

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DIYABETİK HASTALARDA GLANS PENİSİN MANTAR
FLORASI VE BALANİT BALANOPOSTİT
ETKENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

İbrahim Atilla ARIDOĞAN

**DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Macit İLKİT**

ADANA-2022

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİYABETİK HASTALARDA GLANS PENİSİN MANTAR
FLORASI VE BALANİT BALANOPOSTİT
ETKENLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

İbrahim Atilla ARIDOĞAN

**DOKTORA PROGRAMI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Macit İLKİT**

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından TSA-2017-8619 nolu proje olarak desteklenmiştir.

ADANA-2022

KABUL VE ONAY

XXXX

T.C. <UKUROVA UNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ <:ALİ MASİ

ETİK BEYANI

<ukurova 0-niversitesi Bilimsel Ara tırma ve Yayın Etiki Yönergesini okudugumu ve anladığımı ve <ukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmamda;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallara uygun şekilde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Tez olarak sunduğum bu çalışmanın özgün olduğunu,
- bildirim, aksi bir durumda bu konuda hakkımda yapılacak tüm yasal işlemleri ve aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 28/09/2022

Kayıtlı Olunan Program
Tezin Konusu

Doktora
"Diyabetik Hastalarda Glans Penisin Mantar Florası, ve
Balanit/Balanopostit Etkenlerinin Araştırılması"

Tezin Türü

Yüksek Lisans :

Doktora: ☒ 1

Danışmanın Adı-Soyadı
Danışmanın İletişim Bilgileri
Telefon

Prof. Dr. M. Macit İlkit

:

TEŞEKKÜR

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalındaki eğitim sürem boyunca öğrencisi olmaktan ayrıcalık hissettiğim, bilgi ve tecrübelerini her aşamada paylaşarak, desteklerini esirgemeyen başta tez danışmanım Prof. Dr. Sayın Mehmet Macit İLKİT'e, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylasan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Sayın Fatih KÖKSAL, Prof. Dr. Sayın Fügen YARKIN ve Prof. Dr. Sayın Akgün YAMAN'a ve her aşamada yardımcı olan Sayın Dr. A. Hazal KANDEMİR'e, başta tezin yazım aşamasında desteğini esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi Sayın Nebil AKDOĞAN ve Ç.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri ve Araştırma Görevlilerine, eğitim sürem boyunca hiçbir yardımı esirgemeyen başta bölüm Sekreterimiz Sayın Suna Gökmen ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına, Sağlık Bilimleri Enstitüsü sekreterimiz Sayın Ferhat DİKEL ve öğrenci işleri sorumlusu Sayın Kader ORDU'ya, desteklerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, bu tezi bana her konuda destek ve motive edici olan değerli aileme, Sayın Gülten ve Prof. Dr. Nihat Arıdoğan, Sayın Aylin ARIDOĞAN ve Prof. Dr. Sayın Erol AKAN'a ithaf ediyorum.

İbrahim Atilla ARIDOĞAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL ONAY.....	ii
ETİK BEYANI	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
1.1 Balanit	2
1.1.1 Akut Balanit.....	2
1.1.1.1 Mantar ve Bakteri Enfeksiyonları.....	2
1.1.1.2 Herpes Simpleks Virüsü.....	2
1.1.1.3 Sifiliz	3
1.1.1.4 <i>Trichomonas vaginalis</i>	4
1.1.2 Kronik Balanit	4
1.1.2.1 Liken Skleroz	4
1.1.2.2 Liken Planus	5
1.1.2.3 Zoon Balanit.....	5
1.2 Mantarlar	5
1.2.1 <i>Candida</i> Enfeksiyonları ve Risk Faktörleri	6
1.2.2 <i>Candida</i> vulvovaginiti ve balanit	7
1.3 Malassezia	8
1.3.1 Üreme ve üretilme özellikleri	9
1.3.2 İmmünoloji	10
1.3.3 <i>Malassezia</i> 'ların Vücuttaki Dağılımı.....	11
1.3.4 <i>Malassezia</i> ile İlişkili Hastalıklar	12
2. GEREÇ VE YÖNTEM	13

2.1 İstatistiksel Analiz	13
3. BULGULAR	15
4. TARTIŞMA	23
4.1 Limitasyonlar	26
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	27
KAYNAKLAR	28
ÖZGEÇMİŞ	34



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1.	Kontrol ve diyabet gruplarına göre AKS dağılımı.....	17
Şekil 2.	Kontrol ve diyabet gruplarına göre HbA1c dağılımı	17
Şekil 3.	Kontrol ve diyabet gruplarına göre HbA1c dağılımı	18
Şekil 4.	Kontrol ve diyabet gruplarına göre insülin dağılımı	18
Şekil 5.	Kontrol ve diyabet gruplarına göre HOMA-IR dağılımı.....	19
Şekil 6.	Kontrol ve diyabet gruplarına göre BUN dağılımı	19
Şekil 7.	Kontrol ve diyabet gruplarına göre kreatinin dağılımı	20



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. <i>Candida</i> enfeksiyonu oluşumu için konağa ait risk faktörleri	7
Tablo 2. Kontrol ve diyabet gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması	15
Tablo 3. Kontrol ve diyabet gruplarının laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	16
Tablo 4. Diyabet grubundaki hastaların ek özellikleri	20
Tablo 5. Kontrol ve diyabet gruplarından alınan klinik örneklerin modifiye Dixon agarda üreme durumu.....	21
Tablo 6. Kontrol ve diyabet gruplarında CHROMagar Malassezia besiyerinde üreme durumu	21

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

DM	: Diabetes Mellitus
HSV	: Herpes simpleks virüsü
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
DNA	: Deoksiribo Nükleik asit
IL	: İnterlökin
Ig	: İmmunoglobulin
MDA	: Modifiye Dixon Agar
CAM	: CHROMagar™ Malassezia
RNA	: Ribonükleik asit
VKİ	: Vücut kitle indeksi
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
TİT	: Tam İdrar Tetkiki
OAD	: Oral anti-diyabetik

ÖZET

Diyabetik Hastalarda Glans Penisin Mantar Florası ve Balanit Balanopostit Etkenlerinin Araştırılması

Amaç: Dünya genelinde prevalansı giderek artan diyabetik popülasyonunun glans penis örneklerinin incelenmesi ve bu olgularda hem flora hem de mantar balaniti varlığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Diabetes mellitus (DM) tanısı ile izlenen 151 hasta ile DM tanısı olmayan 50 kişilik kontrol grubundan imprint yöntemiyle alınan glans penis örnekleri modifiye Dixon agar (MDA) ve CHROMagar™ *Malassezia* (CAM) (Paris, Fransa) besiyerlerine inoküle edildi. Örnekler 32°C’de bir hafta süre ile inkübe edildi.

Bulgular: Hastaların yaş dağılımı kontrol ve diyabet gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p=0.759$). Yine gruplar arasında medeni duruma göre farklılık bulunmadı ($p>0.999$). Açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c, insülin, HOMA-IR ve BUN diyabet grubunda daha yüksek düzeylerde dağılmakta idi (sırası ile, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.032$). Gruplar arasında kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.633$).

Çalışmaya alınan hastalarda MDA veya CAM da üremeleri incelendiğinde diyabet grubunda 93 (%62), kontrol grubunda 36 (%72) hastada *Malassezia* veya *Candida* üredi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.18$). Yine besiyerleri, MDA ve CAM, üremeleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p= 0.65/0.54$). Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde balanit izlenmedi.

Sonuç: *Candida* ve *Malassezia*’ların normal penis florasında yüksek oranda bulunması diyabet gibi enfeksiyona yatkın kişilerde balanite daha yüksek oranlarda neden olabileceği düşüncesini güçlendirmektedir.

Anahtar Sözcükler: Balanit, Balanopostit, Mantar, *Candida*, *Malassezia*

ABSTRACT

Investigation of Fungal Flora of the Glans Penis and the Causes of Balanitis/Balanoposthitis in Diabetic Patients

Objective: This study aimed to examine glans penis samples from the diabetic population, whose prevalence is increasing worldwide, and to reveal the presence of both flora and fungal balanitis in these cases.

Materials and Methods: Glans penis samples taken by the imprint method from 151 patients followed up with the diagnosis of diabetes mellitus (DM), and a control group of 50 people without DM diagnosis were inoculated into modified Dixon agar (MDA) and CHROMagar™ *Malassezia* (CAM; Paris, France) media. Samples were incubated at 32°C for one week.

Results: The age distribution of the patients did not show a statistically significant difference between the control and diabetes groups ($p=0.759$). Again, there was no difference between the groups according to marital status ($p>0.999$). Fasting blood glucose (ACS), HbA1c, insulin, HOMA-IR, and BUN were distributed at higher levels in the diabetes group ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ and $p=0.032$, respectively). There was no statistically significant difference between the groups regarding creatinine values ($p=0.633$). When the growth of MDA or CAM in the patients included in the study was examined, *Malassezia* or *Candida* grew in 93 (62%) patients in the diabetes group and 36 (72%) patients in the control group, and no statistically significant difference was found ($p=0.18$). When MDA and CAM were compared in terms of their growth, there was no significant difference between the groups. ($p=0.65/0.54$). Balanitis was not observed in any of the patients included in the study.

Conclusion: The high rate of *Candida* and *Malassezia* in the normal penile flora strengthens the idea that it may cause higher rates of balanitis in people prone to infections such as diabetes.

Keywords: Balanitis, Balanoposthitis, Fungus, *Candida*, *Malassezia*

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), řu anda tanınan ve kronik hipergliseminin belirti ve semptomları ile özellenen ve bir hastalık grubu olarak sınıflandırılan bir sendromdur. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ölkelerde dünyanın karşılaştığı en büyük salgınlardan biridir (1).

Köresel olarak, tip 2 DM’li insan sayısı son 20 yılda iki katından fazla artmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu’nun en son köresel tahmini, 2015 yılında 415 milyon diyabet hastası olduğu ve 2040 yılına kadar bu sayının 642 milyon olacağıdır (2).

Genital sistem enfeksiyonları diyabette sık karşılaşılan bir komorbidite durumudur. Balanit, glans penisinin iltihaplanması olarak tanımlanırken, postit, prepusun iltihaplanması anlamına gelir (3).

Sünnetsiz erkeklerde her iki bölge aynı anda etkilenir ve balanopostit terimi kullanılır. Balanopostit, benzer klinik bulgulara sahip bir grup farklı etiyoölojiyi kapsar. Balanit ve balanopostit, diyabetin bir semptomu olabilir veya kötü kontrol edilen diyabetin bir nedeni olabilir. Balanopostit, diğör bağışıklık sistemi baskılanmış hastalık durumlarının başlangıcını haber verebilir, cinsel yolla bulaşan bir hastalık olabilir, cinsel sağılığı bozabilir ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir.

Diyabette balanopostit etiyoölojisi genellikle bulaşıcıdır. En sık belirlenen patojen ise bir maya mantarı olan *Candida albicans*’tır (4).

Balanit, sünnetsiz erkeklerde daha sık görülür. Balanitin tekrarlamasına katkıda bulunan diğör faktörler arasında atopik hastalık öyküsü, sabunla günlük penil yıkama, kötü perine hijyeni, reçetesiz ilaç kullanımı ve fimozis sayılabilir (5).

Bu çalışmada dünya genelinde prevalansı giderek artan diyabetik populasyonunda glans penisin mantar florasının incelenmesi ve bu olgularda hem mantar florasının hem de balanit varlığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

1.1 Balanit

Balanit, glans penisinin iltihaplanmasıdır ve prepişyumu da içerdğinde balanopostit olarak adlandırılır. Hastalar glans ve prepişyumda meydana gelen kaşıntı, yanma ve renk değışikliğı ile başvururlar. Balanit, akut veya kronik olarak sınıflandırılır.

1.1.1 Akut Balanit

1.1.1.1 Mantar ve Bakteri Enfeksiyonları

Tablo akut olduğunda, en olası etkenler mantar veya bakteri enfeksiyonlarıdır. Predispozan faktörler arasında sünnetsiz olma, kötü hijyen, diyabet ve immünosupresyon yer alır (6). Klinik muayenede glans eritemli olup şiddetli vakalarda akıntı, kötü koku ve prepişyumda ödem olabilir. Her durumda glans penis ve prepişyumdan kültür alınması önerilir (7). Tüm hastalar için genel tavsiye, prepişyumu geri çekerek ve her gün ılık suyla yıkayarak, yumuşatıcı kremler kullanarak ve daha fazla tahrişe neden olabilecek sabunlardan kaçınarak hijyeni iyileştirmektir. Enfeksiyöz balanitte rol oynayan ve en sık görülen mikro-organizma, tüm vakaların %35'ini oluşturan *Candida albicans*'tır (8). *Candida* balanitinin tedavisi, semptomlar düzelene kadar günde iki kez uygulanan %1 klotrimazol veya %2 mikonazol şeklindeki topikal antifungal kremdir (9,10). Ağır vakalarda tek doz oral flukonazol (150 mg) verilebilir (9). En sık bakteriler ise *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis* ve anaeroblardır. Bakteri balanitinin tedavisi, üreyen mikroorganizmaya uygun olarak düzenlenir (3).

1.1.1.2 Herpes Simpleks Virüsü

Herpes simpleks virüsü (HSV)'nin iki alt tipi vardır (HSV-1 ve HSV-2). HSV-1 primer genital herpesin en yaygın etkenidir (7,11). HSV-2 önceden birincil genital herpesin en yaygın sebebi idi, ancak yine de tekrarlama olasılığı daha yüksek olan şekildir (12). Enfeksiyon birincil, birincil olmayan veya tekrarlayan olabilir. Enfeksiyon cinsel ilişki, özellikle orogenital temas yoluyla bulaşır. Enfekte olan hastaların yaklaşık %50'sinde çok az hastalığa yol açar veya hiç hastalığa yol açmaz. Geri kalanlarda, bir haftalık kuluçka döneminden sonra, lokal yanma, kaşıntı, üretral akıntı ve ağrı, bazen de

grip benzeri sistemik ateş ve kas ağrıları gelişir. 2 mm'lik kırmızı papüllerden oluşan küçük gruplar belirir, veziküller oluşturur ve patlayarak prepisyum veya glansta ağrılı ülserler bırakır, bunlar kabuklanır ve iyileşir, ancak ardından yeni enfeksiyon dalgaları gelir. Baş ağrısı, boyun sertliği ve fotofobi meningeal enfeksiyonu gösterir. Sakral sinir köklerinin enfeksiyonu, uyluklarda ağrıya ve işemede zorluğa sebep olabilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda bu semptomlar çok daha şiddetli olabilir. Genital herpesli erkeklerin kadın partnerlerinde serviks kanseri riski artar. Birincil enfeksiyonun ateş ve miyalji şeklinde sistemik semptomlara neden olması muhtemeldir. Birincil enfeksiyondan sonra, virüs lokal duyu gangliyonlarında latent hale gelir ve periyodik olarak yeniden aktive olur. HSV'nin tanısı, daha sonra HSV kültürü veya Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) tespiti için gönderilen bir lezyonun örneklenmesi ile gerçekleştirilir. İlk tedavi, tuzlu su banyosu, analjezi ve topikal lignokain %5 merhem içerir (7,11). Günde üç kez 400 mg asiklovir gibi oral bir antiviral, semptomların başlamasından sonraki beş gün içinde endikedir ve tedavi beş gün sürmelidir (11,13).

1.1.1.3 Sifiliz

Sifiliz etkeni *Treponema pallidum*'dur. Bakteri, doğrudan temas yoluyla mukoza yüzeyini istila eder (14). Yaklaşık 21 günlük bir kuluçka döneminden sonra birincil hastalık oluşur. Klasik Hunter lezyonu, prepisyum, glans veya koronal sulkus üzerinde değişen büyüklükte donuk kırmızı bir papül olarak başlar. Herpes'i taklit eden birden fazla papül olabilir. Papül, ikincil olarak enfekte olabilen bir ülser haline gelir. Tipik olarak, kasık bölgesinde genişlemiş bir lenf düğümü vardır. Tedavi edilmezse, %25'inde yaygın mukokütanöz döküntü ve lenfadenopati ile sonuçlanan sekonder sifiliz gelişir (15). Yaklaşık 20–40 yıllık bir latent periyoddan sonra, kardiyovasküler, nörolojik ve gummatöz hastalıklardan oluşan üçüncül hastalık ortaya çıkar (yani en sık deri ve kemiği etkileyen granülomatöz lezyon) (16). Tanı, lezyondan alınan sürüntülerin karanlık zemin mikroskopisi veya PCR ile yapılır. Gizli hastalık şüphesi için serolojik testler yapılır. Penisilinler, sifiliz tedavisi için tercih edilen antibiyotiktir.

1.1.1.4 *Trichomonas vaginalis*

Trichomonas vaginalis, kamçıılı bir protozoondur. En sık görülen klinik şekil üretrit ve üretral akıntıdır, ancak bu durum balanite dönüşebilir (17). Tanı üretra kültürü veya ilk idrar kültürü ile konur (18). Tedavi, metronidazol ile ya 2 g tek doz ya da beş ila yedi gün boyunca günde iki kez 500 mg şeklindedir (19).

1.1.2 Kronik Balanit

1.1.2.1 Liken Skleroz

Erkek genital liken sklerozus, prepsiyumu, glansı ve üretrayı etkileyen kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Bu durum ilk olarak 1928'de Stuhmer tarafından balanitis xerotica obliterans olarak adlandırılmıştır; ancak erkek genital liken sklerozus artık tercih edilen terminolojidir.

Çocuklarda nispeten nadir olmakla birlikte her yaşta görülür. Genel sünnetsiz erkek popülasyonunun insidansı yaklaşık %1 iken, dermatoloji kliniklerinde %15 kadar yüksek olduğu bildirilmektedir (20,21).

Hastalığın etiyolojisi belirsizdir ve muhtemelen oto-immün hastalık, enfeksiyon, metabolik hastalık ve idrarla temas ile ilişkili çok faktörlüdür (22). Lenfositlerin istila ettiği dermisin kolajen tabakasında bir kalınlaşma vardır ve bu kollajen, büzülme eğilimindedir.

Klinik görünümeler başlangıçta beyaz düz tepeli plaklardır. Hastalık ilerledikçe atrofik ve sklerotik beyaz lekeler (lökoderma) ortaya çıkar. En yaygın başvuru semptomu, prepusyal disfonksiyonun bir sonucu olarak erkek disparonisidir (23). Glans hastalığı, kaşıntı ve paresteziye neden olma eğilimindedir. Glanüler hastalık meatus ve üretraya da yayılabilir. Mea ve üretranın daralması, ciddi durumlarda mesane çıkış obstrüksiyonu ve idrar retansiyonu semptomlarına yol açar (24).

Geleneksel önlemler, yıkama için sabun alternatiflerinin kullanılmasını ve idrarla temastan kaçınmak için bariyer kremlerin kullanılmasını içerir (26). Erken hastalıkta tedavi, 6–8 hafta boyunca orta kuvvette bir topikal kortikosteroidin (klobetasol propionat %0.05) günlük uygulamasıyla başlamalıdır. İyi bir yanıt alınırsa, uygulama 16 haftaya kadar alternatif günlere indirilebilir veya daha az güçlü bir steroid kullanılabilir (25). Cerrahi tedavi sünnettir. Bu, yalnızca prepsiyum hastalığı için değil,

aynı zamanda vakaların çoğunda glans için de iyileştirici olabilir. Glans düzelmezse, deri grefti ile glans yenileme prosedürü endike olabilir (26). Üretraya uzanan hastalık, bukkal mukozal greftli üretroplasti ile tedavi edilebilir. Bazı şiddetli panüretal darlık vakalarında, perineal üretrostomi endike olabilir.

1.1.2.2 Liken Planus

Liken planus, deriyi, müköz membranları ve tırnakları etkileyen kronik inflamatuvar bir dermatozdur (27). Peniste bu lezyonlar glans ve koronal sulkusta kırmızımsı-mor halka şeklinde görülür. Liken planus’lu hastaların yaklaşık %25’inde genital lezyonlar vardır (28). Diğer vücut kısımlarındaki liken planusun aksine, penis lezyonları genellikle kaşıntılı değildir. Tedavide güçlü bir topikal kortikosteroid tercih edilir (27).

1.1.2.3 Zoon Balanit

Zoon balanit, prepsiyum ve glans üzerinde benekli alanlar ile birbirini yansıtan parlak kırmızı plaklardan oluşur. Orta yaşlı ve yaşlı sünnetsiz erkekleri etkileyen etiyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Lenfosit ve plazma hücrelerinin bant benzeri formunun klasik histolojik görünümünden dolayı “plazma hücreli balanit” olarak da bilinir (29). Hastalar genellikle tamamen asemptomatiktir ancak etkilenen bölgeden az miktarda akıntı olabilir. Topikal antibiyotik veya steroid kremlerin kullanımından geçici bir rahatlama sağlanabilir (30). Kesin tedavisi sünnettir (31).

1.2 Mantarlar

Bugüne kadar tanımlanmış 200’ün üzerinde *Candida* türü olmasına karşılık, insanlarda çok az bir kısmı enfeksiyon etkeni olabilmektedir. *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* ve *Candida krusei* en sık izole edilen türlerdir. *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida stellatoidea*, *Candida dubliniensis* ve *Candida lusitaniae* ise daha az enfeksiyon etkeni olan türlerdir (32). Bunlardan lokal ve sistemik enfeksiyonlara en sık yol açan ve klinik örneklerden en sık izole edilen tür *C. albicans*’tır (33).

Candida’lar doğada bitkilerde, toprakta, suda ve insan vücudunda yaygın olarak bulunan organizmalardır (34,35). *Candida* enfeksiyonlarından en sık izole edilen tür

Candida albicans olmasına rağmen son yıllarda *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae* gibi *albicans*-dışı *Candida* türlerinde artış izlenmektedir. Literatüre bakıldığında invazif *Candida* enfeksiyonlarının %50'den fazlasında etkenin *albicans*-dışı *Candida* türleri olduğu rapor edilmiştir (36,37). Bu artışın sebep olarak *albicans*-dışı *Candida* türlerinin antifungal ilaçlara direnç geliştirmesi olduğu düşünülmektedir (37).

1.2.1 *Candida* Enfeksiyonları ve Risk Faktörleri

Candida enfeksiyonları bağışıklık sistemi baskılanmış konakta, hastanede yatan hastalarda ve yoğun bakımlarda önemli bir sorun teşkil etmektedir. Yoğun bakımlarda *Candida* enfeksiyon sıklığı %31, Türkiye'de ise %512 oranında bildirilmiştir (38,39). *Candida* enfeksiyonlarında konağın savunma sistemi ve etken mayanın virulans faktörleri birlikte rol oynarlar. Kanıtlanmış *Candida* enfeksiyonu riskini sınıflandırılması ve erken antifungal tedaviden fayda görecekt hastaların tespit edilebilmesi için farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. *Candida* kolonizasyon indeksi ve *Candida* skoru bunlardan birkaçıdır (40).

Pittet ve ark. ları 1994'de, prospektif bir kohort çalışmasında yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardaki *Candida* kolonizasyonunun derecesini saptamak için *Candida* kolonizasyon indeksini geliştirmişlerdir. Bu indekste *Candida* kolonizasyonu saptanan vücut bölge sayısının, taranan vücut bölge sayısına oranı kolonizasyon indeksini vermektedir. Bu çalışmaya göre *Candida* enfeksiyonu için potansiyel risk faktörleri, önceki antibiyotik tedavisinin uzunluğu, hastalığın şiddeti ve hastalığın yoğunluğu olarak bildirilmiştir. Bir hastada *Candida* kolonizasyonu yoksa invazif *Candida* enfeksiyonu gelişme olasılığı düşüktür (40,41).

Leon ve ark. ları 2006 yılında erken antifungal tedaviden fayda görebilecek hastaları belirlemek için *Candida* skorunu tanımlamışlardır. İnvazif *Candida* enfeksiyonlarının gelişimini öngören *Candida* skoru; cerrahi operasyon, multifokal kolonizasyon, total parenteral nütrisyon ve ciddi sepsis kriterlerinden oluşmaktadır. *Candida* skoru 2.5'den büyük olan hastalara erken antifungal tedavi önerilmiştir (42). Yine Leon ve ark. ları 2009'da yaptıkları çalışmada yüksek *Candida* skoru ile invazif *Candida* enfeksiyonları arasında doğru orantılı bir ilişki saptamışlardır (43).

Bu ve benzeri skorlama sistemlerinde kullanılmayan ancak, *Candida* enfeksiyonu oluşumunda önemli rol oynayan konağa ait çeşitli risk faktörleri mevcuttur. Bu risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir. *Candida*’ların oluşturduğu enfeksiyonlar yüzeysel ve invazif enfeksiyonlar olarak gruplandırılır. Bu risk faktörleri çeşitli oranlarda ve önemde *Candida* enfeksiyonu gelişiminde rol olmaktadır (44,45).

Tablo 1. *Candida* enfeksiyonu oluşumu için konağa ait risk faktörleri

Diabetes mellitus	Organ transplantasyonu
İmmunsupresif tedavi kullanımı	Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
Hastanede yatış süresi	Ciddi sepsis varlığı
Renal yetmezlik	Geçirilmiş cerrahi (özellikle abdominal cerrahi)
Hemodiyaliz	Malignite
Santral venöz kateter varlığı	<i>Candida</i> kolonizasyon varlığı
Mekanik ventilasyon	Kan ürünü replasmanı
Nötropeni	Prematürite
Total parenteral nütrisyon	Üriner kateter varlığı

1.2.2 *Candida* Vulvovaginiti ve Balanit

Kadınlarda sık görülen *Candida* vulvovaginitinin predispozan faktörleri; diyabet, gebelik ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımıdır. Kadınların %75’i yaşamları boyunca en az bir kere *Candida* vulvovaginiti geçirirler. *Candida* vulvovaginitinde en sık izole edilen tür *Candida albicans* olup son yıllarda *albicans*-dışı *Candida* türlerinde artış olduğu bildirilmektedir. Genital bölgede kaşıntı, beyaz çökelek peyniri kıvamında vajina akıntı, yanma, disüri ve dispareni gibi semptomlar bu hastalarda sıklıkla görülür. Vulva ve çevresi fizik muayenede eritemli olabilir. Rekürren ve persistan enfeksiyonlar bazı hastalarda görülebilir (33,46).

Balanit sıklıkla diyabetik erkek hastalarda görülen bir enfeksiyondur. Genellikle hastaların glans penisinde ağrı şikayeti bulunur. Fizik muayenede glans peniste diffüz eritem ve makülopapüler döküntü izlenir. Uzun süreli penil kateter kullanan hastalarda görülebilir (33).

1.3 *Malassezia*

Malassezia türleri insan vücut florasında bulunup, bazı deri hastalıklarına neden olabilmektedirler (47). Deri hastalığı olanların stratum korneumunda tomurcuklanan mayalar şeklinde bulunur ve uygun koşullarda sistemik hastalıktan sepsise kadar ciddi tablolara neden olabilmektedir (48).

Malassezia cinsi mantarlar, Blastomycetes sınıfının Cryptococcaceae ailesinde yer almaktadırlar (47). *Malassezia* türleri dimorfik şekilde bulunabilen mantarlardır; *Pityrosporum* maya şekli için, *Malassezia* miçel şekli için kullanılmış; günümüzde ise yalnızca *Malassezia* ismi kullanılmaktadır (48).

Malassezia cinsi mantarlar Eichstedt 1846'da tarafından ilk kez tanımlanmıştır (48,49). Rivolta 1873'de psoriasisli bir hastada, çift çeperli, tomurcuklu hücreler tanımlamıştır. Malassez 1874'de, anormal deri koşullarında, farklı şekillerde tomurcuklu sporlar bildirmiştir (49). Panja 1927'de tarafından ilk kez *Malassezia* cinsi mantarlar kültürde edilmiştir (47).

İlk sınıflamada *Pityrosporum* cinsi içinde iki tür, *P. pachydermatis* ve *P. ovale* bulunmakta idi. Ardından *P. orbiculare* eklendi. Hem yuvarlak hem de oval hücrelerin hif üretebildiğinden, benzer organizmalar olduğuna işaret ettiği ortaya konuldu ve iki cins 1986'da birleştirilerek *P. ovale* ve *P. orbiculare* *Malassezia furfur* ve *P. pachydermatis* ise *Malassezia pachydermatis* tür isimleri olarak kabul edildi. Simmons ve Gueho 1990'da *M. furfur*'a kıyasla tomurcuklanma farklılığı nedeniyle *M. sympodialis* türünü tanımlandılar (47). Taksonomi, Guillot ve Gueho'nun 1995 yılındaki çalışmalarıyla son buldu. Bu çalışmada *Malassezia* türlerinden 104 köken toplandı. rRNA ve nükleer DNA sekanslandırılması ile elde edilen sonuçlar fizyoloji, morfoloji ve ultrastrüktür özellikleri ile kombine edilerek önceki üç sınıfa ek dört yenisi tanımlayarak; *M. furfur*, *M. obtusa*, *M. sympodialis*, *M. restricta*, *M. globosa*, *M. pachydermatis* ve *M. slooffiae* olarak yedi ayrı tür tarif ettiler (50). Daha sonra Sugita ve ark. ları 2002 yılında yeni bir tür olan *M. dermatis*'i tanımladılar. Yine Sugita ve ark. ları tarafından yeni bir tür olan *M. japonica* tanımlanmıştır. 2004 yılında Hirai ve ark. ları hayvanlardan ayırdıkları bir grubu tanımlayarak yeni bir tür olan *M. nana*'yı tanımladılar (47). Şuanda *Malassezia* cinsi 17 tür içermektedir (51). Bunlar; *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. pachydermatis*, *M. obtusa*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. dermatis*, *M. slooffiae*, *M. nana*, *M. japonica*, *M. caprae*, *M. yamatoensis*, *M. cuniculi*, *M. equina*,

M. psittaci, *M. arunalokei* ve *M. brasiliensis*'dir (52). *Malassezia pachydermatis* primer zoofilik tür olduğu için normal insan florası üyesi olarak kabul edilmez ve zorunlu lipofiliktir. Diğer türler ise lipofiliktir. Yeni türlerden *M. caprae* keçilerden, *M. equina* atlardan, *M. nana* sığırlardan ve *M. cuniculi* ise tavşan derisinden izole edilmiştir (52,53).

1.3.1 Üreme ve üretilme özellikleri

Malassezia hem hif hem de maya şeklinde bulunabilen, normal deri florasında genellikle maya şeklinde gördüğümüz bir mantardır. Çeşitli besiyerlerinde *in vitro* miçel şekline dönüşüm gösterilebilirken, bazı kökenler bu yetenekten yoksundur. Eşaysız üreme ile çoğalırlar. Şimdiye kadar *Malassezia* ile ilgili az sayıda çalışma yapılmasının sebebi; üremesi için özel besiyerine gereksinim duyulmasıdır. Ayrıca *Malassezia*'ların üreme zorlukları nedeniyle fizyolojik özellikleri tam olarak açıklanamamıştır. Leeming ve ark. ları *Malassezia*'ların kültürde zor üremesini, besiyerinde yağlı bir maddenin eksikliği ile açıklamışlardır. Yağ gereksinimi nedeniyle bu mantarı üretmek için birçok besiyeri tanımlanmıştır (54). Van Abbe tarafından 1964'de Dixon agar, ardından bu besiyerinin modifiye şekli olan modifiye Dixon agar (MDA) tanımlanmıştır. Leeming-Notman tarafından 1987'de Leeming-Notman agar geliştirilmiştir.

MDA kolonilerin daha iyi görülmesini sağlar, ayrıca iki ya da daha fazla tür aynı plakta görülebilir (53). Araştırmacılar *M. furfur*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. sympodialis*, *M. slooffiae*, *M. pachydermatis* ve *M. restricta*'yı, başlıca nitrojen kaynağı olarak triptofan içeren besiyerinde florokrom ve pigment oluşturmaları açısından incelemişlerdir. Yalnızca, *M. furfur*'un bu özelliğe sahip olduğunu; bunun dışındaki tüm lipofilik türlerin bu besiyerinde üreyemediklerini, ancak triptofan yerine pepton içeren Dixon agarda ise hepsinin ürediği ve hızlı bir şekilde kahverengi bir hale oluşturdıklarını izlenmiştir (47).

Malassezia'lar, lipidi tek karbon kaynağı olarak kullanırlar. *Malassezia pachydermatis*'in çoğalması için lipid gerekmediğinden Sabouraud glikoz agar'da bu organizma üreyebilir. *Malassezia*'lar uzun zincirli yağ asitleri oluşturamazlar ve mutlak gereksinim duydukları yağ asitlerini üreme sırasında metabolize etmeden direkt hücre lipidlerinin yerine koyarlar. Mantarların lipid ihtiyacını insan saçlı derisinde bulunan yağların karşılayabildiği gösterilmiştir (47,53). Lipofilik *Malassezia* mayaları

trigliseridleri yağ asitlerine parçalarak deride inflamasyon başlatan lipaz üretirler. (55). *Malassezia furfur*'un, kompleks lipidleri metabolize etme yeteneği olan enzimler salgıladığı bulunmuştur. *Malassezia furfur*'un büyümesi için bu enzimatik sistem kritik bir rol oynar. Çünkü, *M. furfur* eksojen kaynaklı yağ asitlerine sıkıca bağlanma özelliğine sahiptir (56). Ayrıca, *Malassezia*'ların antifungal ve antibakteriyel özelliği olan azelaik asite sahip olduğu belirlenmiştir (57,58). *Malassezia*'ların hücre duvarı çevresinde bulunan dış lameller tabakası membran benzeri yapıdadır. Bu özelliği ile katetere kolonize olabilir ve insan derisine invaze olabilirler (59).

1.3.2 İmmünoloji

Malassezia'ların lipidden zengin kapsülleri sayesinde konakçı hücreden kaçabildiği ve bu tabakanın inflamatuvar yanıtı neden olduğu öne sürülmektedir (60). *Malassezia*lar immün sistemi baskılayabilmektedir. *Malassezia*'lar ilk olarak insan periferik mononükleer hücreleri ile karşılaşır ve bunun sonucunda salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin düzeyini azaltabilirler (61). *Malassezia* lipid tabakası keratinositlerde üretilen sitokinleri düzenler. Yapılan çalışmalarda, kapsülü çıkarılmış *Malassezia*'ların IL-1, IL-6 ve IL-8 üretimini önemli ölçüde arttırdığı ve hücre içi IL-10 düzeyini azalttığı saptanmıştır (60). Aynı şekilde, lipidi alınmış *Malassezia*'lara yanıt olarak üretilen IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinin çok arttığı izlenmiştir. Buradan çıkarılan sonuçlar, *Malassezia*'ların lipid tabakasının inflamasyonun uyarılmasıyla birlikte maya hücrelerini koruyabilmesini ve insan derisinde organizmanın kommensal yaşayabilmesini açıklamaktadır (61). *Malassezia*'ların lipidden zengin yapısının immünomodülatuar olması, hastalığa neden olma özelliklerini anlamada önemlidir. Ayrıca kompleman kaskatını aktive etmeleri ve retikuloendotelial sistemi stimüle etmeleri, sitokin salınımının supresyonu ile çelişmektedir (48).

Malassezia'ların kompleman sistemini hem klasik yol hem de alternatif yoldan aktive edebildikleri tespit edilmiştir (62). Her iki yolun da etkinleşmesinin zamana ve hücre yoğunluğuna bağlı olduğu saptanmıştır. Kompleman aktivasyonunun iltihaptan sorumlu mekanizma olduğu öne sürülmüş olup kompleman alternatif yolunun başlangıcından sorumlu proteinlerin normal insan derisinde bulunduğu bilinmektedir (48).

Malassezia'ları insan nötrofilleri komplemana bağımlı süreçte fagosite ederek 2 saat içerisinde hücrelerin %5'i öldürülmekte iken, ketokonazol ile işlem görmüş mayalarda intrasellüler öldürme oranı %23'e yükselmektedir. Nötrofillerin mantarı öldürmesi sınırlı olup henüz *Malassezia*'ların nötrofillere karşı olan direnç mekanizmaları bilinmemektedir (63). Yapılan araştırmalarda, canlı veya ısıyla öldürülmüş *Malassezia*'lar monositleri ve granüositleri uyarak IL-8 ve IL-1 α düzeyini yükselttiği bildirilmiştir. Oponinlenmiş ve canlı hücrelerin, oponinlenmemiş ve ısıyla öldürülmüş hücrelerden daha iyi uyarıcı olduğu; IL-1 α 'nın lenfositlerin etkinleşmesini, nötrofillerin kemotaksisini aktive ettiği ve inflamasyonu artırdığı bildirilmiştir (47).

Malassezia'lara karşı gelişen hümoral bağışıklığa bakıldığında, maya hücrelerine karşı salınan immunglobulinler deri hastalığı bulunmayan normal insanlarda da görülmektedir. Anlamlı bir yüzeyel mantar hastalık öyküsü olmayan genç ve orta yaşlılara bakıldığında, yalnızca orta yaşlılarda *Malassezia* IgM antikoru anlamlı oranda düşük tespit edilmiştir. Mantar hastalığı olup olmadığına bakılmaksızın 868 kişiyi kapsayan bir çalışmada, alınan serum örneklerinde *Malassezia*'ya karşı hümoral bağışıklık immünoelektroforez ile incelenmiş olup bunların %31'inde antikor saptanmıştır. 11 yaşın altındakilerde hiç antikor saptanmamış olup en yüksek oran 31-40 yaş grubunda saptanmıştır. Yapılan birçok çalışmadan anlaşılan ortak sonuç, bireylerin büyük bir kısmında bazı antikorların bulunduğu, IgA düzeyinin genelde düşük olduğu, dolayısıyla *Malassezia*'nın mukozaları duyarlılaştırılmasının önemli bir yol olduğu görülmektedir. Oniki sağlıklı insanda mantarların miçel antijenleri kullanılarak indirekt immünofloresans ile IgA, IgM, IgG ve alt sınıfları belirlenmiş, en yüksek oran IgG'de saptanmıştır. (47).

1.3.3 *Malassezia*'ların Vücuttaki Dağılımı

İnsan deri florasının üyesi olan *Malassezia*'lar vücudun çeşitli bölgelerinde farklı yoğunluklarda bulunmaktadır. Bu mantarlar sıklıkla yağdan zengin bölgelerde bulunurlar (48). Kolonizasyon genellikle üst gövde bölümleri, saçlı deri ve katlantı bölgelerindedir. *Malassezia*'lar tırnak, saç ve müköz membranları enfekte etmezler (64). *Malassezia*'ların klinik önemi ile ilgili yapılan çalışmalar, organizmanın *in vitro*

ortamda zor üremesi ve izole edilmesi sonucu etkeni işleme alma ve tanımlama konusunda karşılaşılan zorluklar sebebiyle çelişkilidir (65).

Gupta ve Kohli, *Malassezia*'ların dağılımını; sağlıklı 245 kişiden saçlı deri, göğüs, sırt ve alın bölgelerinden aldıkları örnekleri 6 farklı yaş grubuna göre ayırmışlardır. 14 yaşından küçüklerin daha ileri yaştakilere kıyasla daha sık mantar taşıdıklarını tespit etmişlerdir. *M. globosa*'nın gençlerde daha sık izlendiğini, *M. sympodialis*'in ise adölesan ve erişkinler derisinde daha yoğun miktarda bulunduğunu tespit etmişlerdir. İnsan derisinden ayrılan *Malassezia* türlerinin vücut bölgesi ve yaşa göre farklılık gösterdiğini saptamışlardır(66).

Leeming ve ark. ları yaptıkları bir çalışmada klinik olarak normal olan erişkinlerin vücudunda çeşitli bölgeleri incelemişlerdir. Genç erişkinlerde başın en az bir bölgesinde ve üst gövde bölgesinde yüksek miktarda *M. furfur* saptamışlardır. Alt gövde bölgesi ile üst bacak bölgesinde *M. furfur* miktarları erkeklerde kadınlara göre önemli ölçüde yüksek saptanmıştır (67).

İran'da yapılan bir çalışmada, 94 pityriasis versikolor'lu hasta ve 100 sağlıklı kontrol grubundan deri kazıntı örnekleri alınıp MDA besiyerine ekim yapmışlardır. Tüm vücut bölgelerindeki lezyonlarda pityriasis versikolor'da en baskın tür *M. globosa* daha sonra, sırası ile, *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. obtusa*, *M. slooffiae* ve sağlam kimselerden de *M. furfur*, *M. globosa*, *M. slooffiae*, *M. restricta* ve *M. sympodialis* türlerini izole etmişlerdir. Sağlıklı bireylerde en sık izole edilen tür yine *M. globosa* olmuştur (68).

1.3.4 *Malassezia* ile İlişkili Hastalıklar

Lipofilik *Malassezia* türleri normal floranın bir parçası olmasına rağmen, çeşitli durumlarda yüzeysel deri enfeksiyonlarına sebep olabilirler. *Malassezia* cinsi mantarlar insan derisini etkileyen birkaç hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Bu hastalıklar; *Malassezia* folliküliti, pityriasis versikolor, atopik dermatit, seboreik dermatit, psoriasis, balanit ve daha az sıklıkla konfluent ve retiküler papillomatoz, onikomikoz ve geçici akantolitik dermatoz'dur. *Malassezia*'lar yüzeysel deri enfeksiyonlarına ek olarak sistemik enfeksiyon ve fungemiye de sebep olabilirler. Santral venöz katater ile lipid içerikli parenteral beslenme uygulanan hastalarda ve altta yatan çeşitli komorbiditeleri bulunan prematüre yeni doğanlarda *Malassezia*'ların etken olduğu kataterle ilişkili fungemiler ile yine yeni doğanlarda sepsis ve fungemi olguları raporlanmıştır (65,69).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Sunulan çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniği tarafından DM tanısı ile izlenen 151 hasta ile DM tanısı olmayan 50 kişilik kontrol grubundan imprint yöntemiyle alınan glans penis örnekleri incelendi. Bu amaçla, klinik örnekler modifiye Dixon agar (MDA) ve CHROMagar™ *Malassezia* (CAM) (Paris, Fransa) besiyerlerine inoküle edildi. Örnekler 32°C’de bir hafta süre ile inkübe edildi.

İnkübasyon sonunda plaklarda bir adet koloni üremişse üreme (+); iki ile beş arası ise (++); beş üzeri ise (+++) olarak kaydedildi. MDA plaklarında görülen çoğunlukla düzgün olmayan kenarlı, buruşuk ve mumsu koloniler *Malassezia*; yumuşak ve düzgün kenarlı olan koloniler ise *Candida* türü olarak değerlendirildi. CAM plaklarında görülen koloniler üretici firmanın önerileri doğrultusunda, soluk pembe ve buruşuk ise *M. furfur*; pembe veya mor renkte ve buruşuk ise diğer *Malassezia* türleri olarak değerlendirildi. Yeşil, pembe ve mor renkte görülen düzgün kenarlı ve parlak koloniler ise *Candida* spp. olarak kaydedildi. *Malassezia* izolatları sıvı modifiye Dixon besiyerinde -20°C’de ve modifiye Dixon agarda +4°C’de saklandı; *Candida* izolatları sıvı Sabouraud besiyerinde -20°C’de saklandı.

Seçili izolatların moleküler tanısı, DNA saflaştırma işleminin ardından ITS1 ve ITS4 primerleri kullanılarak ITS1 gen bölgesinin ABI PRISM 3130XL genetic analyzer ile çoğaltılması ile Refgen Gen Araştırmaları ve Biyoteknoloji Merkezi’nde (Ankara) gerçekleştirildi. Elde edilen diziler Bio Edit Sequence Alignment Editor programı kullanılarak düzenlendi ve diziler BLAST programı ile veri tabanındaki dizilerle karşılaştırıldı.

2.1 İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların

sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı (70).



3. BULGULAR

Kontrol ve diyabet gruplarındaki hastaların demografik özellikleri Tablo 1’de özetlendi. Hastaların yaş dağılımı kontrol ve diyabet gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p=0.759$). Kontrol grubundaki hastaların 27(%54)’si ilkokul, 8(%16)’i ortaokul, 8(%16)’i lise ve 7(%14)’si üniversite mezunudur. Diyabet grubundaki hastaların 63(%41.7)’ü ilkokul, 37(%24.5)’si ortaokul, 30(%19.9)’u lise ve 21(%13.9)’i üniversite mezunu idi. Kontrol ve diyabet gruplarında eğitim durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.428$). Vücut kitle indeksi (VKİ) medyanı kontrol grubunda 25.6 (min 17.0, maks 35.6), diyabet grubunda ise 26.9 (min 17.2, maks 41.5)’dur. Gruplar VKİ açısından birbirine benzer idi ($p=0.671$). Medeni durum ise gruplar arasında farklılık göstermedi ($p>0.999$).

Tablo 2. Kontrol ve diyabet gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup		p
	Kontrol (n=50)	Diyabet (n=151)	
Yaş(yıl)	60.7±11.6 62.5(29.0–81.0)	60.4±11.8 61.0(27.0–85.0)	0.,759
Eğitim Durumu, n(%)			
İlkokul	27(54.0)	63(41.7)	0.,428
Ortaokul	8(16.0)	37(24.5)	
Lise	8(16.0)	30(19.9)	
Üniversite	7(14.0)	21(13.9)	
Medeni Durum, n(%)			
Bekar	1(2.0)	4(2.6)	>0.999
Evli	49(98.0)	147(97.4)	
Boy(m)	173.4±5.74 174.0(160.0-185.0)	173.2±5.9 174,0(158.0–193.0)	0.603
Kilo(kg)	81.3±12.1 80.5(55.0-112.0)	82,6±12,5 80,0(56,0–120.,0)	0.617
VKİ	27.8±3.9 25.6(17.0-35.6)	27,1±4,0 26,9(17,2–41.,5)	0.671

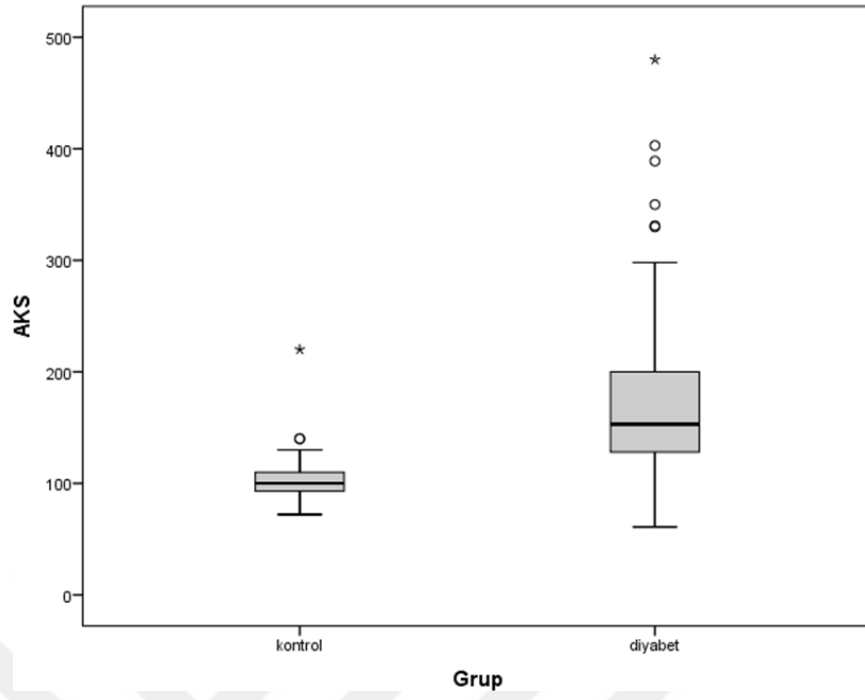
Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama±standart sapma, medyan(minimum-maksimum) olarak özetlenmiştir.

Kontrol ve diyabet gruplarındaki hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 2’de sunuldu. Açlık kan şekeri (AKS), HbA1c, insülin, HOMA-IR ve BUN diyabet grubunda daha yüksek düzeylerde dağılmaktadır (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p=0.032$). Gruplar arasında kreatinin açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.633$).

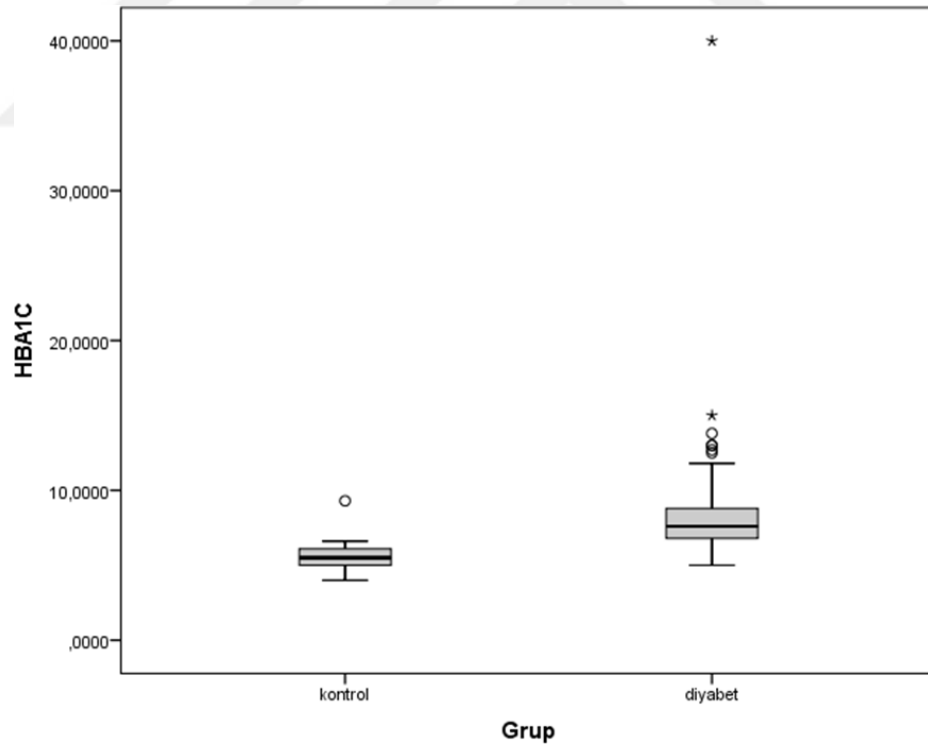
Tablo 3. Kontrol ve diyabet gruplarının laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup		p
	Kontrol (n=50)	Diyabet (n=151)	
AKŞ	104.1±22.6 100.0(72.0–220.0)	172.8±70.3 153,0(61,0–480.0)	<0.001
HbA1c	5.6±0.8 5.5(4.0–9.3)	8.2±3.1 7.6(5.0–40.0)	<0.001
İNSÜLİN	13.5±20.3 6.0(2.0–111.0)	14.3±9.8 12.8(1.5–62.0)	<0.001
HOMAIR	3.8±6.6 1.5(0.4–38.0)	6.3±6.1 4.5(0.3–41.0)	<0.001
BUN	16.9±11.3 14.0(8.0–82.0)	20.2±14.0 17.0(6.5–104.0)	0.032
KREATİNİN	0.9±0.3 0.9(0.4–1.9)	1.2±1.0 0.9(0.4–6.4)	0.633
TIT			
Negatif	50(100.0)	101(67.3)	<0.001
Pozitif	-	49(32.7)	
TIT			
Negatif	50(100.0)	101(67.3)	
1+	-	4(2.7)	<0.001
2+	-	10(6.7)	
3+	-	27(18.0)	
4+	-	8(5.3)	

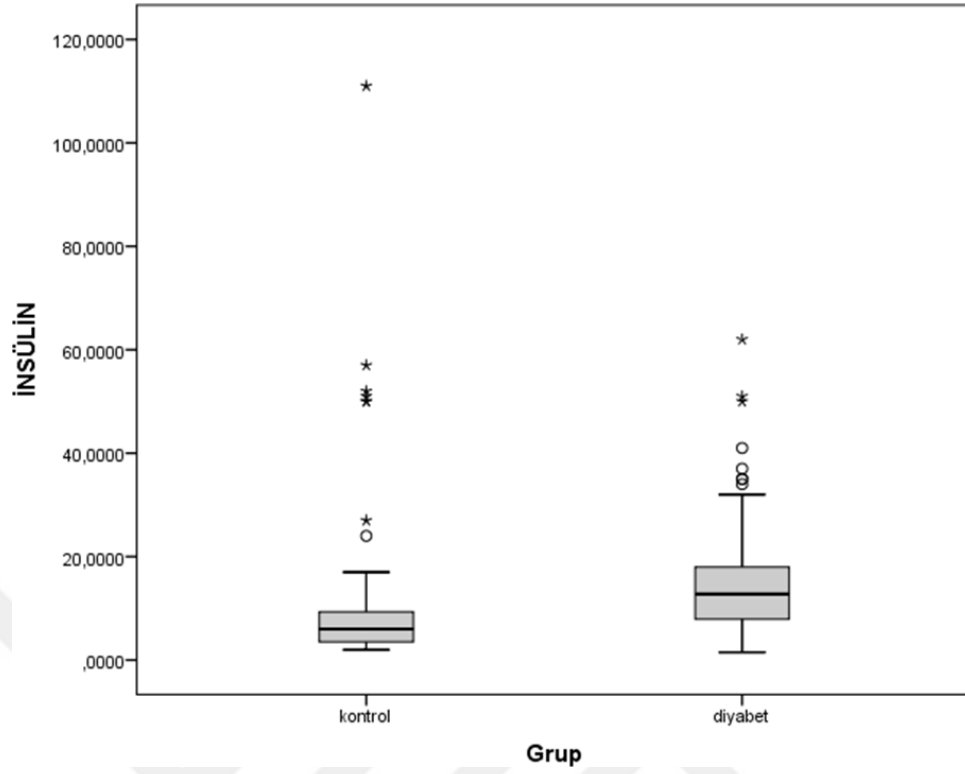
Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama±standart sapma, medyan(minimum-maksimum) olarak özetlenmiştir.



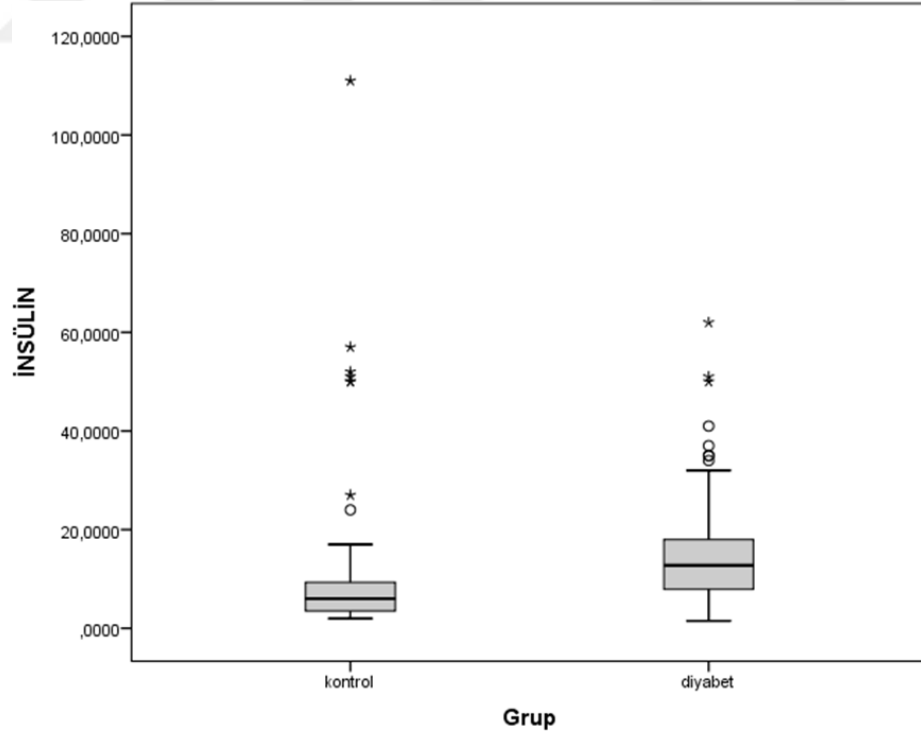
Şekil 1. Kontrol ve diyabet gruplarına göre AKS dağılımı



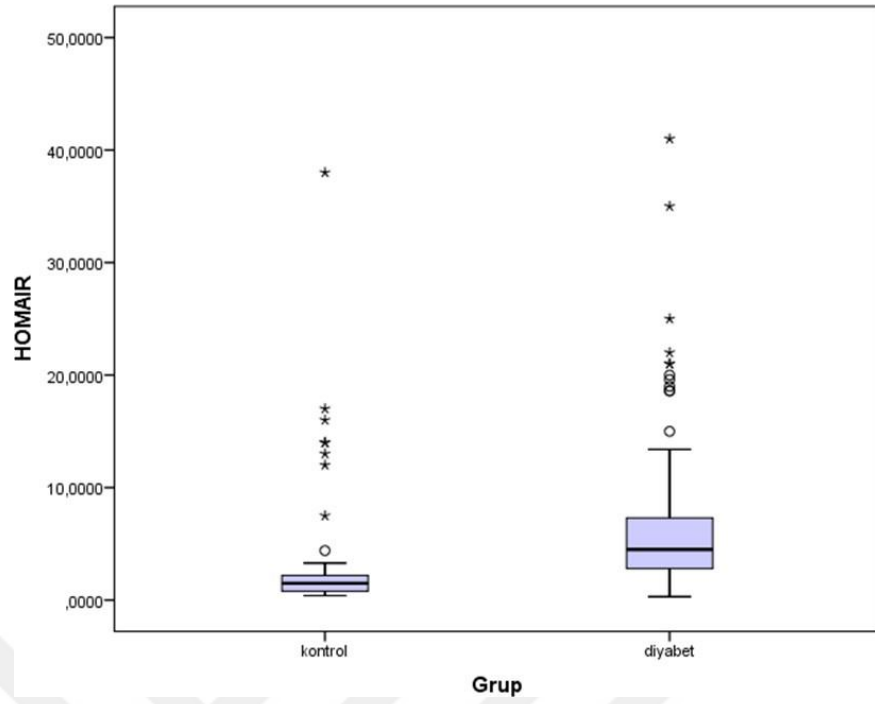
Şekil 2. Kontrol ve diyabet gruplarına göre HBA1C dağılımı



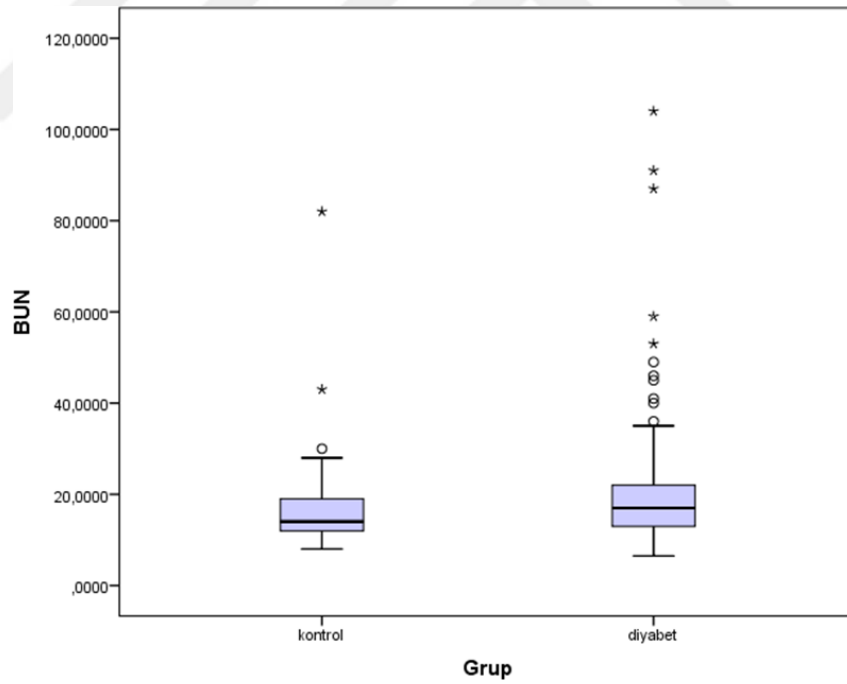
Şekil 3. Kontrol ve diyabet gruplarına göre HbA1c dağılımı



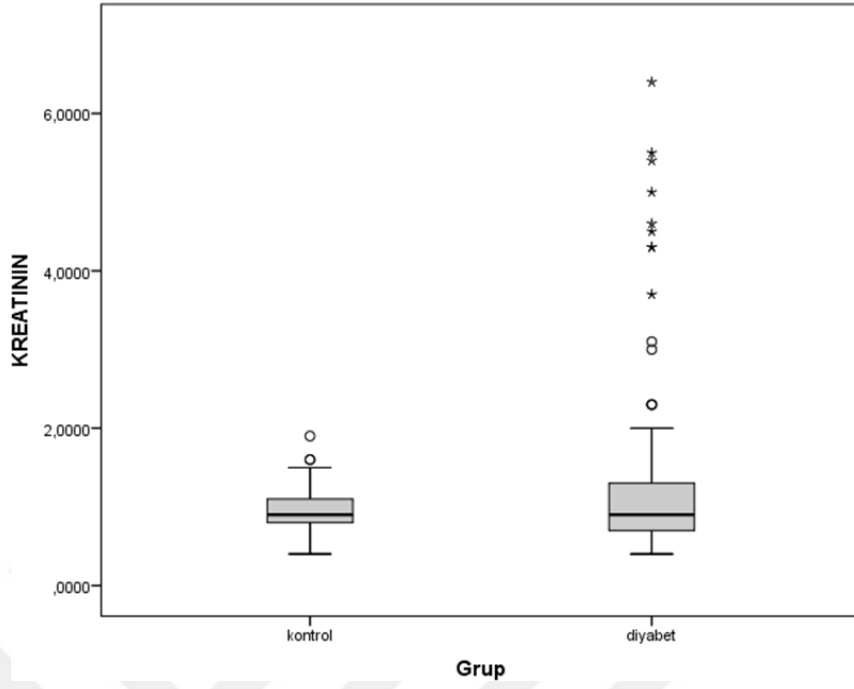
Şekil 4. Kontrol ve diyabet gruplarına göre insülin dağılımı



Şekil 5. Kontrol ve diyabet gruplarına göre HOMA-IR dağılımı



Şekil 6. Kontrol ve diyabet gruplarına göre BUN dağılımı



Şekil 7. Kontrol ve diyabet gruplarına göre kreatinin dağılımı

Tablo 4. Diyabet grubundaki hastaların ek özellikleri

	n=151
Hastalık süresi(yıl)	11.3±8.6 10.0(1.0–40.0)
Tedavi şekli, n(%)	
OAD	78(51.7)
İnsülin	27(17.9)
OAD ve insülin	42(27.8)
Bilinmeyen	4(2.6)
OAD süresi(yıl)	10.9±8.2 8.5(1.0–36.0)
İnsülin süresi(yıl)	8.2±7.7 6.0(1.0–40.0)

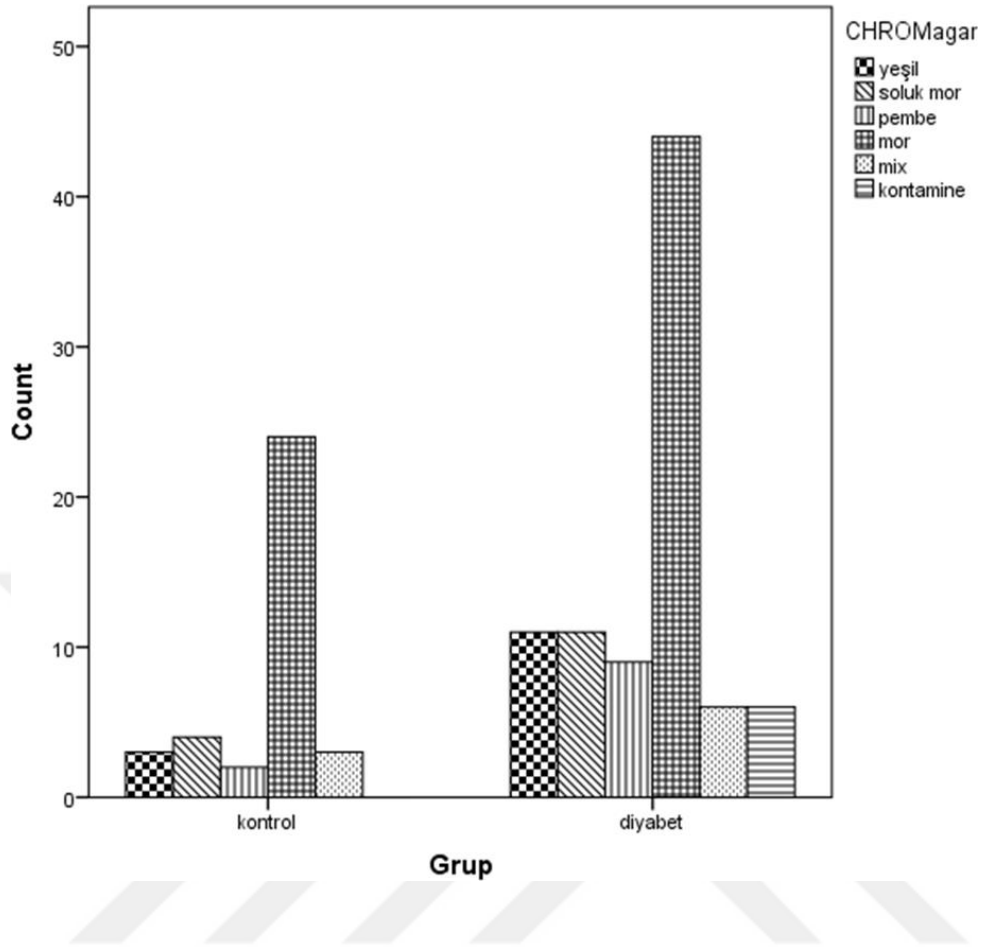
Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama±standart sapma, medyan (minimum-maksimum) olarak özetlenmiştir.

Tablo 5. Kontrol ve diyabet gruplarından alınan klinik örneklerin modifiye Dixon agarda üreme durumu

	Grup	
	Kontrol (n=50)	Diyabet (n=151)
MDA, n(%)		
Üreme yok	26(52.0)	69(45.7)
Üreme var	21(42.0)	65(43)
+	2(4.0)	9(6.0)
++	8(16.0)	20(13.2)
+++	11(22.0)	35(23.2)
Kontamine	3(6.0)	17(11.3)
Mikst+++	-	1(0.7)

Tablo 6. Kontrol ve diyabet gruplarında CHROMagar Malassezia besiyerinde üreme durumu

	Grup	
	Kontrol (n=50)	Diyabet (n=151)
CHROMagar, n(%)		
Üreme yok	14(28)	63(42)
Üreme var	36(72)	87(58)
Yeşil	3(8.3)	11(12.6)
Soluk mor	4(11.1)	11(12.6)
Pembe	2(5.6)	9(10.3)
Mor	24(66.7)	44(50.6)
Mikst	3(8.3)	6(6.9)
Kontamine	-	6(6.9)



Çalışma grubunda, MDA veya CAM besiyerlerinde üreme varlığı incelendiğinde; diyabet grubunda 93 (%62), kontrol grubunda ise 36 (%72) hastada *Malassezia* veya *Candida* ürediği görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.18$). Ayrı ayrı MDA ve CAM besiyerlerinde üreme incelendiğinde ise yine gruplar arasında istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p= 0.65/0.54$).

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, diyabeti olan ve olmayan sağlıklı popülasyonda glans penis florası incelendi. *Candida* ve *Malassezia* kolonizasyonu yönünden hem gruplar arasındaki fark, hem de MDA ve CAM besiyerlerinin izolasyon oranları karşılaştırıldı. DM grubunda 9 hastada *Candida* spp. 85 hastada ise *Malassezia* spp. üredi. Kontrol grubunda 2 hastada *Candida* spp. ile 35 hastada *Malassezia* spp. üredi. Hem çalışma grublarında mantar kolonizasyonu hem de besiyerlerinin (MDA ve CAM) izolasyonu yönünden anlamlı bir fark bulunmadı.

Fakjian ve ark. (71) 398 hastayı içeren çalışmalarında balanit prevelansını %7 olarak bulmuşlardır. Balanit, sünnetli erkeklerin %2.3'ünde ve sünnetsiz erkeklerin %12.5'inde tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Balanitli 28 hastadan 8'inde eşlik eden diyabet varmış ve sünnetsiz oldukları bildirilmiştir. Ayrıca, balanitli diyabetik sünnetli hasta yoktu. Balanitin, diyabetik hastalarda normal bireylere göre daha sık görüldüğü belirtilmiştir (%16'ya karşı %5.75; $p < 0.01$).

Davidson ve ark. (72) hem heteroseksüel hem de homoseksüel 66 sünnetli erkek ve 69 sünnetsiz erkekte penisin koronal sulkus ve meatusunu örneklemiş; hem sünnetli (%14) hem de sünnetsiz (%17) erkeklerde benzer oranlarda maya mantarını izole edildiği belirtilmiştir.

Alsterholm ve ark. (73) klinik balanopostit belirtileri olan toplam 102 hastanın cinsel eşlere göre dağılımı irdelemiş: 88'i kadın, 2'si erkek, biri hem erkek hem de kadın eşle birlikte olduğunu ifade etmiş, ayrıca, 11 hasta ise cinsel yönelim bildirmemiştir. 102 hastanın yalnızca ikisi sünnetli olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunda 26 hastanın 25'i kadın cinsel partneri olduğunu ifade etmiş, bir hasta ise cinsel yönelim bildirmemiştir. Yine 26 hastadan birisi ise sünnetli olarak rapor edilmiştir. Balanopostitli hastalarda, vakaların %59'unda (59/100) kültür pozitif bulunurken, kontrol grubundaki vakaların %35'inde (9/26) kültür pozitifliği bildirilmiştir ($p < 0.05$). Kültür pozitifliği stafilokoklar, streptokoklar, *Candida* ve *Malassezia* cinsi patojenlerden birinin veya birkaçının üremesi olarak tanımlanmıştır.

Mayser ve ark. larının (74) öncülük ettiği ilk çalışma 2001'de bildirilmiş ve 130 erkeğin glans penisinden alınan klinik örneklerin 64'ünde (%49.2) *Malassezia*, 27'sinde (%20.8) *Candida* spp., 14'ünde (%10.8) ise hem *Malassezia* hem de *Candida* spp. izole

edilmiştir. 27 *Candida* izolatından *C. albicans* (%74) baskın bulunmuş, bunu *C. parapsilosis* (%11), *C. guilliermondii* (%11) ve *C. famata* (%3.7) izlemiştir. Ayrıca, kolonize olan *Candida* türlerinin dağılımı ise şu şekilde bulunmuştur: 10'u *C. albicans*, 2'si *C. parapsilosis*, 1'i *C. famata* ve 1'i *C. guilliermondii* şeklinde bildirilmiştir. Hastaların 53'ünde (%40.8) *Malassezia* ve *Candida* spp. izole edilmemiştir. Ayrıca, sünnetli 13 erkekten 8'inde *Malassezia* ve *Candida* kolonizasyonuna dikkat çekmişlerdir. Sonuç olarak, *Malassezia* cinsi lipofilik maya mantarlarının prepusyal bölgenin lipid yönünden zengin ortamında uygun büyüme koşulları bulunduğu anlaşılmaktadır. Pilosebace üniteler olmadığı için serbest yağ bezleri, Tyson bezleri, anatomik olarak önemli görülmektedir. 130 erkekten 64'ünün *Malassezia* pozitif olduğu göz önüne alındığında, bu mayaların glans penisin yerleşik mikroflorasına ait olduğu varsayılabilir ve bu mayaların rutin tanıda lipid içeren besiyeri kullanılmaması sebebiyle bugüne kadar gözden kaçtığı vurgulanmıştır.

Arıdoğan ve ark. ları 2005'de dermatolojik lezyonu olmayan sünnetli 245 erkek hastanın toplam 55'inde (%22.4) maya mantarını rapor etmiş; 17'sinde (%30.9) *Malassezia*, 36'sında (%65.5) *Candida*, birinde *Malassezia* ve *Candida* (%1.8) ve birinde *Saccharomyces cerevisiae* (%1.8) izole edilmiştir. Lipofilik mayalar içinde en sık görülen tür *Malassezia furfur* (%66.7) olurken, bunu *M. globosa* (%11.1), *M. obtusa* (%11.1) ve *M. slooffiae* (%11.1) izlemiştir. Diğer mayalar arasında izole edilen en yaygın lipofilik olmayan maya ise *C. albicans* (%46.0) olurken, bunu tanımlanamayan *Candida* suşları (%18.9), *Candida tropicalis* (%8.1), *C. glabrata* (%8.1), *C. parapsilosis* (%8.1), *C. zeylanoides* (%5.4), *C. guilliermondii* (%2.7) ve *Saccharomyces cerevisiae* (%2.7) izlemiş ve *Malassezia* türlerinin penis florasında bulunduğu gösterilmiştir (75).

Yine Arıdoğan ve ark. ları 2009'da pediyatrik popülasyonda sünnet öncesi ve sonrası maya mantarlarının glans penis ve prepisyumdaki kolonizasyonunu inceledikleri bir çalışmada, 77 çocuğun mikolojik incelemesinde sünnet öncesi 9 (%11.7) ve sünnet sonrası 1. ayda 1 (%1.3) hastada maya saptanmıştır. Bu azalma istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p = 0.008$). En sık izole edilen tür 10 kişiden 5'inde (%50) *Candida albicans* olup, bunu dördünde (%40) *M. furfur* ve birinde (%10) *M. sympodialis* izlemiştir. Kolonize olan çocukların ortalama yaşları yönünden *Malassezia* spp. (5.5 ± 3.7) ve *Candida* spp. (7.6 ± 1.7) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p =$

0.413). Ayrıca, sünnetin glans penis ve prepsyumda maya mantarlarının kolonizasyonunu önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir (76).

İskit ve ark. (77) sünnetin *Malassezia* spp. kolonizasyonuna etkisini inceledikleri araştırmalarında 66 sünnetli çocuktan 12'sinde (%18.2) ve sünnetsiz 46 çocuktan 20'sinde (%43.5) maya saptamışlardır ($p < 0.01$). 32 izolattan 28'i *Malassezia* cinsine ve dördü ise *Candida* cinsine ait bulunmuştur. En yaygın tür *M. globosa* (%40.6) olup, bunu *M. furfur* (%31.3), *M. slooffiae* (%15.6), *C. albicans* (%6.3), *C. tropicalis* (% 3.1) ve *C. parapsilosis* (%3.1) izlemiştir. Hiçbir olguda mikst kolonizasyon izlenmemiştir. Sünnetli olguların 5'inde (%41,7) *M. globosa*, 4'ünde (%33,3) *M. furfur*, 2'sinde (%16,7), *M. slooffiae* ve 1'inde (%8,3) *C. tropicalis*; sünnetsiz olgulardan 8'inde (%40) *M. globosa*, 6'sında (%30) *M. furfur*, 3'ünde (%15) *M. slooffiae*, 2'sinde (%10) *C. albicans* ve 1'inde (%5) *C. parapsilosis* izole edilmiştir. Kolonize olmayan olgularla karşılaştırıldığında, kolonize olguların oranı 2–14 yaş arasındaki tüm yaş gruplarında %12.8–30.4 arasında değişen değerlerle daha düşük bulunmuştur. 14 yaşından büyük ve bebeklerde (2 yaşından küçük) ise kolonizasyon, sırası ile, %50–%60 oranlarında bulunmuştur. Yaşın kolonizasyona etkisi bulunmamış ($p = 0.329$), ancak sünnetin kolonizasyon oranını 4.8 kat azalttığı hesaplanmıştır (%95 güven aralığı, 1.6–14.5; $p < 0.01$).

Bizim çalışmamızda da *Candida* ve *Malassezia*'ların penis florasında varlığı gösterildi. İmmüsupresif hastalarda ve diyabetik hastalarda balanitin görülmesi beklenirken bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda kontrol grubu ile benzer oranlarda maya mantarlarının kolonize olduğu ve balanite rastlanmadığı dikkat çekmiştir. Ancak, bu durum diyabetik hastalarda balanit sıklığının daha düşük veya benzer olduğunu göstermez. Diyabetik hastalar enfeksiyonlara daha yatkın oldukları için normal penis florasında bulunan *Candida* ve *Malassezia*'ların balanite sebep olma ihtimali her zaman daha yüksektir. Yine sünnetin kolonizasyon oranını azalttığı bilinmesine karşılık, bizim çalışmamızda sünnetli erişkinlerde mantar kolonizasyonunun yüksek (%64.7) olduğu gösterildi.

4.1 Limitasyonlar

Çalışmamızın önemli kısıtlamalarından birisi tür düzeyinde identifikasyonun klinik izolatların yalnızca bir kısmında gerçekleştirilmesi idi. Bu sebeple izolatların büyük bir kısmı *Malassezia* spp. olarak yalnızca cins düzeyinde tanımlanabildi.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Sunulan çalışmada, diyabetik olan ve olmayan hastaların glans penis florasında *Candida* ve *Malassezia* cinsi maya mantarlarının yüksek oranda kolonize olduğu anlaşıldı, ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı
2. Ayrıca, çalışmada kullanılan MDA ve CAM besiyerlerinin izolasyon oranları yönünden anlamlı bir fark bulunmadı.
3. Çalışmamızdaki tüm hastalar sünnetli erişkinlerden oluşmaktadır.
4. Sünnetli erişkin popülasyonda *Malassezia*'lar yüksek oranda izole edilmiştir.
5. Çalışmamızdaki hiçbir hastada balanite rastlanmamıştır.
6. *Malassezia*'ların normal penis florasında bulunduğu anlaşılmaktadır.
7. *Candida* ve *Malassezia*'ların penisin normal florasında yüksek oranda bulunması diyabet gibi enfeksiyona yatkın kişilerde balanit olasılığını güçlendirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*. 2014;383(9922):1084-1094. doi:10.1016/S0140-6736(13)62219-9
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 7th edn <http://www.diabetesatlas.org> (2016).
3. Edwards S. Balanitis and balanoposthitis: a review. *Genitourin Med*. 1996;72(3):155-159. doi:10.1136/sti.72.3.155
4. Lisboa C, Ferreira A, Resende C, Rodrigues AG. Infectious balanoposthitis: management, clinical and laboratory features. *Int J Dermatol*. 2009;48(2):121-124. doi:10.1111/j.1365-4632.2009.03966.x
5. Birley HD, Walker MM, Luzzi GA, Bell R, Taylor-Robinson D, Byrne M, Renton AM. Clinical features and management of recurrent balanitis; association with atopy and genital washing. *Genitourin Med*. 1993 Oct;69(5):400-3. doi: 10.1136/sti.69.5.400. PMID: 8244363; PMCID: PMC1195128.
6. Waugh MA. Balanitis. *Dermatol Clin*. 1998;16(4):757-xii. doi:10.1016/s0733-8635(05)70042-5
7. Kingston M, Radcliffe K, Cousins D, Fifer H, FitzGerald M, Grover D, Hardman S, Higgins S, Rayment M, Sullivan A. British Association for Sexual Health and HIV: framework for guideline development and assessment. *Int J STD AIDS*. 2016 Mar;27(3):165-77. doi: 10.1177/0956462415610982. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26464503.
8. Dockerty WG, Sonnex C. Candidal balano-posthitis: a study of diagnostic methods. *Genitourin Med*. 1995;71(6):407-409. doi:10.1136/sti.71.6.407
9. Stary A, Soeltz-Szoets J, Ziegler C, Kinghorn GR, Roy RB. Comparison of the efficacy and safety of oral fluconazole and topical clotrimazole in patients with candida balanitis. *Genitourin Med*. 1996;72(2):98-102. doi:10.1136/sti.72.2.98
10. Forster GE, Harris JRW. Double blind therapeutic trial in balanitis – miconazole and nystatin. *European Journal of Sex Transmitted Diseases* 1986 (3): 81–83.
11. Patel R, Alderson S, Geretti A, Nilsen A, Foley E, Lautenschlager S, Green J, van der Meijden W, Gomberg M, Moi H; IUSTI/WHO Europe. European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS*. 2011 Jan;22(1):1-10. doi: 10.1258/ijsa.2010.010278. PMID: 21364059.
12. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med*. 1994 Dec 1;121(11):847-54. doi: 10.7326/0003-4819-121-11-199412010-00004. PMID: 7978697.
13. Corey L, Benedetti J, Critchlow C, Mertz G, Douglas J, Fife K, Fahnlander A, Remington ML, Winter C, Dragavon J. Treatment of primary first-episode genital herpes simplex virus infections with acyclovir: results of topical, intravenous and oral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 1983 Sep;12 Suppl B:79-88. doi: 10.1093/jac/12.suppl_b.79. PMID: 6355054.
14. Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jan;19(1):29-49. doi: 10.1128/CMR.19.1.29-49.2006. PMID: 16418521; PMCID: PMC1360276.
15. Baughn RE, Musher DM. Secondary syphilitic lesions. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Jan;18(1):205-16. doi: 10.1128/CMR.18.1.205-216.2005. PMID: 15653827; PMCID: PMC544174.

16. Gjestland T. The Oslo study of untreated syphilis; an epidemiologic investigation of the natural course of the syphilitic infection based upon a re-study of the Boeck-Bruusgaard material. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 1955;35(Suppl 34):3-368; Annex I-LVI. doi: 10.2340/00015555343368. PMID: 13301322.
17. Krieger JN, Jenny C, Verdon M, Siegel N, Springwater R, Critchlow CW, Holmes KK. Clinical manifestations of trichomoniasis in men. *Ann Intern Med*. 1993 Jun 1;118(11):844-9. doi: 10.7326/0003-4819-118-11-199306010-00003. PMID: 8480958.
18. Krieger JN, Verdon M, Siegel N, Critchlow C, Holmes KK. Risk assessment and laboratory diagnosis of trichomoniasis in men. *J Infect Dis*. 1992 Dec;166(6):1362-6. doi: 10.1093/infdis/166.6.1362. PMID: 1431254.
19. Sherrard J, Ison C, Moody J, Wainwright E, Wilson J, Sullivan A. United Kingdom National Guideline on the Management of *Trichomonas vaginalis* 2014. *Int J STD AIDS*. 2014 Jul;25(8):541-9. doi: 10.1177/0956462414525947. Epub 2014 Mar 10. PMID: 24616117.
20. Kizer WS, Prarie T, Morey AF. Balanitis xerotica obliterans: epidemiologic distribution in an equal access health care system. *South Med J*. 2003 Jan;96(1):9-11. doi: 10.1097/00007611-200301000-00004. PMID: 12602705.
21. Mallon E, Hawkins D, Dinneen M, Francics N, Fearfield L, Newson R, Bunker C. Circumcision and genital dermatoses. *Arch Dermatol*. 2000 Mar;136(3):350-4. doi: 10.1001/archderm.136.3.350. PMID: 10724196.
22. Bunker CB, Shim TN. Male genital lichen sclerosus. *Indian J Dermatol*. 2015 Mar-Apr;60(2):111-7. doi: 10.4103/0019-5154.152501. PMID: 25814697; PMCID: PMC4372901.
23. Edmonds EV, Hunt S, Hawkins D, Dinneen M, Francis N, Bunker CB. Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Jun;26(6):730-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04155.x. Epub 2011 Jun 27. PMID: 21707769.
24. Clouston D, Hall A, Lawrentschuk N. Penile lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans). *BJU Int*. 2011 Nov;108 Suppl 2:14-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10699.x. PMID: 22085120.
25. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH; British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *Br J Dermatol*. 2010 Oct;163(4):672-82. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09997.x. PMID: 20854400.
26. Depasquale I, Park AJ, Bracka A. The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int*. 2000 Sep;86(4):459-65. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00772.x. PMID: 10971272.
27. Badri T, Kenani N, Benmously R, Debbiche A, Mokhtar I, Fenniche S. Isolated genital annular lichen planus. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2011;20(1):31-3. PMID: 21879203.
28. Pittelkow MR and Daoud MS. Lichen Planus. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7e (ed. K. Wolff, L. Goldsmith, S.I. Katz, et al.), 244–256. New York: McGraw-Hill Companies, Inc. (2008)
29. Buechner SA. Common skin disorders of the penis. *BJU Int*. 2002 Sep;90(5):498-506. doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.02962.x. PMID: 12175386.
30. Tang A, David N, Horton LW. Plasma cell balanitis of Zoon: response to Trimovate cream. *Int J STD AIDS*. 2001 Feb;12(2):75-8. doi: 10.1258/0956462011916811. PMID: 11236107.
31. Kumar B, Sharma R, Rajagopalan M, Radotra BD. Plasma cell balanitis: clinical and histopathological features--response to circumcision. *Genitourin Med*. 1995 Feb;71(1):32-4. doi: 10.1136/sti.71.1.32. PMID: 7750950; PMCID: PMC1195366.

32. Kauffman CA, Pappas PG, Sobel JD, Dismukes WE. *Essentials of clinical mycology*. 2nd ed. New York: Springer; 2011.
33. Richardson MD and Warnock DW. *Fungal infection: diagnosis and management*. 3rd ed. Massachusetts: Blackwell; 2012.
34. Mandell G, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2009.
35. Sakita KM, Faria DR, Silva EMD, Tobaldini-Valério FK, Kioshima ES, Svidzinski TIE, Bonfim-Mendonça PS. Healthcare workers' hands as a vehicle for the transmission of virulent strains of *Candida* spp.: A virulence factor approach. *Microb Pathog*. 2017 Dec;113:225-232. doi: 10.1016/j.micpath.2017.10.044. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29074432.
36. Seyedmousavi S, İlkit M, Durdu M, Ergin Ç, Polat S, Melchers W. *Candida* and Candidosis: Updates on Epidemiology, Diagnosis, Treatment, Antifungal Drug Resistance and Host Genetic Susceptibility. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2015; 45(1): 1-11.
37. Pfaller MA, Andes DR, Diekema DJ, Horn DL, Reboli AC, Rotstein C, Franks B, Azie NE. Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-albicans species of *Candida* in 2,496 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) registry 2004-2008. *PLoS One*. 2014 Jul 3;9(7):e101510. doi: 10.1371/journal.pone.0101510. PMID: 24991967; PMCID: PMC4081561.
38. Tukenmez Tigen E, Bilgin H, Perk Gurun H, Dogru A, Ozben B, Cerikcioglu N, Korten V. Risk factors, characteristics, and outcomes of candidemia in an adult intensive care unit in Turkey. *Am J Infect Control*. 2017 Jun 1;45(6):e61-e63. doi: 10.1016/j.ajic.2017.02.022. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28359611.
39. Meric M, Willke A, Caglayan C, Toker K. Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. *Jpn J Infect Dis*. 2005 Oct;58(5):297-302. PMID: 16249625.
40. Gökahmetoğlu G, Mutlu Sarıgül F, Koç AN, Behret O, Gökahmetoğlu S, Atalay MA, Elmalı F, Darçın K. Anestezi yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda *Candida* kolonizasyonu ve *Candida* skorunun belirlenmesi [Determination of *Candida* colonization and *Candida* score in patients in anesthesia intensive care unit]. *Mikrobiyol Bul*. 2016 Jul;50(3):438-48. Turkish. doi: 10.5578/mb.27685. PMID: 27525399.
41. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*. 1994 Dec;220(6):751-8. doi: 10.1097/00000658-199412000-00008. PMID: 7986142; PMCID: PMC1234477.
42. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA; EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med*. 2006 Mar;34(3):730-7. doi: 10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D. PMID: 16505659.
43. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, Balasini C, Utande-Vázquez A, González de Molina FJ, Blasco-Navalproto MA, López MJ, Charles PE, Martín E, Hernández-Viera MA; Cava Study Group. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2009 May;37(5):1624-33. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819daa14. PMID: 19325481.

44. O'Leary RA, Einav S, Leone M, Madách K, Martin C, Martin-Loeches I. Management of invasive candidiasis and candidaemia in critically ill adults: expert opinion of the European Society of Anaesthesia Intensive Care Scientific Subcommittee. *J Hosp Infect.* 2018 Apr;98(4):382-390. doi: 10.1016/j.jhin.2017.11.020. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29222034.
45. Wu YM, Huang PY, Lu JJ, Shie SS, Ye JJ, Wu TS, Huang CT. Risk factors and outcomes of candidemia caused by *Candida parapsilosis* complex in a medical center in northern Taiwan. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018 Jan;90(1):44-49. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.10.002. Epub 2017 Oct 6. PMID: 29132935.
46. Willke AT, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.
47. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. *Malassezia* türleri: taksonomi, mikoloji, immünoloji, patogenezi, vücuttaki dağılımı ve ilişkili enfeksiyonlar, laboratuvar tanımı, antifungallere duyarlılığı. *Cerrahpaşa J Med.* 2005;36: 134-54.
48. Ashbee HR, Evans EG. Immunology of diseases associated with *Malassezia* species. *Clin Microbiol Rev.* 2002 Jan;15(1):21-57. doi: 10.1128/CMR.15.1.21-57.2002. PMID: 11781265; PMCID: PMC118058.
49. Ljubojević S, Skerlev M, Lipozencić J, Basta-Juzbasić A. The role of *Malassezia furfur* in dermatology. *Clin Dermatol.* 2002 Mar-Apr;20(2):179-82. doi: 10.1016/s0738-081x(01)00240-1. PMID: 11973054.
50. Guého E, Midgley G, Guillot J. The genus *Malassezia* with description of four new species. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1996 May;69(4):337-55. doi: 10.1007/BF00399623. PMID: 8836432.
51. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegraki A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Jan;25(1):106-41. doi: 10.1128/CMR.00021-11. PMID: 22232373; PMCID: PMC3255962.
52. Cabañes FJ, Vega S, Castellá G. *Malassezia cuniculi* sp. nov., a novel yeast species isolated from rabbit skin. *Med Mycol.* 2011 Jan;49(1):40-8. doi: 10.3109/13693786.2010.493562. Epub 2010 Jun 21. PMID: 20560865.
53. Crespo-Erchiga V, Gómez-Moyano E, Crespo M. La pitiriasis versicolor y las levaduras del género *Malassezia* [Pityriasis versicolor and the yeasts of genus *Malassezia*]. *Actas Dermosifiliogr.* 2008 Dec;99(10):764-71. Spanish. PMID: 19091214.
54. Leeming JP, Notman FH. Improved methods for isolation and enumeration of *Malassezia furfur* from human skin. *J Clin Microbiol.* 1987 Oct;25(10):2017-9. doi: 10.1128/jcm.25.10.2017-2019.1987. PMID: 3667925; PMCID: PMC269393.
55. Ran Y, Yoshiike T, Ogawa H. Lipase of *Malassezia furfur*: some properties and their relationship to cell growth. *J Med Vet Mycol.* 1993;31(1):77-85. doi: 10.1080/026812193800000081. PMID: 8483059.
56. Plotkin LI, Mathov I, Squiquera L, Leoni J. Arachidonic acid released from epithelial cells by *Malassezia furfur* phospholipase A2: a potential pathophysiologic mechanism. *Mycologia.* 1998; 90: 163-9.
57. Brasch J, Christophers E. Azelaic acid has antimycotic properties in vitro. *Dermatology.* 1993;186(1):55-8. doi: 10.1159/000247303. PMID: 8435518.
58. Leeming JP, Holland KT, Bojar RA. The in vitro antimicrobial effect of azelaic acid. *Br J Dermatol.* 1986 Nov;115(5):551-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb05764.x. PMID: 2947607.

59. Mittag H. Fine structural investigation of *Malassezia furfur*. II. The envelope of the yeast cells. *Mycoses*. 1995 Jan-Feb;38(1-2):13-21. doi: 10.1111/j.1439-0507.1995.tb00003.x. PMID: 7637677.
60. Thomas DS, Ingham E, Bojar RA, Holland KT. In vitro modulation of human keratinocyte pro- and anti-inflammatory cytokine production by the capsule of *Malassezia* species. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2008 Nov;54(2):203-14. doi: 10.1111/j.1574-695X.2008.00468.x. Epub 2008 Aug 21. PMID: 18752620.
61. Kesavan S, Holland KT, Ingham E. The effects of lipid extraction on the immunomodulatory activity of *Malassezia* species in vitro. *Med Mycol*. 2000 Jun;38(3):239-47. doi: 10.1080/mmy.38.3.239.247. PMID: 10892993.
62. Belew PW, Rosenberg EW, Jennings BR. Activation of the alternative pathway of complement by *Malassezia ovalis* (*Pityrosporum ovale*). *Mycopathologia*. 1980 Mar 31;70(3):187-91. doi: 10.1007/BF00443030. PMID: 6900183.
63. Richardson MD, Shankland GS. Enhanced phagocytosis and intracellular killing of *Pityrosporum ovale* by human neutrophils after exposure to ketoconazole is correlated to changes of the yeast cell surface. *Mycoses*. 1991 Jan-Feb;34(1-2):29-33. doi: 10.1111/j.1439-0507.1991.tb00615.x. PMID: 1833641.
64. Ertam İ, Aytimur D. *Malassezia* spp. ve Dermatoloji'deki Yeri. *Türkderm* 2006; 40(1):7-10.
65. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL Jr. Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Nov;51(5):785-98. doi: 10.1016/j.jaad.2003.12.034. PMID: 15523360.
66. Gupta AK, Kohli Y. Prevalence of *Malassezia* species on various body sites in clinically healthy subjects representing different age groups. *Med Mycol*. 2004 Feb;42(1):35-42. doi: 10.1080/13693780310001610056. PMID: 14982112.
67. Leeming JP, Notman FH, Holland KT. The distribution and ecology of *Malassezia furfur* and cutaneous bacteria on human skin. *J Appl Bacteriol*. 1989 Jul;67(1):47-52. doi: 10.1111/j.1365-2672.1989.tb04953.x. PMID: 2777725.
68. Tarazooie B, Kordbacheh P, Zaini F, Zomorodian K, Saadat F, Zeraati H, Hallaji Z, Rezaie S. Study of the distribution of *Malassezia* species in patients with pityriasis versicolor and healthy individuals in Tehran, Iran. *BMC Dermatol*. 2004 May 1;4:5. doi: 10.1186/1471-5945-4-5. PMID: 15119958; PMCID: PMC421732.
69. Schmidt A. *Malassezia furfur*: a fungus belonging to the physiological skin flora and its relevance in skin disorders. *Cutis*. 1997 Jan;59(1):21-4. PMID: 9013067.
70. IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 Armonk, NY: IBM Corp.
71. Fakjian N, Hunter S, Cole GW, Miller J. An argument for circumcision. Prevention of balanitis in the adult. *Arch Dermatol*. 1990 Aug;126(8):1046-7. PMID: 2383029.
72. Davidson F. Yeasts and circumcision in the male. *Br J Vener Dis*. 1977 Apr;53(2):121-2. doi: 10.1136/sti.53.2.121. PMID: 322822; PMCID: PMC1045367.
73. Alsterholm M, Flytström I, Leifsdottir R, Faergemann J, Bergbrant IM. Frequency of bacteria, *Candida* and *malassezia* species in balanoposthitis. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(4):331-6. doi: 10.2340/00015555-0478. PMID: 18709300.

74. Mayser P, Schütz M, Schuppe HC, Jung A, Schill WB. Frequency and spectrum of *Malassezia* yeasts in the area of the prepuce and glans penis. *BJU Int.* 2001 Oct;88(6):554-8. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02375.x. PMID: 11678750.
75. Aridoğan IA, Ilkit M, İzol V, Ates A. *Malassezia* and *Candida* colonisation on glans penis of circumcised men. *Mycoses.* 2005 Sep;48(5):352-6. doi: 10.1111/j.1439-0507.2005.01144.x. PMID: 16115108.
76. Aridogan IA, Ilkit M, Izol V, Ates A, Demirhindi H. Glans penis and prepuce colonisation of yeast fungi in a paediatric population: pre- and postcircumcision results. *Mycoses.* 2009 Jan;52(1):49-52. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01535.x. Epub 2008 May 21. PMID: 18498303.
77. Iskit S, Ilkit M, Turç-Biçer A, Demirhindi H, Türker M. Effect of circumcision on genital colonization of *Malassezia* spp. in a pediatric population. *Med Mycol.* 2006 Mar;44(2):113-7. doi: 10.1080/13693780500225919. PMID: 16519013.



ÖZGEÇMİŞ

İbrahim Atilla Arıdoğan ilköğrenimini Adana Cebesoy İlkokulunda tamamladıktan sonra orta öğrenimini Mersin Özel Tarsus Amerikan Lisesinde 1984 yılında tamamlamıştır. 1990 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesini bitiren Arıdoğan daha sonra yurtdışında uzmanlık eğitimini tamamlayıp 1996 senesinde üroloji uzmanı olmaya hak kazanmıştır. Daha sonra Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Doktora eğitimine başlamıştır.

