species that emerged and compare the current local isolates with those provided by the National Center for Biotechnology Information (NCBI). Dermatophytes are mostly caused by a group of closely related genera of *Trichophyton*, *Microsporum*, and *Epidermophyton*. These groups of fungi invade the stratum corneum of the skin, hair, and nails. Samples were collected from 100 patients infected with dermatophytes at Ibn Al-Atheer Hospital, Mosul-Iraq. A portion of each sample was examined microscopically and the remainder of each sample was cultured on plates of Sabouraud Dextrose Agar supplemented with chloramphenicol and gentamicin (SDACG). The results showed that among the 100 cases of dermatophytes, only 70 (70%) were positive by direct KOH assay and culture, while false negative results were recorded in 30 (30%) of the samples. Sample culture results showed the identification of six types of dermatophytes. *Trichophyton spp* and *Scopulariopsis brevicaulis*, *Candida spp* showed the highest incidence with 40%, followed by *Trichophyton spp* with an incidence of 30%, then *Scopulariopsis brevicaulis* with 20 samples not seen at all, followed by *Trichophyton spp* with an incidence of 10 %. While the other 20 specimens were never seen, the incidence of fungal infection varied.

The most common clinical type was tinea corporis. Men were more affected than women. The results also showed that the age group 6-9 months were more likely to be infected with skin fungi. Dermatophytes isolates were identified by studying the macroscopic and microscopic characteristics of their colonies. To ensure the correctness of their diagnosis, the results obtained using the PCR technique showed that the primers (ITS1, ITS4) amplified the genomes of the fungi examined and the amplified bands ranged from (600 base pairs). The isolates numbered 1.2.3.4 in this study were similar to the isolates. *Candida albicans* recorded in Genbank numbered OP752127. The isolates numbered 5.6.7.8.9 also showed similarity with the isolates of *Candida glabrata* recorded in GenBank numbered OP752433. Species numbered 10.11.12 are similar to *Candida tropicalis* isolates recorded in the GenBank numbered OP712459. Isolates 13.14.15 and 16 show similarity to isolates of *Trichophyton mentagrophytes* recorded in GenBank OP712621. Isolates 17 and 18 are also similar to *Scopulariopsis brevicaulis* and are recorded in Genbank OP752128.

Key Words: Dermatophytes, Isolation, Molecular, Environmental

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez çalışma sürecinde beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan tez danışmanım değerli Prof. Dr. Muhammet GAFFAROĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Yardımlarından dolayı Dr. Waleed Khaled (Al-hadba Üniversitesi, Fen Fakültesi) ve ekibine teşekkür ederim.

Çalışmalarımın sürecinde her zaman yanımda olan anneme, babama, eşime, çocuklarıma ve tüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

Murad Khamees MUSHIB

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------------|
| ÖZET | I |
| ABSTRACT | II |
| TEŞEKKÜR | III |
| İÇİNDEKİLER | IV |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | VII |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | IV |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. AMAÇ | 5 |
| 3. LİTERATÜR TARAMASI | 6 |
| 3.1. Tarihçesi..... | 6 |
| 3.2. Dermatofitlerin sınıflandırılması..... | 10 |
| 3.2.1. Trichophyton..... | 11 |
| 3.2.2. Microsporum..... | 11 |
| 3.2.3. Epidermophyton..... | 11 |
| 3.3. Dermatofitlerin bulaşma yolları..... | 12 |
| 3.4. Cilt mantar enfeksiyonları..... | 13 |
| 3.5. Dermatofitlerin tanımlanmasında moleküler yöntemler..... | 17 |
| 3.6. Dermatofitlerde Virülans Faktörleri..... | 18 |
| 3.7.Etioloji..... | 19 |
| 3.8.Irksal ve genetik faktörler..... | 19 |
| 3.9.Patomekanizma..... | 19 |
| 3.10. Acente Faktörleri..... | 20 |
| 3.11.Yaş ve Cinsiyet İnsidansı..... | 20 |
| 4. MATERYALLER VE YÖNTEMLER | 21 |
| 4.1. Malzemeler..... | 21 |
| 4.1.1. Ekipmanlar ve aletler..... | 21 |
| 4.1.2. Kimyasal maddeler..... | 22 |
| 4.1.3. Kültür ortamı..... | 22 |

| | |
|---|-----------|
| 4.2. Yöntemler..... | 23 |
| 4.2.1. Örneklerin Toplanması..... | 23 |
| 4.2.2. Kültür ortamının hazırlanması..... | 23 |
| 4.2.3. Doğrudan mikroskopik inceleme..... | 24 |
| 4.2.4. Örneklerin Kültüre Alınması..... | 24 |
| 4.2.5. Mantar kolonilerinin incelenmesi ve teşhisi..... | 24 |
| 4.2.6. Moleküler diagnoz..... | 25 |
| 5. BULGULAR VE TARTIŞMA..... | 27 |
| 5.1. Dermatofitlerin İzolasyonu ve Tanımlanması..... | 27 |
| 5.2. Moleküler teşhis..... | 29 |
| 5.3. Cinsiyet ve yaşa göre dermatofit enfeksiyonu..... | 30 |
| 6. KAYNAKLAR..... | 35 |
| 7. EKLER..... | 47 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ..... | 51 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1.1.Dermatofitlerin bulaşma şekli (Deepika et al., 2010)..... | 12 |
| Şekil 1.2.Tinea capitis (Nenoff et al., 2014)..... | 13 |
| Şekil 1.3. Tinea corporis (Nenoff et al., 2014)..... | 14 |
| Şekil 1.4. Tinea barbae (Furlan et al., 2017)..... | 14 |
| Şekil 1.5. Tinea faciei (Nenoff et al., 2014)..... | 15 |
| Şekil 1.6. Tinea manuum (Degreeef, 2008)..... | 15 |
| Şekil 1.7. Tinea cruris (Rameshwari et al., 2016)..... | 16 |
| Şekil 1.8. Tinea pedis (Nenoff et al., 2014)..... | 16 |
| Şekil 1.9. Unguium Tinea (Nenoff et al., 2014)..... | 17 |
| Şekil 1.10. Candida tropicalis , Candida albicans ve Candida glabrata içeren bulaşıklar..... | 27 |
| Şekil 1.11.PCR ürünü bant boyutu. Ürün %1,5 agaroz üzerinde 5. M'de elektroforeze tabi tutulmuştur: DNA merdiveni (100)..... | 29 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılan bazı simgeler ve kısaltmalar açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur

| Kısaltmalar | Açıklama |
|--------------------|--|
| gr | gram |
| ml | mililitre |
| mm | milimetre |
| µl | microlitere |
| µg | microgram |
| % | Yüzde |
| °C | Santigrat derece |
| DNA | Deoksiribonükleik asit |
| RNA | Ribonükleik asit |
| SDA | Sabouraud Dextros Agar |
| KOH | Potasyum hidroksit |
| AIDS | Edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu |
| PCR | Polimeraz zincir reaksiyonu |



1. GİRİŞ

Dermatofitoz, vücutta olduğu bölgeye göre "tinea" ön eki ile adlandırılır. tinea pedis; ayak, Tinea unguium; tırnak, Tinea corporis; vücut (omuz, kol, bacak), Tinea barbae; sakal, Tinea capitis; saçlı deri ve kıl foliküllerinin dermatofitozunu karakterize eder (Weitzman ve Summerbell, 1995). Dünyada en yaygın klinik formu Tinea pedis, en yaygın dermatofit ise *Trichophyton rubrum*'dur (Dilek ve ark., 2009). Coğrafi ve mevsimsel özelliklere bağlı olarak dünyanın farklı bölgelerinde farklı dermatofit florası vardır ve bu flora zaman içinde değişiklik gösterebilir (Gürcan, 2007).

Dermatofitler, saç, tırnak ve derinin ana protein ögesi olan keratini hidrolize etmek için kullandıkları proteolitik enzimleri üreterek derinin keratin membranına zarar verebilen patojen mantarlardır (Viani ve ark. 2001). Keratin güçlü bir madde olduğu için doğada sadece çok az sayıda canlı tarafından parçalanabilir. Birkaç bakteri, mantar ve böcek türü keratini parçalayabilir. Keratinofilik ve keratinolitik olarak adlandırılan bu türler fizyolojik ve biyokimyasal nedenlerle keratini parçalayabilmektedir. Dermatofitler olarak bilinen mantarlar keratinofiliktir çünkü keratine karşı bir afiniteleri vardır. Dermatofitler: Dermatofitoz, deri ve tırnaklar dahil keratin bazlı dokuları içeren bir enfeksiyondur. Bu mantarlar toprakta, insanlarda ve hayvanlarda bulunabilir ve burada dermatofitoza neden olurlar (Ergin, 2007).

Yüzeysel mikozların etkenleri olan mantarlar, insanlarda ve hayvanlarda, derinin stratum kornealindeki dış tabakayı tutan ve sıklıkla kronik enfeksiyonlara neden olan çok çeşitli hastalıklara neden olur. Bu mikozların başlıca etiyolojik ajanları dermatofitler ve *Candida* türleridir, kozmopolit mantarlar epidermisin daha derin katmanlarını ve zayıf düşmüş bireylerde mukoza veya organları etkileyebilmektedir. Bağışıklık sistemi baskılanmış nüfus artmaya devam ettikçe, bu hastaları enfekte eden fırsatçı fungal patojenler de artmaya devam etmektedir (Dwaish ve ark , 2018).

Dermatofitlerin neden olduğu mantar yaralanmaları, insan ve hayvanların yüksek derecede enfekte deri hastalıkları olan halkalı dünya, dermatofitoz veya Tinea gibi çeşitli isimlerle bilinmektedir (PAL, 2017). Deri mantarı enfeksiyonu tüm dünyada en yaygın yaralanmalardan biridir ve %20-25 oranında olduğu tahmin edilmektedir (Sahoo ve Mahajan, 2016).

Dermatofitler tercih ettikleri ortama göre hayvan seven mantarlar, toprak seven mantarlar ve insan seven mantarlar olmak üzere üç türe ayrılır (Ziolkowska vd., 2015). Bu mantarlar üç cins içerir: Microsporum, Trichophyton ve Epidermophyton. Bu mantar cinslerinin enfeksiyonu deride ve derinin saç ve tırnak gibi uzantılarında meydana gelir (Reddy, 2017). Enfeksiyonların tedavisinin yıllık maliyetinin dünya çapında yaklaşık 500 milyon dolar olduğu tahmin edilmektedir ve bu hastalıklar deriyi etkileyen hastalıklar arasında ikinci sırada yer almaktadır (El-Diasty ve ark , 2013).

Dermatofit filamentli mantarlar, enzimler de dahil olmak üzere enfeksiyon oluşumuna katkıda bulunan birçok metabolik madde salgılar ve bu enzimleri üretme yeteneği ne kadar yüksekse, enfeksiyona neden olan mantarın vahşeti ve virülansı o kadar yüksek olur ve Kerion adı verilen ülserlere neden olabilir. İnsan derisi hayvan derisine kıyasla ince kabul edildiğinden, bu duruma genellikle hayvansal bir kaynaktan gelen ve insanlara saldıran mantarlar eşlik eder (Mohammed ve ark., 2015). Dermatofitler tarafından salgılanan enzimler, sadece hasarlı keratin bariyeri nedeniyle besin sağlayarak değil, aynı zamanda bağışıklık tepkisini modüle ederek de mantarların konakçı üzerinde hayatta kalmasının ve enfeksiyonun gelişmesinin arkasında olabilir (Elavarashi ve ark, 2018) ve bu enzimlerin etkinliğine bağlı olarak Mantar cinsleri, keratinize doku türüne yönelik tercihlerinde farklılık gösterir; Epidermophyton cinsi tırnak ve deri dokularını tercih ederken, Microsporum cinsi deri ve saç dokularını tercih eder ve Trichophyton cinsi ile ilgili olarak, deri, saç veya tırnak olsun, tüm keratinize dokulara saldırır (Rippon, 1982).

Mantar her yönde ve neredeyse eşit bir şekilde büyüyerek ciltte veya kafa derisinde akarların giysilerde açtığı deliklere benzeyen dairesel lezyonlar oluşturur, bu nedenle bu mantar enfeksiyonuna saçkıran adı verilir (1974 Ajello,). Dermatofitoz enfeksiyonu esas olarak izole edilmiş cansız yüzeysel katmanlarla sınırlıdır çünkü mantar ajanları konağın derin dokularına veya organlarına nüfuz edemez, ancak bu enfeksiyon aynı zamanda mantarların stratum korneumunu yok etme yeteneğine, konağın bağışıklık durumuna ve enfeksiyon bölgesine de bağlıdır (Upadhyay ve ark., 2019). İç dokulara saldırılamaması, aşağıdakiler de dahil olmak üzere çeşitli nedenlerden kaynaklanmaktadır: kan serumu ve vücut sıvılarında keratinin ayrışmasını engelleyen inhibitör faktörlerin varlığı ve 35 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda büyüyememesi (Brooks ve ark., 2001) ayrıca İmmünolojik bariyerler, varlıklarını sadece ölü keratinize dokularla sınırlandırmada rol oynar (Murray ve ark., 1999). Buna ek olarak, derinin yüzey tabakası, ter bezlerinin salgıları tarafından üretilen yüksek oranda neme sahiptir, özellikle uyluk ve ayak parmakları arasındaki deri kıvrımlarının olduğu bölgelerde, koltuk altlarında ve baş ve vücuttaki saçların olduğu yerlerde, keratinize maddeler içermesi nedeniyle, kendisi için uygun bir ortamdır ve vücudun bu bölgelerinde büyümesini teşvik eder (Roberts ve Mackenzie, 1986).

Bu dermatofit en iyi sıcak ve nemli ortamlarda yetişir, bu nedenle tropikal ve subtropikal bölgelerde daha yaygındır (Ozkutuk ve ark., 2007). Libya, İran, Irak, Türkiye ve diğer sıcak ülkelerde olduğu gibi, deri hastalıkları soğuk iklime sahip ülkelere göre daha yaygındır (Gnat ve ark., 2018).

Bu mantarlar, saç, deri ve tırnaklardaki keratinli maddeler üzerinde büyüdükleri ve böylece deri enfeksiyonlarının oluşmasına yol açtıkları için keratin seven (Keratinofilik mantarlar) olmaları da dahil olmak üzere bir dizi özellik ile karakterize edilirler (Hawksworth ve ark., 1983). Keratinin canlı vücudu dışında (*in vitro*) atılabilir haldeyken sindirilmesi ve temel madde olarak faydalanılması ve bir kısmının canlı vücudu içindeki (*in vivo*) dokuları istila etmesi ile enfeksiyon oluşması ve bu iki özelliğin dermal mantarlarda bulunması nedeniyle deri, saç ve tırnaklardaki yüzey tabakasını istila etme yeteneğine sahiptirler (Leite ve ark, 2014).

Son derece bulaşıcı ve yaygın olmalarına rağmen, dermatofit enfeksiyonları genellikle yaşamı tehdit eden bir tehlike oluşturmaz. Sıklıkla az değer verilen patojenik bakteriler olarak görülürler. (Liu ve ark, 2000). Ayrıca, yaşlanan nüfus ve bağışıklık yetersizliği olan hastalar, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz ve gereksiz kullanımı, spor aktivitesindeki artış ve dermatofitozlar gibi mantar hastalıkları, morbiditedeki artışta önemli rol oynamıştır (Kardjeva ve ark, 2006). Kemoterapi uygulaması, dermatofitlerin morfolojik özelliklerindeki rastgele değişimler ve değişiklikler nedeniyle atipik koloni oluşumu ve görünümüyle sonuçlanmış, bu da fenotipik özellikleri kullanan tekniklerin değerlendirilmesini zorlaştırmıştır. Tüm bu faktörler, uygun tedavi ve önleyici tedbirlerin uygulanması, hızlı ve kapsamlı teşhis ve benzer dermatofitlerin ayırt edilmesi için sofistike laboratuvar tekniklerinin kullanılmasını gerektirmektedir (Liu ve ark, 2000).

Moleküler tekniklerin temeli, zararlı bakterilerdeki genetik varyasyonların tanımlanmasıdır. Bu teknikler, duyarlılık ve doğruluk açısından fenotipik tespit tekniklerinden daha iyi performans gösterir. Genotipik özellikler çoğunlukla sabit olduğundan, sıcaklık dalgalanmaları ve kemoterapi gibi dış çevresel faktörlerin bunlar üzerinde daha az etkisi vardır (Liu ve ark, 2000).

Birbiriyle yakından ilişkili bu organizma grubu üç cinse ayrılabilir: Trichophyton, Microsporum ve Epidermophyton habitatlarına göre antropofilik (insanlarla ilişkili), zoofilik (hayvanlarla ilişkili) veya jeofilik (toprakta yaşayan) olarak gruplandırılır (Whittam ve Hay 1997). Ayrıca, dermatofitozlar küresel ölçekte yaygındır ve görülme sıklığındaki artış, nüfusun yaşlanmasına ve edinilmiş bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS), diabetes mellitus, organ nakli ve kortikosteroid ve antineoplastik ajanların kullanımı gibi bağışıklık sistemi zayıflamış durumlardaki artışa bağlanmaktadır (Lackner ve ark. 2019). Dermatofitlerin yanı sıra diğer dermatofitozların başarılı tedavisi için doğru ve hızlı tanı kritik önem taşır. Tanı yalnızca klinik semptomlara dayandırılırsa hastaların yaklaşık yarısına yanlış tanı konması muhtemeldir (Faergemann ve Baran 2003). Çoğu klinik izolat, kültürde eşeyli yapılar geliştirmeyen türler olan kusurlu mantarlar olduğundan, bu mantarların taksonomisi karmaşıktır. Bu mantarların

enfeksiyon ve nükslerin yayılımını tanımlayabilmesi için aynı tür içinde suş farklılaşması gereklidir. (Abdel-Rahman 2008). Dermatofitlerin uygun büyüme ortamlarında yetiştirilmesi, kolonilerinin kaba morfolojik özelliklerinin (örneğin büyüme hızı, koloni topografisi, yüzey ve ters taraf pigmentasyonu) ve mikroskobik morfolojilerinin incelenmesine bağlıdır. Daha ileri karakteristik tanıma, diyet gereksinimlerini (vitamin ve amino asit kullanımı gibi), sıcaklık toleransını, üreaz gelişimini, in vitro kıl delinmesini vb. içerir. Kültüre dayalı tanımlama kesin ve hassas olmasına rağmen, bazı türlerin kültür ortamında tanınabilir özellikler oluşturması iki haftaya kadar sürebildiğinden zaman alır. Ayrıca, birçok dermatofit suşu alışılmadık özelliklere sahiptir. Son yıllarda, tanımlamaya yönelik genotipik tekniklerin dermatofit taksonomisi sorunlarını çözmeye etkili olduğu gösterilmiştir. Aslında genotipik ayrımların fenotipik özelliklerden daha kalıcı ve kesin olduğu düşünülmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), dermatofit enfeksiyonu teşhisinde önemli bir ilerlemeyi temsil etmektedir (Liu ve ark. 2000). Mantar kültürlerinden veya klinik örneklerden elde edilen DNA örnekleri, 18S rDNA ve internal transcribed spacer (ITS) bölgelerini hedefleyen üç primer seti (18S rDNA için TR1/TR2 ve B2F/B4R ve ITS bölgeleri için ITS1/ITS2) kullanılarak çoğaltılabilir ve türe özgü *Trichophyton*, *Microsporum* veya *Epidermophyton* ürünleri elde edilebilir (Fari 1998).

Keratinofilik mantarlar, sadece insanları ve hayvanları etkilemekle kalmaz, aynı zamanda deri ve tekstil endüstrilerine de pahalıya mal olurlar. Toprak, hayvanlar ve insanlarla etkileşime giren keratinofilik mantarlar, etkili enzim üreticileri oldukları için yaygındır. Bu virülans faktörleri ya da enzimler endüstriyel olarak üretilmekte ve çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (Gawad, 1997).

2.AMAÇ

Bu çalışmada, Musul'daki (Irak) Al-Atheer Hastanesi'ne başvuran dermatofitoz hastalarından izole edilen dermatofit türleri rutin laboratuvar prosedürleri ve moleküler yöntem (PCR) ile belirlenmiştir. Bu amaca ulaşmak için aşağıdaki hedefler takip edilmiştir:

1. Çocukların ağzından saç, tırnak ve deri örneği alınması ve %10 KOH yöntemi kullanılarak derinin mikroskopik olarak tanımlanması.
2. Klinik örneklerin Saboraud Dekstroz Agar (SDA) plakası üzerinde kültürü.
3. Çalışılan bazı izolatların ITS1-ITS4 gen segmentinin azotlu baz dizilerinin analizi ve NCBI GenBank'taki veritabanında depolanan referans örneklerle aralarındaki benzerlik oranlarının belirlenmesi.

3. LİTERATÜR TARAMASI

3.1. TARİHÇESİ

Antik çağlardan beri dermatofitler tanınmaktadır. Yunanlılar bu mantarların deri veya saç üzerinde dairesel bir lezyona yol açması nedeniyle hastalığa herpes adını vermişlerdir; daha sonra bu isim herpes tonsurans, herpes circinatus ve herpes desquamans olarak değiştirilmiştir. Romalılar lezyonu bir böceğe benzettikleri için hastalığa küçük bir böcek larvası anlamına gelen "tinea" adını vermişlerdir. "Saçkıran" adı daha sonra Yunanca ve Latince kelimelerin anlamlarının birleştirilmesiyle geliştirilmiştir ve bu tanım klinik isimlendirmede hala kullanılmaktadır (Rippon, 1988).

Fosillerin incelenmesiyle dermatofitlerin tarih öncesi çağlarda insanların ve dermatofitlerle enfekte olmuş alçak hayvanların derilerinde bulunduğu ve bunlarla enfeksiyonun kaydedilen ilk kaynağının dünya celsuslarına kadar uzandığı belirtilmektedir. M.Ö. 30 yılında Roma Ansiklopedisi kafa derisinde meydana gelen yaralanmaları listelemiştir. Celsus buna Kerion adını vermiş ve burada yaralanmanın dört klinik belirtisini, yani kızarıklık, şişme, ısı ve ağrıyı tanımlamıştır. Yunan hekim Galen ise MS 200 yılında beşinci işaret olan fonksiyon kaybını (işlev kaybı) tanımlamıştır (Ajello, 1974).

Remak 1837, tinea kapitisli bir çocuğun saçında mantar hiflerini ve artrokonidileri fark eden ilk kişidir. As for Schoenlein in 1839, he showed the pathological role of the fungi that infect the head in the case of squash (Favus) and described their nature. 1845 yılında Remak, etken mantara Yunanca kabuk anlamına gelen (Achrion) terimini vermiştir. Etken mantar, bilim adamı Schoenlein'e atfen (Achorion schoenleinii) olarak adlandırılmış, Gruby ise (1841-1844) yıllarında tinea capitisli bir kişide kıllarla çevrili küçük sporları keşfetmiştir. Etken mantar Audouin'in onuruna *Microsporum audouinii* olarak adlandırılmış ve Malmsten 1848'de saçın içinde bulunan mantar sporlarını tanımlamış ve mantarı *Trichophyton tonsurans* olarak adlandırmış ve Harz 1870'de *Trichothecium* veya *Acrothecium floccosum* olarak adlandırılacak mantarı tanımlamıştır. Daha sonra *Epidermophyton floccosum* olarak bilinen ve 1881'de Meanin, kümes hayvanlarında kabak hastalığına neden olan patojenin doğasını tanımlamış ve *Achorion gallinae* olarak adlandırmıştır, Zopf ise 1890'da kemirgenlerde kabak hastalığına neden olan mantarı tanımlamış ve *Trichophyton quincleanum* olarak adlandırmıştır. Bundan sonra mantar hastalıklarına neden olan diğer mantar türlerinin keşfi devam etmiştir (Refai ve El-Yazid, 2013; Weitzman ve Summerbell, 1995).

1841 ve 1844 yılları arasında, bir Macar Hekim olan David Gruby, kafa derisinin dermatofitik enfeksiyonunun klinik oluşumlarını tanımlamış ve bu mantarların kültürel izolasyonunu ve insanlara bulaşmasını göstermiştir. Sakal ve kafa derisindeki saçların mantar istilasının ektotriks paterni onun tarafından tanımlanmış ve etken *Microsporum audouinii* olarak adlandırılmıştır. Bu mantar Jean Victor Audouin'in adını almıştır ve ayrıca *Trichophyton tonsurans*'in neden olduğu saçın mantar istilasının endotriks modelini tanımlamıştır (Chander, 2017).

1849 ve 1929 yılları arasında, halk arasında Majocchi'nin granülomu olarak adlandırılan tinea corporis varyantı, ilk olarak İtalyan Hekim ve Dermatolog Profesör Domenico Majocchi tarafından tanımlanmıştır. Bu hastalığa 1883 yılında trikofitiko adını vermiştir. 1892 ve 1938 yılları arasında Fransız Hekim Raymond Jacques Adrien Sabouraud dermatofitler üzerine çalışmalarına başlamış ve 1910 yılında dermatofitlerin *Achorion*, *Trichophyton*, *Microsporum* ve *Epidermophyton* olmak üzere dört cinse ayrıldığı anıtsal eseri "Les Teignes"i yayınlamıştır (Sahai ve Mishra, 2011).

Robert Remak, 1834 yılında favus enfeksiyonu geçiren bir hastadan aldığı numuneyi incelediğinde küfe benzeyen iplikçi yapıların varlığını fark ettiğinde keşfettiği bilgileri yakın arkadaşı Xavier Hube'ye anlattı. Hube, Remak'ın çalışmalarını 1837'de yayınlanan doktora tezinde tartıştı. Ancak Zürih'te Profesör Johann L. Schönlein tinea favosa'ya neden olan mantarı ilk kez 1939 yılında keşfetmiş ve mantarın mikroskopik görünümünü ve lezyondaki yapısını açıklayan bir mektup J. Müller'e iletilerek aynı yıl yayınlanmıştır (Weitzman & Summerbell, 1995).

Raimond Sabouraud dermatofitler üzerine araştırmalarına 1890 yılında başlamış ve çalışmalarını 1910 yılında Les Teignes'de derleyerek *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton* ve *Achorion* cinslerinin sınıflandırılması, morfolojisi ve laboratuvar tanısı da dahil olmak üzere tinea kapitis tedavisinde x-ışınları ile epilasyonun kullanılabilirliğini açıklamıştır. Les Teignes'den sonra yayınlanan birçok kitap dermatofitlerin taksonomisine bu kitap kadar ışık tutmamıştır (Weitzman & Summerbell, 1995 ; Padhye & Summerbell 1995).

1910 yılında, modern mikolojinin babası Raymond Sabouraud (1864 - 1938) 'Les Tiegnes' adlı eserinde dermatofitozu tutulum bölgesine göre sınıflandırmıştır. 1934 yılında Emmon'un dermatofitik taksonomi görüşü bugün bilinen üç cinsle sonuçlanmıştır: *Trichophyton*, *Microsporon*, *Epidermophyton* (Michael et al, 2004).

1925 yılında Amerikalı bir doktor olan Robert W. Wood, Wood lambasını icat etmiş ve bunu saç derisindeki mantar enfeksiyonunun tespiti için ve daha sonra diğer enfeksiyonlar için kullanmıştır. 1934 yılında Amerikalı bir mikolog olan Chester Wilson Emmons, Sabouraud ve diğer bilim insanlarının taksonomik şemasını değiştirmiştir. Spor ve aksesuar yapıların morfolojisine dayanan Achorion cinsini ortadan kaldırarak dermatofitlerin sınıflandırmasını yeniden tanımladı ve bu sınıflandırma günümüze kadar takip edilmektedir (Chander, 2017).

Takip eden yıllarda, birçok bilim insanı mantar kolonisinin rengini, konidilerin boyutunu, düzenini ve şeklini tanımladı ve iltihaplanma derecesine ve hastalığın tedaviye nasıl yanıt verdiğine bağlı olarak yeni türleri karakterize ettiler. İnsan hastalıklarından izole edilen 118 dermatofit de dahil olmak üzere binlerce mantar türü, 1935 yılında Carroll William Dodge'un Tıbbi Mikoloji kitabında yayınlandı. Antropofilik mantarların bazı kişilerde ırklarına bağlı olarak hastalıklara neden olduğunun da altı çizilmiştir. Örneğin, *T.violaceum* ve *Microsporum ferrugineum*'un her ikisi de özellikle Kuzey Çinliler, Koreliler ve Japonlarda hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Daha sonra yapılan araştırmalar, endemik dermatofitlerin bazı popülasyonlarda hastalığa yol açtığını doğrulamıştır (Rippon, 1988).

Emmons 1934 yılında dermatofitleri botanik adlandırma kurallarına ve taksonomiye uygun olarak yeniden sınıflandırdığında, konidi morfolojisi ve mikroskopik özelliklerine dayanarak onları üç cinse ayırmıştır. Langeron ve Milochevitch 1930 yılında Achorion ve Trichophyton cinslerinin aynı olduğunu bildirmiş ve aynı araştırmacılar tarafından bu üç cins içinde gruplandırılmıştır (Weitzman & Summerbell, 1995 ; Padhye & Summerbell 1995).1920'lerde J. Gardner Hopkins ve Rhoda Benham tıbbi mikoloji alanındaki kariyerlerine başlamışlardır. Dermatofitler, kolonilerinin özelliklerine ve neden oldukları hastalıklara göre, çağdaş tıbbi mikolojinin babası olarak kabul edilen Benham tarafından kategorize edilmiştir (Rippon, 1988).

1948 ve 1960 yılları arasında, Kuzey Amerika'dan İsrail'e göç eden 11lakh'tan fazla çocuk, tinea capitis tedavisi için çok yüksek dozda iyonize radyasyona maruz bırakılmış, bu da kısa sürede 6000 kişinin ölümüne ve Baş ve Boyun tümörlerinin görülme sıklığının artmasına neden olmuştur. 1974 yılında, Dr. İsraili bir Tıp Bilimcisi olan Dr. Baruch Modan bu bulguları rapor etmiş ve böylece İsrail Hükümeti mağdurlara tazminat ödemek zorunda kalmıştır. 2003 yılında, sıradan mantar enfeksiyonlarının tedavisinde radyasyon tedavisinin mantıksız kullanımı konusunu vurgulamak için "Saçkıran Çocuklar" adlı bir belgesel film yayınlanmıştır. 1958 yılında Gentles, kobaylar üzerinde yaptığı deneysel çalışmaların ardından Griseofulvin'i keşfetmiştir. 1959'da Dawson ve Gentles, saç yemi tekniğini kullanarak *Trichophyton ajelloi* Vanbreuseghem'in teleomorflarını keşfetmiş, bu da birçok dermatofitik teleomorf ve müttefik keratinofilik mantar üzerinde çığır açan bir araştırmaya yol açmıştır (Vyas ve ark., 2013) . Dermatofitlerin beslenme

ihtiyaçları ve fizyolojik özellikleri 1952 yılında L. Georg, 1952 yılında M. Silva ve Benham, 1953 yılında Benham, 1955 yılında Swartz ve Georg, 1957 yılında L. Ajello ve Georg ve 1957 yılında Georg ve Camp tarafından tanımlanmıştır. Georg, bu özelliklere dayanarak dermatofitleri on altı gruba ayırmıştır (Weitzman & Summerbell, 1995 ; Padhye & Summerbell 1995).

Gentles, 1958 yılında dermatofitoz tedavisi için kobay deneylerinde ağızdan verilen griseofulvinin terapötik etkinliğini kanıtlamış ve Martin de aynı yıl karşılaştırılabilir sonuçlar bildirmiştir. 1958 yılında Williams, *Microsporum audouinii*'nin neden olduğu tinea capitisli bir genci tedavi etmek için griseofulvin kullanmıştır. Blank ve Roth'un sonraki yıllarda yayınlanan çalışma bulguları ve tüm bu veriler nedeniyle artık dünyanın dört bir yanından araştırmacılar griseofulvinin dermatofitoz üzerindeki etkisiyle ilgilenmektedir. Tüm dermatofit enfeksiyonlarında kullanılacak tedavi ve dozaj Blank ve arkadaşları tarafından takip eden yıllarda yayınlanmıştır (Rippon, 1988; Kwon-Chung & Bennett, 1992). 1959'da Dawson ve Gentles, *Arthroderma* cinsine ait olan *T. ajelloi*'nin telemorfunun bir tanımını yayınladı. Langeron ve Milochevitch 1930'da bu teoriye karşı çıksa da, *Nannizzia* 1927'de *M. gypseum*'un telemorf formunu karakterize etmişti. Griffin 1960 yılında *M. gypseum* kompleksinin telemorfu olan *Gymnoascus gypsea*'yı tanımlamış ve Donald Avustralya'da *M. gypseum* telemorfunu yeniden izole etmiştir (Weitzman & Summerbell, 1995). *M. gypseum*'un bir telemorfu olan *Nannizzia incurvata* ve farklı bir telemorf olan *N. gypsea*, Phyllis Stocdale tarafından sırasıyla 1961 ve 1963 yıllarında rapor edilmiştir (Weitzman & Summerbell, 1995). Aynı yıl heterotalik bir telemorf olan *N. fulva*'yı yayınlamış ve anamorfik bir türün nasıl birden fazla telemorfa sahip olabileceğini göstermiştir (Rippon, 1988). İlk olarak 1969 yılında Taplin ve arkadaşları tarafından tanımlanan dermatofit test ortamı, dermatofitlerin diğer mantar ve bakterilerden ayırt edilmesini kolaylaştıran özel bir ortamdır (Kwon-Chung & Bennett, 1992).

Kamaan'a (1978) göre kronik dermatofitoz, sürekli veya aralıklı olarak, nüksle birlikte veya nüks olmaksızın bir yıldan fazla süren dirençli bir enfeksiyondur (Senthamil ve ark., 1996). Hay & Brostoff (1982), 3 ay boyunca griseofulvin ile tedavi görmesine rağmen, 3 yıl boyunca inatçı bir enfeksiyon olarak değerlendirmiştir (Hay ve Brostoff, 1973).

3.2. Dermatofitlerin sınıflandırılması

"Tinea" terimi "güve" veya "solucan" anlamına gelen Latince bir kelimedenden türetilmiştir (Singh ve ark., 2016). dermatofitler tarafından üretilen yılan gibi ve dairesel veya halka şeklinde kutanöz lezyonları ifade eder ve lezyonun kenarında solucanın yuvalanması şeklinde görülür. "Deri bitkisi" ve dermatofitin diğer adı aslında amisonomerdir çünkü mantarlar filogenetik olarak bitkilerle uyumlu değildir (Gokhale et al, 1999).

Dermatofitoz, insanlarda ve hayvanlarda dermatofitoz veya Tinea adı verilen deri enfeksiyonlarına neden olan Arthrodermataceae ailesine aittir. Keratinolitik ve Keratinofiliktir (Simpanya et al, 1998). Kan serumu ve vücut sıvılarının keratini parçalayan enzimi inhibe eden faktörler içermesine ek olarak, çoğu 35 °C'den daha yüksek bir sıcaklıkta yaşayamadığından, derinin stratum corneum'unun altında bulunan dokulara nüfuz etme kabiliyetine sahip değildir (Brooks ve ark., 2004). Dermatofitler, Mantarlar aleminde şu şekilde sınıflandırılmıştır (Alexopoulos, 1996)

| | |
|---------|-------------------|
| Kingdom | Fungi |
| Phylum | Ascomycota |
| Class | Plectomycetes |
| Order | Onygenales |
| Family | Arthrodermataceae |

Dermatofitler anamorflar (kusurlu veya eşeysiz durum) ve teleomorflar (mükemmel veya eşeyli durum) olarak sınıflandırılır. Bu aerobik mantarlar tarafından üretilen proteazlar keratini sindirir ve kolonizasyona izin verir, ardından saç shaftı, deri ve tırnakların stratum korneumunun dermatofit tarafından enfeksiyonu ve istilası sağlanır. Dermatofitler, sağlıklı ve bağışıklık sistemi güçlü konakçının daha derin dokularına veya organlarına sızamadığından, dermatofit enfeksiyonu kutanözdür ve canlı olmayan kornifiye tabakalarla sınırlıdır. Enfeksiyöz ajan ve metabolik ürünlerinin varlığı nedeniyle, konakta çeşitli değişiklikler ortaya çıkar (Gadadavar ve ark., 2018). Tek bir tür, farklı patolojiye sahip çok sayıda klinik tip üretebilir ve genel olarak üç cins halinde sınıflandırılabilirler (Surendran ve ark., 2014).

- Trichophyton cinsi - saç, tırnak ve deriyi enfekte eder.
- Genus Microsporum- saç ve deriyi enfekte eder ve tırnakları enfekte etmez.
- Epidermophyton cinsi- deri ve tırnakları enfekte eder ve saçları enfekte etmez.

3.2.1.Trichophyton

Deri, saç ve tırnakları etkiler ve yaklaşık 23 türü vardır (Simpanya , 2000). Katı besiyerinde yavaşça büyüyen koloniler pürüzsüz veya toz halinde bir form alır ve daha sonra beyaz, sarı, açık kahverengi, kırmızı veya menekşe türüne göre değişen çoklu renklere sahip kabarık bir şekle dönüşür. Koloninin arka tarafı soluk sarı, kahverengi veya kırmızıdır. Fungal hifler yarı saydam ve bölünmüştür ve spiral veya nodüler dahil olmak üzere çeşitli şekiller alır ve fungal hif üzerinde doğrudan veya kısa spor tutucularla taşınan tek hücreli veya kümelenmiş küresel, küre veya gözyaşı şekilli mikrokonidya oluşturma yeteneğine sahiptir. Ayrıca sakkaro şekilli ve düz duvarlı 1-4 hücreden oluşan makrokonidya oluşumu (Gräser ve ark., 2000).

3.2.2. Microsporum

Deri ve saç etkiler ve 18 türü vardır (Simpanya , 2000). Bu cinsin katı bir ortam üzerindeki kolonileri beyaz veya kahverengi renkte toz veya kadifemsidir. Bu cins küçük ve büyük konidiler üretir, Makrokonidiler bu cinsin karakteristiği olan çok hücreli, kalın pürüzlü duvarlarla karakterize edilir. Tiplerde çok sayıda, diğerlerinde ise az saydadırlar. Makrokonidiler, *M. nanum* türü hariç, genellikle iğ şeklindedir, çünkü şekillerinde türe bağlı olarak bir varyasyon vardır ve ayrıca tek tek üretilirler. Mikrokonidyumlar yaklaşık 2-3 µm'lik armut şeklindedir ve fungal iplik boyunca tek tek ya da kümeler halinde ortaya çıkar ve genellikle büyük konoidlerden daha azdır. Nadiren, hem büyük hem de Mikrokonidi üreten türler vardır. Bu cins için tipik tür *M. audouinii*'dir (Sharma et al. 2015).

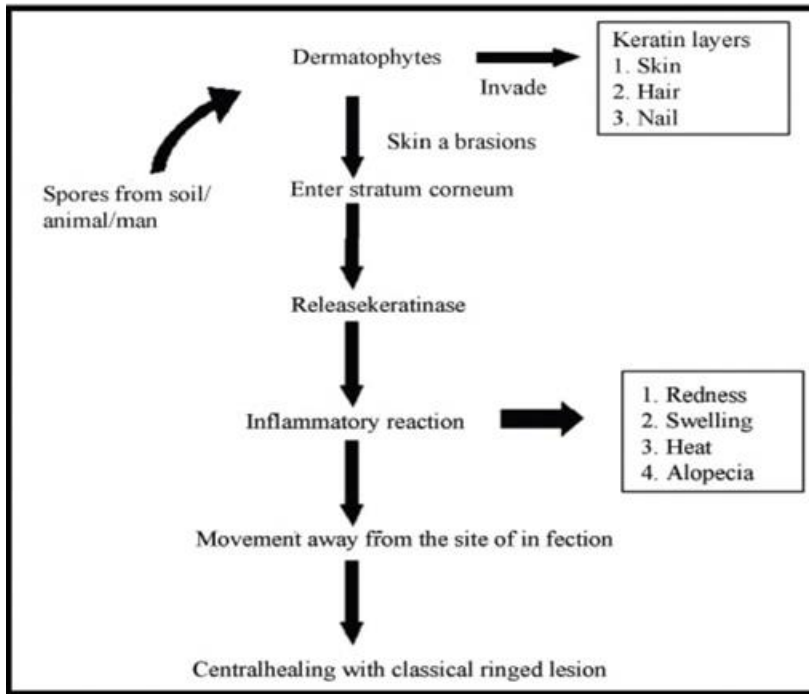
3.2.3. Epidermophyton

Deri ve tırnakları etkiler ve saçları enfekte etmez. Koloniler saporoid agarın merkezinde yavaş bir hızda büyür. Olgunlaşması genellikle 10 gün sürer. Koloniler başlangıçta düz, beyaz veya zeytin rengindedir, daha sonra zikzak, kabarık ve ortada katlanmış hale gelir. Zamanla renk koyulaşabilir ve sarıya dönebilir. Ya da kahverengiye dönüşebilir ve kolonilerin çevresinde mantar hif tutamları oluşabilir, koloninin arkası sarımsı kahverengi boya görünür, patates Dexteroid akarının ortasında ve akaral kanın ortasında koloniler beyaz renkte görünür, koloni yüzeyinde steril hava mantar hiflerinin oluşması nedeniyle birkaç haftalık inkübasyondan sonra koloniler steril hale gelir ve bazen bu steril filamentler koloninin içinde beyaz lekeler oluşturarak kontaminasyona benzer bir görünüm verir. Mantar hifleri septumlarla bölünür ve klamidyal sporlar oluşturabilir, ancak küçük spordan yoksundurlar ve doğrudan mantar hiflerinden çıkan ve tek veya kümelenmiş ve 4-5 hücreden oluşan ince duvarlı büyük, kulüp şeklinde sporlar üretirler. 10 günden fazla (Rippon, 1998).

3.3. Dermatofitlerin bulaşma yolları

Dermatofitlerin konakçı vücuduna girişi deri enfeksiyonu, yara izleri ve yanıklar yoluyla olur ve mantarların neden olduğu enfeksiyon Arthrospores veya Conidia nedeniyle oluşur (Arthi, 2017).

Patojen, cildin dış, canlı olmayan keratinize tabakası olan stratum corneum'u istila eder ve yaralanma bölgesinde enflamatuar bir reaksiyonu uyaran Keratinaz enzimini üretir. Kızarıklık, şişme, ısı ve saç dökülmesi gibi iltihabi reaksiyonların klasik belirtileri aşağıdaki şekilde gösterilen yaralanma bölgesinde Saç (Saç dökülmesi) ortaya çıkar ve hastalığa neden olan bu enfeksiyonlar yaralanma yerinden uzağa taşınarak vücutta yeni bir yer edinir. Patojenin enfeksiyon bölgesinden bu şekilde uzaklaşması halkasal yaralanmalara neden olur (Lakshmipathy ve Kannabiran 2010).



Şekil 1.1.Dermatofitlerin bulaşma şekli (Deepika et al., 2010)

3.4. Cilt mantar enfeksiyonları

Yüzeysel mantar enfeksiyonları, dünya nüfusunun %20-25'ini etkileyen önemli bir küresel halk sağlığı sorunudur (Asticcioli ve ark., 2008). Bu hastalıklar arasında dermatofitoz veya saçkıran en sık görülen mantar enfeksiyonlarından biridir. Bu enfeksiyona *Trichophyton*, *Microsporum* veya *Epidermophyton* cinslerine ait deri mantarları neden olmaktadır (Yehia ve ark., 2010). Bu dermatofitler genellikle vücuttaki keratinin farklı bölgelerini istila ederek tinea corporis, tinea facial, tinea pedis, tinea capitis, tinea pedis, tinea beard, tinea corporis'e neden olur (Degreef, 2008). Dermatofitoz, konağın bağışıklık tepkisine bağlı olarak hafif veya şiddetli semptomlara yol açabilir (Almeida ve ark., 2017). Diyabet, AIDS, böbrek hastalığı, sedef hastalığı ve nakil alıcıları ve uzun süreli kortikosteroid tedavisi gören hastalar gibi immün yetmezlik tipleri olan bireyler de dahil olmak üzere birçok hasta özellikle enfeksiyon riski altında görünmektedir (Piérard, 2001). Bunların %31'inde *T.rubrum* mantarı, tinea korporis yüzdesi hastalıklı vakaların %9,17'sine ulaşmıştır ve bunun nedeni *T.tonsurans* mantarıdır. Vakaların %30'unda tinea capitis %7,38'e ulaşmış ve bunun nedeni vakaların %48'inde *T.violaceum* mantarı, %32'sinde *M.canis* mantarı, vakaların %2,7'sinde tinea pedis ve %2'sinde el tinea'sıdır. İran'da yapılan bir çalışmada tinea capitis %1.59, tinea corporis %6.23, ayak tinea'sı %9.8 ve *T. verrucosum* %2.7 oranıyla en sık görülen türler olmuştur (Chadeganipour ve ark.,1997).

Deri yaralanmaları, yaralanma bölgesine göre aşağıdaki klinik formlarda sınıflandırılır:

***Tinea capitis*:** Çocuklarda en sık görülen dermatittir. Kafa derisi ve saç çizgisinin bir enfeksiyonudur ve gözlerin kaşlarını etkileyebilir. Kötü hijyen ve kalabalık nedeniyle ve kontamine şapkalar ve yatak takımları yoluyla ortaya çıkar. Enfeksiyon, her iki cinsiyetteki çoğu tür, *Trichophyton*, *Microsporum* ve *Epidermophyton* cinsinden kaynaklanmaz (Abdel-Rahman ve Nahata, 1997).



Şekil 1.2.*Tinea capitis* (Nenoff et al., 2014)

***Tinea corporis*:** Saçkıran veya ringworm genellikle ekstremitelerde tek veya çok sayıda halka şeklinde, kalınlaşmış, hafif kabarık deri yüzeyi şeklinde görülür ve gövdede pullu bir şekilde

yayılrEkstremiteler, yüz ve etkilenen bölgelerde kabarcıklar olabilir ve kaşıntı eşlik edebilir (Rosen, 1997). Tüm dermatofit türleri bu tip saçkırana neden olabilir (Roberts ve ark., 1979).



Şekil 1.3. *Tinea corporis* (Nenoff et al., 2014)

Tinea barbae: Yüz ve boyundaki sakal ve bıyık bölgesini etkiler ve kıl foliküllerinin iltihaplanması ve sivilce, kabuk ve deride kızarıklık görünümü ile karakterizedir. Bu enfeksiyon genellikle ergenlik çağındaki erkeklerde şiddetlidir ve kılların ortaya çıkışı ergenlikle birlikte görülür (Champion et al, 1998).



Şekil 1.4. *Tinea barbae* (Furlan et al., 2017)

Tinea faciei: Yüzün kılsız bölgelerinde görülür ve ergenlikten önce erkekleri, damak ve üst dudak bölgesinde ise kadınları etkiler (Sutton et al ,1998). Hasta kaşıntı, yanma ve güneşe maruz

kaldıktan sonra daha kötü olan kırmızı lekelerin ortaya çıkmasından şikayetçidir. Belirtiler koyu tenli kişilerde belirgin değildir (Zuber ve Baddam,2001).



Şekil 1.5. *Tinea faciei* (Nenoff et al., 2014)

Tinea manuum: Enfeksiyon bir veya iki elde görülür ve enfeksiyon elin parmakları arasında, yüzük bölgesinde veya saatte ortaya çıkar ve elin tüm bölgelerine yayılır. Genellikle tinea pedis hastası olan kişileri etkiler ve pulların ortaya çıkması ile karakterizedir (Goldstein ve ark., 2000).



Şekil 1.6. *Tinea manuum* (Degreef, 2008)

Tinea cruris: Kasık kaşıntısı olarak da adlandırılan bu mantar enfeksiyonu kasıklarda görülen bir deri enfeksiyonudur. Bu enfeksiyon erkeklerde daha yaygındır ve aşırı kilolu kişilerin jock kaşıntısına yakalanma olasılığı daha yüksektir. Çünkü mantarlar terlemeye eğilimli deri

kıvrımlarında büyüyebilir ve kaşıntıya ve halka şeklinde bir döküntüye neden olabilir (Goldstein et al ,2000).



Şekil 1.7. *Tinea cruris* (Rameshwari et al., 2016)

Tinea pedis: Ayakları ve ayak parmakları arasındaki deriyi etkileyen, genellikle pullu ve kırmızı lekelerin eşlik ettiği, genellikle sporcuları ve sporcu olmayanları etkileyen bir dermatittir. Mantar enfeksiyonu, kapalı ayakkabıların sağladığı ısı ve nem ile daha da kötüleşir (Evans, 1997).



Şekil 1.8. *Tinea pedis* (Nenoff et al., 2014)

Unguium tinea: Çocukluk döneminde oldukça nadir görülen bir enfeksiyondur ve enfeksiyon yaşla birlikte artar. Tırnak tineası, tırnak plağının enfeksiyonu olan tinea pedis ile ilişkilidir. Enfekte tırnaklar kireçli, soluk renkli ve tırnakların ortasında dağınıktır, çukurlu veya çizgilidir ve tırnak, tırnak altında toplanan kalıntılar ve keratinositlerle yükselir (Matsumoto, 1996).



Şekil 1.9. *Unguium tinea* (Nenoff et al., 2014)

3.5. Dermatofitlerin tanımlanmasında moleküler yöntemler

Dermatofitlerin fenotipik özellikleri birçok çevresel, besinsel ve kimyasal faktör tarafından değiştirilir, bu nedenle araştırmacılar dermatofitleri tanımlamak için moleküler yöntemleri ve genetik özellikleri tercih ederler ve moleküler yöntemler hızlı ve daha spesifiktir (Faggi ve ark., 2001). Bu nedenle, bu tür mantarların teşhisinde kullanılan, fenotipik özelliklere değil patojenik organizmalardaki genetik farklılıkların teşhisine dayanan moleküler teknikler gibi tekniklerin geliştirilmesi, bu yöntemlerin uzun süreler gerektiren fenotipik özelliklere dayanan geleneksel yöntemlere göre daha doğru ve hızlı olması nedeniyle önem kazanmıştır (Mitchell ve ark., 1994). Bahsedilen bu moleküler tekniklerin en önemlilerinden biri, PCR teknolojisinin çeşitli uygulamalar için biyolojik ve tıbbi araştırma laboratuvarlarında yaygın ve vazgeçilmez hale geldiği Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) teknolojisidir. PCR, virüsler, bakteriler, parazitler ve mantarlar gibi mikroorganizmaların teşhisi alanında giderek daha fazla kullanılmaktadır (Wellinghausen ve ark., 2004), dermatofitlerin moleküler teşhisi, ortak enfeksiyon kaynaklarını, bulaşıcı yolları ve yayılma alanlarını ortaya çıkarmanın yanı sıra orijinal izolasyonun yeniden enfeksiyondan sorumlu olup olmadığını veya yeni suşlar olup olmadığını belirlemek gibi dermatofitlerin epidemiyolojisi ile ilgili olanları çözebilmiştir (Baeza ve ark., 2006) ve moleküler teknikler, özellikle cins, tür veya soy için taksonomi geliştirmeyi ve bu ve diğer çalışmalar fizyolojik ve morfolojik olarak benzer türler arasında ve aynı türe ait suşlar arasında ayırım yaptığı için yeni taksonomik kademeler arasındaki evrimsel bağlantıyı incelemeyi amaçlamaktadır (Putignani ve ark., 2010). Son yıllarda, PCR spesifik bölge primerleri deri ve tırnak örneklerinde mantarların doğrudan tespiti için kullanılmaktadır (Kim ve ark., 2011 ; Jensen ve Arendrup, 2012).

Dermatofitlerin teşhisinde PCR kullanımı ise (Zarrin ve ark., 2015) on mantar türünü tanımlamıştır: *M. gypseum*, *M. canis*, *M. ferrugineum*, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. schoenleinii*, *T. violaceum*, *T. verrucosum*, *T. tonsurans* ve *E. floccosum* bulunurken, (Wiegand ve ark., 2016) *T. violaceum*'un çocuklarda *Tinea capitis*'in ana etkeni olduğunu ve bunu Kuzey İran'da beş dermatofit türünden biri olan *T. interdigitale*, *T. tonurans*, *T. rubrum*, *E. floccosum* ve *M. canis* (Didehdar ve ark., 2016) Orta İran'da üç tür *T. tonurans*, *T. interdigitale* ve *I. rubrum* (Allahdadi

ve ark., 2019) Mısır'da beş mantar türü vardır: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. violaceum*, *E. floccosum* ve *M canis* (Taha ve ark., 2017).

3.6. Dermatofitlerde Virülans Faktörleri

Virülans, patojenite derecesinin veya konakta meydana gelen hasarın şiddetinin bir ölçüsü olarak tanımlanır ve virülans, büyüme sırasında kaybedilen veya edinilen ve doğal seçilime tabi olan genlerle ilgili olduğundan, hiçbir patojen virülan olmadıkça enfeksiyona neden olamaz ve bu, virülans faktörlerinin, enfeksiyonun oluşumuna katkıda bulunan ve patojenin hayatta kalmasını etkileyen hücrel yapılar, enzimler, toksinler veya diğerleri şeklinde olduğu anlamına gelir (Pfaller ve Diekeme, 2007). Dermal mantarların patogenezi, enfeksiyon durumunda birçok önemli virülans faktörüne sahip olmasından kaynaklanmaktadır ve bunların en önemlileri şunlardır:

Dermatofitler keratinize dokuya yapıştıktan sonra, sporlar stratum corneum'a nüfuz etmek için çimlenir ve dermatofitlerin keratin tabakasını parçalama yeteneği en önemli virülans faktörlerinden biridir (Achterman ve White, 2011).

Dermatofitler, selüloz ve lipaz enzimleri gibi farklı özelliklerle karakterize edilen çeşitli virülans enzimleri salgırlar ve salgıladıkları en önemli enzim keratinazdır ve bu enzimler gelişimleri ve hayatta kalmaları için gereken besinleri elde etmek için salgılanır. Enflamasyon Mantarlar konak dokunun makromoleküllerini karbon, azot, fosfor ve sülfür kaynağı olarak kullanırlar (Jensen et al, 2007).

Proteaz enzimi, dermatofitler tarafından salgılanan çok çeşitli enzimler arasında en iyi çalışılmış olanıdır ve konağın stratum corneum'unun istilası ve sömürülmesi sürecinde yer alan dermatofitlerin neden olduğu virülans faktörlerinin ana türüdür. Diğer fungal patojenler gibi dermatofitler de virülans ajanı olarak proteaz enzimi salgırlar. Dermatofitlerin bu enzimi, mantarların konak dokulara tutunmasını kolaylaştırmak için salgıladığı öne sürülmüştür (Liu ve ark., 2014).

Dermatofitlerin konak dokuları istila etme yeteneğinin, lipaz enziminin ve keratin tabakasını parçalamak için gerekli olan fosfolipaz enzimleri gibi diğer enzimlerin etkisine de bağlı olduğu bulunmuştur. Bunlar hücrenin içinde kalır veya dışarıya salgılanır (Price ve ark., 1982).

3.7.Etiyoloji

Dermatofitler üreme özelliklerine göre telemorf (eşeyli) ya da anamorf (eşeysiz) olarak sınıflandırılabilir. Anamorf form aseksüel veya somatik üremenin yanı sıra kendine özgü bir morfoloji sergilerken, telemorf form büyük ölçüde eşeyli üremeye dayanır ve anamorf formdan farklı yapısal özelliklere sahiptir. Dermatofitlerin her iki formunun da farklı isimleri vardır (Simpanya, 2000).

3.8.İrksal ve genetik faktörler

Tinea imbricata'nın endemik olduğu bölgeler Uzak Doğu, Batı Pasifik ve Orta ve Güney Amerika'nın bazı kısımlarıdır (Wingfield et al, 2004). *Trichophyton violaceum* ve *Microsporon ferrugineum* enfeksiyonları Kuzey Çin, Kore ve Japonya'daki Yahudiler arasında yaygındır. Belirli bir insan grubunun enfektivitesi suş varyasyonundan etkilenebilir. Avustralyalı aborjinleri ve aborjin olmayanları enfekte eden suşlar arasında farklılıklar vardır (Svejgaard ve ark., 1983). Otozomal Aile kümeleri ve kronik antropofilik dermatofitik enfeksiyonun irksal tercihleri, duyarlılık için baskın olarak kalıtılan genetik faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. *Rubrum Trichophyton*. Keratin, mantarın proteine ne kadar iyi saldırıp sindirebileceğini etkileyebilecek bu faktörün bir sonucu olarak değişime uğrar (Zaias & Rebell, 1996). Akraba evliliğinin yaygın olduğu Kuzey Afrika'da kronik dermatofitoz sık görülen bir durumdur. Bu durum, hücresel bağışıklık yetersizliklerinin genetik anomalilerin otozomal resesif kalıtımıyla bağlantılı olabileceğini göstermektedir (Karthika, 2006). *Tinea imbricata*'daki genetik duyarlılık faktörü için de benzer bir kalıtım modeli gözlemlenmiştir (Wingfield ve ark., 2004).

3.9.PATOMEKANİZMA

Bireylerin bağışıklık sisteminin baskılandığı nadir durumlar dışında, dermatofitler genellikle ölü keratinize dokularda kalırlar (Ogawa, 1998). Keratin miktarı mantarın afinitesi için çok önemlidir (Nielsen, 1994) Enfeksiyondan sonraki 4 saat içinde patolojik değişiklikler meydana gelmeye başlar. mikrokonidiler keratinositlere en sıkı şekilde bağlanır. Epidermal kalınlık enfeksiyondan üç gün sonra, öncelikle ödem nedeniyle artar (Zurita & Hay, 1987). Kronik enfeksiyonu olan hayvanlarda, hastalığın ilk dönemindekine benzer değişiklikler görülmüştür. Dermisin mast hücreleri tarafından istilası bir başka faktördür. Epidermal hücre katmanlarının sayısı artmıştır Kronik yaygın dermatofitoz çalışmaları, farklı *Trichophyton mentagrophytes* ve *T. quinckaneum* suşları kullanılarak atimik çıplak farelerde (BALB/c veya BALB/k) yapılmıştır (Criado, 2011).

3.10.ACENTE FAKTÖRLERİ

Mikolojik bir hücre duvarı glikoproteininin bazı kronik dermatofitoz vakalarında insan A izoantijeni ile çapraz reaksiyona girdiği gösterilmiştir. Bu durum immün tolerans ve sınırsız mantar büyümesi ile sonuçlanır (Young & Roth, 1979). *Trichophyton rubrum*, enflamatuar reaksiyonları engelleyen veya azaltan mannan üretir (Grando, 1992). Dermatofitler, mantarın salgıladığı keratinazlar sayesinde stratum corneum'a daha fazla nüfuz edebilir (Dahl, 1994). Bu enzimler aynı zamanda virülans unsurları olarak da işlev görür (Abraham, 1998).

3.11.YAŞ VE CİNSİYET İNSİDANSI

Dermatofitoz genellikle 11-20 yaşları arasında gelişir. Ancak, kronik dermatofitozu olan kadın ve erkeklerde farklı yaşlarda (30, 40) geliştiği gösterilmiştir (Gupta, 1998). Farklı bir araştırmada, erkeklerin en sık etkilendiği dönem üçüncü on yıl iken, kadınların en sık etkilendiği dönem dördüncü ve beşinci on yıllar olmuştur. Ortalama yaş insidansı 39 yıl ve 18 aydı. Erkeklerde kadınlardan daha erken semptomlar görülmüştür (Karthika, 2006). Kadınların erkeklerden daha fazla sayıda olduğu bazı nadir durumlar dışında erkeklerde daha yüksek enfeksiyon insidansı gözlenmiştir. Onikomikoz yaşlılarda yaygındır ve erkekler 2.99 kat daha fazla etkilenmektedir (Theodosat, 2004). *Trichophyton rubrum* enfeksiyonu erkeklerde 3 kat daha yaygındır (Shu ve ark., 2004), özellikle 10-20 yaş grubunda (Mayser ve ark., 2004) . *T. raubitschekii* de erkek baskınlığına sahiptir (Kane ve ark., 1990).

4. MATERYALLER VE YÖNTEMLER

4.1. Malzemeler:

4.1.1. Ekipmanlar ve aletler

Tablo 4.1. Çalışma süresince kullanılan laboratuvar ekipman ve cihazlar

| Manufacturer (origin) | Cihaz adı |
|---------------------------|---|
| Iso Lab (Germnay) | Cylinder |
| Bio zek medical (Holland) | Petri Dishes |
| Shimadzu(Japan) | UV visible Spectroscop |
| Consort(Belgium) | Electrophoresis |
| Hettich(Germnay) | Centrifuge |
| Medilab (Korea) | Vortex mixturee |
| Vilber lourmat (France) | Gel Documentation |
| Human Lab(Korea) | Incubator |
| Memmert(Germnay) | Water path |
| Iso Lab (Germnay) | Flask |
| Superestar(India) | Slides and cover slides |
| Dragon(China) | Micropipettes 0.5-10 uL , 10-100 uL , 100-100 uL |
| Olympus(Japan) | Light Microscop |
| Iraq | Benzen burner |
| Hirayama(Japan) | Autoclave |

4.1.2. Kimyasal maddeler

Tablo 4.2. Çalışmada kullanılan tüm kimyasalları üretici adı ve menşei

| Manufacturer (origin) | The name |
|------------------------------|-------------------------------|
| Bio neer (Korea) | Free nuclease water |
| Bio neer (Korea) | Ladder 100bp |
| Bio basic (Canada) | TBE buffer |
| Bio basic (Canada) | Agarose |
| Bio neer (Korea) | Primers |
| Bio basic (Canada) | Ethidium bromide |
| Bio neer (Korea) | Lactophenol-cotton blue stain |
| Alpha® (Turkey) | Ethanol 70% |
| INF (Indonasia) | Chloramphenicol |
| Bio neer (Korea) | Master Mix |

4.1.3. Kültür ortamı

Tablo (4.3.): Gösterilen kültür ortamlarının bir kısmı kullanılarak çalışmaya nelerin dahil edildiğini göstermektedir

| Üretici (menşei) | Kültür ortamının adı |
|-------------------------|-----------------------------|
| Himedia (India) | Sabouraud Dextros Agar |
| Bio Mark (India) | CHROMagar |

4.2. Yöntemler:

4.2.1. Örneklerin Toplanması

1/6/2021 ve 1/7/2022 tarihleri arasında Al-Atheer Genel Eğitim Hastanesi dermatoloji konsültasyonundan ve bazı özel kliniklerden dermatomikoz hastalarından 100 klinik örnek toplanmıştır. Çalışma, her yaş ve her iki cinsiyet için uzman bir doktorun doğrudan gözetimi altında cildin etkilenen bölgelerinden, saçlardan, tırnaklardan, ağızdan ve çocuk yaralanmalarından örneklerin toplanmasını içeriyordu.

Deri örnekleri, etkilenen bölgenin %70 etil alkol ile sterilize edildiği ve ardından kabukların steril keskin bir bıçak kullanılarak enfeksiyon odağının kenarından kazındığı kazıma yöntemiyle alınmıştır. Saç örnekleri ise etkilenen saçların steril penslerle alınması ve örneklerin steril test tüplerine konularak mikroskop altında incelenmesi ve teşhis edilmesi için çalışma laboratuvarına getirilmesi ve krom agarda kandida ve ekim yapılması yoluyla alınmıştır.

4.2.2. Kültür ortamının hazırlanması

4.2.2.1. Sabourauds dekstroz agar

Bu besiyeri, hazırlanan firmanın önerilerine göre 65 g SDA tozunun 1000 ml distile suda çözülmesiyle hazırlanmış, ardından besiyerine 0,05 g antibiyotik Chloramphenicol ve fırsatçı mantarların büyümesini önlemek için 0,5 g Cycloheximide eklenmiştir. Sterilizasyondan sonra, 9 mm çapında plastik kaplara dökün. Bu besiyeri dermatofitleri izole etmek için kullanılmıştır (Emmons ve ark., 1974).

4.2.2.2. Krom agar

Bu besiyeri cam bir şişeye 42 g krom agar / 1 litre distile su eklenerek hazırlanmış ve daha sonra manyetik bir karıştırıcı ile karıştırılarak 30°C sıcaklığa kadar ısıtılmış, ardından krom agar soğutulularak mantarların ekimine başlanması amacıyla kaplara yerleştirilmiştir.

4.2.3. Doğrudan mikroskopik inceleme

Numunenin bir kısmı alınmış ve dokuları sindirmek ve numuneyi berraklaştırmak için %10 konsantrasyonda bir damla potasyum hidroksit (KOH) içeren temiz bir cam lam üzerine yerleştirilmiştir. Tırnak örneklerinde olduğu gibi, lam gece boyunca nemli bir filtre kağıdı içeren bir tabağa yerleştirilmiş ve daha sonra mantar yapılarının varlığını gözlemlemek için X40 ve X100 büyütme gücünde bir ışık mikroskobu ile incelenmiştir: konidya ve mantar hifleri (Ellis, 1994).

4.2.4. Örneklerin Kültüre Alınması

Potasyum hidroksit ile muamele edilmemiş klinik örneklerin bir kısmı steril pensler kullanılarak alınmış ve sikloheksamid ve kloramfenikol ile desteklenmiş kültür ortamında (SDA) kültüre edilmiştir, daha sonra kaplar 28 °C sıcaklıkta 2-4 hafta boyunca inkübe edilmiş, gözlemlenen kaplarda herhangi bir mantar üremesi olup olmadığı incelenmiştir (Kannan et al., 2006).

4.2.5. Mantar kolonilerinin incelenmesi ve teşhisi

4.2.5.1. %10 konsantrasyonda potasyum hidroksit çözeltisi KOH'nin hazırlanması

Bu solüsyon 10 g'ın 100 ml distile suda çözülmesiyle hazırlanmıştır ve bu solüsyon klinik modellerin direkt mikroskopisinde mantar yapılarını incelemek için kullanılmıştır (McGinnis, 1985).

4.2.5.2. Mantar izolatlarının saflaştırılması

İzole edilen dermatofitlerin saf kültürleri, SDA içeren tabaklar kullanılarak hazırlandı ve koloninin kenarının bir kısmı, mantar örneklerini içeren tabaklarda görüldüğünde bir bıçaklama yağı kullanılarak aktarıldı. Ve mantar türüne bağlı olarak 2-4 haftalık bir süre boyunca 28 ° C sıcaklıkta inkübatörde inkübe edildi, daha sonra gerektiğinde kullanılmak üzere 4 ° C sıcaklıkta buzdolabında saklandı.

4.2.6. Moleküler diegnoz

4.2.6.1. Mantardan DNA ekstraksiyonu

DNA, Chelex®100 hızlı ekstraksiyon yöntemi kullanılarak saf, genç ve aktif olarak büyüyen hif içeren kültürlerden ekstrakte edilmiştir. Chelex®100 Moleküler Biyoloji Sınıfı Reçine (BioRad Laboratories, ABD) çözeltisi steril suda hazırlandı ve reçineyi süspansiyon halinde tutmak için bir karıştırma plakasına yerleştirildi. Her bir numune için, mantar kolonisinin kenarından az miktarda misel, steril 100 µL pipet ucunun ucu kullanılarak toplanmıştır. Misel 0,6 mL'lik bir tüpe aktarılmış ve 50 µL Chelex®100 çözeltisi eklenmiştir. Tüpler daha sonra 95°C'ye ayarlanmış bir ısı bloğu üzerine yerleştirilmiştir. 10 dakika sonra numuneler çıkarıldı ve hemen -20°C'de 30 dakika boyunca dondurucuya aktarıldı. Örnekler daha sonra oda sıcaklığında hızla çözündürülmüş ve 10000 g'de 2 dakika santrifüj edilmeden önce 5 saniye vortekslenmiştir. DNA'yı içeren sulu tabaka örneklerden dikkatlice çıkarılmış ve 0,2 mL'lik tüplere yerleştirilmiştir. Çıkarılan DNA'yı içeren örnekler hemen -20°C'de dondurucuda saklanmıştır.

4.2.6.2. PCR Amplifikasyonu

ITS1 primer çifti (5'-TCC GTA GGT GAA CCT GCG G-3') ve ITS4

(5'-TCC TCC GCT TAT TGA TAT GC-3'). (Integrated DNA Technologies company, USA) (White et al, PCR amplifikasyonu toplam 25µl hacimde gerçekleştirilmiştir. Karışım 12,5 µL ana karışım, 1µL ileri ve 1µL geri primerler, 5. 5 µL iki kat damıtılmış H₂O ve 5 µL genomik DNA, reaksiyon uygulamalı biyosistem termal döngüleyicide 94 °C'de 3 dakika denatürasyon ve ardından 94 °C'de 1 dakika, 58 °C'de 1 dakika ve 72 °C'de 1 dakika 35 döngü ve 72 °C'de 7 dakika son uzatma ile gerçekleştirilmiştir.

4.2.6.3. DNA'nın Elektroforezi

Elektriksel röle (Sambrook, 1989) yöntemine göre (ve aşağıdaki adımlara göre) gerçekleştirilmiştir:

- 1 g agaroz tartılmış ve 100 ml TBE tamponunda 1x konsantrasyona kadar çözülmüştür.
- Karışımın agaroz tamamen çözülene kadar Mikrodalga cihazı ile ısıtılması, ardından karışımın 40-50 °C sıcaklığa kadar soğumaya bırakılması, ardından üzerine 0,5 µl etidyum bromür boyası eklenmesi.

Elektrikli röle kalıbının hazırlanması ve agarozun içine delik açmak için tarağın bir ucuna takılması ve ardından hazırlanan jel çözeltisinin dökülmesi ve ardından oda sıcaklığında katılaşmaya bırakılması, ardından tarak ve lastik parçaların kaldırılarak kalıbın röle cihazına geri yerleştirilmesi ve yaklaşık 2-3 mm yüksekliğe ulaşana kadar TBE çözeltisine daldırılması

- 2 µl Bromofenol Mavisi boyası ve 5 µl DNA karıştırılmış ve ardından karışım agaroz çukurlarına konulmuştur.

- Röle cihazının elektrotları güç kaynağına bağlandı ve elektrik akımı 75 voltta sabitlendi ve jel 30 dakika bekletildi. Elektrik rölesi havuzundan hava kabarcıklarının çıkışı röle işleminin başladığını gösterir.

- DNA varlığını not etmek için agaroz jelin ultraviyole ışınları altında incelenmesi, ardından sonuçların dijital kamera kullanılarak fotoğraflanması



5. BULGULAR VE TARTIŞMA

5.1. Dermatofitlerin İzolasyonu ve Tanımlanması

İzole edilen dermatofitler, gelişen kolonilerin renk, boyut, çiftlik ve plakanın arka yüzünün doğası gibi tarımsal özelliklerine ve konidilerin ve mantar hiflerinin şekli ve boyutu gibi mikroskobik özelliklerine dayanarak teşhis edilmiştir. *Trichophyton spp*, *Scopulariopsis brevicaulis* *Candida spp* %40 ile en yüksek görülme sıklığını göstermiş, bunu (%30 izolat) görülme oranı ile *Trichophyton spp* mantarı izlemiş, daha sonra (%10 izolat) görülme oranı ile *S. brevicaulis* ve 20 örnek hiç görülmezken, tabloda gösterilen diğer mantarların görülme yüzdeleri farklılık göstermiştir (1-10).

krom agar



Candida tropicalis+ *Candida albicans*



Candida glabrata

Şekil (1-10): *Candida tropicalis* , *Candida albicans* ve *Candida glabrata* içeren bulaşıklar

Tablo (5.1.): Çalışma sırasında izole edilen mantar türleri

| İzolat Sayısı | Dermatofit tipi |
|---------------|-----------------------------------|
| 1 | <i>Tichophyton simii</i> |
| 2 | <i>T. mentagrophytes</i> |
| 3 | <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> |
| 4 | <i>Candida tropicalis</i> |
| 5 | <i>Candida glabrata</i> |
| 6 | <i>Candida albicans</i> |

Mevcut çalışmanın sonuçları, izole edilen türlerin üç cinse ait olduğunu göstermiştir ve bu sonuç (Saleh, 2008) ve (Naik et al, 2019) bulgularıyla tutarlıdır.

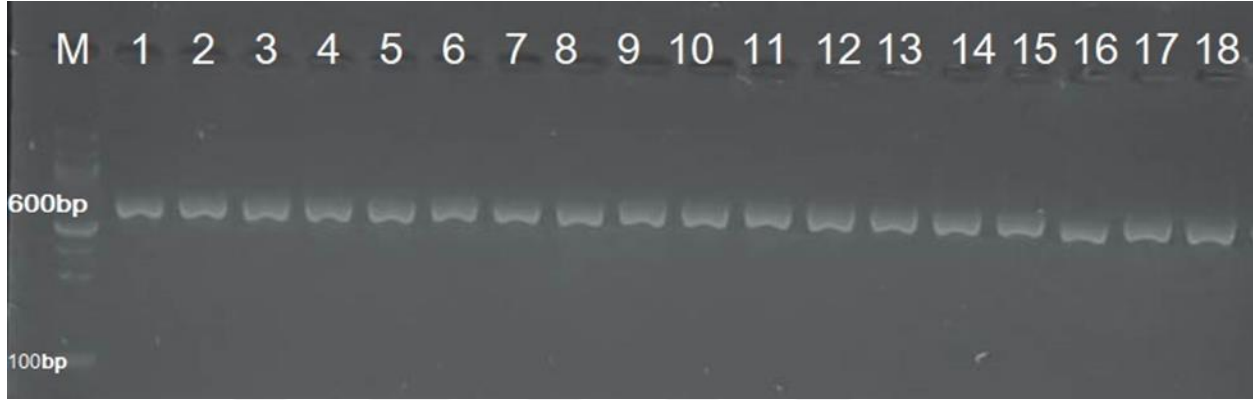
Sonuçlardaki bu farklılık, farklı saçkıran türlerine neden olan dermatofit türlerinin bir ülkeden diğerine ve aynı ülkede bir bölgeden diğerine farklılık göstermesi de dahil olmak üzere çeşitli nedenlerden kaynaklanmaktadır. Bu, enfeksiyonun göçmenler tarafından yayılmasından kaynaklanmaktadır (Emele ve Oyeka, 2008). veya bazı dermatofitlerin dünyada yaygın olması veya sınırlı bir yayılıma sahip olması ve bu nedenle enfeksiyonların görülme sıklığının bir yerden diğerine değişmesi (Caretta ve ark., 1981) ve Farklı dönemlerde coğrafi bölgede enfeksiyona neden olan türlerdeki farklılık, nüfusun hareketi, sosyal ve ekonomik koşullar ve yetkili makamlar tarafından yürütülen sağlık izleme düzeyi dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır (Ghannoum ve ark., 2013).

Çalışmalar, *Trichophyton* cinsinin *Microsporum* üzerindeki baskınlığının nedeninin, *Trichophyton* cinsinin, bazıları insan seven, hayvan seven ve diğerleri toprak seven birçok türü içermesi olduğunu göstermektedir (Kannan ve ark., 2006). *Trichophyton* cinsi aynı zamanda en önemli ve en yaygın cinslerden biridir. İnsanlar için patojen olan ve Avrupa'da izole edilen on tür arasında *T. rubrum* ve *T. mentagrophytes*'in ortak olarak görülebileceği ve *Trichophyton* cinsi enfeksiyonlarının da önemli bir sorun teşkil ettiği belirtilmiştir (Monod ve ark., 2002). Genel olarak, *Trichophyton* cinsi kutanöz mantar enfeksiyonlarının %75'inden sorumlu bulunmuştur (Norris ve ark., 1999; Weitzman ve Summerbell, 1995).

Bazı örneklerde kültür sonucunun negatif çıkması, dermatofitlerle enfekte olan kişilerin dermatofit enfeksiyonuna bağlı ağırlı semptomlardan kurtulmak için uzman doktora danışmadan antibiyotiklerden birini almasından (Collee, 1996) veya toplanan örnek miktarının pozitif sonucu göstermek için yetersiz olmasından veya kullanılan kültür ortamının türünden ya da aşı miktarının az olmasından kaynaklanıyor olabilir, (Milne, 1996) ya da numunelerin saklanması sürecinde yanlış yöntem kullanılması ya da nem içeren kaplarda saklanması numunenin kontaminasyonuna yol açar ve bu da Negatif sonuç verir (Al-Hashemi, 1979) Ayrıca, enfeksiyon bölgesinde dermatofitlerle ilişkili rejeneratif mantarların varlığı dermatofitlerle rekabet edebilir ve kültür ortamında büyümelerini engelleyebilir. Negatif bir sonucun ortaya çıkmasının en yaygın nedeni, enfekte kişiler tarafından topikal Kortikosteroid antibiyotik kullanımınıdır. (Hayette ve Sacheli, 2015).

5.2. Moleküler teşhis

PCR tekniği kullanılarak elde edilen sonuçlar, primerlerin (ITS1, ITS4) incelenen mantarların genomlarını çoğalttığını ve çoğaltılan bantların Şekil (1-11)'teki gibi (600 bp) arasında değiştiğini göstermiştir.



Şekil (1-11): PCR ürünü bant boyutu. Ürün %1,5 agaroz üzerinde 5. M'de elektroforeze tabi tutulmuştur: DNA merdiveni (100).

Moleküler yöntemler, fenotipik tanı yöntemlerine kıyasla dermatofit türlerinin sınıflandırılmasında karşılaştığımız sorunlara uygun bir çözüm sunmaktadır (Zarrin ve ark., 2015), türlerin tanımlanması için geleneksel yöntemlerin kullanımının uzun zaman aldığı ve yeterince güvenilir olmadığı ve bazı durumlarda tanının yanlış olduğu tespit edilmiştir. Moleküler yöntemler, dermatofitleri tanımlamak için fenotipik yöntemlerden daha hızlı, doğru ve hassastır ve doğrudan DNA ekstraksiyonundan 24 saat içinde sonuç alabiliriz (Didehdar ve ark., 2016; Jha ve ark., 2012

Mevcut çalışmadaki .1.2.3.4 numaralı izolatlar OP752127 numaralı gen bankasında kayıtlı *Candida albicans* izolatları ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca, 5.6.7.8.9 numaralı izolatlar OP752433 numaralı gen bankasında kayıtlı *C. glabrata* izolatları ile benzerlik göstermektedir. 10.11.12 numaralı türler OP712459 numaralı gen bankasında kayıtlı *C. tropicalis* izolatları ile benzerlik göstermektedir. 13.14.15 ve 16 numaralı izolatlar OP712621 numaralı gen bankasında kayıtlı *Trichophyton mentagrophytes* izolatları ile benzerlik göstermektedir. 17 ve 18 numaralı izolatlar da *Scopulariopsis brevicaulis* ile benzerlik göstermektedir ve OP752128 numaralı gen bankasında kayıtlıdır.

ITS1 ve ITS4 primerleri kullanılarak elde edilen sonuçlar, çoğaltılan bantlar 600 bp arasında değiştiği için DNA genotipini çoğaltmıştır. Dermatofitler arasında ITS bölgesinde görülen bu farklılık fenotipik tanı sonuçlarını doğrulamış ve bu sonuçlar (Ghojoghi vd, 2015; Ahmadi vd, 2015; Al Khafajii, 2014) sonuçlarıyla iyi bir benzerlik göstermiştir.

5.3. Cinsiyet ve yaşa göre dermatofit enfeksiyonu

Bu çalışmada elde edilen sonuçlardan, dermatofitlerle enfekte olan erkeklerin kadınlardan daha yüksek bir yüzdeye sahip olduğu açıkça görülmektedir; enfekte olan erkeklerin en yüksek yüzdesi %23,9 ile 6 ay - 9 yaş grubunda bulunurken, 50 ve üzeri yaş grubunda herhangi bir enfeksiyon görülmemiştir. Kadınlarda ise en yüksek yüzde %10,9 ile 10-19 yaş grubunda bulunurken, 40-49 yaş grubunda herhangi bir enfeksiyon görülmediği Tablo (3-2)'de gösterilmiştir.

Sonuçlar ayrıca 6 ay - 9 yaş grubunun %32,6 ile dermatofit enfeksiyonuna daha duyarlı olduğunu, bunu %28,3 ile 10-19 yaş grubunun izlediğini ve enfeksiyona en az maruz kalan yaş grubunun 40-49 ve 50 yaş üstü grup olduğunu göstermiştir Tablo (2-3)'te gösterildiği gibi, her birinde enfeksiyon oranı %2,2'dir.

Tablo (5.3.): Dermatofitlerle enfekte olan kişilerin yaş gruplarının yüzdeleri

| percentage% | | | Total | Gender | | Age group |
|-------------|--------|------|-------|--------|------|----------------------|
| Total | Female | Male | | Female | Male | |
| 32.6 | 8,7 | 23,9 | 15 | 4 | 11 | 6Months 9 - Years |
| 28,3 | 10,9 | 17,4 | 13 | 5 | 8 | 19-10 |
| 13.0 | 4,3 | 8,7 | 6 | 2 | 4 | 20-29 |
| 21,7 | 8,7 | 13,0 | 10 | 4 | 6 | 39-30 |
| 2.2 | 0,0 | 2,2 | 1 | 0 | 1 | 40-49 |
| 2,2 | 2,2 | 0,0 | 1 | 1 | 0 | and above50 |
| 100% | 34,8 | 65,2 | 46 | 16 | 30 | Total |

Enfeksiyon görülme sıklığının 6 aylık yaş grubunda artmasının nedeni. 9 yaş grubu çocukların vücutlarında doymuş yağ asitlerinin bulunmaması, bunun da vücudun mantar hastalıklarına karşı korunmasını etkileyerek yetişkinlere kıyasla çocuklarda daha fazla deri enfeksiyonu görülmesine yol açması (Abd Elmegeed ve ark., 2015) ya da çocukların uzun saatler güneş altında oynamaları, ayrıca çevre koşullarına dayanıklı yünlü giysiler giymeleri vücut ısısını ve nemini artırmakta, bu faktörler de vücutta deri mantarının üremesi için koşulları uygun hale getirmektedir. Bu yaş grubuna evcil hayvanların eşlik etmesi ve birlikte oynamalarının yanı sıra toprakla oynamaları, yüksek sıcaklıklar ve tuğla gibi çevresel koşullar ve çocukların kötü hijyeni ve ebeveynlerin okuma yazma bilmemesi çocukların görülme sıklığının artmasına yardımcı olan faktörlerdir (Saleh, 2008).

Mevcut çalışma sırasında elde edilen sonuçlardan, erkekler ve kadınlar arasında dermatofitlerle enfeksiyon yüzdesinde bir fark olduğu açıktır. Sonuçlar, erkeklerin enfeksiyon yüzdesinde

kadınlara kıyasla bir artış olduğunu göstermiştir; erkeklerde enfeksiyon sayısı %65,2 oranında 30 örneğe ulaşırken, kadınlarda enfeksiyon oranı %34,8 oranında 16 örnektir, çünkü erkekler dermatofitlerle enfeksiyona kadınlardan daha duyarlıdır ve bu sonuçlar Bağdat'ta yapılan çalışma (Al-Janabi 2006), (Saleh, 2010) ve (Islam et al, 2018) çalışması da dahil olmak üzere daha önce yapılan çeşitli çalışmalarla tutarlıdır.

Irak içinde yapılan ve mevcut çalışmada elde edilen sonuçların aksine sonuçlar veren, kadınlarda enfeksiyon oranının erkeklerden daha yüksek olduğu (Saleh, 2008) çalışması, (Abboud ve ark., 2013) çalışması ve (Rassai ve ark., 2011) çalışması ve (Balakumar ve ark., 2012) çalışması dahil olmak üzere Irak dışında yapılan diğer çalışmalar da dahil olmak üzere birçok çalışma bulunmaktadır.

Erkeklerde görülme sıklığının kadınlardan daha fazla olmasının nedeni, enfekte kadınların sosyal ve dini gelenekler (Balakumar ve ark., 2012), ekonomik durum, mesleki yapı ve kişisel hijyen nedeniyle yarı kentsel ve kırsal alanlarda hastanelere ve erkek doktorlara gitmemeleri veya erkeklerin saçkıranın ortaya çıkabileceği ve kontamine aletler yoluyla vücudun diğer bölgelerine yayılabileceği berberlere daha sık gitmeleri olabilir (Uneke ve ark, 2006) veya bunun nedeni sosyal ve dini gelenekler nedeniyle kadınlardan numune almanın zorluğu veya ev ilaçlarının kullanılması veya özellikle kırsal alanlarda tıbbi tavsiye alma konusunda cahil olmaları olabilir ve kadınların peçe takması olgusu, mantar sporlarının saça ulaşmasını ve böylece enfeksiyonun oluşmasını engellediğinden, başın saçkıran görülme sıklığını ve vücudun farklı bölgelerinde enfeksiyona neden olacak şekilde yayılmasını azaltabilir (Islam ve ark. , 2018 ; Abid-Ali ve Jasim, 2010) veya kadınlara kıyasla sıcak ve nemli hava gibi çevresel koşullar veya Psikolojideki farklılıklar gibi diğer faktörlere ek olarak terlemenin artmasına neden olan artan fiziksel aktivite nedeniyle (Arthi, 2017).

Sıcaklığın mantarlar üzerindeki etkisi

Mantarlar ekosistem solunumuna önemli ölçüde katkıda bulunur, ancak sıcaklığın mantar solunumu üzerindeki etkisini ele alan çok az araştırma vardır. Bazı bitkiler sıcaklığa uyum sağlama yeteneğine sahiptir, öyle ki daha sıcak koşullara uzun süre maruz kalmak belirli bir ölçüm sıcaklığında solunumu yavaşlatır ve daha soğuk koşullara uzun süre maruz kalmak belirli bir ölçüm sıcaklığında solunumu artırır. Mantar izolatları arasında sıcaklığa uyum sağlama yetenekleri ve sıcaklığa duyarlılıkları açısından önemli farklılıklar olduğu sonucuna vardık. Toprak sıcaklıkları arttıkça, iklime uyum sağlayan mantarlar konakçı bitkilerinden iklime uyum sağlamayan mantarlara göre daha az karbon talep edebilir. Bazı mantarların iklimlendirme yeteneği, toprak solunumu ve sıcaklık arasında beklenen pozitif geri beslemeyi kısmen iyileştirebilir (Malcolm ve ark., 2008).

Albicans etkisi

C.albicans'ı diğer türlerden ayırmak için 45°C'de büyüme testi yapılmış ve *C. albicans*'ın 45°C'de büyüyen tek tür olduğu, diğer türler *Tichophyton simii*, *T.mentagraphytes*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Candida tropicalis* ve *Candida glabrata*'nın ise aynı koşullar altında büyüemediği tespit edilmiştir. Sonuçlar, *C. albicans*'ın 45°C sıcaklıkta büyüyen tek tür olduğunu, diğer türlerin aynı koşullar altında büyüemediğini gösteren (Al-Aboudi et al, 2016) sonuçlarıyla tutarlıdır. *C. albicans*'ın 45°C'de büyüebilmesinin nedeni, yüksek sıcaklığı seven bir mantar olması nedeniyle yüksek sıcaklıklara dayanma kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. (Pinjon ve diğerleri, 1998).

Tablo : (25-37-45) sıcaklıklarda büyüme testi

| Samples | 25 | 37 | 45 |
|-----------------------------------|----|----|----|
| <i>Tichophyton simii</i> | - | + | - |
| <i>T.mentagraphytes</i> | - | + | - |
| <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> | + | + | - |
| <i>Candida albicans</i> | - | + | + |
| <i>Candida tropicalis</i> | - | + | - |
| <i>Candida glabrata</i> | - | + | - |

Tanaz enzimi ve mayonezin etkisi

Tanaz Bu enzim mikroplar ve bitkiler tarafından oluşturulur ve endüstride gallik asit üretiminde bir katalizör olarak kullanılır. *Scopulariopsis brevicaulis* izolatları tiyenez enzimi içerirken, *Tichophyton simii*, *T.mentagraphytes*, *Candida albicans* ve *Candida tropicalis* ve *Candida glabrata* türleri bu enzimi içermemektedir (Belmares ve ark., 2014).

β -Mannanazlar İndüklenmiş enzimlerdir ve mannanla yetiştirilen organizmalar diğer substratlarla yetiştirilenlere göre 10 ila 100 kat daha fazla enzim üretirler. Mikrobiyal mannanaz preparatlarının çoğunluğu, galaktoz veya glikozun mannan zincirini kesebilen glikozidazları içerir (Reese & Shibata, 1965). Aşağıdaki türlere gelince, *Tichophyton simii*, *T.mentagraphytes* ve *Scopulariopsis brevicaulis* mayonaz enzimini içeriyordu, ancak aşağıdaki türler bu enzimi içermiyordu ve bu türler *Candida albicans*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'dır.

Tablo: Tanaz enzimi ve mayonez içerisindeki etkisi açıklanmaktadır

| Samples | Tannase | Manannase |
|-----------------------------------|---------|-----------|
| <i>Tichophyton simii</i> | – | + |
| <i>T.mentagraphytes</i> | – | + |
| <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> | + | + |
| <i>Candida albicans</i> | – | – |
| <i>Candida tropicalis</i> | – | – |
| <i>Candida glabrata</i> | – | – |

Nistatin ve flukonazolün mantarlar üzerindeki etkisi

Nistatin, streptomycete bakteri türlerinin çeşitli suşları tarafından üretilen, yapısal olarak ilişkili, geniş kapsamlı, yüksek oranda doymamış antifungal antibiyotik grubunun önemli bir üyesidir. Bu önemli tıbbi ilaç sınıfı, antifungal etkileri de olan çok sayıda diğer antibiyotikten ayırmak için bazen "polien makrolid antifungal antibiyotikler" olarak adlandırılır. İkinci ayırım, bu doğal ürün grubunu molekülde bulunan konjuge kromoforun türüne bağlı olarak tri-, tetra-, penta-, hexa- ve heptaenler olarak daha da kategorize etmeye yarar. Bu son bölüm polien makrolidlerin kimyasal olarak en ayırt edici özelliğini temsil eder. Nistatin, ışığa duyarlı, hafif higroskopik ve hafif, ayırt edici bir küf kokusuna sahip açık sarı ila sarı kristal bir tozdur (Michel, 1977).

Triazol antifungal flukonazol, immünolojik yetersizlikleri olan kişiler için iyi bilinen bir tedavi bileşenidir. Günde bir kez ağızdan alındığında, AIDS hastalarında tedavi veya ikincil profilaksi olarak veya kanser tedavisinin neden olduğu nötropenide tedavi veya birincil profilaksi olarak uygulandığında orofaringeal / özofageal kandidiyaza (kandidoz) karşı etkilidir. Ayrıca flukonazol, AIDS ve kriptokok menenjitli olan kişilerin %60 kadarında semptomları hafifletir. Amfoterisin B ile karşılaştırıldığında bu enfeksiyonun tedavisindeki etkinliği belirsizdir ve birincil işlevi amfoterisin B indüksiyonundan sonra idame tedavisi için tercih edilen ilaçtır. Flukonazolün bu açıdan itrakonazol 200 mg/gün ve amfoterisin B'den üstün olduğu gösterilmiştir (Goa ve Barradell, 1995).

Fungal antibiyotiklere karşı ilaç duyarlılığı, *C. albicans*, *T.mentagraphytes*, *T. simii*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'ya karşı Nystatin ve Fluconazole antibiyotiklerinin iki tip solüsyonu kullanılarak test edilmiştir. Sonuçlar, fungal büyüme inhibisyonu alanlarının ölçülmesiyle belirlenmiştir (prize et al, 1990). Sonuçlar, izolatların kullanılan antibiyotiklere karşı direncinde bir tutarsızlık olduğunu, *T. simii* izolatlarının anti-flukonazole karşı en yüksek direnç yüzdesine sahip olduğunu göstermiştir. Anti-Nystatin'e gelince,

en yüksek direnç yüzdesinin *C. glabrata* izolatları olması nedeniyle tedavide en iyi antibiyotiklerden biri olduğu sonuçlarla ortaya çıkmıştır.

Tablo: Nistatin ve flukonazolün mantarlar üzerindeki etkisi

| Samples | 500µg/ml | | Control |
|-----------------------------------|----------|-------------|---------|
| | Nystatin | FLUCONAZOLE | |
| <i>Tichophyton simii</i> | 6.00 | 8.00 | 9.00 |
| <i>T.mentagraphytes</i> | 5.00 | 7.80 | 9.00 |
| <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> | 5.20 | 6.40 | 9.00 |
| <i>Candida albicans</i> | 7.00 | 5.00 | 9.00 |
| <i>Candida tropicalis</i> | 7.40 | 5.40 | 9.00 |
| <i>Candida glabrata</i> | 8.00 | 6.00 | 9.00 |

Bu sonuçların nedeni, aynı cins içindeki türler arasında duyarlılık farklılıklarının ortaya çıkmasına yol açan ve yabancı suşlardan farklı genetik bileşime sahip suşların ortaya çıkmasına neden olan antifungallerin yaygın ve gelişigüzel kullanımına (Godoy ve ark., 2013) ve bu izolatların kullanılan çoğu Antibiyotiğe karşı sahip olduğu direnç tipinin gelişmesine bağlanmaktadır (Sibanda ve Okoh, 2007).

Bu sonuçlar, ağızdan izole edilen tüm *C. albicans* izolatlarının Nystatin'e duyarlı olduğunu gösteren (Mohamadi ve diğerleri, 2014) çalışmasıyla tutarlıdır. Nistatin, mayanın hücre zarının oluşturulmasında önemli olan Ergosterol sentezini inhibe eder (Sheehan ve ark., 1999).

Sonuçlardaki farklılık, antikor üreticileri, kullanılan tip, konsantrasyon, kullanılan yöntem ve numune toplama boyutu ve yeri arasındaki farktan kaynaklanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, HIV ile enfekte çocuklarda ve yetişkinlerde orofaringeal kandidiyazis tedavisi için topikal oral nistatin kullanımını da tavsiye etmiştir (Luy ve ark., 2016).

6. KAYNAKLAR

- 1- Abboud, Hussain Abdul-Razzaq ; Bandar, Khalil Ibrahim and Hamada, Zikra Ahmed. (2013). Isolation of dermatophytes from humans and study of the effect of plant extracts and antifungals on them. College of Science, Tikrit University, Tikrit Journal of Pure Sciences, (1)18, 39-29.
- 2- Abd Elmegeed, A. S. M., Ouf, S. A., Moussa, T. A., & Eltahlawi, S. M. R. (2015). Dermatophytes and other associated fungi in patients attending to some hospitals in Egypt. Brazilian journal of Microbiology, 46(3), 799-805.
- 3- Abdel-Rahman, S.M. 2008. Strain Differentiation of Dermatophytes. Mycopathologia, 166 (5-6), 319.
- 4- Abdel-Rahman ,Susan M. ,and Milap C. Nahata. 1997. "Pediatrics Treatment of Tinea Capitis." Annals of Pharmacotherapy 31(3)338-348.
- 5- Abid-Ali ., Jasim ,W. (2010). Effect of some antifungals and medicinal herbal against dermatophytes isolated from Tinea capitis in Al-Diwaniya governorate. M. Sc. Thesis , College of Science , Baghdad Univ., Iraq. p 128.
- 6- Abraham, A. G., Kulp-Shorten, C. L., & Callen, J. P. (1998). Remember to consider dermatophyte infection when dealing with recalcitrant dermatoses. Southern medical journal, 91(4), 349-353.
- 7- Achterman, R. R., & White, T. C. (2011). Dermatophyte virulence factors: identifying and analyzing genes that may contribute to chronic or acute skin infections. International journal of microbiology.
- 8- Ahmadi, B., Mirhendi, H., Shidfar, M. R., Nouripour-Sisakht, S., Jalalizand, N., Geramishoar, M., & Shokoohi, G. R. (2015). A comparative study on morphological versus molecular identification of dermatophyte isolates. J Mycol Med, 25 (1), 29-35.
- 9- Ajello, L. (1974). Natural history of the dermatophytes and related fungi. Mycopathologia et Mycologia applicata, 53(1-4), 93-110.
- 10- Al-Aboudi, Khansa Abdul-Hussein Abadi, Zikra Muhammad Kazem Al-Mutairi, Ban Taha Muhammad, 2016, morphological and molecular isolation and diagnosis of the mouth and diaphragm regions of children from Karbala Children's Teaching Hospital in the holy city of Karbala, Karbala University Scientific Journal, Karbala University, College of Education for Pure Sciences, Department of Life Sciences, Volume Fourteen, Issue Four, pp. 116-122.
- 11- Alexopoulos ,Constantine John ,Charles W. Mims ,and Meredith Blackwell. 1996. Introductory Mycology. John Wiley and Sons.
- 12- Al-Hashemi ,J. M. (1979). Guid-book of applicatory to Mycology. University of Basrah.
- 13- Al-Janabi, S. J. (2006). Dermatophytes infection in Baghdad clinical and laboratory study (Doctoral dissertation, Ph. D. Thesis, College of Education.(Ibn-Al-Haitham) Univ. of Baghdad-Iraq.
- 14- Al-Khafajii, K. (2014). Myco-epidemiologic and genetic study of rermatophytosis and non dermatophytes in middle euphrates Iraq. African Journal of Microbiology Research, 8 (24), 2381-2386.

- 15- Allahdadi, M., Hajihosseini, R., Kord, M., Rahmati, E., Amanloo, S., & Didehdar, M. (2019). Molecular characterization and antifungal susceptibility profile of dermatophytes isolated from scalp dermatophyte carriage in primary school children in Arak city, Center of Iran. *Journal de mycologie medicale*, 29(1), 19-23.
- 16- Almeida, Débora de Fátima, Thais F. Fraga-Silva, Amanda R. Santos, Angela C. Finato, Camila M. Marchetti, Marjorie de Assis Golim, Vanessa S. Lara, Maria S. P. Arruda, and James Venturini. 2017. "TLR2^{-/-} Mice Display Increased Clearance of Dermatophyte Trichophyton mentagrophytes in the Setting of Hyperglycemia." *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 78.
- 17- Arthi, R. (2017). Clinico- Mycological of dermatophytes and efficacy of the medicinal plant. *Aristolochia bracteolata* against dermatophytic strains. Doctoral thesis, University of Periyar, India.
- 18- Asticcioli, Sara, Adriano Di Silverio, Laura Sacco, Ilaria Fusi, Luca Vincenti, and Egidio Romero. 2008. "Dermatophyte Infections in Patients Attending a Tertiary Care Hospital in Northern Italy." *New Microbiol* 31(4)543–548.
- 19- Baeza, L. C., Matsumoto, M. T., Almeida, A. M. F., & Mendes- Giannini, M. J. S. (2006). Strain differentiation of *Trichophyton rubrum* by randomly amplified polymorphic DNA and analysis of rDNA nontranscribed spacer. *J. Medical Microbio.*, 55: 429-436.
- 20- Balakumar, S., Rajan, S., Thirunalasundari, T., & Jeeva, S. (2012). Epidemiology of dermatophytosis in and around Tiruchirapalli, Tamilnadu, India. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2(4), 286-289.
- 21- Belmares, R., Contreras-Esquivel, J. C., Rodríguez-Herrera, R., Coronel, A. R., & Aguilar, C. N. (2004). Microbial production of tannase: an enzyme with potential use in food industry. *LWT-Food Science and Technology*, 37(8), 857-864.
- 22- Brooks, G.F., Butel, J.S., and Morse, S.A. (2001). *Medical Microbiology*. 24th ed. Appleton and Lange, Asimon and Schuster Co., California.
- 23- Brooks, G.F., J. S. Butel, and S. A. Morse. 2004. "Enteric Gram-Negative Rods (Enterobacteriaceae)." *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*. 23rd Ed. USA McGraw-Hill 248–261.
- 24- Caretta, G., Del Frate, G., Picco, A. M. & Mangiarotti, A. M.(1981). Superficial mycoses in Italy. *Mycopath.* 76 (1) : 27-32.
- 25- Chadeganipour, M., S. Shadzi, P. Dehghan, and M. Movahed. 1997. "Prevalence and Aetiology of Dermatophytoses in Isfahan, Iran." *Mycoses* 40(7-8)321–324
- 26- Champion, R. H., Burton, J. L., Burns, D. A., & Breathnach, S. M. (1998). *Text book of Dermatology*. 6th ed. Black well science Ltd. pp 1277- 1376.
- 27- Champion, R. H., J. L. Burton, D. A. Burns, and S. M. Breathnach. 1998. "Viral Rashes." *Rook's Textbook of Dermatology*. 6th Edn. Oxford Blackwell Sciences 1092–1095.
- 28- Chander, J. (2017). *Textbook of medical mycology*. JP Medical Ltd.

- 29- Chinnapun, D. (2015). Virulence Factors Involved in Pathogenicity of Dermatophytes. *Walailak Journal of Science & Technology*, 12(7). 73-80.
- 30- Collee, J. G., Miles, R. S., & Watt, B. (1996). Tests for the identification of bacteria. *Mackie and McCartney practical medical microbiology*, 14, 131-49.
- 31- Criado, P. R., Oliveira, C. B. D., Dantas, K. C., Takiguti, F. A., Benini, L. V., & Vasconcellos, C. (2011). Superficial mycosis and the immune response elements. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86, 726-731.
- 32- Dahl, M. V. (1994). Dermatophytosis and the immune response. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 31(3), S34-S41.
- 33- Dahl, M. V., & Grando, S. A. (1994). Chronic dermatophytosis: what is special about *Trichophyton rubrum*?. *Advances in dermatology*, 9, 97-109.
- 34- Deepika, P., Sabharwal, K. N., Srinivasan, T. G., & Vasudeva Rao, P. R. (2010). Studies on the use of N, N, N, N-tetra (2-ethylhexyl) diglycolamide (TEHDGA) for actinide partitioning. I: Investigation on third-phase formation and extraction behavior. *Solvent Extraction and Ion Exchange*, 28(2), 184-201.
- 35- Degreeef Hugo. 2008. "Clinical Forms of Dermatophytosis (Ringworm Infection)." *Mycopathologia* 166(5-6)257.
- 36- Didehdar, M., Shokohi, T., Khansarinejad, B., Sefidgar, S. A. A., Abastabar, M., Haghani, I., & Mondanizadeh, M. (2016). Characterization of clinically important dermatophytes in North of Iran using PCR-RFLP on ITS region. *Journal de mycologie medicale*, 26(4), 345-350.
- 37- Duek, L., Kaufman, G., Ulman, Y., & Berdicevsky, I. (2004). The pathogenesis of dermatophyte infections in human skin sections. *Journal of Infection*, 48(2), 175-180.
- 38- Dwaish, A. S., Yousif, D. Y., Alwan, A. H., & Lefta, S. N. (2018). Anti-dermatophytes activity of macroalgal extracts (*Chara vulgaris*) isolated from Baghdad City-Iraq. *Journal of global pharma Technology*, 10(03), 759-766.
- 39- Elavarashi, E., Kindo, A. J., & Rangarajan, S. (2017). Enzymatic and non enzymatic virulence activities of dermatophytes on solid media. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: J Clin Diagn Res* 11, 23-25.
- 40- El-Diasty, E. M., Ahmed, M. A., Okasha, N. A. G. W. A., Mansour, S. F., El-Dek, S. I., El-Khalek, H. M. A., & YOUSSEF, M. H. (2013). Antifungal activity of zinc oxide nanoparticles against dermatophytic lesions of cattle. *Romanian j. biophys*, 23, 191-202.
- Mohammed, S. J., Noaimi, A. A., Sharquie, K. E., Karhoot, J. M., Jebur, M. S., Abood, J. R., & Al-Hamadani, A. (2015). A Survey Of Dermatophytes Isolated From Iraqi Patients In Baghdad City. *AL-Qadisiyah medical journal*, 11(19), 10-15.
- 41- Ellis, D. H. (1994). *Clinical mycology: The human opportunistic mycoses*. Pfizer Incorporated. p 166.
- 42- Emele, F. E., & Oyeka, C. A. (2008). Tinea capitis among primary school children in Anambra state of Nigeria. *Mycoses*, 51(6), 536-541.
- 43- Emmons, C.W. , Binford ,C.H., & Vttx ,J.P. (1974) . *Medical mycology*. 2nd ed. Lea and Febiger . Philadelphia . pp: 508-509 .

- 44- Ergin, Ç. 2007. Dermatofitlerin doğadan soyutlanması. *İnfeksiyon dergisi*, 21: 113-116
- 45- Evans, E. G. V. 1997. "Tinea Pedis Clinical Experience and Efficacy of Short Treatment." *Dermatology* 194(Suppl. 1)3-6.
- 46- Faggi, E., Pini, G., Campisi, E., Bertellini, C., Difonzo, E., & Mancianti, F. (2001). Application of PCR to distinguish common species of dermatophytes. *Journal of clinical microbiology*, 39(9), 3382-3385.
- 47- Faergemann, J., & Baran, R. (2003). Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *British Journal of Dermatology*, 149, 1-4.
- 48- Fari, E.L. 1998. Identification of Common Dermatophytes (Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton) Using Polymerase Chain Reactions. *British Journal of Dermatology*, 138 (4), 576-82.
- 49- Furlan, K. C., Kakizaki, P., Chartuni, J. C. N., & Valente, N. Y. S. (2017). Sycosiform tinea barbae caused by *Trichophyton rubrum* and its association with autoinoculation. *Anais brasileiros de dermatologia*, 92(1), 160-161.
- 50- Gadadavar, S., Shilpa, H. S., Patil, C. S., Vinay, P. S., & Shettar, N. (2018). Clinico-mycological study of dermatophytosis at a tertiary care hospital in Belagavi, Karnataka, India. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*, 7, 1872-80.
- 51- Gawad, K.M. 1997. Mycological and some physiological studies of keratinophilic and other moulds associated with sheep wool. *Microbiology. Research*, 152: 181-188.
- 52- Gnat, S., Łagowski, D., Nowakiewicz, A., & Zięba, P. (2018). Phenotypic characterization of enzymatic activity of clinical dermatophyte isolates from animals with and without skin lesions and humans. *Journal of applied microbiology*, 125(3), 700-709.
- 53- Ghannoum, M.A., Mukherjee, P.K., Warshaw, E.M., Evans, S., Korman, N.J., & Tavakkol, A. (2013). Molecular analysis of dermatophytes suggests spread of infection among household members. *Cutis*. 91: 237-45.
- 54- Ghojoghi, A., Falahati, M., Paghehm A. S., Abastabar, M., Ghasemi, Z., Ansari, S., Farahyar, S., & Roudbary, M. (2015). Molecular identification of epidemiological aspect of Dermatophytosis in Tehran, Iran. *J. Research in Molecular Medicine*, 3, 11-16.
- 55- Goa, K. L., & Barradell, L. B. (1995). Fluconazole. *Drugs*, 50(4), 658-690.
- 56- Godoy, J. S., de Souza Bonfim-Mendonça, P., Nakamura, S. S., Yamada, S. S., Shinobu-Mesquita, C., Pieralisi, N., ... & Svidzinski, T. I. 2013. Colonization of the oral cavity by yeasts in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 42(3), 229-234.
- 57- Gokhale, S., Haider, K. T. S., Arora, P. N., & Ohri, V. C. (1999). Dermatophytosis and Dermatomycosis in Pune. *Medical Journal Armed Forces India*, 55(1), 13-15.
- 58- Goldstein, A. O., Smith, K. M., Ives, T. J., and Goldstein, B. 2000. "Mycotic Infections. Effective Management of Conditions Involving the Skin, Hair, and Nails." *Geriatrics (Basel, Switzerland)* 55(5)40-42.
- 59- Grahovac, M., & Budimčić, D. (2009). Unrecognized dermatophyte infection in ichthyosis vulgaris. *Acta Dermatovenerologica Croatica*, 17(2), 0-0.

- 60- Grahovac, M., & Budimčić, D. (2009). Unrecognized dermatophyte infection in ichthyosis vulgaris. *Acta Dermatovenerologica Croatica*, 17(2), 0-0.
- 61- Grando, S. A., Hostager, B. S., Herron, M. J., Dahl, M. V., & Nelson, R. D. (1992). Binding of *Trichophyton rubrum* Mannan to Human Monocytes In Vitro. *Journal of investigative dermatology*, 98(6), 876-880.
- 62- Gräser, Y., A. F. A. Kuijpers, W. Presber, and G. S. De Hoog. 2000. "Molecular Taxonomy of the *Trichophyton Rubrum* Complex." *Journal of Clinical Microbiology* 38(9)3329–3336.
- 63- Gupta, A. K., Einarson, T. R., Summerbell, R. C., & Shear, N. H. (1998). An overview of topical antifungal therapy in dermatomycoses. *Drugs*, 55(5), 645-674.
- 64- Gürcan, Ş. 2007. Tek konidiyum oluşturan hyalen küfler ve infeksiyonları (*Scedosporium*, *Chrysosporium*, *Sepedonium* ve *Beauveria*). *İnfeksiyon dergisi*, 21: 159-164.
- 65- Hawksworth, D.L.; Sutton, B.C. & Ainsworth, G.C., (1983). *Ainsworth and Bisby's dictionary of Fungi*. Common Wealth mycological institute, Kew
- 66- Hay R.J. and Brostoff J. Immune responses in patient with chronic *T.rubrum* infections *Clin. Exp Derm*, 1973; 373-80.
- 67- Hay, R. J. (1979). Failure of treatment in chronic dermatophyte infections. *Postgraduate Medical Journal*, 55(647), 608-610.
- 68- Hayette, M. P., & Sacheli, R. (2015). Dermatophytosis, trends in epidemiology and diagnostic approach. *Current Fungal Infection Reports*, 9(3), 164-179.
- 69- Islam, T. A. B., Majid, F., Ahmed, M., Afrin, S., Jhumky, T., & Ferdouse, F. (2018). Prevalence of Dermatophytic Infection and Detection of Dermatophytes by Microscopic and Culture Methods. *Journal of Enam Medical College*, 8(1), 11-15.
- 70- Jensen, J. M., Pfeiffer, S., Akaki, T., Schröder, J. M., Kleine, M., Neumann, C., & Brasch, J. (2007). Barrier function, epidermal differentiation, and human β - defensin 2 expression in *Tinea Corporis*. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(7), 1720-1727.
- 71- Jensen, R.H., & Arendrup, M.C.(2012) Molecular diagnosis of dermatophyte infections. *Curr Opin Infect Dis*. 25:126-34.
- 72- Jha, B. K., Murthy, S. M., & Devi, N. L. (2012). Molecular identification of dermatophytosis by polymerase chain reaction (PCR) and detection of source of infection by restricted fragment length polymorphism (RFLP). *Journal of College of Medical Sciences-Nepal*, 8(4), 7-15.
- 73- Kane, J., Krajden, S., Summerbell, R. C., & Sibbald, R. G. (1990). Infections caused by *Trichophyton raubitschekii*: clinical and epidemiological features. *Mycoses*, 33(9-10), 499-506.
- 74- Kannan, P., Janaki, C., & Selvi, G. S. (2006). Prevalence of dermatophytes and other fungal agents isolated from clinical samples. *Indian journal of medical microbiology*, 24(3), 212.
- 75- Kardjeva, V., Summerbell, R., Kantardjiev, T., Devliotou-Panagiotidou, D., Sotiriou, E., & Graser, Y. (2006). Forty-eight-hour diagnosis of onychomycosis with subtyping of *Trichophyton rubrum* strains. *Journal of clinical microbiology*, 44(4), 1419-1427.

- 76- Karthika, S. (2006). Chronic Dermatophytosis: A Clinicomycological study (Doctoral dissertation, Madras Medical College, Chennai).
- 77- Kim, J. Y., Choe, Y. B., Ahn, K. J., & Lee, Y. W. (2011). Identification of dermatophytes using multiplex polymerase chain reaction. *Annals of dermatology*, 23(3), 304-312.
- 78- Kwon-Chung, K. J., & Bennett, J. E. (1992). Infections caused by *Malassezia* species. *Medical Mycology*. Publisher: Lea & Febiger, Philadelphia. London, 170-182.
- 79- Lackner, M., Judith O., Verena N., Raschbichler, L.M., Carmen, K., Johannes, P, Julia, M., Sibylle, F., Cornelia L.F. and Ulrike, B. 2019. Cryptic Species of *Aspergillus* Section *Terrei* Display Essential Physiological Features to Cause Infection and Are Similar in Their Virulence Potential in *Galleria Mellonella*. *Virulence*, 10 (1),542–54.
- Faergemann, J. and Baran, R. 2003. Epidemiology, Clinical Presentation and Diagnosis of Onychomycosis. In *British Journal of Dermatology*, Supplement, 149, 1–4.
- 80- Lakshmipathy, D. T., & Kannabiran, K. (2010). Review on dermatomycosis: pathogenesis and treatment. *Natural Science*, 2(07), 726.
- 81- Leite, D. P., de Souza Amadio, J. V. R., Simoes, S. D. A. A., de Araújo, S. M., da Silva, N. M. R., Anzai, M. C., & Hahn, R. C. (2014). Dermatophytosis in military in the central-west region of Brazil: literature review. *Mycopathologia*, 177(1-2), 65-74.
- 82- Li, J., Hyde, K. D., & Zhang, K. Q. (2014). Methodology for Studying Nematophagous Fungi. In *Nematode-Trapping Fungi* (pp. 13-40). Springer, Dordrecht.
- 83- Liu, D., Coloe, S., Baird, R. and Pedersen, J. 2000. Application of PCR to the Identification of Dermatophyte Fungi. *Journal of Medical Microbiology*, 49 (6),493–97.
- 84- Liu, D., Coloe, S., Baird, R., & Pedersen, J. (2000). Application of PCR to the identification of dermatophyte fungi. *Journal of medical microbiology*, 49(6), 493-497.
- 85- Liu, T., Xu, X., Leng, W., Xue, Y., Dong, J., & Jin, Q. (2014). Analysis of gene expression changes in *Trichophyton rubrum* after skin interaction. *Journal of medical microbiology*, 63(Pt 5), 642.
- 86- Lyu X, Zhao C, Yan ZM, Hua H. 2016. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*.10:1161–71.
- 87- Malcolm, G. M., LÓPEZ-GUTIÉRREZ, J. C., Koide, R. T., & Eissenstat, D. M. (2008). Acclimation to temperature and temperature sensitivity of metabolism by ectomycorrhizal fungi. *Global Change Biology*, 14(5), 1169-1180.
- 88- Matsumoto T. 1996. "Fungal Diseases in Dermatology. In *Principal and Practice of Clinical Mycology* (Eds.) Kibbler CC, Mackenzie DW, Odds FCJ."
- 89- Mayser, P., Hensel, J., Thoma, W., Podobinska, M., Geiger, M., Ulbricht, H., & Haak, T. (2004). Prevalence of fungal foot infections in patients with diabetes mellitus type 1- underestimation of moccasin-type tinea. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 112(05), 264-268.
- 90- Michael M. Nelson, Ann G. Martin, Micheal P, Hefferman, *Superficial Fungal infection*, Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine* VI edition, McGraw Hill ; P1989 – 2004.

- 91- Michel, G. W. (1977). Nystatin. In Analytical profiles of drug substances (Vol. 6, pp. 341-421). Academic Press.
- 92- Mitchell, T. G., Sandin, R. L., Bowman, B. H., Meyer, W., & Merz, W. G. (1994). Molecular mycology: DNA probes and applications of PCR technology. *Journal of medical and veterinary mycology*, 32(sup1), 351-366.
- 93- McGinnis, M., Ajello, L., & Schell, W. A. (1985). A Proposed Nomenclature. *International journal of dermatology*, 24(1), 9-15.
- 94- Milne, L. J. R. (1996). Fungi. In : Practical Medical Microbiology , by Collee , J.G. ; Fraser, A. G. ; Marmion, B. P. and Simmons, A. (eds). Longman Singapore Publishers Ltd, pp. 695 – 717.
- 95- Mohammed, S. J., Noaimi, A. A., Sharquie, K. E., Karhoot, J. M., Jebur, M. S., Abood, J. R., & Al-Hamadani, A. (2015). A survey of dermatophytes isolated from Iraqi patients in Baghdad City. *Al-Qadisiyah Medical Journal*, 11(19), 10-15.
- 96- Ozkutuk, A., Ergon, C., & Yulug, N. (2007). Species distribution and antifungal susceptibilities of dermatophytes during a one year period at a university hospital in Turkey. *Mycoses*, 50(2), 125-129.
- 97- Mohamadi, M. Motaghi, J. panahi, M. Reza Havasia, A. Delpisheh, M. Azizian & Iraj Pakzad. 2014. Anti-fungaresistance in candida isolated from oral and diaper rash candidiasis in neonates ISSN 0973-2063 (online) 0973-8894 .(print) *Bioinformation* 10(11): 667-670 (2014).
- 98- Monod, M., Jaccoud, S., Zaugg, C., Léchenne, B., Baudraz, F., & Panizzon, R. (2002). Survey of dermatophyte infections in the Lausanne area (Switzerland). *Dermatology*, 205(2), 201-203.
- 99- Murray, R.P. , Baron , E. , Pfaller , A.M. , Tenover , C.F., & Tenover , I. V. (1999). *Manual of Clinical Microbiology* .Vol.1 , 7th (edn).American society Microbiology.
- 100- Naik , P.S , Mangala , G.K., & Lava , R. (2019). Spectrum of Dermatophytic Fungal Infection in Tertiary Care Hospital, Davanagere. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci* 8(3): 165-171.
- 101- Nenoff, P., Krüger, C., Ginter-Hanselmayer, G., & Tietz, H. J. (2014). Mycology– an update. Part 1: dermatomycoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 12(3), 188-210.
- 102- Nielsen, P. G. (1994). Hereditary palmoplantar keratoderma and dermatophytosis in the northernmost county of Sweden (Norrbotten). *Acta dermato-venereologica. Supplementum*, 188, 1-60.
- 103- Norris, H. A., Elewski, B. E., & Ghannoum, M. A. (1999). Optimal growth conditions for the determination of the antifungal susceptibility of three species of dermatophytes with the use of a microdilution method. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 40(6), S9-S13.
- 104- Ogawa, H., Summerbell, R. C., Clemons, K. V., Koga, T., Ran, Y. P., Rashid, A., ... & Tsuboi, R. (1998). Dermatophytes and host defence in cutaneous mycoses. *Medical Mycology*, 36, 166-173.
- 105- Padhye AA, Summerbell RC. The dermatophytes. İçinde Merz WG, Hay RJ, editörler. *Medical Mycology*. Washington, USA: ASM Press; 2005. s. 220-243.

- 106- Pal, M. (2017). Dermatophytosis in an Adult Cattle due to *Trichophyton verrucosum*. *Animal Husbandry, Dairy and Veterinary Science*, 1(1), 1-3.
- 107- Pfaller, M. A., & Diekema, D. J. (2007). Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical microbiology reviews*, 20(1), 133- 163.
- 108- Piérard 'Gérald. 2001. "Onychomycosis and Other Superficial Fungal Infections of the Foot in the Elderly A Pan-European Survey." *Dermatology* 202(3)220–224.
- 109- Pinjon, E.; Sullivan, D.; Salkin, I .; Shanley, D. and Coleman, D. 1998. Simple, inexpensive, reliable method for differentiation of *Candida dubliniensis* from *Candida albicans*. *J. Clin .Microbiol.* 36:2093-2095.
- 110- Price, M. F., Wilkinson, I. D., & Gentry, L. O. (1982). Plate method for detection of phospholipase activity in *Candida albicans*. *Sabouraudia: Journal of Medical and Veterinary Mycology*, 20(1), 7-14.
- 111- Prize, C.; Pauli, M.& Bazerque ,P, 1990.Anantibiotic assay by the agar-well diffusion Method. *J. Actabiologiae .*15:113-115.
- 112- Putignani, L., D'Arezzo, S., Paglia, M. G., & Visca, P. (2010). DNA-based detection of human pathogenic fungi: dermatophytes, opportunists, and causative agents of deep mycoses. In *Molecular identification of Fungi* ,Springer, Berlin, Heidelberg. (pp. 357-415).
- 113- Rameshwari, T., Pragma, K., Harish, K., & Singh, P. (2016). *Tinea cruris* and *Tinea genitalis* due to *Trichophyton interdigitale* in and around Muzaffarnagar (Western UP), India: Possibly an Outbreak. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci*, 5(9), 468-473.
- 114- Rassai, S., Feily, A., Derakhshanmehr, F., & Sina, N. (2011). Some epidemiological aspects of dermatophyte infections in Southwest Iran. *Acta Dermatovenerologica Croatica*, 19(1), 13-15.
- 115- Reddy, K. R. (2017). Fungal Infections (Mycoses): Dermatophytoses (*Tinea*, Ringworm). *Journal of Gandaki Medical College-Nepal*, 10(1).
- 116- Reese, E. T., & Shibata, Y. (1965). β -Mannanases of fungi. *Canadian Journal of Microbiology*, 11(2), 167-183.
- 117- Refai, M., & El-Yazid, H. A. (2013). Monograph on dermatophytes. Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Cairo University, 75.
- 118- Rippon, J. W. & Varadi, D. P. (1968) The elastase of pathogenic fungi and actinomycetes. 3. *Invest. Dermatof.* 50,54-58.
- 119- Rippon, J. W. (1982). *Medical mycology; the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. Eastbourne, UK; WB Saunders Company.
- 120- Rippon, J. W. (1988). *Medical mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes* (No. Ed. 3). WB Saunders company.
- 121- Rippon 'J. W. 1988. "Zygomycosis." *Medical Mycology The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes* 681–713.
- 122- Roberts, S.O.B. & Mackenzie, D.W.R. (1986). *Mycology*. In: *Textbook of dermatology* By Rook, A.J.; Wilkinson, D.S.; Ebling, F.J.G.; Champion, R.H. and Burton, J.L. (eds). Vol.2, 4th ed., Blackwell Scientific Publication, London, pp. 885- 896.

- Ozkutuk, A., Ergon, C., & Yulug, N. (2007). Species distribution and antifungal susceptibilities of dermatophytes during a one year period at a university hospital in Turkey. *Mycoses*, 50(2), 125-129.
- Gnat, S., Lagowski, D., Nowakiewicz, A., & Zieba, P. (2018). Phenotypic characterization of enzymatic activity of clinical dermatophyte isolates from animals with and without skin lesions and humans. *Journal of applied microbiology*, 125(3), 700-709.
- 123- Roberts S. O. B. D. W. R. Mackenzie V. Mycology A. Rook D. S. Wilkinson F.J. G. Ebling R. H. Champion and J. L. Burton. 1979. "Textbook of Dermatology." Bacterial Infections 1546–566.
- 124- Rosen Ted. 1997. "Dermatophytosis Diagnostic Pointers and Therapeutic Pitfalls." *Consultant* 37(6)1545–1554.
- 125- Sahai, S., & Mishra, D. (2011). Change in spectrum of dermatophytes isolated from superficial mycoses cases: First report from Central India. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 77(3), 335-335.
- 126- Sahoo, A. K., & Mahajan, R. (2016). Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. *Indian dermatology online journal*, 7(2), 77.
- 127- Saleh, Talal Hussein. (2008). A study on dermatophytes and keratinocytes isolated from some animals and people in contact with them in Maysan Governorate. PhD thesis, University of Basra, College of Science, Republic of Iraq.
- 128- Saleh, Talal Hussein. (2010). The incidence of ringworm infections among primary school children in Maysan. College of Education, University of Maysan, *Maysan Journal of Academic Studies*, Volume 9, Issue 17, December 201.
- 129- Sambrook, H. C. (1989). *Molecular cloning: a laboratory manual*. Cold Spring Harbor, NY.
- 130- Senthamil Selvi, G.S., Kamalam, A. Ajitha doss K.Thambiah A.S., The dermatophytes in relation to the sites in non chronic and chronic dermatophytes. *Current Advances in medical mycology*, 1996, PP 151 – 156.
- 131- Sharma, V., Tarun, K.K., Anima, S., Ruchi, S. and Subhash, C. 2015. Dermatophytes: Diagnosis of Dermatophytosis and Its Treatment. *African Journal of Microbiology Research*, 9 (19), 1286–93.
- 132- Sheehan, D. J. ; Hitchcock, C. A. & Sibely, C. M. 1999. Current and emerging azole antifungal agent. *Clin. Microbiol.* 12: 40–79.
- 133- Shu, R. G., Wang, F. W., Yang, Y. M., Liu, Y. X., & Tan, R. X. (2004). Antibacterial and xanthine oxidase inhibitory cerebrosides from *Fusarium* sp. IFB-121, and endophytic fungus in *Quercus variabilis*. *Lipids*, 39(7), 667-673.
- 134- Sibanda, T. and Okoh, A.I., 2007. The Challenges of Overcoming Antibiotic Resistance: Plant Extracts as Potential Sources of Antimicrobial and Resistance Modifying Agents. *Afr. J. Biotechnol.* 6(25),2886-2896 .
- 135- Simpanya, M. F. (2000). Dermatophytes: their taxonomy, ecology and pathogenicity. *Rev Iberoam Micol*, 17, 1-12.

- 136- Simpanya M. F., B. D. W. Jarvis, and M. Baxter. 1998. "Isozyme Variation of 191 *Microsporium Canis* and *M. Cookei* from New Zealand." *Medical Mycology* 36(5)255–262.
- 137- Simpanya M., Mukoma F. 2000. "Dermatophytes Their Taxonomy, Ecology and Pathogenicity." *Rev Iberoam Micol* 171–182.
- 138- Singh, S., Kumar, A., Agrawal, A., & Singh, R. (2016). Study of Dermatophytes and incidence of different clinical types of Tinea in skin OPD. *Eastern Journal of Medical Sciences*, 24-30.
- 139- Surendran, K. A. K., Bhat, R. M., Bloor, R., Nandakishore, B., & Sukumar, D. (2014). A clinical and mycological study of dermatophytic infections. *Indian journal of dermatology*, 59(3), 262.
- 140- Sutton Deanna A., Annette W. Fothergill, and Michael G. Rinaldi. 1998. *Guide to Clinically Significant Fungi*. Williams & Wilkins.471.
- 141- Svejgaard, E., Jakobsen, B., & Svejgaard, A. (1983). HLA studies in chronic dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum*. *Acta Dermato-venereologica*, 63(3), 254-255.
- 142- Taha, M., Elfangary, M., Essa, S., & Younes, A. (2017). Species identification of dermatophytes isolated from human superficial fungal infections by conventional and molecular methods. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*, 14(2), 76-84.
- 143- Theodosat, A. (2004). Skin diseases of the lower extremities in the elderly. *Dermatologic clinics*, 22(1), 13-21.
- 144- Uneke, C. J., Ngwu, B. A., & Egemba, O. (2006). Tinea capitis and Pityriasis versicolor infections among school children in the South-Eastern Nigeria: the Public Health implications. *The Internet Journal of Dermatology*, 4(2), 1-7.
- 145- Upadhyay, V., Kumar, A., Singh, A. K., & Pandey, J. (2019). Epidemiological characterization of dermatophytes at a tertiary care hospital in Eastern Uttar Pradesh, India. *Current medical mycology*, 5(1), 1.
- 146- Viani, F.C., Dos Santos, J.I., Paula, C.R., Larson, C.E. and Gambale, W. 2001. Production of Extracellular Enzymes by *Microsporium canis* and Their Role in Its Virulence. *Medical Mycology*, 39 (5), 463–68.
- 147- Vyas, A., Pathan, N., Sharma, R., & Vyas, L. (2013). Clinicomycological Study Of Cutaneous Mycoses in Sawai Man Singh Hospital Of Jaipur, North India. *Annals of medical and health sciences research*, 3(3), 593-597.
- 148- Weitzman, I., & Summerbell, R. C. (1995). The dermatophytes. *Clinical microbiology reviews*, 8(2), 240-259.
- 149- Dilek, N., Yücel, A.Y., Dilek, A.R., Saral, Y., Toraman, Z.A. 2009. Firat Üniversitesi hastanesi dermatoloji kliniği'ne başvuran hastalardaki dermatofitoz etkenleri. *Turkish Journal of Dermatology*, 3: 27-31.
- 150- Wellinghausen, N., Wirths, B., Franz, A. R., Karolyi, L., Marre, R., & Reischl, U. (2004). Algorithm for the identification of bacterial pathogens in positive blood cultures by real-time LightCycler polymerase chain reaction (PCR) with sequence-specific probes. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 48(4), 229-241.

- 151- Whittam, L. R. and Hay, R.J. 1997. The Impact of Onychomycosis on Quality of Life. *Clinical and Experimental Dermatology*, 22 (2), 87–89
- 152- Wiegand, C., Mugisha, P., Mulyowa, G. K., Elsner, P., Hipler, U. C., Graser, Y., & Nenoff, P. (2016). Identification of the causative dermatophyte of tinea capitis in children attending Mbarara Regional Referral Hospital in Uganda by PCR-ELISA and comparison with conventional mycological diagnostic methods. *Medical mycology*, 55(6), 660-668.
- 153- Wingfield, A. B., Fernandez-Obregon, A. C., Wignall, F. S., & Greer, D. L. (2004). Treatment of tinea imbricata: a randomized clinical trial using griseofulvin, terbinafine, itraconazole and fluconazole. *British Journal of Dermatology*, 150(1), 119-126.
- 154- Yehia ,Mostafa A. ,Tarek S. El-Ammawi ,Khairia M. Al-Mazidi ,Mahmoud A. Abu El-Ela ,and Hejab S. Al-Ajmi. 2010. “The Spectrum of Fungal Infections with a Special Reference to Dermatophytoses in the Capital Area of Kuwait during 2000– 2005 A Retrospective Analysis.” *Mycopathologia* 169(4)241–246.
- 155- Young, E., & Roth, F. J. (1979). Immunological cross-reactivity between a glycoprotein isolated from *Trichophyton mentagrophytes* and human isoantigen A. *Journal of Investigative Dermatology*, 72(1), 46-51.
- 156- Zaias, N., & Rebell, G. (1996). Chronic dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 35(3), S17-S20.
- 157- Ziolkowska, G., Nowakiewicz, A., Gnat, S., Troscianczyk, A., Zieba, P., & Majer Dziedzic, B. (2015). Molecular identification and classification of *Trichophyton mentagrophytes* complex strains isolated from humans and selected animal species. *Mycoses*, 58(3), 119-126.
- 158- Zuber ,Thomas J. ,and Kavitha Baddam. 2001. “Superficial Fungal Infection of the Skin Where and How It Appears Help Determine Therapy.” *Postgraduate Medicine* 109(1)117–132.
- 159- Zurita, J., & Hay, R. J. (1987). Adherence of dermatophyte microconidia and arthroconidia to human keratinocytes in vitro. *Journal of Investigative Dermatology*, 89(5), 529-534.
- 160- Zarrin, M., Salehi, Z., & Mahmoudabadi, A. Z. (2015). Identification of dermatophytes by arbitrarily primed PCR. *Asian Biomedicine*, 9(3), 291-298.

7. EKLER

LOCUS H 670 bp DNA linear PLN 24-OCT-2022

DEFINITION *Candida tropicalis* isolate H.

ACCESSION

VERSION

KEYWORDS .

SOURCE *Candida tropicalis*

ORGANISM *Candida tropicalis*

Eukaryota; Fungi; Dikarya; Ascomycota; Saccharomycotina;

Saccharomycetes; Saccharomycetales; Debaryomycetaceae;

Candida/Lodderomyces clade; *Candida*.

REFERENCE 1 (bases 1 to 670)

AUTHORS GAFFAROGLU,M.G. and MUSHIB,M.K.M.K.

TITLE Direct Submission

JOURNAL Submitted (24-OCT-2022) Molecular biology and genetics, Ahi Evran

University, Sehit Necdet, Center, Kirsehir 40200, Turkey

COMMENT ##Assembly-Data-START##

Sequencing Technology :: Sanger dideoxy sequencing

##Assembly-Data-END##

FEATURES Location/Qualifiers

source 1..670

/organism="Candida tropicalis"

/mol_type="genomic DNA"

/isolate="H"

/isolation_source="Skin"

/db_xref="taxon:5482"

/collection_date="01-Oct-2021"

/collected_by="MURAD KHAMEES MUSHIB"

misc_RNA <1..>670

/note="contains internal transcribed spacer 1, 5.8S"

ribosomal RNA, internal transcribed spacer 2, and large
subunit ribosomal RNA"

BASE COUNT 193 a 132 c 140 g 205 t

ORIGIN

1 atcattactg attgcttaa ttgcaccaca tgtgtttttt attgaacaaa tttcttgg
61 ggcgggagca atcctaccgc cagaggttat aactaaacca aacttttat ttacagtcaa
121 acttgattta ttattacaat agtcaaaaact ttcaacaacg gatctcttgg ttctcgcac
181 gatgaagaac gcagcgaat gcgatacgtataatgaattg cagatattcg tgaatcatcg
241 aatctttgaa cgcacattgc gcccttgggt attccaaagg gcatgcctgt ttgagcgtca
301 tttctccctc aaacccccgg gtttgggtt gagcaatacgtaggtttgt ttgaaagaat
361 ttaacgtgga aacttattt aagcgactta ggtttatcca aaacgcttat ttgctagtg
421 gccaccacaa tttattcat aactttgacc tcaaatcagg taggactacc cgctgaact
481 aagcatatca ataagcggag gaaaagaaac caacagggat tgccttagta gggcgagtg
541 aagcggcaaa agctcaaatt tgaaatctgg ctcttcaga gtccgagttg taatttgaag
601 aaggtatctt tgggtctggc tctgtctat gtttcttga acagaacgtc acagagggtg
661 agaatcccg

//

>H210927-032_M21_L1_LF.ab1 1385

GACCGGGGATCCCTACCTGATCCGAGGTCAACCTGATAAGTATAAAAAC
AGATTCTGAGGCCAGGGCGGCCGGTCCTGGAGGCGTTGGTTTGTGCCCCA
TTCGCCTAGGAAGCCGGAATCGCGGCCTGGCCACTGCTTTTCGGGCGCGT
CCCGCAGCCCCGGAGAAGGGGGCGCCGGACGGTCGTCCATCACACAAGCC
GGGCTTGAGGGGCTGAAATGACGCTCGAACAGGCATGCCCCCGGAATAC
CAGGGGGCGCAATGTGCGTTCAAAGATTCGATGATTCACGGAATTCTGCA
ATTCACATTACTTATCGCATTTTCGCTGCGTTCTTCATCGATGCCGGAACC
AAGAGATCCGTTGTTGAAAGTTTTAACTGATTTTTGCTTGCTAACGCTCA
GACTGACAGCTCTTCTGAAAGAATTTTTTTTTCGCTCTGTCTCCGGCGGG
CGCGGTCCAGCGTTGAGCCACTAAAGAGAGACTCGCCGAACGGCTCTCCT
GGGAGAGAGCGCGGCCCGCCGAGGCAACCGAGTAAGGTAAACAAGAATGG
GGCGGTACGGCCGGCGCACATCTGCTCACCCCTGATGGACGTTTGGCCCT
ATCGTGGGGGGCCAGCCTCCGGCCTGCGCGTTAATGATCCTTCCGCAGTC
CCCCCCCCCGGAAAAGATCTTTAACGGCGGGGGGGGGGGCCCCCCCCCA
AAAAAAAAACAAAAACACCGGGGGGGGGGGGGCCCCCCCCCCCCCCCCCT
TTTTTTTTTTTTTGCCCCCCCCCGGGCCCCCCCCCCCCCCCCACAAGCTA
AGCAAACCCCCCTGGGGCCCCCCCCCCCCCCCCCAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAGAATAAAAAAAAAAAGAAACACTCAGGAAAAAAGGCAAGAAAA
CAAAAACAAAAAAATAAAGCGCCAACAAAAGAAAAAAAAAAAAAGAGAA
AGACAAAGCAACAGCGCGACAAAGAGAGTGTGAGAAAGAGCAGGAAAAGA
GAAAAGTAAGGGGTTGTGCAAAAGAGACAGCGCCGCACGGGCGCACCGGA
GAGAGGGAGGAGCCCCCCCCCGCCGCGCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC
CGCCTATTAATATATGATAAGGCAGGCCGCCCCGACCGCCGCCCCGCCCC
GCAGAGACTACGGAATCCCGCGGGCGGCTGCACCGAAGACGTTCTTAGTG
TGTATTTAGTGAATACATTACCCCCGCTACGCCACTCTAACCGCCCGCA

GCCACCGACACGACACGACCGAGAGCATAATCGACATAGAGACACAATC
ACAGAGAAAAACACAATGTAAAAAAGATACTAAAATTACATCAACA
ACCACACAGAGCTAACAACAATGTGGAGGAGTTGA

>H220728-012_O23_A3_AF.ab1 670

ATCATTACTGATTTGCTTAATTGCACCACATGTGTTTTTTATTGAACAAATTTCTTTG
GTGGCGGGAGCA
ATCCTACCGCCAGAGGTTATAACTAAACCAAACCTTTTTATTACAGTCAAACCTTGAT
TTATTATTACAAT
AGTCAAAACTTTCAACAACGGATCTCTTGGTTCTCGCATCGATGAAGAACGCAGCGA
AATGCGATACGTA
ATATGAATTGCAGATATTCGTGAATCATCGAATCTTTGAACGCACATTGCGCCCTTT
GGTATTCCAAAGG
GCATGCCTGTTTGAGCGTCATTTCTCCCTCAAACCCCGGGTTTGGTGTGAGCAATA
CGCTAGGTTTGT
TTGAAAGAATTTAACGTGGAAACTTATTTTAAGCGACTTAGGTTTATCCAAAACGCT
TATTTTGCTAGTG
GCCACCACAATTTATTTTCATAACTTTGACCTCAAATCAGGTAGGACTACCCGCTGAA
CTTAAGCATATCA
ATAAGCGGAGGAAAAGAAACCAACAGGGATTGCCTTAGTAGCGGCGAGTGAAGCG
GCAAAAGCTCAAATT
TGAAATCTGGCTCTTTCAGAGTCCGAGTTGTAATTTGAAGAAGGTATCTTTGGGTCT
GGCTCTTGTCTAT
GTTTCTTGGAACAGAACGTCACAGAGGGTGAGAATCCCGT

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : MUSHIB, Murad

Uyruğu : Irak

Doğum tarihi ve yeri

Medeni hali

E-mail

Eğitim

| Derece tarihi | Eğitim Birimi | Mezuniyet |
|---------------|---------------------|-----------|
| Lisans | Tikrit Üniversitesi | 2008 |
| Lise | Saad bin Ebi Vakkas | 2003 |

Yabancı Dil

İngilizce