

70328

T.C.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ONİKOMİKOZLU HASTALARDA SERUM  
İNİHİTÖR FAKTÖR DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.Tamer İrfan KAYA**

**Tez Yöneticisi: Yrd.Doç.Dr.Yavuz PEKSARI**

**ANKARA, 1998**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL VE METOD.....	12
BULGULAR.....	15
TARTIŞMA.....	22
SONUÇLAR.....	32
ÖZET.....	33
KAYNAKLAR.....	35

## GİRİŞ VE AMAÇ

Dermatofitler keratinize dokulara yerleştikleri için "keratinofilik funguslar" olarak isimlendirilirler. Ama yapılan in vitro çalışmalarda keratinin dermatofitler için ideal bir üreme ortamı olmadığı gösterilmiştir. Dermatofitlerce canlı organizmada invaze edilemeyen epidermis ve iç organların in vitro ortamda invazyona uğradıkları gözlenmiştir. Bu bulgular dermatofitlerin aslında keratini "sevmediklerini", canlı organizmada serumun ve vücut sıvılarının ulaşamadığı tek bölge olduğu için yalnızca keratinize dokularda ürediklerini göstermektedir(1,2,3).

Serumda bulunan ve serum inhibitör faktör (SIF) ismi verilen bir takım maddelerin, dermatofitlerin serumun ulaştığı dokuları invaze etmelerini önleyici bir aktiviteye sahip oldukları iddia edilmiş ve bu konuda çok sayıda araştırma yapılmıştır(3). SIF'ün komponentlerini aydınlatmaya yönelik olarak yapılan çalışmalarda transferrin (TF), IgM ve ne oldukları henüz kesin olarak aydınlatılamamış olan çeşitli serum fraksiyonlarının fungusları in vitro ortamda inhibe ettikleri gösterilmiştir(4).

İn vitro çalışmalarda serumda dermatofitleri inhibe edebilen çeşitli faktörler bulunduğunun gösterilmesine karşın bu faktörlerin in vivo ortamdaki etkileri henüz kesin olarak bilinmemektedir ve bu konuda ancak hipotezler kurulabilmektedir. SIF'ün klinik önemi üzerine yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermişlerdir. Bir kısım araştırmacılar SIF'ün dermatofitozların patogenezi, klinik seyri ve prognozuna etkisi olduğunu iddia ederlerken, bir kısım araştırmacılar ise bunun tam tersini iddia etmişlerdir(3,5).

Dermatofitlerin sebep oldukları enfeksiyonların en kronik ve persistan olanlarının başında onikomikoz gelmektedir. Toplumda çok sık rastlanılan bir hastalık olan onikomikozun insidansı giderek artmaktadır. Onikomikoz gelişmesine eğilime sebep olan faktörler arasında başlıca yaş, çevre koşulları ve immünite gelmektedir, bunlara ek olarak onikomikoza genetik bir yatkınlık da bildirilmiştir(6,7).

Kronik ve inatçı fungal enfeksiyonlu hastalara en iyi örneği teşkil eden onikomikozlu hastalarda SIF tayinine yönelik bir çalışma şimdiye kadar yapılmamıştır. Biz de çalışmamızda dermatofit enfeksiyonlarına yatkınlıkları olduğu düşünülen bu hasta populasyonunda, SIF olup olmadığını ve eğer varsa bunun serumdaki anisatüre TF ile korelasyonunun olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### DERMATOFİTLER

Dermatofitler epidermisin stratum korneumu, tırnaklar, kıllar, hayvanların boynuzumsu dokuları, kuşların tüyleri gibi keratinize dokularda kolonize olabilen bir grup funguslardır. Predileksiyon bölgesi olarak keratinize dokuları seçtikleri için “keratinofilik funguslar” olarak isimlendirilirler ama keratin bu funguslar için esansiyel bir metabolit değildir(1).

Dermatofitlerin saçlı deride yaptıkları enfeksiyonlarda güve yemiş gibi bir görünüm oluştuğu için Romalılar bu hastalığın etkeninin elbise güvesi olduğunu düşünmüşler ve hastalığa “elbise güvesi” anlamına gelen “Tinea” ismini vermişlerdir (1,8).

Dermatofitler hakkındaki sistematik çalışmalar bundan 150 yıl kadar önce Remak tarafından favusun miçelyal natürünün tarif edilmesi ile başlamıştır. Daha sonra 1841’de Gruby favusa neden olan mikroorganizmayı kültürde üretmiş ve normal deride deneysel olarak hastalığı oluşturmuştur(9). Bundan sonra uzun bir süre bu konuda belirli bir ilerleme kaydedilmemiştir. 1910’da Raymond Sabouraud dermatofitler üzerinde yaptığı çok sayıda çalışmaların sonucunda, dermatofitleri kültürel ve mikroskopik özelliklerine göre 4 cinse ayırarak dermatofitlerin taksonomisindeki karmaşık duruma ilk düzenlemeyi getirmiştir (10).

1934’de Emmons terminoloji ve taksonomi kurallarına göre taksonomiye yeniden düzenlemiş ve dermatofitleri konidyal yapılarına göre 3 anamorfik cins olarak mikrosporumlar (M), trikofitonlar (T) ve epidermofitonlar (E) olarak sınıflamıştır(11). Bu anamorfik cinslerin kapsamlarındaki türlerin sayısı yaklaşık olarak 40’dır. 22 trikofiton, 16 mikrosporum ve 2 epidermofiton türü bilinmektedir(12).

Bugüne kadar aseksüel üreyen imperfekt funguslar olarak kabul edilen dermatofitler ile ilgili son bir gelişme de, üremelerinde seksüel faza sahip olanlarının gösterilmesi olmuştur(13). Şimdiye kadar 21 türde seksüel faz tanımlanmış ve bunlar Gymnoascaceae ailesinin bir alt grubu olan Ascomycotina’ların Nannizzia (Mikrosporum cinsi olanlar) ve Arthroderma (Trikofiton cinsi olanlar) cinsleri içinde sınıflandırılmaya başlanılmışlardır. Henüz epidermofitonlarda seksüel faz gösterilememiştir(14).

## DERMATOFİT ENFEKSİYONLARININ PATOGENEZİ

Dermatofitler insanlarda akut ve kronik olmak üzere başlıca 2 tip hastalık yaparlar. Akut enfeksiyonların kronik olanlardan en önemli farkları lokal doku reaksiyonunun fazla olması ve fungal antijenlere karşı deri testlerinin pozitiflik göstermesidir. Yani akut enfeksiyonlarda hücresel immun sistem devreye girmekte ve geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu (GTAD) gelişmektedir. Bu hastalarda id reaksiyonları sık görülür ve hastaların tedaviye cevapları oldukça iyidir(15).

Funguslar konağın immunitesinden korunmak için çeşitli mekanizmalar geliştirmişlerdir. Bunlar hücre duvarının kalınlaşması, immun supresör antijenlerin yapımı, nötrofillerin öldürücü oksidatif etkilerinden korunmak için hücre duvarında oluşturdukları melanin birikimidir(16).

Dermatofitler çeşitli proteolitik enzimler üretirler. Bu enzimler konağın dokularının kullanılması ve invazyon açısından önemlidir. Dermatofitlerin sahip olduğu total enzimatik aktivite, oluşan kutanöz inflamasyonun şiddetini belirler. Enzimatik aktivitenin en yüksek olduğu dermatofit *M. canis*, en düşük olduğu dermatofit ise *E. floccosum*dur. *M. canis* enfeksiyonlarının daha inflamatuvar seyretmesinin sebeplerinden birisi de budur (17). Dermatofitler keratini enzimatik olarak sindirebilirler(18,19). Ama buna karşın *in vitro* çalışmalar keratinin dermatofit büyümesi için ideal bir ortam oluşturmadığını göstermektedir(20).

Yüzeysel dermatofit enfeksiyonlarının dermatopatolojik incelemelerinde dermisin üst kısımlarında perivasküler bir lenfosit infiltrasyonu saptanır. Bunların hepsi T lenfositlerdir ve yardımcı T hücreleri çoğunluktadır. Ayrıca hem epidermiste hem de dermiste langerhans hücrelerinde artış gözlenir(21). Kerion celsi, fungal follikülit ve egzematize plakla seyreden tinea enfeksiyonlarında dermatopatolojik olarak polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu tespit edilir (22). Fungal hifa dokuya invaze olduğunda bu yoğun inflamatuvar cevap oluşmaktadır. Bu bulgulara dayanılarak daha çok enzim yapan ve daha derine penetre olan dermatofitlerin daha fazla inflamasyona sebep oldukları öne sürülmüştür(23).

Enfeksiyondan korunmada konağın immun durumu çok önemlidir. Hücresel immun sistemi bozuk kişilerde, atopiklerde, immunosupresif tedavi alan kişilerde, AIDS'de daha agresif ve dirençli enfeksiyonlar gelişir (24).

Enfeksiyonlara karşı immunité 2 kategori altında incelenmektedir(25).

a)Akkiz İmmunité

b)Doğal İmmunité

**a)Akkiz immunité:** Konağın enfektan ajanla primer olarak karşılaşması sonrası gelişen spesifik immün dirençtir (25).Dermatofit enfeksiyonlarına karşı gelişen esas immunité hücresele immunitedir (1).

Dermatofitlerde glikoprotein tipinde antijenler bulunmaktadır.Bu antijenlerin protein kısımları hücresele immunitéyi, polisakkarit kısımları ise humoral immunitéyi uyarır(26,27). GTAD'a sebep olan fungal antijenlerle yapılan testlerde çeşitli dermatofitlerde çapraz reaksiyonlar saptanmıştır (28,29,30).

İmmün regülasyon sistemi ile ilgili son çalışmalarda, yardımcı T hücrelerinin T h1 ve T h2 alt gruplarının olduğu tespit edilmiştir. T h1'ler lenfokin olarak interferon  $\gamma$  sentezlerlerken, T h2'ler interlökin 4 sentezlerler. İnterlökin 4 IgE yapımını uyarırken, interferon  $\gamma$  hücresele immunitéyi uyararak GTAD gelişmesini sağlamaktadır(31).Çok sayıda yayında dermatofit enfeksiyonlarına genetik yatkınlık ve atopik yatkınlık bildirilmiştir(32,33,34,35,36).Bu durumda kronik dermatofit enfeksiyonlarına genetik yatkınlığı olan kişilerin dermatofit antijenlerine karşı T h2 ile duyarlandıklarını, buna karşın enfeksiyonlara GTAD gelişip enfeksiyonu yenen kişilerde antijenlere karşı gelişen reaksiyonun özellikle T h1'lerle olduğu varsayılabilir(27).Bu konu üzerine yapılan bir çalışmada GTAD, intertriginöz tip tinea pedisli hastalarda (+++), veziküloz tinea pedisli hastalarda (++++ ) bulunurken, erken tip aşırı duyarlılık (ETAD) reaksiyonu gözlenmemiştir. Skuamöz-hiperkeratozik tip tinea pedisli olgularda ise ETAD (+++) olarak gözlenmiş ve GTAD tespit edilmemiştir(37). Dermatofitozlarla herhangi bir HLA ilişkisi saptanmamıştır, bu da defektin antijen sunumunda olmadığını gösteren bir bulgudur.(38).Tüm bu çalışmalar bize dermatofit enfeksiyonları açasından insanlarda 2 popülasyon olduğunu gösterir. Bunların birisinde enfeksiyonu yenebilecek immunolojik yapı mevcutken, diğerinde hücresele immün cevap hastalığı yenecek seviyede değildir ve bunun sonucunda da bu kişilerde kronik ve dirençli enfeksiyonlar gelişir(39).

**Hücresele immunité:** Dermatofitozlara karşı mücadelede etkili olan immunité hücresele immunitedir.Bunu gösteren en güzel çalışma atimik, T hücreleri olmayan sıçanların Trikofiton mentagrophytes (TM) enfeksiyonunu temizleyememesine karşın timusu olan, bunların genetik eři olan sıçanların enfeksiyonu temizlemeleri ile gösterilmiştir(40). Bu konu

üzerine yapılan bir çalışmada deneysel olarak TM enfeksiyonu geliştirilen bireylerde ortaya çıkan şiddetli GTAD'a bağlı olarak şiddetli bir inflamasyon ortaya çıkmış ve trikofitin deri testi de şiddetli olarak pozitifleşmiştir, sonra bu enfeksiyon spontan olarak gerilemiştir. Bu kişiler iyileştikten sonra ikinci bir inokülasyon yapıldığında inflamasyon çok daha erken gelişmiş ve hastalık çok daha hızlı iyileşmiştir. Primer enfeksiyonu oluşturmak için tek bir spor bile yeterli olurken, ikinci enfeksiyon için 300'den fazla sporun gerekli olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular hastalığa karşı hücrel immünite geliştiğini fakat gelişen bu immunitenin kesin koruyucu olmadığını göstermektedir(25).

GTAD gelişmesi ile dermatofitlerin deriden nasıl elimine edildikleri ise henüz kesin olarak bilinmemektedir. Trikofitonlar tarafından aktive edilen T lenfositlerin sekrete ettikleri lenfokinlerin fungisidal etkileri gösterilememiştir(32). Bu konuda en çok kabul gören düşünce GTAD gelişmesi sonucu meydana gelen egzematöz değişikliklerin epidermal bariyeri bozması sonucu SIF, kompleman ve PMNL sistemlerinin dermatofitlere ulaşımını onları elimine etmeleridir(25). Bu hipotezleri destekleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur. Mikroskopik çalışmalarda akut enfeksiyonlarda gelişen inflamasyona katılan nötrofil ve makrofajların içinde fungal kırıntılar gösterilmiştir(27). Bu yüzden daha şiddetli GTAD'a sebep olan TM gibi zoofilik dermatofitlerin sebep olduğu enfeksiyonlar daha kolay iyileşirken bu sistemi uyarılmayan Trikofiton rubrum (TR) gibi dermatofitlerin neden oldukları enfeksiyonlar kronikleşmeye meyillidir(41,42).

Akut dermatofit enfeksiyonlarında hastalık hücrel immünite ile elimine edilirken, kronik dermatofitozlu hastalarda dermatofit antijenlerine karşı gelişmesi gereken lenfoproliferatif cevapta selektif bir defisit saptanmıştır(41). TR'a bağlı gelişen kronik dermatofitozu olan hastalarda trikofitine karşı azalmış reaktivite saptanırken, yine bu hastalarda hücrel immunitenin genel durumunu gösteren Phytohaemagglutinin (PHA) ve PPD ile yapılan deri testlerinde normal reaktivite saptanmıştır. Bu bulgular bize genel hücrel immün sistemin normal olduğunu, trikofiton antijenlerine karşı spesifik bir immün yetmezlik olduğunu gösterir(43). Derin ya da çok yaygın dermatofit enfeksiyonu olan hastaların otolog serumlarının in vitro lenfosit transformasyonunu baskıladığı gözlenmiştir. Bu baskılayıcı etkinin tedavi sonrası kaybolması üzerine bu etkiden dermatofitlerden kaynaklanıp dolaşıma karışan, bazı blokan faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmüştür(44,45). Sonraki çalışmalar TR'un mannanının lenfoproliferasyon üzerine doza bağımlı bir supresyon yaptığı göstermiştir(46). Mannanların kimyasal yapıları

dermatofitten dermatofite bazı farklılıklar gösterirler. TR'nin mannanı M. Canis'inkinden daha güçlü bir lenfoproliferatif sistem inhibisyonu yapmaktadır(47). TR mannanının keratinosit mitokondriyal aktivitesini inhibe ederek keratinosit proliferasyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir. Keratinosit proliferasyonunun inhibisyonu da epidermal turnover ve deskuamasyonu yavaşlatıp dermatofitin stratum korneumu daha iyi invaze etmesini sağlar(48). Ayrıca TR enfeksiyonlarında mannanın lenfositlere lokal inhibisyon göstermesi, normal hücrel immünite varlığında bile fungusun neden eradike edilemediğini gösterir(49). Kronik TR enfeksiyonu olan hastalara TM inokülasyonu yapıldığında, genel TM enfeksiyonlarının inflamasyonlu seyirlerine zıt olarak çok hafif inflamasyonu olan enfeksiyonların geliştiği gözlenmiştir. Bu duruma TR'nin mannanının yaptığı lenfoproliferatif inhibisyonun ya da bu kişilerdeki dermatofit enfeksiyonlarına karşı olabilecek kalıtsal yatkınlığın neden olabileceği iddia edilmiştir(50).

**Humoral immünite:** Kronik dermatofit enfeksiyonlarında humoral cevabın koruyucu olmadığı bilinmektedir. Humoral immünitenin genel olarak etkisiz olmasının bir nedeninin de enfeksiyonun anatomik bölgesinin vasküler sistemden uzak olması olabilir(51). Svejgaard ve ark dermatofitlere karşı IgG yapımını araştırmışlar ve 13'ü kerion celsi olan 16 tinea kapitisin %100'ünde, inflamatuvar tinea pedis ve id reaksiyonu olan hastaların %62'sinde, TR'ye bağlı kronik enfeksiyonu olan hastaların %25'inde ve komplike olmayan tinealılardan %3'ünde spesifik IgG yapımı tespit etmişlerdir. Tinea kapitisli tüm olgularda antikor oluştuğu gözlenmiştir. Bunun sebebinin saç folliküllerindeki fungusların yardımcı T lenfositlerle yakın temasa geçmeleri ve buna bağlı olarak da aktive olan T lenfositlerin, B lenfositleri uyarılmaları ve sonuçta IgG antikorların üretilmesi olduğu düşünülmektedir (52). Yapılan iki çalışmada kerion içinde IgG antikorların bulunduğu gösterilmiştir(53,54). Kerion celsinin klinik ve dermatopatolojik özellikleri gözönüne alınırsa, antijen-antikor komplekslerinin enfeksiyon sahasında Arthus tipi bir reaksiyona sebep olduğu düşünülebilir. Bunların yanında IgG antikorların dermatofitlere bağlı gelişen eritema nodosum, eritema multiforme gibi dermatopatolojik olarak vaskülitle karakterize, antijen-antikor komplekslerinin geliştiği deri reaksiyonlarında da rol oynadıkları düşünülmektedir (52).

Dermatofitlerde bulunan bazı antijenlerin ETAD'ı uyandırdıkları tespit edilmiştir(55,56). ETAD sırasında salınımı olan bazı mediatörlerin hücrel immüniteyi baskıladığı bildirilmiştir(57). Dermatofit enfeksiyonuna yatkın olan bu kişilerde inhale edilen

dermatofit partiküllerine karşı oluşan antidermatofit IgE'nin, antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki fungal antijeni tanıyan T hücre reseptörünü bloke edebileceği iddia edilmiştir (27).Uzamış enfeksiyonların IgE'yi artırdığı ve IgE antikorlarının da T hücre cevabını bloke ederek dirençli enfeksiyonlara neden oldukları bildirilmiştir(55).Kronik dermatofitozlarla atopinin ilişkisi çok sayıda yayında bildirilmiştir(32,33,34).Bu durumun altında genetik bir yatkınlık olabileceğini düşündüren bulgular vardır(35,36).Kronik dematofit enfeksiyonlarına kalıtsal yatkınlığın muhtamelen atopik hastaların bir subgrubunda olabileceği iddia edilmiştir(39).Bir başka çalışmada dermatofit enfeksiyonu olan kişilerle aynı evde yaşayan ve bunlarla akraba olan kişilerin enfeksiyona, aynı evde yaşayıp akraba olmayanlardan daha çok yakalandıklarını göstermiş ve bulgu genetik yatkınlık olarak yorumlanmıştır(58).

Trikofitonların ürtiker-anjioödem, astım, allerjik rinit gibi hastalıkların alevlenmelerini tetikledikleri bilinmektedir(59,60,61,62).1980 yılında Jones tarafında allerjik rinitli ve astımlı kronik noninflamatuvar tinea enfeksiyonlu hastalarda "Atopik-kronik dermatofitoz sendromu" tanımlanmıştır.Bu hastalarda total IgE ve trikofiton spesifik IgE artmış, trikofitin testine ETAD varlığı, GTAD yokluğu tespit edilmiştir(63).Kronik dirençli atopik dermatiti olan bir hastada tinea unguium tedavisi sonrası atopik dermatitin gerilediği bildirilmiştir(64).Organizma antijeni hangi yolla alırsa, duyarlanma o bölgede gelişir.Alt ve üst solunum yollarının trikofitonla spesifik olarak duyarlandığı ve sürekli olarak dermatofit antijeni absorpsiyonunun bronşlar ve nazal mukozada inflamasyona yolaçtığı bildirilmiştir(60,62).Trikofiton antijenleri normal havada çok az bulunmaktadırlar ama yapılan bir çalışma bu antijenlerle sık karşılaşan podiatristlerin bahsedilen hastalıklara karşı risk altına girdiklerini göstermiştir(65)

**b)Doğal immunité:**Konağı invazyon yapan mikroorganizmalardan koruyan spesifik olmayan faktörlerden oluşur.İnvazyon hem dermatofite, hem de konağa ait faktörlerin etkisi ile gerçekleşir.

Deri invazyonunun gelişmesi için:

- 1)Çevrede enfektif sporların (artrosporların) bulunması
- 2)Artrosporların deriye adezyonu:Zamana bağlı olarak dermatofit hücre duvar reseptörü ile keratinosit arasında fizikokimyasal bir bağ oluşması ile gerçekleşir.
- 3)Doğal immuniteye etki eden deri yüzeyi faktörleri:Anatomik lokalizasyon, epidermal turnover oranı, pH, derinin asit ve yağ mantosu, travma, hidrasyon, oklüzyon ve

maserasyon, stratum korneumun fiziksel ve kimyasal yapı özellikleri, tylosis gibi epidermiste temel yapı bozukluğu ile seyreden hastalıklar (16,64,67).

Doğal immuniteye katıldığı düşünülen faktörlerden birisi de dermatofit enfeksiyonlarında meydana gelen epidermisin bazal tabakasındaki proliferasyon artışıdır. Bu sayede enfekte deride deskuamasyon oluşur ve dermatofit deriden atılmaya çalışılır (25,66,68).

Dermatofitlerin hücresel immünite yokluğunda bile stratum korneumda sınırlı kalmalarına ve canlı dokuları invaze edememelerine dolaşımda bulunan serum inhibitör faktör (SIF), kompleman, PMNL, myeloperoksidaz sistemi gibi faktörlerin sebep olduğu düşünülmektedir (1).

### **SIF**

Dermatofitlerin sadece keratinli dokulara yerleşmelerinde fungus cinsinin gereksinimlerinin yanısıra, konağın savunmasının da önemli rolü vardır(37,69). Hayvan deneylerinde in vivo olarak dermatofitlerin intravenöz, intrapulmoner, intrakardiyak ve derin subkutan inokülasyonlarının sistemik enfeksiyon ve iç organ hastalığı oluşturmadığı gözlenmiştir(30,70). Buna karşın kobaylardan eksize edilen karaciğer, dalak, kas, böbrek gibi keratinize olmayan dokularda, in vitro ortamda dermatofitlerin üreyebildiği gösterilmiştir(2). İn vitro doku kültürlerinde dermatofitlerin canlı epidermisi invaze ettikleri gösterilmiştir. Bu bulgular dermatofitlerin keratine karşı özel bir affiniteye sahip olmadıklarını, canlı organizmada vücut sıvıları ve serumun ulaşamadığı tek bölge olduğu için keratinli dokularda üreyip, keratinofilik funguslar ismini aldıklarını göstermektedir(71). SIF ismi verilen aktivitenin dermatofitlerin keratize dokularda sınırlandırılmalarını ve derin dokulara ilerleyememelerini sağladığı çok sayıda yayında bildirilmiştir(3).

SIF konusunda çok sayıda araştırma yapılmasına rağmen, ne komponentleri ne de etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Eğer mevcutsa konağın savunma mekanizmasına katılıp katılmadığı da kesin olarak bilinmemektedir(3).

### **KOMPLEMAN, PMNL VE MYELOPEROKSİDAZ SİSTEM**

TR'nin hücre duvarında bulunan zimosanın komplemanı alternatif yolla, direk olarak aktive ettiği gösterilmiştir. Kompleman aktivasyonu sonucu oluşan C5a da granülositlerde agregasyona sebep olmuştur. TR'ye karşı klasik yoldan kompleman aktivasyonunun oluşup oluşmadığı henüz kesinlik kazanmamıştır. İn vitro çalışmalar alternatif yolla oluşan kompleman aktivasyonunun fungal büyümeyi inhibe ettiğini ama durdurmadığını göstermiştir. Bu yüzden kompleman aktivasyonunun tek başına fungal sepsisi inhibe ettiği

iddia edilemez(30). GTAD gelişmeden önce oluşan hafif inflamasyona kompleman aktivasyonunun sebep olabileceği iddia edilmiştir(72).

İn vitro olarak dermatofit antijenlerinin PMNL'lere kemotaktik etki gösterdikleri saptanmıştır(73). Nötrofiller hem opsonize hem de opsonize olmamış funguslarla aktive olurlar. Opsonize funguslar daha güçlü bir aktivasyona sebep olur(30).

PMNL'lerin opsonize hifaya yapışması oksidatif mekanizmaları çalıştırır(22). Myeloperoksidazın dermatofite yapışıp kloraminler ve hipokloröz asit oluşturarak TR'ye hasar verdiği ya da öldürdüğü gösterilmiştir(30,72). Bir başka çalışmada PMNL'lerdeki myeloperoksidaz-hidrojen peroksidaz-klor sisteminin TR için fungusidal olduğu gösterilmiş ve spesifik immunité yokluğunda dermatofit sepsisini önleyebileceği iddia edilmiştir(74).

Yani serumdaki kompleman ve PMNL'ler hücresele immunité yokluğunda bile fungal büyümei önleyip fungal sepsise engel olan mekanizmalar arasında yer almaktadır(30).

### **HORMONLAR**

Progesteronun da Trikofiton ve Mikrosporom cinslerini, doza bağımlı olarak inhibe ettiğı gösterilmiştir. Progesterondan daha az olarak deoksikortikosteron (DOC) ve dihidrotestosteron da dermatofitlere karşı inhibitör etki göstermişlerdir. Bu etkinin herhangi bir klinik öneminin olup olmadığı bilinmemektedir (75,76).

Yapılan çok sayıdaki araştırmaya rağmen dermatofitozların patogenezi henüz tam bir açıklığa kavuşmamıştır.Konağın immun özellikleri ve dermatofitin özellikleri arasındaki etkileşimlerin, çok farklı klinik tiplerde enfeksiyonların ortaya çıkmasına sebep olduğu bilinmektedir(1).

### **ONİKOMİKOZ**

Fungusların tırnakta yaptıkları enfeksiyonlara onikomikoz ismi verilir.Enfeksiyona tırnak yatağı, matriksi ve plağı tek tek veya birlikte yakalanmış olabilir(77).Onikomikoz terimi sadece dermatofitlerle oluşan tırnak mikozlarını değil, maya ve küf mantarlarının yaptıklarını da kapsamaktadır.Dermatofitlerin yaptığı onikomikoza ise tinea unguium ismi verilir(1,77).

Tırnak ünitesinin görevleri arasında distal falanksı koruma, dokunuşu destekleme, dokunma duyarlılığını artırma, objeleri kavrama, düğmelere basma gibi aktivitelere katılma şeklinde çok sayıda fonksiyon vardır.Ayrıca tırnaklar kaşınma sırasında kullanıldığı gibi saldırma ve savunma silahı olarak da kullanılır.Tüm bunların yanında tırnaklar kozmetik açıdan da çok önemlidirler.Onikomikoz tırnağın bu sayılan işlevlerini engelleyecek kadar şiddetli olabilir(6).

İn vitro invazyon çalışmalarında TM'in TR'dan daha aktif olarak tırnak yıkımı yaptığı gösterilmiştir(78). Onikomikozda meydana gelen tırnak yıkımının mekanizması henüz kesinlik kazanmamıştır.Bazı araştırmacılar tırnak laminalarının gerçek keratinolizle değil mekanik ayrılma ile ayrıldıklarını bildirmişler (79), bazıları ise ultramikroskopik olarak keratinosit penetrasyonu ve belirgin keratinoliz tespit etmişlerdir (80). Muhtemelen spesifik organizmaya bağlı olarak her iki mekanizma da olaya katılmaktadır (1).

1972 yılında Zaias onikomikozu 4 klinik tipe ayırmıştır (81).

1)Distal subungual onikomikoz:En sık görülen klinik tiptir, etkeni genellikle TR'dur. %99 oranında dermatofitlerce oluşturulur.Hastalık sıklıkla ayak tabanındaki dermatofit enfeksiyonu ile başlar.Enfeksiyon primer olarak tırnak yatağı epidermisine, daha sonra geç dönemde tırnak plağına yayılır (82,83). Tırnak yatağının kendisini korumaya çalışması sonucu subungual hiperkeratoz gelişir ve bu hiperkeratoz proksimale ilerledikçe onikoliz ortaya çıkar (77). Subungual debrisin miktarı hücrel immün cevaba ve dermatofitten salınan antijenlere bağlı olarak kişiden kişiye çok farklı olabilir (84).Yapılan bir çalışmada TR'a bağlı distal subungual onikomikozlu hastaların hepsinin tabanlarında da hastalık olduğu saptanmış ve bu durumun kalıtsal özellikler gösterdiği bildirilmiştir.Elde edilen verilere dayanılarak TR enfeksiyonuna otozomal dominant bir yatkınlık tanımlanmıştır (7).

2)Beyaz Yüzeysel onikomikoz:Etkeni sıklıkla TM'dir ve direk olarak tırnak plağını enfekte eder (85).

3)Proksimal subungual onikomikoz: En az gözlenen tiptir.Sebebi olan etken genellikle TR'dur.HIV enfeksiyonlu hastalarda sık gözlenir (86). Proksimal beyaz subungual onikomikoz AIDS'in klasik bir tırnak belirtisidir(87). AIDS'li hastalarda CD4 T hücre sayısı ile onikomikozun ortaya çıkması arasında korelasyon mevcuttur.CD4 T hücre sayısı 450 hücre/mm<sup>3</sup>'den aşağı düştüğü zaman onikomikoz ortaya çıkar(88).

4)Kandida onikomikozu.

Klinik görünümünün yanında tanı için nativ preparatlardan, fungal kültürlerden ve dermatopatolojik incelemelerden faydalanılır(1).Onikomikoz tedavisi geleneksel sistemik tedavi ajanları olan griseofulvin ve ketakonazol kullanımı sırasında tedavi süresi uzunluğu, cevap oranı düşüklüğü, yüksek rekürrens ve laboratuvar tetkikleri ile takip gerektirmesi sebebi ile oldukça büyük bir problem oluşturmaktaydı.Son yıllarda birer triazol olan itrakonazol ve flukonazol ile ve bir alilamin olan terbinafin ile oldukça başarılı sonuçlar

alınmaktadır fakat bu tedavilerin de maaliyetleri oldukça fazladır(89).Tırnak çekimi eklense bile topikal ajanlar tedavide başarısız sonuçlar vermektedirler(6).



## **MATERYAL VE METOD**

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğine onikomikoz sebebi ile başvuran 30 hasta ile yapıldı. SIF tayinine yönelik işlemler Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı Mikoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi.

### **Olgu Seçimi**

Klinik olarak ayak tırnaklarında tinea unguium belirtileri olan hastalardan nativ preparatı müsbet olanlar çalışmaya kabul edildi. Bu hastaların tırnaklarından materyal alınarak kloramfenikollü Sabouraud besiyerine ekildi. Bilinen immun yetmezlik durumu olanlar, antifungal ve immunosupresif ilaç kullanma hikayesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Olguların yaşları, cinsiyetleri, hastalığın klinik tipi, eşlik eden tinea pedis varsa klinik tipi, eşlik eden diğer dermatofit enfeksiyonları, kaç tırnakta enfeksiyon olduğu sorgulandı ve klinik olarak değerlendirildi.

### **Mikolojik İnceleme**

İnceleme materyalleri steril No 15 bistüri ile distal subungual onikomikozlu hastalarda tırnak yatağının mümkün olduğunca proksimalinden, tırnak yatak debris az olan hastalarda tırnak plağından, beyaz yüzeyel onikomikozlu hastalarda tırnak plağı yüzeyinden alındı.

### **Nativ Preparat**

Taze alınmış tırnak materyalleri lam lamel arasında %20'lik KOH solüsyonu içinde nemli ortamda 30-60 dakika bekletilerek keratinin eriyip, preparatın şeffaflaşması sağlandı. Daha sonra preparatlar ışık mikroskobunda 10x40 büyütmede dermatofit hifaları olup olmaması açısından değerlendirildi.

### **Kültür**

No 15 steril bistüri ile alınan materyaller alevden geçirilip soğutulan platin loop ile ayrılıp, küçük partiküller eğik olarak dondurulmuş kloramfenikollü Sabourad besiyerine ekildi. Üreme olup olmadığını değerlendirmek için besiyerleri en az 3 hafta oda sıcaklığında

bekletilip gözlemlendi. Üreme olan besiyerlerindeki koloniler makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirilerek üreyen dermatofitin tür tayini yapıldı.

### **SIF Tayini**

SIF tayini için Erbakan ve ark'ın çalışmalarında (5) kullandıkları metod kullanıldı. Bu metoda ek olarak kültürle bakteriyel kontaminasyonu engellemek için Soyuer ve ark'ın da çalışmalarında (90) kullandıkları antibiyotik olan kloramfenikol eklendi. SIF tayini için olgulardan 10cc venöz kan alınıp Bilser laboratuvar santrifüjünde 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı.

Besiyerinin Hazırlanması: Mycological Agar (Difco Laboratories) besiyeri tozundan, 1 litre suya 35 gram (10 gram Bacto Soytone, 10 gram Bacto Dextrose, 15 gram Bacto Agar) katılarak, elde edilen süspansiyon kaynatılarak çözündürüldü. Daha sonra besiyerine %0.15 oranında kloramfenikol (Kemicetine) ilave edilip karıştırıldı. Elde edilen solüsyondan besiyeri tüplerine 8'er cc solüsyon konulup, otoklavda 124 C'de 15 dakika sterilize edilip, dondurularak buzdolabında muhafaza edildi.

Kullanılacak besiyeri tüpleri etüvde eritilip 10 santimetre çaplı steril petri kutularına döküldü ve donmaya başlamadan hemen önce, aynı gün elde edilen 2 cc hasta serumu ile karıştırılıp donması beklendi. Yani besiyerlerine %20 oranında serum ilave edilmiş oldu. Daha sonra yine onikomikozlu bir olgudan, çalışmadan 1 ay kadar önce elde edilen TM suşu, oda sıcaklığında Sabouraud besiyerinde 1 ay kadar saklandıktan sonra, çalışma ile birlikte laboratuvarında 15 günde bir pasajı yapılarak saklandı. Bu TM suşundan petri kutularının tam ortalarına noktasal ekimler yapıldı. Besiyeri oda sıcaklığında 10 gün bekletildi ve üremenin çapı birbirine dik iki eksenle milimetrik olarak ölçüldü. Bu iki çapın aritmetik ortalamasının verdiği değer SIF'ü değerlendirmede kullanıldı. Kontrol besiyeri olarak hasta serumu yerine, 2 cc %0.9 NaCl solüsyonu ilave edilmiş besiyerleri hazırlandı. Her hasta serumu ile hazırlanan besiyeri ile, bir adet kontrol besiyeri hazırlandı. Bu 2 besiyeri aynı anda, aynı şekilde hazırlandı, aynı ortam ve koşullarda bekletilip, aynı şekilde değerlendirildi.

### **Serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), serum demir (Fe) ve hemoglobin (Hb) değerlerinin ölçümleri**

Değerlendirmeler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı. SDBK ve Fe değerleri Premiere Plus (Stanbio™) cihazı, Hb değerleri Coulter STKS (Coulter Electronics) cihazı kullanılarak tespit edildi.

### **İstatistiksel Değerlendirmeler**

İstatistiksel değerlendirmeler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik Anabilim Dalı tarafından yapıldı. Hasta serumları ile hazırlanan kültürler, kendileri ile aynı koşullarda ve aynı şekilde hazırlanan %0.09 NaCl'li kontrol kültürleri ile karşılaştırıldı. Koloni üreme çapları arasındaki farklar "Eşleştirilmiş t Testi" ile değerlendirildi. Ayrıca hasta serumu ile hazırlanan kültürlerdeki koloni üreme çapları ile SDBK, serum demir değerleri ve hastanın hemoglobin değerleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak yorumlandı.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan 30 hastanın yaşları 29-70 arasında değişmekteydi, yaş ortalamaları 51.6 olarak tespit edildi.Hastalardan 19'u erkek, 11'i kadındı.

7 hastada TR, 3 hastada TM olmak üzere toplam 10 hastanın (%33.3) kültürlerinde üreme oldu.Hastaların klinik olarak değerlendirilmelerinde 27 hastada distal subungual onikomikoz, 3 hastada ise yüzeysel beyaz onikomikoz saptandı.Kültürlerinde TR üreyen hastaların hepsinde distal subungual onikomikoz mevcutken, TM üremesi olan 3 hastanın 2'sinde yüzeysel beyaz onikomikoz, birinde ise distal subungual onikomikoz mevcuttu. Hastalardaki enfekte tırnak sayısı ortalaması 6.1 olarak hesaplandı.Hastalar onikomikoza eşlik eden tinea pedis açısından değerlendirildiklerinde 13'ünde skuamöz-hiperkeratozik tip, 3'ünde intertriginöz tip, 1'inde vezikülöz tip tinea pedis saptandı. 6 hastada skuamöz-hiperkeratozik ve intertriginöz tip tinea pedis birlikte mevcutken, 1 hastada skuamöz-hiperkeratozik tip tinea pedis ile tinea inguinalis, 1 hastada ise skuamöz-hiperkeratozik tip tinea pedis ile tinea korporis birlikteliği mevcuttu.Hastalarımızda onikomikoza klinik olarak tinea pedisin eşlik etme oranı %83.3 olarak tespit edilmiştir. 5 hastada ise klinik olarak tinea pedis saptanmadı. Hastalara ait çeşitli özellikler ve değerler Tablo I'de gösterilmiştir.

26 olguda hasta serumu ile hazırlanan kültürlerde kontrollerinden daha fazla üreme olduğu gözlemlendi.3 olguda her iki kültürde eşit üreme olurken, bir olguda hasta serumu ilave edilen kültürde kontrolünden daha fazla üreme meydana geldi..Kültürlerdeki üreme çapları değerlendirildiğinde, hasta serumu ile hazırlanan kültürlerdeki üreme çaplarının ortalama değeri 32.63 mm, %0.09 NaCl ile hazırlanan kültürlerdeki üreme çaplarının ortalama değeri ise 27.76 mm olarak tespit edildi (Tablo II). Hasta serumu ve %0.09 NaCl ile hazırlanmış kültürlerdeki üremelerin çapları eşleştirilmiş t testi ile değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p<0.001$ ).Bu fark hasta serumu ile hazırlanan kültürlerde meydana gelen üremelerin çaplarının daha fazla olması yönündedir.

Hasta serumları ile hazırlanan kültürlerdeki üremelerin çapları ile SDBK, serum demir ve Hb değerlerinin korelasyon katsayıları değerlendirildiğinde (Tablo III), üreme çapları ile SDBK, serum demir ve Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p<0.05$ ).

Kültürlerde üreyen koloniler makroskopik olarak değerlendirildiklerinde hasta serumu ile hazırlanan kültürlerdeki TM kolonilerinin hepsinde portakalrengi-kahverengi bir pigmentasyon göze çarpmıştır, buna karşın kontrol kültürlerinde böyle bir pigmentasyona rastlanılmamıştır (Şekil 1,2,3,4).



**TABLO I Olguların genel özellikleri, klinik bulguları ve laboratuvar değerleri**

No	Yaş	Cins	Klinik	Tırnak sayısı	Kültür	Tinea pedis	SDBK	Fe	Hb	Hasta serumu*	Kontrol*
1	37	E	DSO	8	-	-	463	168	15,5	36	31
2	59	E	DSO	2	-	SHTP	429	119	15,5	31	33
3	33	K	DSO	5	-	İTP	477	108	13,5	42	30
4	42	K	BYO	10	TM	SHTP	580	24	5,7	37	30
5	69	K	DSO	9	-	SHTP	253	14	12,7	32	30
6	35	E	DSO	8	-	SHTP	329	89	14,3	24	20
7	29	E	DSO	4	-	SHTP+TI	379	111	15,7	30	22
8	47	K	DSO	2	TR	VTP	380	70	10,5	26	25
9	54	E	DSO	13	TR	SHTP+İTP	381	21	11,4	38	28
10	57	K	DSO	7	TR	SHTP	260	115	16,1	45	36
11	51	E	BYO	10	-	SHTP	378	58	14,8	42	39
12	67	E	DSO	8	TR	İTP	406	69	14,9	45	28
13	65	E	DSO	6	-	-	311	29	14,3	35	25
14	60	E	DSO	4	-	SHTP+İTP	382	136	14,1	40	28
15	46	E	DSO	3	TM	SHTP+İTP	351	131	15,6	31	27
16	60	K	DSO	8	TR	SHTP+İTP	345	55	13,6	25	23
17	40	E	DSO	10	TR	SHTP+İTP	451	87	14,9	30	29
18	70	E	DSO	10	-	İTP+TK	394	57	14,7	30	10
19	52	K	DSO	1	-	-	527	150	14,9	28	23
20	46	E	DSO	5	-	SHTP	413	64	14,9	30	30
21	46	E	DSO	8	-	SHTP+İTP	488	119	15	40	40
22	52	E	DSO	1	-	SHTP	458	87	12,4	29	23
23	66	E	DSO	9	-	-	599	107	16	35	35
24	43	K	DSO	5	-	SHTP	438	88	12,6	29	25
25	43	E	DSO	5	-	-	367	80	15,2	35	32
26	65	K	DSO	8	TR	SHTP	417	76	11,8	31	30
27	57	E	DSO	5	-	İTP	415	89	14,5	24	20
28	61	K	DSO	2	-	VTP	247	71	12,6	17	16
29	41	E	DSO	4	-	SHTP	265	106	15,3	25	23
30	55	K	BYO	3	TM	SHTP	317	52	14,2	35	32

(E=Erkek, K=Kadın, DSO=Distal Subungual Onikomikoz, BYO=Beyaz Yüzeyel Onikomikoz, SHTP=Skvamöz-Hiperkeratozik tip Tinea Pedis, İTP=İntertriginöz tip Tinea Pedis, TI=Tinea Inguinalis, VTP=Veazaktler tip Tinea Pedis, TK=Tinea Korporis). \*Kültürlerdeki kolonilerin 10. gündeki çaplarının milimetrik değerleri

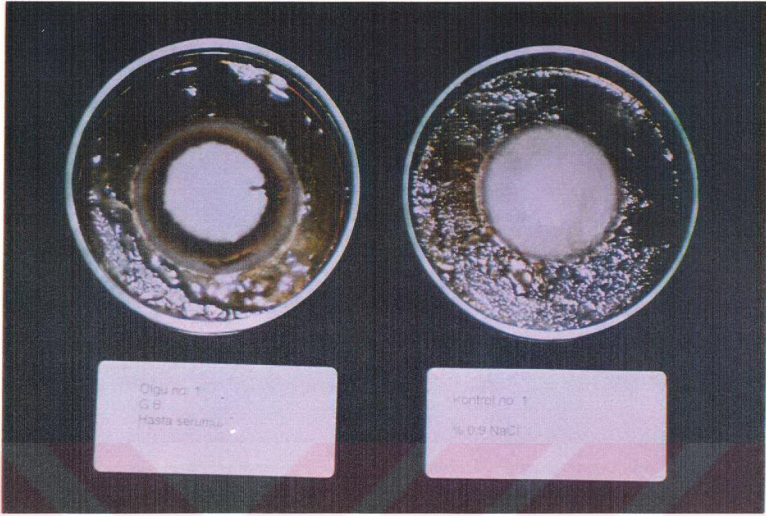
**TABLO II .Çalışmadaki değişkenlere ait tanımlayıcı bilgiler**

	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Hasta Serumu*	32.63	6.64	17.00	45.00
Kontrol*	27.77	5.76	16.00	40.00
Hb	13.91	2.10	5.70	16.10
Fe	85.00	38.03	14.00	168.00
SDBK	402.00	82.54	247.00	580.00
Yaş	51.60	11.38	29.00	70.00

\*Hasta serumu ve NaCl ile hazırlanan kültürlerdeki kolonilerin 10. gündeki çaplarının milimetrik değerleri

**TABLO III. Korelasyon Katsayıları (Katsayı/Olgu sayısı/p değeri),  $p < 0.05$**

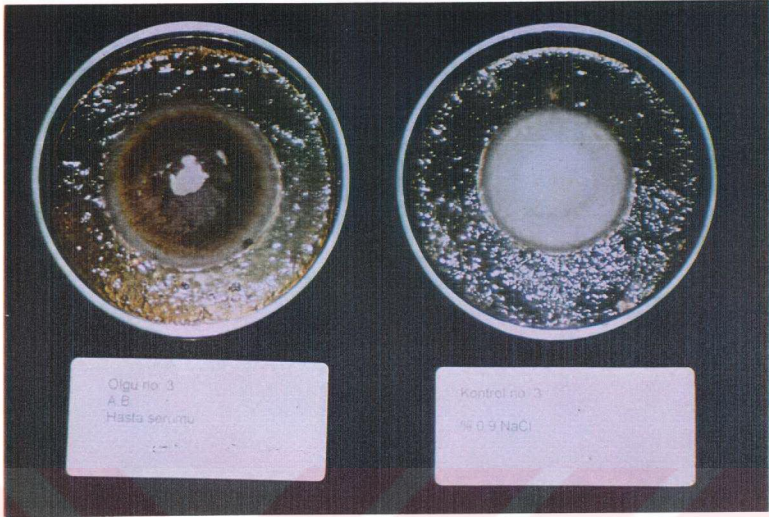
	SDBK	Fe	Hb
Hasta serumu (Kültür koloni çapı)	0.1267 (30) $p=0.505$	0.344 (30) $p=0.857$	0.0953 (30) $p=0.617$



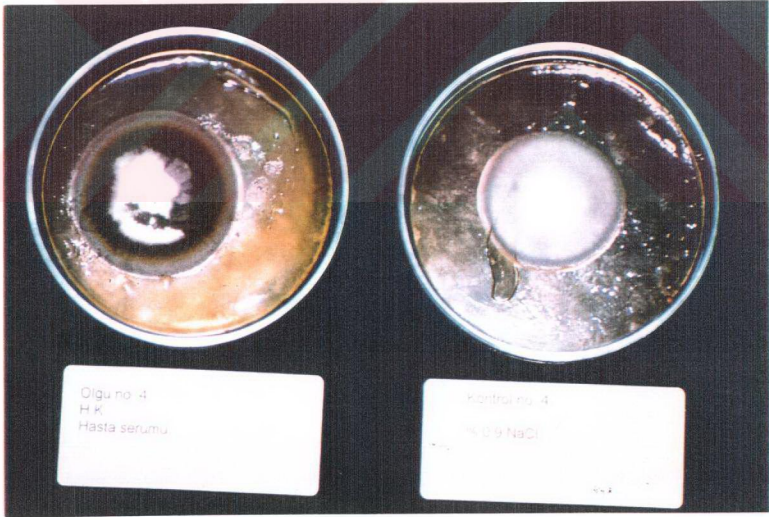
Şekil 1. 1 No'lu hasta serumu ve kontrol kültürleri



Şekil 2. 2 No'lu hasta serumu ve kontrol kültürleri



Şekil 3. 3 No'lu hasta serumu ve kontrol kültürleri



Şekil 4. 4 No'lu hasta serumu ve kontrol kültürleri

## TARTIŞMA

Dermatofit enfeksiyonlarının gelişmesine etki eden faktörleri başlıca konağın immunitesi, mikroorganizmanın virulansı ve çevre faktörleri olarak sayabiliriz. Dermatofitler doğada çok yaygın olarak bulunmaktadır. Yetişkin erkeklerin yaklaşık olarak %90'ı hayatlarının belirli bir döneminde, en azından geçici olarak enfekte olur(37). TM, TR ve E.floccosumu erişkinler %30-70 oranında taşırlar ama çoğu taşıyıcıda enfeksiyon gelişmez(66). Bu bulgular dermatofit enfeksiyonlarının gelişmesinde konağın direnci ve dermatofit virulansına stabil olmayan çok sayıda faktörün etki ettiğini göstermektedir(1).

Dermatofitlerin hemen hemen daima keratinöz dokularda enfeksiyonlara neden olmalarının sebebinin konağın savunma mekanizmalarının olduğu düşünülmektedir. Buna karşın literatürde dermatofitlerin nadiren de olsa subkutan abse ve granülomlar yaptıkları da bildirilmiştir(91,92). Genel olarak dermatofitlerin iç organlarda hastalık yapamadıkları kabul edilmesine karşın, etkeni TR olan beyin enfeksiyonlu bir hasta (93) ve T.violaceum ile oluşmuş santral sinir sistemi ve dalak enfeksiyonu olan bir hasta bildirilmiştir(94).

Konağın savunma mekanizmalarını hücrel ve humoral immuniteden oluşan akkiz immunité ve SIF'ün de dahil olduğu spesifik olmayan faktörlerden oluşan doğal immunité oluşturur.Dermatofitlerin spesifik immunité yokluğunda bile canlı dokuları invaze edememelerine ve sepsis geliştirememelerine SIF, kompleman, PMNL ve myeloperoksidaz sistemi gibi faktörlerin sebep olduğu düşünülmektedir(25).

Jessner ve Hoffman (95) 1923'de, Per ve Braude (96) 1928'de serumun dermatofit üremesini inhibe edici etkisi olduğunu gösteren ilk çalışmaları yapmışlardır.Her iki çalışma grubu da bu etkiden serumda bulunan fungusidal antikorların sorumlu olabileceğini iddia etmişlerdir.Daha sonra Ayres ve Anderson (97) bu humoral fungusidal maddelerin sadece trikofitidli hastaların kanında bulunduğunu bildirmiş, Lewis ve Hopper (98) bu bulguları doğrulamamıştır. Roth ve ark insan serumunun hem Candida albicans'ı hem de TM'yi inhibe ettiğini göstermişlerdir.Çalışmaya alınan serumların çoğu her iki fungusu da eşit derecede inhibe etmiş fakat infant göbek kordon serumu dermatofitleri daha çok inhibe etmiştir.SIF'ün TM'nin hem hifal fazını hem de spor fazını inhibe ettiği gösterilmiştir(69,99).

Araştırmacıların kesin bir uzlaşmaya varamamalarına rağmen genel olarak SIF (3):

1)Her serumda eşit miktarda bulunur.

2)İsya dayanıksızdır, ama 56 C'de 4 saat stabil kalabilir.Bu bulgu bize kompleman, antikor sistemi ya da enzimatik sistemden olmadığını gösterir(3).Kompleman 56 C'de 30 dakikada inaktive olur(4)

3)Dializ edilemez, yani molekül ağırlığı 10000'den düşüktür.SIF'ın dializ edilebildiğini bildiren yayınlar da mevcuttur ama bu tip sonuçların çıkmasının, dializ torbalarındaki demirin TF'ni doyurması ile olduğu düşünülmektedir(3).TF'lerin molekül ağırlıkları 75000-80000 arası değişmektedir(100).

4)Fungisidalen çok fungistatiktir.

Bunlara ek olarak eldeki veriler SIF komponentlerinin albumin, gamma globulin, Cohn fraksiyonları 2, 3 ve 4 olmadığını göstermiştir (3).Ayrıca SIF komponentlerinin komplemana veya properdine ihtiyaç duymadığı da ispatlanmıştır (101).

Bazı araştırmacılar SIF'ın doğuştan mevcut olduğunu ve yaşla değişmediğini (95), bazıları ise yenidoğanda bu faktörün hiç bulunmadığını veya minimal düzeyde olduğunu öne sürmüşlerdir(69,102). Soyuer ve ark ise anne kanı ve yenidoğan göbek kordonundaki SIF değerlerini karşılaştırarak SIF'ın plasentadan geçemediğini tespit etmişlerdir(90).Bir başka çalışmada, anne kanında sağlıklı gönüllülerdeki kadar SIF tespit edilirken, kord serumunda normalin %10'u kadar SIF saptanmış ve IgM gibi büyük proteinlerin plasentayı geçememesine (103) ve kord kanındaki yüksek demir oranı ile TF'nin tam satüre olmasına(83) dikkat çekilmiştir(4).

Caroline ve ark (104) serumun demir bağlayan komponenti olan TF'ye bağlı olarak , dimorfik bir fungus olan *Candida albicans*'ı inhibe ettiğini bildirmişler, bu bulguyu Esterly ve ark da yaptıkları çalışma ile desteklemişlerdir. Bu inhibisyonun, TF'nin fungusların ihtiyaç duyduğu demiri bağlaması ile oluştuğu düşünülmüştür (105).1975'de King ve ark SIF'in kesinlikle ansature TF olduğunu ve SIF değerlerinin serum demir bağlama kapasitesi ile korele olduğunu bildirmişlerdir (3).

Demir fungusların üremesi için gerekli bir elementtir. TF'nin etkisini demiri bağlama yolu ile gösterdiği iddia edilmiş ve seruma demir eklenerek antifungal aktivitenin yok olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır(3,104,105,106,107). Bunların yanında bir immunfloresan çalışmada TF'nin fungus yüzeyine bağlandığı tespit edilmiştir. TF'nin TM yüzeyine yapışmasına karşın serum TF seviyesinde tespit edilebilir bir düşüş olmamıştır. Bu bulgu TF'nin çok az bir miktarının fungusa bağlandığını gösterir. TF'nin 4 tipi olduğu bilinmektedir, bu veriler bunlardan yalnızca küçük bir subpopülasyonun aktif olduğunu

düşündürür.TF'nin fungus duvarına nasıl bağlandığı bilinmemekte, fakat fungal hücre duvarındaki hidroksamat tipi sideroforlar aracılığı ile olduğu sanılmaktadır. Bu çalışmada TF'nin SIF etkisinin demiri bağlamasından farklı bir mekanizma ile olduğu iddia edilmiştir(108).Bu bulguyu destekleyen bir başka çalışmada kobaylarda serum demir değerleri intravenöz enjeksiyonlarla 50-140 kat kadar arttırılmış ama serum fungistatik aktivitesinin değişmediği gözlenmiştir(109).Torulopsis glabrata ile yapılan bir çalışmada SIF araştırılırken asidik pH'da üremenin, bazik pH'a göre daha hızlı ve fazla olduğu tespit edilmiştir. Ortama Fe<sup>++</sup> eklenmesinin pH'ı çok düşürdüğü ve inhibitör etkiyi ortadan kaldırdığı, demir mevcudiyetinde pH'ın yeniden 7.2'ye getirilmesi ile inhibitör etkinin de yenilendiği gözlenmiş ve bundan önce yapılan çalışmalarda gözlenen demirin inhibisyonu ortadan kaldırıcı etkisinin TF'ni doyurmasına bağlı olmadığı bildirilmiştir(4).

SIF üzerine yapılan araştırmalarda TF'nin SIF etkisi gösterdiğinin tespit edilmesi, funguslara karşı savunma mekanizmaları arasında nutrisyonel immunitenin de olabileceği akla getirmektedir.Konak organizmanın mikroorganizmalardan demiri koruyabilme kabiliyetine nutrisyonel immunité ismi verilir(110).Fungusların demir ihtiyaçları 0.4 - 4 µM demirdir.Genel olarak kullanılan kültür besiyerleri 3-12 µM demir içerir, bu yüzden bunlara ayrıca demir eklemeye gerek yoktur(111).Normalde plazma TF'ni %25 oranında satüreyken serum demir miktarı mikrobiyal üreme için gerekli olandan en az 10<sup>8</sup> kat daha azdır ve bu serum demir değerleri organizmayı enfeksiyonlardan korur(112).Hiperferremik durumlar ise enfeksiyonlara karşı yatkınlık oluşmasına sebep olurlar(111). Normal plazma fungistatik özellik gösterirken hemolitik epizodlardaki hiperferremik lösemili hastaların plazmaları Candida albicans için ideal bir üreme ortamı oluşturmaktadır(113).

Nutrisyonel immunitéye karşı mikroorganizmalar da özellikle demirin az bulunduğu ortamlarda, demiri kullanabilmek için siderofor ismi verilen bir grup maddeler sentezlerler(114). Sideroforlar kimyasal olarak fenolik asitler ve hidroksamatlar olarak iki aileden oluşurlar(112).Mikroorganizmalarca ortama salınan sideroforlar demire bağlandıktan sonra reabsorbe edilen çelatörlerdir. Fungusların fizyolojik ısı ve pH şartlarındaki serumda üretilmesi ile TF'nin inhibe edici etkisine antagonist sideroforlar yaptıkları tespit edilmiştir (115). TM'nin üremesinin demire bağımlı olduğu bilinmektedir (116), ayrıca TM'nin demiri bağlayıp biriktirmek için yüzey ligand özellikleri olduğu gösterilmiştir (117). Uzun süre (haftalarca) az demir içeren besiyerinde kalan TM'ler

hidroksamat tipi sideroforlar oluşturmuşlardır (115).Sideroforların kısıtlı demir içeren ortamlarda virülansı etkilediği bildirilmiştir(112).

1962'de yumurtanın beyazında bulunan ve demiri bağlayabilen bir protein olan conalbuminin Histoplasma Capsulatumu inhibe ettiği gösterilmiştir(118).İnsan organizmasında bulunup demiri bağlayabilen proteinler başlıca serumda bulunan TF ve süt, mukus, salya, gözyaşı, safra, pankreas salgıları, semen ve idrarda bulunan bir protein olan laktoferrindir(119). Laktoferrin mikroorganizmalara karşı TF'ninkine benzer bir etki göstermektedir.Bu protein vücut sıvılarına ek olarak, PMNL'lerin sekonder granüllerinde de majör komponent olarak bulunur ve inflamasyon anında ortama sekrete edilir(120). İnflamasyon yerinde demiri bağlar ve bölgeye gelen makrofaj ve monositlerce demire doymuş hali fagosite edilir, bunun sonucunda da oksijen ürünlerinin salınımı ile mikrobisidal aktivite artar(121).Ayrıca demir taşıyan laktoferrinin monositlerin doğal öldürücü aktivitelerini artırdığı gösterilmiştir(122). Bu proteinin dermatofitlere karşı yapılan doğal savunmada da görev aldığı düşünülmektedir(106).SIF aktivitesine katıldığı bildirilen TF'nin ise birçok bakteri ve fungus üzerine inhibitör etki ettiği bilinmektedir ve nutrisyonel bir immunité sağladığı tanımlanmıştır, bu konuda yapılan tüm çalışmalar Weinberg tarafından derlenmiştir (111). TF normalde deri yüzeyinde bulunmaz, bu yüzden ilk kolonizasyonun önlenmesi imkansızdır.Derinin demir içeriğinin dermatofit enfeksiyonlarına duyarlılığı ve kronisiteyi etkileyebileceği iddia edilmiştir (3).

Çalışmamızda nutrisyonel immuniteden yola çıkarak, hasta serumlarının dermatofitlerin üremeleri üzerine etkileri ile, ansature TF ile korole olması gereken SDBK, Fe ve Hb değerleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırdık ve istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki saptamadık ( $p<0.05$ ). Sutcliffe ve ark çalışmalarında serum demir bağlama kapasitesinin %80'den düşük olduğu değerlerde SIF inhibisyonun (Hasta serumu ilave edilmiş besiyerlerinde meydana gelen üremelerin) sabit kaldığını ancak %100 saturasyonda optimal üreme olduğunu gözlemişlerdir(106). Bulgularımız Sutcliffe ve ark'nın bulguları ile uyumludur çünkü çalışmamızdaki tüm hastaların transferrin saturasyonları %80'den daha düşük değerlerdedir.

TF'nin dermatofitleri inhibe etmesi serumda başka inhibitör maddelerin bulunmadığını göstermez. Blank ve ark elektroforetik alanın alfa 2 makroglobin bölgesinde bulunan nonspesifik bir serum komponentinin, dermatofitler tarafından yapılan proteolitik enzimlerin aktivitesini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Ama nonspesifik bir proteaz inhibitörünün in vivo

veya in vitro dermatofitleri inhibe ettiğini ve konak savunma mekanizmasına katıldığını gösteren herhangi bir delil yoktur(123). Petrou ve ark çalışmalarında SIF'ün %40 etkisinden TF, %30 etkisinden IgM'in sorumlu olduğu tespit etmişlerdir. Geriye kalan %30 etkiden sorumlu maddeler tanımlanamamış ama bu maddelerinde IgM'e benzer özellikler gösterdikleri bildirilmiştir.Ayrıca serum proteinlerinden Cohn fraksiyonu 4'ün 1. subgrubunun da parsiyel inhibisyon gösterdiği tespit edilmiştir.Bu çalışmada plazma ve serum arasında inhibisyon farkı tespit edilmemiştir(4).

SIF'ün dermatofitozların patogeneziindeki rolü ve önemi tartışmalıdır (69,124,125,126).Bir kısım araştırmacılar SIF'ün dermatofitlerin stratum korneumdan daha derinlere ilerlemesini engelleyen bir savunma faktörü olduğunu bildirmişlerdir (70). Jones ve ark fungal antijenlere karşı gelişen hücresel immunitenin meydana getirdiği inflamasyonla, epidermal bariyeri bozarak stratum korneumun doku sıvılarına maruz kalmasına sebep olduğunu bunun sonucunda da bu sıvılardaki SIF nedeni ile dermatofitlerin üremesinin inhibe olduğunu ve epidermin kendini yenilemesi ile dermatofitin pasif olarak deriden atıldığını iddia etmişlerdir(25).SIF'leri değerlendirilen 200 hasta içinde TR enfeksiyonuna bağlı yaygın granülomları olan bir hastanın SIF'ü en düşük olarak saptanmıştır.Bu da SIF'in canlı dokuları dermatofit invazyonundan koruduğunu gösteren bir bulgu olarak bildirilmiştir (91). Blank ve ark SIF'in konak savunmasına katılıp katılmadığını araştırmışlar ve SIF'in dermatofitlerin stratum korneumun dış keratinöz tabakasında sınırlı kalmasında önemli rolü olabileceğini bildirmişlerdir(71). Fakat tüm bu hipotezlerin kesin kanıtları mevcut değildir (3). Erbakan ve ark hücresel immunitenin baskılandığı kronik, yaygın dermatofitozlarda ve favuslu hastalarda SIF'ü normal değerlerden fazla, kerion celsi ve follikülitis aguminata gibi lokal inflamasyonla karakterize hastalarda SIF'ü normal değerlerde bulmuşlardır.Oysa id reaksiyonu gösteren kişilerde SIF değerleri normalden az bulunmuştur.Bu bulgular SIF ile hücresel immunité arasında ters bir orantı olduğunu göstermektedir ve araştırmacılar buradan yola çıkarak SIF değerleri ile klinik seyir ve prognoz arasında bir korelasyon olduğunu iddia etmişlerdir.Yine bu çalışmada, dermatofitozu olmayanlarda da SIF mevcudiyeti saptanmış ve immun cevabı normal olan dermatofitozlulardaki değerlere yakın değerlerde tespit edilmiştir(5). Buna karşın bazı otörler SIF'in dermatofitozların ne immunolojisi ile ne de kliniği ile ilişkisinin bulunmadığı sonucuna vardıkları çalışmalar yapmışlardır (69,99,102,126,127).Bu çalışmalardan birinde 19 kronik TR enfeksiyonlu hasta ile normal kontroller arasında SIF farkı tespit

edilememiştir(127), bir başka çalışmada TM ile hiç enfekte olmamış, enfekte olup immun duruma geçmiş ve kronik enfekte kişiler arasında SIF farkı tespit edilmemiştir(99).Roth ve ark da SIF değerlerinde varyasyonlarla karşılaşılmasına rağmen bunun dermatofitozların kliniği ile korele olmadığını bildirmişlerdir(126).

Onikomikoz dermatofit enfeksiyonları arasında yaygınlığı, kronisitesi ve tedavisinin güçlüğü açısından özel bir yere sahiptir. Tüm tırnak hastalıklarının %50'sini kapsar(128,129).Hastalık tüm dünyada sabit olarak görülmekte ve insidansı da giderek artmaktadır(130).Kutanöz fungal enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık % 30 kadarında onikomikoz da mevcuttur (131).Tinea pedisi olan hastaların üçte birinde onikomikoz da tabloya eşlik etmektedir (132).40-60 yaş arasındaki insanlar %15-20 oranında bu hastalığa yakalanırlar (129).

Hastalığın prevalansı İngiltere'de yapılan bir çalışmada erkeklerde %2.5 , kadınlarda ise %2.18 olarak tespit edilmiştir(133).Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada ise onikomikoz prevalansı erkeklerde %3 ve kadınlarda %1.4 olarak bulunmuştur (12). 3000'den fazla tırnakta yapılan, konusunda en kapsamlı olan bir araştırma da onikomikozislerin %91'inin dermatofitlerce, %6'sının kandida türlerince, %3'ünün ise nondermatofit küflerce (primer olarak Scopulariopsis brevicaulis) oluşturulduğu tespit edilmiştir(134).Achten ve ark yaptıkları bir çalışmada tinea unguiumlu hastalarda etken patojen olarak %74.2 TR, %23.1 TM ve %1.5 E.floccosum tespit etmişlerdir(128).Ülkemizde Erbakan ve ark'ın 718 onikomikozlu olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada da kültürlerde sıklık sırasına göre dermatofitlerden en çok TR, TM ve E.floccosum üremesi tespit edilmiştir(135).Bu literatürlerle uyumlu olarak biz de çalışmamıza dahil ettiğimiz olguların kültürlerinde en sık olarak TR, ikinci sıklıkta ise TM üremesi tespit ettik.

Onikomikozun sebep olduğu komplikasyonlar başlıca; periferik dolaşımı olumsuz yönde etkilemesi ve bunun sonucunda da yara iyileşmesini geciktirmesi, diabetik ayak oluşmasına ve agreve olmasına sebep olması, rekürren tromboflebit, sellülite ve lenfanjite sebep olması, ürtiker ve eritema nodozum gibi dermatofitik reaksiyonları tetiklemesi gelir.Ayrıca onikomikozlu tırnağın görünümü ve hastalığı çevreye bulaştırma korkusu hastada psikososyal problemlere yol açar.Bunların yanında el tırnaklarında gelişen şiddetli onikomikoz el becerisi gerektiren mesleklerdeki kişilerde mesleki problemler yaratır.Onikomikozlu tırnakların dermatofitozlar için bir rezervuar oluşturmalarında önemli

bir problemidir (6). Yine Amerika Birleşik Devletlerinde 65 yaş üstü kişilerde yapılan bir başka çalışmada 1989-1990 yılları arasında primer şikayeti onikomikoz olan 622000 hastanın, 1300000 kez doktora başvurduğu ve bunların toplam masraflarının 43 milyon doları aştığı bildirilmiştir (136).Bu çalışmalar bize onikomikozun ne derecede büyük bir sosyoekonomik problem oluşturduğunu göstermektedir.

Çocuklarda tırnakların hızlı uzaması, çocukları onikomikozdan koruyucu bir etken olabilir.Dermatofitlere bağlı tırnak enfeksiyonları erkeklerde daha sık görülmesine rağmen kadınlarda da sıklığı giderek artmaktadır, bunun sebebi giyilen dar uçlu ayakkabılar olabilir(137).Onikomikoz için risk faktörü olan sebepler başlıca ileri yaş, immun yetmezlik durumları, AIDS, hiperhidrozis, ısı ve nem artışına sebep olan okluziv ayakkabılar, travmaya neden olan aşırı fiziksel aktivite içeren spor faaliyetleri, genel kullanıma açık hamam, duş, havuz gibi tesisleri kullanma ve genetik faktörlerdir (6,85).

Biz de çalışmamızda kronik dermatofit enfeksiyonlarına yatkınlıkları olduğu düşünülen onikomikozlu hastaların serumlarındaki SIF seviyelerini ve SIF'ün bu hastalığın patogenezinde rol alıp almadığı konusunu incelemeyi hedefledik.Çalışmaya aldığımız 30 onikomikoz hastasının serumları ile hazırladığımız kültürlerdeki 10. gün koloni çapları ile bunlarla 1'e 1 olacak şekilde aynı koşullarda %0.9 NaCl ile hazırladığımız kontrol kültürlerindeki koloni çaplarını karşılaştırdık.Ortalama koloni çapı, hasta serumu ile hazırlanan kültürlerde 32.63mm olarak tespit edilirken, kontrol kültürlerinde 27.76mm olarak tespit edildi.Ayrıca hasta serumları ile hazırlanan kültürlerdeki ve kontrol kültürlerindeki koloni çapları eşleştirilmiş t testi ile karşılaştırdıklarında aralarında hasta kültürlerindeki üremelerin daha fazla olması yönünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p<0.001$ ).Yani onikomikozlu hastaların serumlarında SIF etkisi tespit edemediğimiz gibi bu serumlar TM'nin daha iyi üremesini sağladılar. SIF aktivitesi yokluğu ve beraberinde bu kültürlerdeki kolonilerde pigmentasyon oluşumu daha önce literatürde hiç bildirilmemiştir.Elde ettiğimiz bulgular onikomikozlu hastaların serumlarında SIF olmadığı yönünde değerlendirilebilir.Bulgularımıza bu açıdan baktığımızda çoğu insanın hayatı boyunca dermatofitlere maruz kalırken, sadece bazılarında gelişen kronik ve ısrarcı bir dermatofit enfeksiyonu olan onikomikozun, bu kişilerdeki SIF eksikliği sebebi ile oluştuğu hipotezini kurabiliriz.Biz çok iddialı bir hipotez olan bu hipotezin yanında, böyle bir sonucun çıkmasında rol almış olması muhtemel diğer faktörler üzerine de hipotezler kurmayı uygun bulduk ve literatürü bu açıdan yeniden gözden geçirdik.

Hasta serumu ilave edilmiş kültürlerde meydana gelen üremelerin kontrollerinden daha fazla olmasına iki faktör sebep olmuş olabilir.

1.Serumda dermatofitlerin üremelerini sitimule eden, SIF'den daha potent olan ama çok labil olduğundan diğer çalışmalarda inaktive olmuş olabilecek çeşitli maddelerin bulunuyor olması

2.Kullandığımız TM suşunun diğer çalışmalarda kullanılan suşlardan farklı olarak SIF'den etkilenmemesini sağlayacak özelliklerinin bulunması

Fungusların çeşitli fraksiyonlarının UDP glukozdan glukoz ayrılması ile suda çözünmeyen bir madde olan  $\beta(1-3)$  glukan oluşmasını katalizlediği gösterilmiştir.Yapılan deneylerde bu reaksiyonu nükleotid trifosfatların ve analoglarının katalizlediği tespit edilmiştir(138,139). $\beta(1-3)$  glukan fungus hücre duvarı şekil ve stabilitesinde oldukça önemli olan, yapısal bir komponenttir(140,141). $\beta(1-3)$  glukan sentezinin sitimulasyonu, hücre duvarı sentezi kontrolünde ve hücre büyümesinin düzenlenmesinde çok önemlidir.Szansizlo ve ark bu reaksiyonun sığır serum albumini ile sitimule edildiğini göstermiştir.(142).Biz de çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak insan serumunda bulunan bazı proteinlerin de bu tür bir reaksiyona sebep olabileceğini iddia edebiliriz.

Nükleotid sitimulasyonunun 30 C'de kaybolması aktive edici sistemde labil komponentler olduğunu göstermektedir(142).Candida albicans'da  $\beta(1-3)$  sentezinin GTP ile sitimulasyonunun tespit edildiği bir çalışmada, bu sitimule edici sistemin hiç stabil olmadığı tespit edilmiştir (143).Çeşitli preparasyonlar ve manipülasyonlar sırasında inaktive olabileceği bildirilmiştir(142,143,144).Neurospora crassa ile yapılan bir çalışmada bu reaksiyon üzerine başka sistemlerinde etkilerinin olabileceğini gösteren sonuçlar elde edilmiştir.Reaksiyon aktivitesindeki farklılıklar, enzim miktarındaki artış veya enzimin nükleotidlere karşı duyarsızlaşması ile açıklanmıştır(144).Yapılan çalışmalardaki bu farklılıkların sebebi fungusların aynı büyüme fazında elde edilebilmelerindeki güçlük olabilir.Hiura ve ark Neurospora crassa kültürlerinde, büyümenin logaritmik fazdan geç logaritmik faza geçerken  $\beta(1-3)$  ve  $\beta(1-6)$  glukan arasındaki oranın düştüğünü göstermişlerdir(145).Hücre duvarındaki bu gibi yapısal değişiklikler glukan sentezinin uyarılabilirlik özellikleri ve miktarı ile ilişkili olabilir(142).SIF üzerine yapılmış olan çalışmalarda, çok labil olan bu sistemler preparasyon sırasında inaktivasyona uğramış veya SIF'ın baskısı altında kalmış olabilirler.İnsan serumunda da bulunabileceğini speküle

edebileceğimiz bu sitimule edici maddelerin uzun süre vasattan vasata ekim yaparak koruduğumuz, ortam şartlarından dolayı farklı adaptasyonlar gösterip farklı karakterler kazanmış olması muhtemel TM suşumuza sitimule edici etki göstermiş olabileceklerini iddia edebiliriz. Ama bu hipotezi desteklemek için çok sayıda yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Materyal ve metod olarak Erbakan ve ark (5)'in çalışmaları ile bizim çalışmamız arasındaki tek farklı nokta bizim besiyerlerimize kloramfenikol ilave etmemizdi. Bunun yanında bizden önceki çalışmalarda kullanılan TM suşlarının nasıl elde edildikleri ve hangi koşullarda saklandıkları bildirilmemişti.

King ve ark tetrasiklinlerin, kinolonların ve sülfometoksazolün çok düşük konsantrasyonlarda SIF aktivitesini tamamen nötralize ettiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada penisilinlerin, sefalosporinlerin, aminoglikozidlerin, rifampisin, eritromisin, fusidik asidin ve kloramfenikolün 100mg/L konsantrasyonda SIF'e etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Antibiyotiklerin SIF'ün maya funguslar üzerindeki etkisini bu şekilde değiştirebilmesi, antibiyotik kullanımı sırasında görülen candida enfeksiyonlarının artışı açıklayıcı bir bulgu olarak yorumlanmıştır(4). Biz bakteriyel kontaminasyonu engellemek için, hazırladığımız besiyerlerine mikoloji laboratuvarımızda sürekli kullanıldığı konsantrasyonda, 150mg/L konsantrasyonunda kloramfenikolün ilave ettik. Daha önce Soyuer ve ark (90) da çalışmalarında kloramfenikollü besiyeri kullanmışlar fakat yayınlarında kullandıkları konsantrasyon bildirilmemişlerdir, King ve ark da (3) yaptıkları çalışmada 100 mg'dan düşük bir konsantrasyonda kloramfenikol kullanmışlardır. Bu durumda SIF'e etkisinin olmadığı daha önce ispatlanmış olan kloramfenikolün, konsantrasyonunu biraz yüksek tutmamıza rağmen, kontrol kültürlerine de eklediğimiz için, elde ettiğimiz sonuçlara herhangi bir etkisinin olma ihtimali yok gibi görünmektedir.

Bakteri ve fungusların virulans faktörleri arasında sideroforların oldukça önemli bir yere sahip oldukları çok sayıda çalışmada gösterilmiştir(146). Mesela gram negatif bakterilerle yapılan bir çalışmada, bu bakterilerin idrar yolu enfeksiyonu yapan suşlarında hep siderofor reseptörleri tespit edilmiştir(147), yine Salmonella typhimurium'un siderofor yapmayan suşları düşük virulansa sahip olduklarından aşı hazırlamada kullanılırlar(148). TM'lerin de siderofor yapabildikleri bir çalışmada gösterilmiştir. TM'den başka bir dermatofitte siderofor yapımı olup olmadığı şimdiye dek araştırılmamıştır (115). Bizim çalışmamızda kullandığımız TM suşu onikomikozlu bir hastadan elde edilmiştir. Onikomikoza sebep olan bir TM

suşunun da siderofor yapan, virulan bir suş olabileceği düşünülebilir.Yapılan diğer çalışmalarda TM suşlarının kimlerden elde edildikleri ve çalışmaya kadar hangi koşullarda saklandıkları bildirilmemiştir.Bu veriler eşliğinde onikomikozlu bir hastadan elde ettiğimiz virulan, siderofor yapabildiğini varsaydığımız bir TM suşunun SIF'den etkilenmemiş olabileceğini iddia edebiliriz.Bu durumda bakterilerde olduğu gibi funguslarda da siderofor sentezleme kabiliyetinin virulansı etkilediği düşünülebilir, buna karşın TM onikomikozlu hastalarda tırnak ortamı sebebiyle de siderofor sentezleme özelliği kazanmış olabilir.Sideroforların demiri bağlaması karakteristik sarı-portakalrengi bir reaksiyon oluşmasına sebep olur ve bu renk sideroforların varlığını gösterir(146).Normalde TM makroskopik olarak 2 tip koloniye sahiptir.Bunlardan ilki tüysü tiptir ve beyaz renktedir, ikincisi ise granüler tiptir ve krem ve açık sarı renktedir(149). 10. günde kontrol kültürlerinden daha fazla üreme izlenen hasta serumu ile hazırlanmış kültürlerdeki kolonilerde siderofor varlığında ortaya çıkan pigmentasyona benzer bir pigmentasyon oluşması oldukça dikkat çekici bir bulgudur.Oysa ki kontrol kültürlerinde TM'nin normalde oluşturduğu beyaz renkli-tüysü tipte koloniler gelişmiştir.Bu bulgu kullandığımız TM suşunun hasta serumunda bulunan TF'den demiri korumak için siderofor sentezlediğini düşündürmekte ve siderofor sentezinin sadece demirden fakir ortamlarda gerçekleştiğini göstermektedir. TM'ninde dahil olduğu bir takım fungusların 0.2µM demir içeren kültürde 8 hafta beklemeleri ile siderofor yaptıkları gözlenmiştir.Bu sideroforlar hidrosamat tipindedir(146). Çalışmamızda kullandığımız TM suşu çalışmanın başlamasından 1 ay kadar önce elde edilmiş ve 1 ay kadar pasaj yapılmadan oda sıcaklığında saklanılmıştı.Aspergillus niger ve Rhizopus oryzae'nin 11. günde siderofor yapıp sekrete etmeleri, siderofor yapımı için çok uzun bir süre geçmesinin şart olmadığını gösteren bulgulardır(146), çalışmamızda kullandığımız TM suşunun da 1 aylık süre zarfında bu tip bir değişikliğe uğramış olması da muhtemeldir.

Elimizde kesin veriler olmadığı için biz çalışmamızdaki bulgularımız ile önceki literatür bilgilerini birleştirerek çeşitli hipotezler kurduk.Bu hipotezlerin doğrulanabilmesi için çok sayıda yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

İncelenen 30 onikomikozlu hastanın,

1. Yaş ortalaması 51.6' dır.
2. En sık rastlanılan onikomikoz klinik tipi distal subungual onikomikozdur.
3. Kültürlerinde %33.3 oranında üreme tespit edilmiştir.
4. Hastalardan alınan kültürlerde en sık olarak Trikofiton rubrum üremiştir.
5. Onikomikoz ile tinea pedis birlikteliği %83.3 olarak bulunmuştur.
6. Hasta serumları ile hazırlanan kültürlerin 10. gündeki koloni çaplarının ortalaması 32.63 mm'dir.
7. Kontrol kültürlerinin 10. gündeki koloni çaplarının ortalaması 27.76 mm'dir.
8. Trikofiton mentagrophytes hasta serumları ile hazırlanan kültürlerde kontrol kültürlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla üremiştir ( $p<0.001$ ).
9. Çalışmamızda onikomikozlu hasta serumları ile hazırlanan kültürlerde serum inhibitör faktör aktivitesi tespit edilmemiştir.
10. Hasta serumları ile hazırlanan kültürlerdeki koloni çapları ile serum demir bağlama kapasitesi, serum demir ve hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki saptanmamıştır ( $p<0.05$ ).
11. Makroskopik olarak hasta serumu ile hazırlanan kültürlerde portakalrengi-kahverengi bir pigmentasyon izlenirken, kontrollerinde böyle bir pigmentasyona rastlanılmamıştır.
12. Hasta serumu ile hazırlanan ve kontrol kültürlerindeki koloni çapları değerleri ve pigmentasyon farkları kullandığımız Trikofiton mentagrophytes suşunun demirden fakir ortamda siderofor sentezlediğini düşündürmektedir.

## ÖZET

Serumun in vitro ortamda dermatofitlerin üremelerini inhibe ettiği oldukça uzun yıllar önce gösterilmiş ve serumda dermatofitleri inhibe eden aktiviteden sorumlu maddelere serum inhibitör faktör (SIF) ismi verilmiştir. SIF'ün varlığı çeşitli çalışmalarda gösterilmesine rağmen dermatofitlerin patogeneziindeki önemi ve rolü tartışmalı kalmıştır.

Kronik ve inatçı dermatofitozlu hastalara en iyi örneği teşkil eden onikomikozlu hasta popülasyonunda günümüze kadar SIF hiç araştırılmamıştır. Bundan dolayı çalışmamızda bu hastalarda SIF araştırmayı planladık. Dermatofit olarak onikomikozlu bir hastadan elde ettiğimiz *T. mentagrophytes* (TM) suşunu kullandık. 30 onikomikozlu hastanın serumlarının ilave edildiği kültürlerde meydana gelen üremeleri, kontrol grubu olarak aldığımız %0.09 NaCl ilave edilmiş kültürlerde meydana gelen üremeler ile karşılaştırdık. Hasta serumları ile hazırlanan kültürlerde meydana gelen üremelerin 10. gündeki koloni çaplarını kontrolleri ile karşılaştırdığımızda onikomikozlu hasta serumlarında SIF aktivitesi tespit etmedik. Hatta hasta serumu ilave edilen kültürlerde daha fazla üreme olduğunu saptadık. Ayrıca bu kültürlerdeki kolonilerde portakalrengi-kahverengi bir pigmentasyon oluşurken kontrol kültürlerinde normal TM kolonileri geliştiğini gözledik. SIF aktivitesi yokluğu ve beraberinde kültürlerdeki kolonilerde pigmentasyon oluşumu daha önce literatürde hiç bildirilmemiştir. Elde ettiğimiz bulgular onikomikozlu hastaların serumlarında SIF olmadığı yönünde değerlendirilebilir. Çoğu insan hayatı boyunca dermatofitlere maruz kalırken, bunların küçük bir kısmında onikomikoz ortaya çıkmasına dayanarak, onikomikozun bu kişilerdeki SIF eksikliği sebebi ile geliştiği hipotezini kurabiliriz. Bu hipotezin yanında böyle bir sonucun ortaya çıkmasında rol almış olması muhtemel diğer faktörler üzerine de hipotezler kurmayı uygun bulduk.

Çalışmamızda kullandığımız TM suşunun SIF'den etkilenmemesini ve oluşan pigmentasyonu gözönüne alarak bu suşun SIF aktivitesinden sorumlu olduğu düşünülen transferrine antagonist sideroforlar sentezlediğini varsayabiliriz. TM suşumuzun siderofor sentezlemesinin olası sebeplerini düşündüğümüzde ve buna neden olabilecek faktörleri gözden geçirdiğimizde, ilk olarak aklımıza TM suşumuzun onikomikozlu bir hastadan elde edildiği gelmiştir. Bu durumda onikomikoza siderofor sentezleyebilen TM suşlarının sebep oluyor olması muhtemeldir. Olaya bu açıdan baktığımız takdirde, onikomikoza virulan TM suşlarının sebep olduğunu, yani bakterilerde olduğu gibi funguslarda da sideroforların

virulansa etki ettiklerini iddia edebiliriz. Buna karşın onikomikozlu hastalardaki TM suşları, tırnak ortamı sebebiyle de siderofor sentezleme özelliği kazanıyor olabilirler. Bunlara ek olarak TM suşumuzun siderofor sentezlemesine, besiyerinde çalışma öncesi dönemde 1 ay kadar pasaj yapılmadan bekletilmesinin sebep olmuş olabileceğini de düşünebiliriz. Düşük bir ihtimal olmasına karşın hasta serumu ilave edilen besiyerlerinde daha fazla üreme olması serumda bulunan bir takım dermatofit üremesini uyarıcı maddelerin herhangi bir sebeple aktivasyon göstermesi olarak da yorumlanabilir.

Bu düşüncelerimizin hepsi şu anda birer hipotezden ileri gidememektedirler ve bu hipotezlerin doğrulanabilmeleri için bu konuda yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. Martin AG, Kobayashi GS. Superficial Fungal Infections: Dermatophytosis, Tinea, Nigra, Piedra. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg UM, Austen KF, eds. *Dermatology In General Medicine* 4<sup>th</sup> Ed. USA: Mc Graw Hill, 1993: 2421-2451
2. Jadassohn W. Versuche über pilzzuchtung auf organen. *Arch Dermat U Syph* 1928;155:203
3. King RD, Khan HA, Foye JC, Greenberg JH. Transferrin, iron and dermatophytes. I. Serum dermatophyte inhibitory component definitively identified as unsaturated transferrin. *J Lab Clin Med* 1975;86:204-212
4. Petrou MA, Rogers TR. The inhibitory effect of serum on the growth of *Torulopsis glabrata*. *J Med Microbiol* 1988;25:213-220
5. Erbakan N, Soyuer Ü, Güner MA. Dermatophytosislerde prognoz tayininde serum inhibitör faktörün önemi. *Lepra Mecmuası*, 1984: 15-23
6. Scher RK. Onychomycosis: A significant medical disorder. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:s2-s5
7. Zaias N, Tosti A, Rebell G ve ark. Autosomal dominant pattern of distal subungual onychomycosis by *Trichophyton rubrum*. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:302-304
8. Grigoriu D, Delacretaz J, Borelli D eds. *Medical Mycology*. Lewiston NY, Hans Huber Publishers, 1987:49-52
9. Grudby D. Sur les mycodermes que constituent la teigne faveuse. *CR Acad Sci (Paris)* 13:309, 1841
10. Sabouraud R. *Les Teignes*. Paris, Masson, 1910
11. Rippon JW. *Dermatophytosis and dermatomycosis in Medical Mycology: The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes* 3<sup>rd</sup> Ed. Philadelphia: Saunders, 1988: 169
12. Aly R. Ecology and epidemiology of dermatophyte infections. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:s21-s25
13. Dawson CO, Gentles JC. The perfect stage of *Keratinomyces ajelloi*. *Nature* 1959; 183:1345
14. Roberts SOB, Mackenzie DWR. *Mycology*. In: A Rook ve ark eds. *Textbook of Dermatology* London: Blackwell, 1979:767

15. Walters BAJ, Chick JED, Halliday WJ. Cell mediated immunity and serum blocking factors in patients with chronic dermatophytic infections. *Int Arch Allergy* 1974;46:849-857
16. Hay RJ. Pathogenesis. In: Hay RJ ed. *Fungi and Skin Disease*. 2<sup>nd</sup> Ed. Hong Kong: Mosby-Wolfe, 1995:5-9
17. Brasch J, Zaldua M. Enzyme patterns of dermatophytes. *Mycoses* 1994;37:11-16
18. Mercer EH, Verma BS. Hair digested by *Trichophyton mentographytes*. *Arch Dermatol* 1963;87:357
19. Verma BS. The use of fluorescence microscopy in the study of in vitro hair penetration by ringworm fungi. *Br J Dermatol* 1966;78:222
20. Berk SH. Epidermal activity in annular dermatophytosis. *Arch Dermatol* 1976;112:485
21. Szepes E, Magyarlaki M, Battyani Z, Schneider I. Immunohistological characterization of the cellular infiltrate in dermatophytosis. *Mycoses* 1993;36:203-206
22. Dahl MV, Carpenter R. Polymorphonuclear leukocytes, complement and *Trichophyton rubrum*. *J Invest Dermatol* 1986;86:138-141
23. Hay RJ, Calderon RA, Collins MJ. Experimental dermatophytosis: the clinical and histopathologic features of a mouse model using *Trichophyton quinckeanum* (mouse favus). *J Invest dermatol* 1983;81:270
24. Schmitt EC, Camozzi S. Tinea corporis resembling dermatophyte colonies on Sabouraud's agar in a patient with the human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol* 1996;132:233-234
25. Jones HE, Reinhardt JH, Rinaldi MG. Acquired immunity to dermatophytes. *Arch Dermatol* 1974;109:840-848
26. Ahmed AR. Immunology of human dermatophyte infections. *Arch Dermatol* 1982;118:521-525
27. Calderon RA. Immunoregulation of dermatophytosis. *Crit Rev Microbiol* 1989;16:339-368
28. De Sanchez T, MacKenzie DWR. Exoantigens of dermatophytosis. *Sabouraudia* 1983;21:159-160
29. Tagami H, Watanabe S, Ofuji S, Minabi K. *Trichophyton* contact sensitivity in patients with dermatophytosis. *Arch Dermatol* 1977;113:1409-1414
30. Dahl MV. Dermatophytosis and immune response. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:s34-s41

31. Kapsenberg ML, Wierenga EA, Bos JD ve ark. Aberrant T cell regulation of IgE production in atopy. *Eur Respir J* 1991;4 (suppl 13) 27s-30s
32. Sorensen GW, Jones HE. Immediate and delayed hypersensitivity in chronic dermatophytosis. *Arch Dermatol* 1976;112:40-2
33. Mills TAED, Call RS, Deuell BA ve ark. The association of hypersensitivity diseases with dermatophyte infections. *Clin Exp Allergy* 1992;22:427-428
34. Kivity S, Schwarz Y, Fireman E. The association of perennial rhinitis with trichophyton infection. *Clin Exp Allergy* 1992;22:498-500
35. Ravine D, Turner KJ, Alpers MP. Genetic inheritance of susceptibility to tinea imbricata. *J Med Genet* 1980;17:342-348
36. Cookson WOCM, Hopkin JM. Dominant inheritance of atopic IgE responsiveness. *Lancet* 1988;1:86-88
37. Jones HE, Reinhardt JH, Rinaldi MG. A clinical, mycological and immunological survey for dermatophytosis. *Arch Dermatol* 1973;108:61-5
38. Svejgaard E, Jakobsen B, Svejgaard A. HLA studies in chronic dermatophytosis caused by trichophyton rubrum. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1982;63:254-255
39. Jones HE. Immun response and host resistance of humans to dermatophyte infections. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:s12-s18
40. Green F III, Weber JK, Balish E. The thymus dependency of acquired resistance to trichophytes mentoglyphytes dermatophytosis in rats. *J Invest Dermatol* 1983;81:31-38
41. Hanifin JM, Ray LF, Lobitz WC Jr. Immunological reactivity in dermatophytosis. *Br J Dermatol* 1974;90:1-8
42. Hay RJ, Brosstof J. Immune responses in patients with chronic Trichophyton rubrum infections. *Clin Exp Dermatol* 1977;2:373-380
43. Hay RJ, Shennan G. Chronic dermatophyte infections II. Antibody and cell-mediated immune responses. *Br J Dermatol* 1982;106:191-198
44. Mayou SC, Calderon RA, Hay RJ, Goodfellow A. Deep (subcutaneous ) dermatophyte infection presenting with unilateral lymphoedema. *Clin Exp Dermatol* 1987;12:385-388
45. Sherwin WK, Ross TH, Rosenthal CM, Petrozzi JW. An Immunosuppressive serum factor in widespread cutaneous dermatophytosis. *Arch Dermatol* 1979;115:600-604
46. Blake JS, Dahl MV, Herron MJ ve ark. An immunoinhibitory cell wall glycoprotein (mannan) from Trichophyton rubrum. *J Invest Dermatol* 1991;96:657-661

47. Blake JS, Cabrera RM, Dahl MV ve ark. Comparison of the immunoinhibitory properties of cell wall mannan glycoprotein from *Trichophyton rubrum* and *Microsporum canis*. *J Invest Dermatol* 1991;96:651-661
48. Cabrera RM, Blake JS, Dahl MV ve ark. Inhibition of keratinocyte proliferation by a mannan glycoprotein isolated from *Trichophyton rubrum*. *J Invest Dermatol* 1991;96:616
49. McGregor JM, Hamilton AJ, Hay RJ. Possible mechanism of immune modulation in chronic dermatophytoses: an in vitro study. *Br J Dermatol* 1992;127:233-238
50. Jones HE, Reinhardt JH, Rinaldi MG. Model dermatophytosis in naturally infected subjects. *Arch Dermatol* 1974;110:369-74
51. Dahl MV. Immunological resistance to dermatophyte infections. *Adv Dermatol* 1987;2:305-320
52. Svejgaard E. Humoral antibody responses in the immunopathogenesis of dermatophytosis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986;Suppl 121:85-91
53. Zaslow L, Derbes VJ. The immunologic nature of kerion celsi formation. *Dermatol Int* 1969;8:1-4
54. Imamura S, Tanaka M, Watanabe S. Use of immunofluorescence staining in kerion. *Arch Dermatol* 1974;111:906-909
55. Deuell B, Arruda LK, Hayden ML, Chapman MD, Mills TEAD. *Trichophyton tonsurans* allergen I. *J Immunol* 199
56. Woodfolk JA, Slunt JB, Deuell B, Hayden ML. Definition of a trichophyton protein associated with delayed hypersensitivity in humans. *J Immunol* 1996;156:1695-1701
57. Horan RF, Schneider LC, Scheffer AL. Allergic skin disorders and mastocytosis. *JAMA* 1992;268:2858-2868
58. Many H, Derbes VJ, Friedman L. *Trichophyton rubrum*: exposure and infection within household groups. *Arch Dermatol* 1960;82:226-229
59. Weary PE, Guerrant JL. Chronic urticaria in associated with dermatophytosis: response to the administration of griseofulvin. *Arch Dermatol* 1974;95:400-401
60. Mills TAEP, Fiocco GP, Pollart S ve ark. *Trichophyton* allergy in a 24-year-old man with intrinsic asthma. *Ann Allergy* 1986;56:454
61. Mills TEAP, Fiocco GP, Hayden ML ve ark. Serum IgE antibodies to trichophyton in patients with urticaria, angioedema, asthma and rhinitis: development of radioallergosorbent test. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:40-45

62. Ward GW, Karlsson G, Rose G ve ark. Trichophyton asthma: sensitization of bronchi and upper airways to dermatophyte antigen. *Lancet* 1989;1:859-862
63. Jones HE. The atopic-chronic-dermatophytosis syndrome. *Acta Derm Venereol (suppl)* 1980;92:81-85
64. Wilson BB, Deuel B, Mills TAEP. Atopic dermatitis associated with dermatophyte infection and trichophyton hypersensitivity. *Cutis* 1993;51:191-192
65. Davies RR, Ganderton MA, Savage MA. Human nail dust and precipitating antibodies to *Trichophyton rubrum* in chiropodists. *Clin allergy* 1983;13:309
66. Odom R. Pathophysiology of dermatophyte infections. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:s2-s7
67. Hay RJ, Saeed N. The immunofluorescence staining of fungi in chronic dermatophyte infections. *Clin Exp Dermatol* 1981;6:155
68. Sohnle PG, Hahn BL. Epidermal proliferation and the neutrophilic infiltrates experimental cutaneous candidiasis in mice. *Arch Dermatol Res* 1989;281:279-283
69. Roth FJ, Goldstein MI. Inhibition of growth of pathogenic yeast by human serum. *J Invest Dermatol* 1961;36:383-387
70. Goodman SR, Temple DE, Lorincz AL. A miniature system for extracorporeal hemodialysis with application to studies on serum antidermatophytic activity. *J Invest Dermatol* 1961;37:535-540
71. Blank H, Sagami, Boyd C, Roth FJ. The pathogenesis of superficial fungus infections in cultured human skin. *Arch Dermatol* 1959;79:524-535
72. Swan JM, Dahl MV, Coppo PA, Hammerschidt DE. Complement activation by *Trichophyton rubrum*. *J Invest Dermatol* 1983;80:156-158
73. Davies RR, Zaini F. *Trichophyton rubrum* and chemotaxis of polymorphonuclear leucocytes. *J Med Vet Mycol* 1984a;22:65
74. MacCarty KG, Dahl MV. Inhibition of growth of *Trichophyton rubrum* by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-chloride system. *J Invest Dermatol* 1989;92:639-641
75. Clemons KV, Schar G, Stover EP, Feldman D, Stevens DA. Dermatophyte-hormone relationships: Characterization of progesterone binding specificity and growth inhibition in the genera *Trichophyton* and *Microsporum*. *J Clin Microbiol* 1988;26:2111-2115
76. Schar G, Stover EP, Clemon KV, Feldman D, Stevens DA. Progesterone binding and inhibition of growth in *Trichophyton mentographytes*. *Infect Immunol* 1986;52:763-767

77. Grigoriu D, Delacretaz J, Borelli D eds. Medical Mycology. Lewiston NY, Hans Huber Publishers, 1987:127-134
78. Zaias N. Onychomycosis. In: The nail. In Health and Disease. New York, SP Medical and Scientific 1980:91
79. Raubitschek F, Maoz R. Invasion of nails in vitro by certain dermatophytes. J Invest Dermatol 1957;28:261
80. Meyer JC ve ark. Onychomycosis (Trichophyton mentographytes): A scanning electron microscopic observation. J Clin Pathol 1981;8:342
81. Zaias N. Onychomycosis. Arch Dermatol 1972;195:263-264
82. Elewski BE. Diagnostic techniques for confirming onychomycosis. J Am Acad Dermatol 1996;35:s6-s9
83. Zaias N. Clinical manifestations of onychomycosis. Clin Exp Dermatol 1992;17 (suppl 1):6-7
84. Zaias N, Rebell G. Chronic dermatophytosis caused by Trichophyton rubrum. J Am Acad Dermatol 1996;35:s17-s20
85. Daniel CR, Jackson MD. Traditional management of onychomycosis. J Am Acad Dermatol 1996;35:s21-s25
86. Daniel CR III, Norton LA, Scher RK. The spectrum of nail disease in patients with human immune deficiency virus infection. J Am Acad Dermatol 1992;27:93-97
87. Odom RB. Common superficial fungal infections in immunosuppressed patients. J Am Acad Dermatol 1994;31:s56-s59
88. Domp Martin D, Domp Martin A, Deliol AM ve ark. Onychomycosis and AIDS: Clinical and laboratory findings in 62 patients. Int J Dermatol 1990;29:337-339
89. Odom RB. New therapies for onychomycosis. J Am Acad Dermatol 1996;35:s25-s30
90. Soyuer Ü, Ökten S, Boran B, Aktaş E, Eşel G. Anne kanı ve göbek kordon kanında serum fungustatik faktör. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, eds. 12. Ulusal Dermatoloji Kongresi Serbest Bildiriler Kitabı. İstanbul 1988:313-317
91. Blank HS, Smith JG. Widespread Trichophyton rubrum granulomas treated with griseofulvin. Arch Dermatol 1960;80:181-191
92. Swart E, Smith PJA. Trichophyton violaceum abscess. Br J Dermatol 1979;101:177-180
93. Rothman S. A dermatologist trip to Japan. AMA Arch Dermatol 1959;80:88

94. Araviysky AN, Araviysky AR, Eschkov GA, Deep generalized trichophytosis. *Mycopathologia* 1975;56:47
95. Jessner M, Hoffman H. Der einfluss des serums allergischer auf trichophytopilze. *Arch Dermatol Syph* 1923;145:187-192
96. Per MI, Braude R. Contribution a la question de la valeur diagnostique et therapeutique de la trichophytine au cours de la dermatomycose a la lumiere des connaissances contemporaines sur l'allergic specifique et l'immunile. *Acta Dermat Venereal* 1928;9:1-8
97. Ayres S Jr, Anderson NP. Inhibition of fungi in cultures by blood serum from patients with "Phytid" eruptions. *Arch Dermatol Sphy* 1934;29:537-547
98. Lewis GM, Hopper ME. *An Introduction to Medical Mycology*. Chicago, The Year Book Publishers Inc 1939:40
99. Carlisle DH, Ineuye JC, King RD ve ark. Significance of serum dermatophyte inhibitory factor in dermatophytosis. *J Invest Dermatol* 1974;63:239-241
100. Bezkorovainy A, Zschocke RH. Structure and functions of transferrins. I. Physical, chemical and iron binding properties. *Arzneim Forsch* 1974;24:476-485
101. Memmesheimer AR, McNall EG, Sternberg TH. Studies of fungistatic activity in normal human blood serum. *Sabouraudia* 1962;2:1-7
102. Soyuer Ü, Saatçi Ö, Aktaş E. Serum fungistatic factor in dermatophytosis. FEMS Symposium on dermatophytes and dermatophytoses in man and animals. İzmir, Turkey 1986
103. Hobbs JR. Primary immune paresis. In: Adinolfi M ed. *Immunology and development*. London, Heinemann 1969:114
104. Caroline L, Taschdjian CL, Kozinn PJ, Shade AL. Reversal of serum fungistasis by addition of iron. *J Invest Dermatol* 1964;42:415-419
105. Esterly NB, Brammer SR, Crouse RG. Relationship of transferrin and iron to serum inhibition of *Candida albicans*. *J Invest Dermatol* 1967;49:437-442
106. Sutcliffe MC, Savage AM, Alfort RH. Transferrin dependent growth inhibition of yeast phase *Histoplasma capsulatum* by human serum and lymph. *J Infect Dis* 1980;142:209-219
107. Shiraishi A, Arai T. Antifungal activity of transferrin. *Sabouraudia* 1979;17:79-83

108. Artis MW, Patrusky E, Rastinejad F, Duncan RL. Fungistatic mechanism of human transferrin for *Rhizopus oryzae* and *Trichophyton mentographytes*: Alternative to simple iron deprivation. *Infect Immunol* 1983;41:1269-1278
109. Duncan RL, Artis MW. Fungistatic capacity of sera from guinea pigs injected with various iron solutions: differences between *Trichophyton mentographytes* and *Rhizopus oryzae*. *Infect Immun* 1982;35:368-370
110. Neilands JB, Eichorn G eds. *Inorganic Biochemistry*. Elsevier, Amsterdam 1973:167
111. Weinberg ED. Iron and susceptibility to infectious disease. *Science* 1974;184:952-956
112. Weinberg ED. Iron and infection. *Microbiol Rev* 1978;42:45-56
113. Caroline N, Rosner F, Kozinn PJ. Elevated serum iron, low unbound transferrin and candidiasis in acute leukemia. *Blood* 1969;34:341-351
114. Lankford CE. *Crit Rev Microbiol* 1973;2:273
115. Holzberg M, Artis WM. Hydroxamate siderophore production of opportunistic systemic fungal pathogens. *Infection and Immunity* 1983;40:1134-1139
116. Artis WM, Wade TR, Jones HE. Restoration of *Trichophyton mentographytes* growth in medium depleted of metals by chelation: Importance of iron. *Sabouraudia* 1983;21:41-48
117. Artis WM ve ark. Abstracts of Annual Meeting of the American Society for Microbiology 1981;F14:315
118. Silva M, Buckley HR. Activity of egg white against fungi pathogenic to man. In: Dalldorf G ed. *Fungi and Fungous Diseases*. Springfield, Charles C. Thomas 1972:272-291
119. Masson PL, Heremans JF. Studies on lactoferrin, the iron binding protein of secretions. In: Peeters H ed. *Protides of the biological fluids. Proceedings of the 14<sup>th</sup> Coloquium Bruges*, Elsevier, Amsterdam 1967:115-124
120. DeSausa M. Iron and lymphomyeloid system: old frontier, new perspective. *Microbiology* 1983;83:322-325
121. Ito M, Bognacki J, Broxmeyer H, DeSausa M, Hadden JA. Augmentation of human monocyte chemiluminescence by iron saturated lactoferrin. *Int J Immunopharmacol* 1983;5:359-364
122. Nishiya K, Horowitz DA. Contrasting effects of lactoferrin on human lymphocyte and monocyte naturel killer activity and antibody dependent cell mediated cytotoxicity. *J Immun* 1982;129:2519-2523

123. Yu RJ, Grappel SF, Blank F. Inhibition of keratinases by alpha-2-macroglobulin. *Experientia* 1972;28:886-891
124. Fischer M: The effect of corticosteroids on serum fungistatic activity. *Mycopath* 1971;44/3:241-247
125. Lorincz AL, Priestly JD, Jacobs PH. Evidence for humoral mechanism which prevents growth of dermatophytes. *J Invest Dermatol* 1958;31:15-17
126. Roth Fj, Boyd CC, Sagami S, Blank H. An evaluation of the fungistatic activity of the serum. *J Invest Dermatol* 1959;32:549-556
127. Desai SC, Harvey SR. The study of fungistatic activity of sera from suffering chronic ringworm and healthy individuals. *Recent Advances of Human and Animal Mycology*. Bratislava, Publishing House of Slovak Academy of Science 1967:313-317
128. Achten G, Wanet-Rouard J. Onychomycosis in the laboratory. *Mykosen* 1978;23:125-127
129. Andre J, Achten G. Onychomycosis. *Int J dermatol* 1987;26:481-490
130. Daniel CR. The diagnosis of nail fungal infection. *Arch Dermatol* 1991;127:1566-1567
131. Rippon JW. Dermatophytosis and dermatomycosis. In: Rippon JW ed. *Medical Mycology* - 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders Co 1988:169-275
132. Evans EGV. Nail dermatophytosis: The nature and scale of the problem. *J Dermatol Treat* 1990;1 (suppl 2): 47-48
133. Roberts DT. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in the United Kingdom: Results of a omnibus survey. *Br J Dermatol* 1992;126 (supl 39):23-27
134. Summerbell RC, Kane J, Kraiden S. Onychomycosis, tinea pedis and tinea manum caused by nondermatophytic filamentous fungi. *Mycoses* 1989;32:609-619
135. Erbakan N, Soyuer Ü, Pekşarı Y, Yalçındağ EO. Onikomikozislerin tedavilerindeki zorlukların incelenmesi. In: Bingül Ö, Palalı Z, Tunalı Ş eds. VIII. Ulusal Dermatoloji Kongresi. Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1982:141-152
136. Rosenbach ML, Schneider JE. The burden of onychomycosis in the medicare population. Health Economic Research Inc. Sandoz Pharmaceuticals Corporation (on file)
137. Ramesh V ve ark. Onychomycosis. *Int J dermatol* 1983;22:148
138. Notario V, Kawai H, Cabib E. Interaction between yeast  $\beta(1-3)$  glucan synthetase and activating phosphorylated compounds. A kinetic study. *J Biol Chem* 1982;257:1902-1905

139. Shematek EM, Cabib E. Biosynthesis of the yeast cell wall. II. regulation of  $\beta$  (1-3) glucan synthetase by ATP and GTP. *J Biol Chem* 1980;255:895-902
140. Cabib E, Roberts R, Bowers B. Synthesis of the yeast cell wall and its regulation. *Annu Rev Biochem* 1982;51:763-793
141. Zlotnik H, Fernandez MP, Bowers B, Cabib E. *Saccharomyces cerevisiae* mannoproteins from an external cell wall layer that determines cell wall porosity. *J Bacteriol* 1984;159:1018-1026
142. Szaniszló PJ, Kang MS, Cabib E. Stimulation of  $\beta$ (1-3) glucan synthetase of various fungi by nucleoside triphosphate: Generalized regulatory mechanism for cell wall biosynthesis. *J Bacteriol* 1985;161:118-1194
143. Orlean PAB. (1-3)- $\beta$ -Glucan synthase from budding and filamentous cultures of the dimorphic fungus *Candida albicans*. *Eur J Biochem* 1982;127:397-403
144. Quinley DR, Selitrennikoff CP.  $\beta$  (1-3) Glucan synthase activity of *Neurospora crassa*: stabilization and partial characterization. *Exp Mycol* 1984;8:202-214
145. Hiura N, Honyjo I, Nakajima T, Matsuda K. Change of the structure of the cell wall  $\beta$ -1,3-d-glucan with the growth of *Neospora crassa* cells. *Agric Biol Chem* 1984;48:1041-1047
146. Weinberg ED. Iron, infection and neoplasia. *Clin Physiol Biochem* 1986;4:50-60
147. Lam C, Turnowsky F, Schwarzingler E, Neruda W. Bacteria recovered without subculture from infected human urines expressed iron-regulated outer membrane proteins. *FEMS Microbiol Lett* 1984;24:255-259
148. Hoiseh SK, Stocker BAD. Aromatic dependent *Salmonella typhimurium* are non-virulent and effective as live vaccines. *Nature Lond* 1981;291:238-239
149. Frey D, Oldfield RJ, Bridger RJ. Trichophyton Mentagrophytes. In: Frey D, Oldfield RJ, Bridger RJ, eds. A colour atlas of pathogenic fungi. Wolfe Medical Publications Ltd:51-52