

MALASSEZIA' NIN NEDEN OLDUĞU ENFEKSİYONLAR VE TANISI

INFECTIONS CAUSED BY MALASSEZIA AND THEIR DIAGNOSIS

V.Dr. Ferhat URLUCA¹ Dr. Öğr. Üy. Semiha YALÇIN² Arş. Gör. Ayşe Ilgın KEKEÇ³ Prof. Dr. Kemal METİNER³

Gönderildiği Tarihi: 21 Ekim 2024

Kabul Tarihi: 12 Aralık 2024

Makale Atfı

Urluca, F., Yalçın, S., Kekeç, I., Metiner, K. (2025). Malassezia' nın neden olduğu enfeksiyonlar ve tanısı. *İstanbul Rumeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(1): 39-64.

Özet

Malassezia türleri sıcakkanlı konakçıların derisinin zorunlu veya zorunlu olmayan lipofilik, normal mikrobiyotada yaşayan organizmalardır; uygun koşullarda, derinin ve ilişkili dokuların yüzeysel enfeksiyonlarına neden olurlar. *Malassezia* enfeksiyonları yüzeysel lokalize olarak ortaya çıkabilmekle birlikte veya bağışıklık sistemi baskılanmış konakçılarda sistemik enfeksiyonlar şeklinde de görülebilmektedir.

Malassezia enfeksiyonları genellikle ciltte kızarıklık kaşıntı, koku ve kepeklenme gibi semptomlarla kendini göstermektedir. Hayvanlarda bu etkenlerin yol açtığı lezyonlar, genellikle kulaklarda, patilerde ve deri kıvrımlarında daha yaygındır. Enfeksiyonun teşhisi, klinik belirtilerin değerlendirilmesi, makroskopik ve mikroskopik incelemeler, kültür ve moleküler tanı yöntemleriyle gerçekleştirilmektedir.

Tedavide, enfeksiyona neden olan predispoze faktörlerin ortadan kaldırılması için gereken koruma ve kontrol yaklaşımlarının uygulanması ve etken identifikasyonu sonrası uygulanan antifungal duyarlılık test sonuçları doğrultusunda uygun preparatların kullanılması ile başarı sağlanmaktadır.

Bu çalışmada, *Malassezia* mayalarının hayvan vücudundaki çeşitliliği ve rolü hakkındaki güncel bilgiler, yeni tanı ve tedavi yöntemleri derlenerek, enfeksiyonla mücadele ve tedavi planları açısından yeni bir bakış açısı getirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Hayvan, izolasyon, kültür, *malassezia* spp., tedavi.

Abstract

Malassezia species are obligatory or non-obligatory lipophilic organisms that are part of the normal microbiota on the skin of warm-blooded hosts. Under suitable conditions, they can cause superficial infections of the skin and associated tissues. *Malassezia* infections can present as localized superficial conditions or, in immunocompromised hosts, as systemic infections.

Malassezia infections generally manifest with symptoms such as redness, itching, odor, and skin flaking. In animals, lesions caused by these agents are more commonly observed on the ears, paws, and skin folds. Diagnosis of the infection is carried out through evaluating clinical signs, macroscopic and microscopic examinations, culture, and molecular diagnostic methods.

Successful treatment involves addressing predisposing factors contributing to the infection through preventive and control measures and using appropriate preparations based on antifungal susceptibility test results following the identification of the causative agent.

This study aims to provide an updated overview of the diversity and role of *Malassezia* yeasts in animal bodies, compile new diagnostic and treatment methods, and offer a new perspective for combating and treating infections.

Key words: Animal, isolation, culture, *malassezia* spp., treatment.

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, vetmarisveteriner@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7245-9767

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Milas Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, semihayalcin@mu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-9344-0472

³İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ilginkekec@iuc.edu.tr, ORCID: 0000-0002-0821-8376

³İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, kmetiner@iuc.edu.tr, ORCID: 0000-0003-4105-5852

Sorumlu yazar: Urluca, F., vetmarisveteriner@gmail.com

1. GİRİŞ

Malassezia türleri, sıcakkanlı omurgalıların küçük, kalın duvarlı, oval, elipsoid veya silindirik morfolojik yapıda, kommensal mayalarıdır. Yaklaşık 10 Mb büyüklüğündeki genomları, tıbbi ve Veteriner Hekimlik açısından önem taşıyan bir başka Basidiomycete olan *Cryptococcus*'un neredeyse yarısı kadardır (Guillot ve Bond, 2020; Wu ve ark., 2015). *Malassezia* türlerinin önemli bir özelliği, yağ asidi sentetaz geninin bulunmaması ve bunun sonucunda uzun zincirli yağ asitlerini sentezleyememeleri nedeniyle üremeleri için lipitlere bağımlı olmalarıdır. Sadece bir tür, “*M. pachydermatis*” lipid takviyesi olmayan bir besiyeri olan Sabauraud Dekstroz Agarda (SDA) kolayca üreyebilmesine rağmen, yine de lipid bağımlıdır ve bu besiyerindeki üreyebilmesinin, SDA'nın bir bileşeni olan pepton içerisindeki lipid fraksiyonlarının kullanılmasından kaynaklandığı belirtilmektedir (Guillot ve Bond, 2020; Puig ve ark., 2017).

Başlangıçta sadece köpek ve kedilerdeki mikrobiyomun bir parçası olduğu düşünülen *M. pachydermatis*, artık insanlardan, üretim hayvanlarından ve deniz aslanı, kızıl papağan, boz ayı, Amerikan siyah ayısı, Avrasya porsuğu, büyük karıncayiyen, bayağı vombat, Mangaliza domuzu, geniş ağızlı gergedan, Hint fili, kızıl tilki, kirpi ve çakal gibi birçok egzotik ve vahşi yaşam türünden de izole edilmiştir (Nakagaki ve ark., 2000).

Bazı *Malassezia* türleri (özellikle *M. pachydermatis*) geniş bir konak yelpazesine sahip gibi görünürken, diğerleri daha çok konak türüne özgüdür ve bir hayvan türünün veya filogenetik olarak ilgili bir grup hayvanın cilt ekosistemine uyum sağlamıştır (Tablo 1) (Bond ve ark., 2020). Vahşi hayvanların daha geniş bir yelpazesinin cilt mikrobiyotasının araştırılmasıyla *Malassezia* türlerinin sayısının artacağı öngörülmektedir (Guillot ve Bond, 2020). *M. furfur*, ilk olarak 1846'da insan derisinde izole edilmiş olmakla birlikte (West ve ark., 2021) yakın zamanda cins, yalnızca hayvanlarda (dermatit, otitis eksterna) ve insanlarda (pityriasis versicolor, atopik dermatit, *Malassezia* folikülit, seboreik dermatit) saptanan dermatolojik hastalıklarla ilişkisi nedeniyle ve aynı zamanda özellikle yeni doğanlarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda sistemik enfeksiyonlardan da sorumlu olduğunun belirlenmesi nedeniyle zamanla daha fazla ilgi görmüştür (Pedrosa, Lisboa ve Rodrigues, 2018).

1.1. Çevredeki *Malassezia* türleri ve olası vektörler

İlk olarak insan derisinden ve ardından diğer sıcakkanlı omurgalılarından izole edilen *Malassezia* türleri, başlangıçta düşünüldüğünden çok daha geniş bir ekolojik çeşitlilik

yelpazesine sahip olduklarını ortaya koyan yeni verilerle daha kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (Amend, 2014; Theelen ve ark., 2018). Geleneksel olarak insan ve hayvan derisi mikrobiyotasının bir parçası olarak değerlendirilen bu mayalar, artık yalnızca kara ekosistemleriyle sınırlı olmayıp, deniz suyu, anoksik okyanuslar, hidrotermal bacalar ve derin deniz ortamları gibi ekstrem habitatlarda da tespit edilmiştir. Örneğin, *Malassezia* türleri, yüksek Arktik deniz tortularından Antarktika toprağına kadar geniş bir coğrafi dağılım sergilemektedir (Amend, 2014; Pang ve ark., 2019). Bununla birlikte, *Malassezia* yalnızca çevresel izolatlarla sınırlı kalmamakta, aynı zamanda çeşitli deniz organizmalarının mikrobiyotasında da yer almaktadır. Özellikle süngerler ve mercanlar gibi deniz omurgasızlarının mikrobiyomunda tespit edilmiştir. Ayrıca, hem sağlıklı hem de hastalıklı deniz alglerinde bulunması, bu mayaların deniz ekosistemlerindeki potansiyel rolü üzerine daha fazla araştırma gerekliliğini ortaya koymaktadır (Amend, Barshis ve Oliver, 2012; Amend, 2014; Gao ve ark., 2008;). Ek olarak, *Malassezia* türleri kara ekosistemlerinde de geniş bir konakçı yelpazesine sahiptir. Bu mayalar, toprak nematodlarından, koni-salyangozlardan, zeytin meyve sineklerinden ve hatta orkide köklerinden izole edilmiştir. Nematodlar ve sineklerin, *Malassezia* etkenleri için potansiyel vektörler olarak rol oynayabileceği tahmin edilmekte olup, bu durum mayaların konakçıları arasında yayılma dinamikleri açısından önemli bir araştırma alanı oluşturmaktadır (Elhady ve ark., 2017; Malacrinò ve ark., 2017). Bu bulgular, *Malassezia* türlerinin ekolojik nişlerinin önceki tahminlerden çok daha geniş olduğunu ve yalnızca deri yüzeylerinde değil, ekstrem çevresel koşullardan deniz ve kara organizmalarının mikrobiyomuna kadar çeşitli habitatlarda başarılı bir şekilde kolonize olabildiklerini göstermektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalar, bu mayaların ekosistem dinamikleri içindeki işlevsel rollerini daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koyarak, konakçı-mikrobiyota etkileşimleri ve çevresel adaptasyon mekanizmaları hakkındaki bilgilerimizi genişletebilir.

1.2. *Malassezia* mayalarının sınıflandırılması

Malassezia mayaları, mikrobiyolojik taksonomik düzeyde Malasseziomycetes sınıfı, Malasseziales takımı ve Malasseziaceae familyasında yer almaktadır. Bu gruptaki mayalar, özellikle morfolojik çeşitlilikleriyle dikkat çeker. Yüksek mikroskopik çözünürlükle incelendiğinde, *Malassezia* türleri, hem tek hücreli hem de daha karmaşık yapılar gösteren çeşitli formlar sergileyebilir. Ustilaginomycotina alt bölümüne dahil olmalarına rağmen, filament (hif) oluşturan yapıları ve üreme şekilleri nedeniyle Basidiomycota bölümünde sınıflandırılırlar. Bu morfolojik özellik, *Malassezia* türlerinin diğer maya ve mantar gruplarından farklılık göstermesini sağlar, çünkü genellikle maya biçimindeki organizmalar

Ascomycota bölümüne dahil edilirken, Basidiomycota daha çok küf ve mantarları içerir. Bu taksonomik sınıflandırma, *Malassezia* türlerinin biyolojik ve ekolojik özellikleri hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Bugüne kadar yapılan araştırmalar, çeşitli memeli ve kuş türlerinden toplamda 18 *Malassezia* türünün tanımlandığını ortaya koymuştur. Ancak, bu sayının zamanla artması beklenmektedir, çünkü bu organizmaların mikrobiyomlarındaki çeşitlilik ve adaptasyon yetenekleri daha fazla inceleme gerektirmektedir (Lorch ve ark., 2018). *Malassezia* türleri, tipik olarak deride, tükrük bezlerinde, kulak kanallarında ve sindirim sisteminde bulunan ve genellikle cilt sağlığını etkileyen önemli mikroorganizmalardır. Ancak, bu türlerin geniş bir ekolojik çeşitlilik göstermesi, yalnızca sıcak kanlı hayvanlarda değil, aynı zamanda ekstrem çevre koşullarında, deniz ve kara ekosistemlerinde de bulunmalarını mümkün kılmaktadır. Tür ayrımı için kullanılan genetik analizler, bu türlerin morfolojik çeşitliliğini daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Özellikle, ribozomal gen bölgeleri olan ITS (Internal Transcribed Spacer), D1/D2 bölgesi, β -tubulin, kitin sentetaz 2 ve büyük alt birim polimeraz 2 gibi genetik işaretleyiciler, türlerin ayrımında kritik bir rol oynamaktadır. Bu genetik bölgeler, türler arasındaki evrimsel farklılıkları belirlemede ve filogenetik ilişkileri anlamada önemli bir araçtır. Bu sayede, *Malassezia* türlerinin ekolojik ve fizyolojik çeşitliliği hakkında daha net bir görüntü elde edilebilir. Ancak, bu türlerin doğru bir şekilde sınıflandırılabilmesi için, bu genetik işaretleyicilerin yanı sıra, tüm genom dizilimi (WGS) analizlerinin yapılması önerilmektedir. WGS, bir organizmanın tüm genetik materyalini detaylı bir şekilde incelemeyi mümkün kılarak, filogenetik köklerin belirlenmesine ve evrimsel ilişkilerin netleştirilmesine olanak sağlar (Begerow, Bauer ve Boekhout, 2000; Lorch ve ark., 2018; Wu ve ark., 2015). Bu kapsamlı analizler, türler arasındaki genetik farklılıkların daha iyi anlaşılmasını ve *Malassezia* grubu hakkında daha ayrıntılı ve doğru bir biyolojik model oluşturulmasını sağlar. Sonuç olarak, *Malassezia* türlerinin sınıflandırılması ve tanımlanması, hem morfolojik hem de moleküler düzeyde karmaşık bir süreçtir. Genetik işaretleyicilerin kullanımı, bu türlerin evrimsel tarihini ve ekolojik rollerini daha iyi anlamamıza yardımcı olurken, tüm genom dizilimi, tür sınırlarının netleştirilmesi ve filogenetik ilişkilerinin incelenmesi açısından önemli bir araçtır. Bu derinlemesine incelemeler, *Malassezia* türlerinin biyolojik işlevlerini, konakçılarıyla olan etkileşimlerini ve ekosistem içindeki yerlerini daha ayrıntılı bir şekilde anlamamıza olanak tanıyacaktır.

Tablo 1. *Malassezia* türlerinin, referans suşlara, konaklara ve filogenetik adlara göre sınıflandırılması

Tür	Genom dizilimi	Konak	Sınıf
<i>M. furfur</i>	CBS 14141, GCA_009938135	İnsan, Kedi, Köpek, Sığır, Domuz, Keçi, Geyik, At	A
<i>M. brasiliensis</i>	MA 1455	Papağan	A
<i>M. yamatoensis</i>	MY9725, GCA_001264885	İnsan, Kedi	A
<i>M. psittaci</i>	MA 1454	Papağan	A
<i>M. obtusa</i>	CBS 7876, GCA_001264985	İnsan, Kedi, Köpek, Keçi, At	A
<i>M. japonica</i>	CBS 9431, GCA_001264785	İnsan, Kedi	A
<i>M. vespertilionis</i>	CBS 15041, GCA_002818225	Yarasa	A
<i>M. globosa</i>	CBS 7966, GCA_001264805	İnsan, Kedi, Köpek, Sığır, Keçi, At, Koyun, Çita	B
<i>M. restricta</i>	CBS 7877, GCA_001264765	İnsan, Kedi, Köpek, Sığır, Keçi, At, Koyun	B
<i>M. arunalokei</i>	CBS 13387, GCA_020085095	İnsan, Köpek	B
<i>M. sympodialis</i>	ATCC 42132, GCA_001264925	İnsan, Köpek, Kedi, Domuz, Sığır, Keçi, At, Koyun, Tavuk	B
<i>M. dermatis</i>	CBS 9169, GCA_001264665	İnsan, Kedi	B
<i>M. caprae</i>	CBS 10434, GCA_001264625	At, İnsan, Keçi	B
<i>M. equina</i>	CBS 9969, GCA_001264685	At, Sığır	B
<i>M. nana</i>	JCM 12085, GCA_001600835	Kedi, Köpek, Sığır, At	B
<i>M. pachydermatis</i>	CBS 1879, GCA_001264975	İnsan, Köpek, Kedi, Domuz, Keçi, Tavşan, Çeşitli	B
<i>M. cuniculi</i>	CBS 11721, GCA_001264635	Tavşan	C
<i>M. slooffiae</i>	CBS 7956, GCA_001264965	İnsan, Kedi, Sığır, Koyun, Domuz, Keçi, at	C

2. MALASSEZIA TÜRLERİ VE EVCİL HAYVANLARDA KOMMENSAL OLARAK ROLLERİ

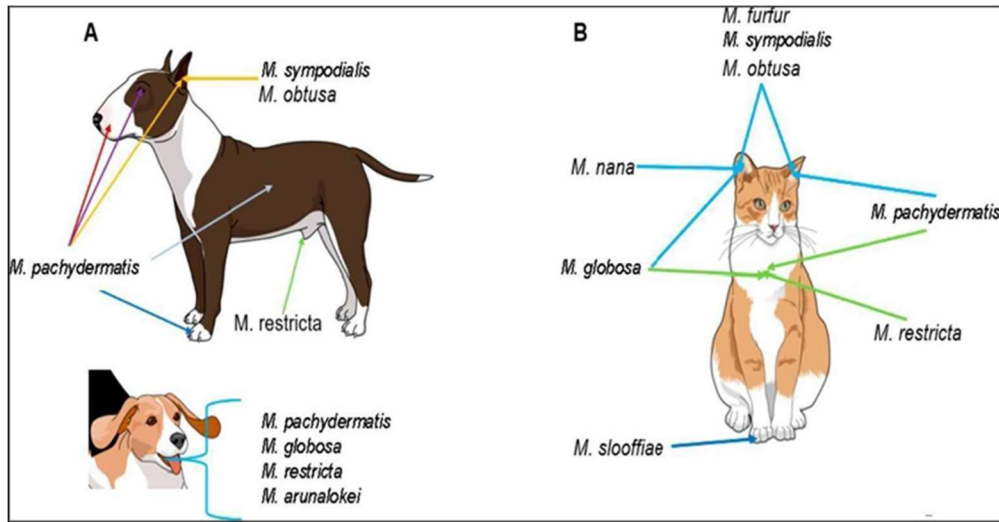
Kültüre dayalı teknikler kullanılarak, *Malassezia* türleri sağlıklı köpek derisini kolonize eden en yaygın maya olarak tanımlanmıştır. Metagenomik yaklaşımlar, insanların aksine, Ascomycota'nın, özellikle de *Alternaria* ve *Cladosporium* türlerinin, sağlıklı köpek ve kedilerin

derisinde en bol bulunan mantar türleri olduğunu ortaya koymaktadır (Meason-Smith ve ark., 2015).

Genel olarak, kedilerden on bir ve köpeklerden yedi *Malassezia* türü izole edilmiştir (Bond ve ark., 2020; Crespo, Abarca ve Cabanes, 2002) (Tablo 1).

Kültüre dayalı çalışmalar, *M. pachydermatis*'in köpek ve kedilerin derisini kolonize eden baskın tür olduğunu açıkça desteklemektedir (Volk ve ark., 2010). Metagenomik ve kantitatif PCR (qPCR) kullanılan yakın tarihli bir çalışmada ise *M. restricta* ve *M. globosa* sağlıklı kedi derisini kolonize eden baskın türler olarak tanımlanmıştır (Older ve ark., 2019).

Malassezia kolonizasyon büyüklüğü ve tür çeşitliliği, vücut bölgesi, genetik ön eğilimler ile eş zamanlı hastalıklardan etkilenmektedir (Bond ve ark., 2020; Guillot ve Bond, 2020; Korbelik ve ark., 2018; Meason-Smith ve ark., 2020; Volk ve ark., 2010). *M. pachydermatis*, köpeklerden perioral ve interdigital deriden, aksilla veya kasık gibi sırt veya ventral vücut bölgelerinden daha sık izole edilmektedir. *Malassezia* etkenlerinin sağlıklı kedi ve köpekteki kolonizasyonu şekil 1 de verilmiştir (Hobi ve ark., 2022).



Şekil 1. *Malassezia* etkenlerinin sağlıklı kedi ve köpekteki kolonizasyonu (Hobi ve ark., 2022).

Kedilerde dış kulak kanalında en sık *M. pachydermatis* bulunur, ardından *M. furfur*, *M. globosa*, *M. sympodialis*, *M. obtusa* ve *M. nana* (Crespo,Abarca ve Cabanes, 2002; Nardoni ve ark., 2010). *M. nana*, *M. pachydermatis*'ten sonra en yaygın deri ve kulak izolatıdır ve bu izolatlarda ise belirli bir genotipin baskın olduğu görülmüştür. Kedilerin pençe kıvrımları *M. slooffiae* için özel bir niş oluşturmaktadır (Åhman,Perrins ve Bond, 2007) (Şekil 1).

İki spesifik kedi ırkı, Devon Rex ve Sphynx, *M. pachydermatis* baskın olmak üzere yüksek *Malassezia* spp. yükü barındırmaktadır (Åhman,Perrins ve Bond, 2007; Bond ve ark., 2008; Volk ve ark., 2010). Otitis eksternalı kedilerin kulak kanallarında da sağlıklı kedilere kıyasla daha fazla *Malassezia* türü bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda en yaygın *Malassezia* türleri *M. pachydermatis* (%57,7-62,62) olup, bunu *M. globosa* (%11,4-22,2), *M. furfur* (%2,4-17,2), *M. obtusa* (%15,4), *M. slooffiae* (%7,3), *M. sympodialis* (%1-4,1) ve *M. restricta* (%1,6) izlemiştir (Nardoni ve ark. 2010).

Köpeklerde, kedilere benzer şekilde, sağlıklı kulak kanalında *M. pachydermatis* baskındır, ancak *M. sympodialis* ve *M. obtusa* gibi diğer türler de tespit edilebilmektedir (Crespo, Abarca ve Cabanes, 2002) (Şekil 2). Hastalıklı köpek kulaklarında başta *M. pachydermatis* olmak üzere bu cins mayaların kolonizasyon oranı armakta, bunu *M. sympodialis*, *M. furfur*, *M. obtusa*, *M. globosa* ve *M. restricta* türleri izlemektedir. Bu durum çoğunlukla kültürel ve biyokimyasal değerlendirme yöntemleriyle gösterilmiştir (Bradley ve ark., 2020). Alerjik köpeklerde sağlıklı köpeklere kıyasla *Malassezia* türlerinin, özellikle de *M. pachydermatis*'in izolasyon oranı daha yüksektir ve diğer türler açısından genel çeşitlilik azalmıştır (Korbelik ve ark., 2018; Meason-Smith ve ark., 2020). Özellikle, atopik dermatitli köpeklerde, *M. pachydermatis* ve/veya *M. furfur* ile ilişkili *M. sympodialis* izolasyonu da bildirilmiştir. *M. sympodialis*'in *M. pachydermatis*'in diğer *Malassezia* türleriyle olan ilişkisi, tek bir *Malassezia* türlerinin patojenik rolünün belirlenmesini zorlaştırmaktadır (Nardoni ve ark., 2010).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, sağlıklı köpek ağız boşluğunun mikrobiyomunun *Malassezia* türleri ve *Cladosporium* türleri tarafından domine edildiği bulunmuştur. *M. arunaloeki*, *M. restricta*, *M. pachydermatis* ve *M. globosa*, sağlıklı ve hastalıklı köpeklerin ağız boşluğunda tespit edilmiştir (Şekil 2), ancak bu *Malassezia* türleri ile periodontal hastalık arasında bir korelasyon tespit edilemediği rapor edilmiştir (Niemiec ve ark., 2022).

Köpeklerin gastrointestinal sisteminde ise en fazla *Ascomycota* ve *Basidiomycota* türleri ile *Candida* türleri önemli bir yer tutmaktadır. *Malassezia* türleri ise henüz tespit edilmediği belirtilmektedir (Foster ve ark. 2013; Suchodolski ve ark., 2008). Kedilerde daha da az veri mevcuttur, ancak *Ascomycota* türleri baskın görünmektedir. Sağlıklı köpeklerin idrar mikrobiyomu yakın zamanda karakterize edilmiş ve *M. restricta* da dahil olmak üzere çok düşük oranlarda birkaç mantar türünün varlığı ortaya konulmuştur (Malgarejo ve ark., 2021).

2.1. Diğer Hayvanlardan izole edilen *Malassezia* Türleri

Kültüre dayalı teknikler kullanılarak sağlıklı sığırların %12 ila 60'ının birden fazla deri bölgesinden çeşitli *Malassezia* türleri izole edilmiştir (Crespo,Abarca ve Cabanes, 2002; Zia,Mirhendi ve Toghyani, 2015) (Tablo 1). Bir çalışmada, otitis eksterna vakalarından izole edilen türlerde yılın zamanına bağlı olarak belirgin bir farklılık görüldüğü, termotolerant *M. sympodialis*'in yaz aylarında baskın olduğu ve daha az termotolerant *M. globosa* türünün ise kış aylarında baskın olduğu belirlenmiştir (Duarte ve ark., 2003).

At, koyun ve keçilerin derisinden de çeşitli *Malassezia* türleri izole edilmiştir (Tablo 1). Keçilerde, deri enfeksiyonları *M. pachydermatis* ve *M. slooffiae* ile ilişkilendirilmiştir (Uzal ve ark., 2007).

Tavşanlar arasında, *M. cuniculi* genellikle sağlıklı deri ve kulaklardan izole edilmektedir. Bir çalışmada, et tüketimi için yetiştirilen tavşanlar, evcil tavşanlara kıyasla *Malassezia* türleri ile daha sık kolonize olduğu vurgulanmıştır. İnsanların aksine, *Malassezia* türleri genç tavşanlarda (<3 aylık) daha yaygın olarak bulunmuş ve diyet, *Malassezia* türlerinin yaygınlığını etkilediği rapor edilmiştir (Galuppi ve ark., 2020;).

Farklı kuş türleri arasında *Malassezia* türleri, gaga (*M. brasiliensis*, *M. psittaci*), tüyler ve kanatlar (*M. pachydermatis*, *M. furfur*), orofarinks (*M. pachydermatis*, *M. furfur*, *M. brasiliensis*, *M. psittaci*) ve dışkı (*M. pachydermatis*, *M. furfur*) dahil olmak üzere sağlıklı ve hastalıklı hayvanlarda çeşitli vücut bölgelerinden izole edilmiştir. *M. sympodialis* ayrıca yetişkin tavukların lezyonlu derilerinde de yaygın olarak bulunmuştur (Gründer ve ark., 2005).

3. HAYVANLARDA *MALASSEZIA* ENFEKSİYONLARI VE KLİNİK BELİRTİLERİ

3.1. Hayvanlarda *Malassezia* Dermatiti ve Otitis Eksterna

Köpek ve kedilerde *Malassezia* dermatitisi ve otitis eksterna günlük pratikte yaygın olarak karşılaşılan hastalıklardır (Guillot ve Bond, 2020; Moraru,Chermette ve Guillot 2019) bununla birlikte hastalık, çiftlik hayvanlarında, özellikle at ve keçilerde de görülebilmektedir. Çiftlik hayvanlarında *Malassezia* spp. ile ilişkili deri hastalıklarının prevalansı fazladır (Uzal ve ark., 2007). *Malassezia* dermatiti ve otitis eksterna, deniz aslanları, fennekler, okapi, tek hörgüçlü kuşlar, gergedanlar, kanaryalar ve yüzgeç ayaklılar dahil olmak üzere diğer birçok hayvanda da bildirilmiştir (Pollock,Rohrbach ve Ramsay, 2000). Hamsterlarda ve lagomorflarda *Malassezia* dermatiti, sarkoptik veya

demodektik uyuzun eş zamanlı olarak görüldüğü rapor edilmiştir (Radi, 2004). Bazı spesifik köpek ve kedi ırklarında *Malassezia* dermatiti riski daha yüksektir (Ahman ve Bergström, 2009; Åhman, Perrin ve Bond, 2007). Köpek ırklarında en çok west highland beyaz terrier, İngiliz setter, basset hound, boxer, Amerikan cocker spaniel, kanış, dachshund, Avustralya ipeksi terrier, shihtzu ırklarında görülürken kedilerde devon rex ve sphynx ırklarında görülmektedir.

Veteriner Hekimlikte *Malassezia* spp. ile ilişkili dermatitte tipik deri bulguları arasında alopesi, eritem, pullanma, kabuklanma ve yağlı, kötü kokulu, kahverengi ile siyah keratosebase debris birikimi bulguları yer almaktadır. Kronik enfeksiyonlarda likenifikasyon ve hiperpigmentasyon da görülebilmektedir. Kaşıntının yoğunluğu ise değişkendir (Bond ve ark., 2008; Bond ve ark., 2020; Guillot ve Bond., 2020).

Köpek hastalarda, *Malassezia* türleri ile enfeksiyon en sık; alerjik hastalıklar (pire ısırığı aşırı duyarlılığı, gıda alerjisi, atopik dermatit), ektoparazitik enfestasyonlar, yüzeysel piyoderma, bazen endokrinopatiler (hipotiroidizm, hiperadrenokortisizm, diabetes mellitus), keratinizasyon bozuklukları ve nadiren otoimmün hastalıklar ile ilişkilidir (Chen ve Hill, 2005). Yaygın tutulan bölgeler arasında, dış kulak kanalı, kulak kepçesi, dudaklar, ağızlık, ventral boyun, ventral vücut bölgeleri, medial arka uzuvlar, perianal bölge ve pençeler bulunmaktadır (Nardoni ve ark., 2010; Seemanthini ve ark., 2016;). Çoğu kedide ise en sık etkilenen vücut bölgeleri arasında kulak kepçesi, yüz, çene, boyun, uzuvlar ve karın bölgesi bulunurken, Devon Rex ve Sphynx kedilerinde görülen lezyonlar ventral boyun, koltuk altı, kasıklar ve patilerde baskındır (Ahman ve Bergström, 2009; Bond ve ark., 2020; Colombo ve ark., 2007).

Hayvanlarda *Malassezia* spp. ile ilişkili otitis eksterna tek veya çift taraflı olabilmekte ve kulak kaşıma, baş sallama ve kahverengi ile siyah, genellikle kötü kokulu akıntı ile kendini gösterebilmektedir. Özellikle kulak kanalının giriş kısmının yakınındaki kulak kepçesi de sıklıkla etkilenmektedir (Bond ve ark., 2020; Duarte ve ark., 2003; Guillot ve Bond, 2020). Yakın zamanda köpeklerde yapılan bir çalışmada, *Malassezia* türlerinin neden olduğu sulu kahverengiden siyaha akıntı ile birlikte ağrılı, erozif ile ülseratif bir otitis eksterna formu tanımlanmıştır (Nunes ve Vandenabeele, 2021).

3.2. *Malassezia* İlişkili Yüzeysel Hastalıkların Çeşitli Formları

Malassezia türleri nadiren de olsa insanların tırnaklarını ve hayvanların pençelerini de enfekte edebilmektedir. Evcil hayvanlarda eritem, şişlik ve mumsu kahverengi ile siyah

akıntı ile birlikte paronişi yaygınken, insanlarda subungual hiperkeratoz ve onikoliz görülebilir. Yüzeysel *Malassezia* enfeksiyonunun bir diğer potansiyel bölgesi de korneadır. İnsanlarda *M. furfur* ve *M. restricta* ve köpeklerde *M. pachydermatis* ile ilişkili, insan ve köpeklerde keratomikoz ile ilgili vaka raporları mevcuttur (Ledbetter ve Starr, 2015). İlginç bir şekilde, etkilenen bir köpekte diabetes mellitus bulunduğu ve tanımlanan tüm vakalarda immünomodülatör veya yoğun antibiyotik kullanıldığı belirtilmiştir. Bu predispozan faktörlerinin *Malassezia* türlerinin aşırı çoğalmasını kolaylaştırmış olabileceği düşünülmektedir. *Malassezia* türleri tarafından korneal kolonizasyon yükü, korneal ülserasyon vakalarında önemli ölçüde artmaktadır (Prado ve ark., 2008). *Malassezia* türlerinin bazı kornea ülseri vakalarında birincil patojenik role sahip olup olmadığı daha fazla araştırma gerektirmektedir.

4. PATOGENEZ

4.1. *Malassezia* Türlerinin Patojenitesi ve İmmün Yanıt Mekanizmaları

Malassezia türleri, deri mikroflorasında saprofit olarak bulunmalarına rağmen, hazırlayıcı faktörlerin etkisiyle patojenite kazanarak inflamasyona neden olabilir. Derideki yağ ve nem artışı bu süreçte kritik bir rol oynar. *Malassezia* etkenlerinin ürettiği proteaz, fosfolipaz, lipaz, fosfataz ve üreaz enzimleri, sebum kalitesinin değişmesine, epidermisin bozulmasına, pH değişikliklerine ve kompleman aktivasyonuna neden olduğu belirtilmiştir (Bensignor ve Carlotti, 2002).

Kompleman sistemi, klasik (immün komplekslerle) ve alternatif (maya ya da bakteri hücreleriyle) yollarla aktive olarak lizis, opsonizasyon ve inflamasyon süreçlerini başlatır (Ashbee ve Evans, 2002). *Malassezia* etkenlerinin her iki yolla kompleman sistemini aktive edebildiği, alternatif yol aktivasyonunun hücre konsantrasyonuna bağlı olarak 30 dakikada pik yaptığı belirtilmiştir (Suzuki ve ark., 2016). Alternatif yolun aktivasyonunda hücre duvarındaki β -glukan kritik rol oynarken, klasik yol ısıyla öldürülmüş hücrelerde daha güçlü olduğu belirtilmektedir (Ashbee ve Evans, 2002).

Seboreik dermatit lezyonlarında kompleman aktivasyonu ve C3 birikimi görülürken, pityriasis versicolor lezyonlarında bu mekanizma gözlenmez. Fagositoz, *Malassezia* etkenlerine karşı nonspesifik immün yanıtın bir diğer bileşeni olsa da, nötrofillerin *Malassezia* etkenlerini öldürme kapasitesi düşüktür (%5). Ketokonazol uygulaması bu oranı %23'e çıkardığı belirtilmektedir (Ashbee ve Evans, 2002). Alternatif kompleman aktivasyonu ile başlayan fagositozda mannoz reseptörü, β -glukan reseptörü ve tip 3

kompleman reseptörleri rol oynar. Isıyla öldürülmüş hücreler, canlı hücrelere göre daha güçlü fagosit edilir. *Malassezia* uyarımı, IL-8 ve IL-1 üretimini artırarak inflamasyonu başlatır. Langerhans hücreleri, antijen sunarak spesifik ve nonspesifik immün yanıt arasında bağlantı kurar (Ashbee ve Evans, 2002).

M. pachydermatis, köpeklerde alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Atopik köpeklerde tip 1 hipersensitivite tetiklenmiş ve bu köpeklerde yüksek spesifik IgG ile serum IgE seviyeleri rapor edilmiştir. Histopatolojik olarak hiperplastik süperfisiyal perivasküler dermatit, hiperkeratoz, spongiform püstüller, lenfosit eksositozu ve epidermiste parmak benzeri çıkıntılar gözlenir (Bensignor ve Carlotti, 2002).

4.2. Predizpoze Faktörler

Genellikle, kommensal *Malassezia* mayaları fırsatçı patojen gibi davranarak epidermal stratum korneumun ve foliküler infundibulaların "geçişli örtü" bölgesinde, konak derisi ve dış ortamın etkisiyle belirlenen ekolojik nişleri kolonize etmektedirler (Theelen ve ark., 2018). Normal ve sürekli olarak konak bağışıklık sistemi ile etkileşimler, maya miktarını düşük seviyede tutmakta ve klinik olarak belirgin bir inflamatuvar yanıt oluşmamaktadır (Bond ve ark., 2020).

Köpeklerde *Malassezia* dermatitinin genellikle değişen cilt bağışıklık fonksiyonu ile ilişkili olabilecek eşzamanlı hastalıklarla ilişkilendirildiği iyi bilinmektedir (Bond ve ark., 2020). Bu nedenle, köpeklerde hipersensitivite bozuklukları (özellikle köpek atopik dermatiti), keratinizasyon bozuklukları ve endokrinopatiler, terapötik programın bir parçası olarak düzeltilmesi veya yönetilmesi gereken temel faktörler olarak sıklıkla tanımlanmaktadır (Guillot ve Bond, 2020).

Deri kıvrımları genellikle *Malassezia* ve/veya bakterilerin aşırı çoğalmasını destekleyen önemli bir lokal faktördür. Bu muhtemelen bölgesel farklarla ilgilidir ve hava hareketinin azalması, artan cilt sıcaklığı ve nem, tutulan salgılar ve sürtünme travması gibi faktörleri içerir (Guillot ve Bond, 2020). Köpeklerde özellikle incelenmese de genel olarak *Malassezia* dermatitinin tropikal ve sıcak iklimlerde özellikle de nemli aylarda daha yaygın olduğu kabul edilmektedir (Theelen ve ark., 2018).

Kedilerde *Malassezia* dermatitine yatkınlık, bir önemli istisna dışında, köpeklerdeki durum ile birçok yönden paralellik gösterir, cilt kıvrımları ve alerjik hastalıkların da faktör olarak sıkça belirlendiği görülürken, yaşlı kedilerde ise nadiren feline (pankreatik)

paraneoplastik alopesi ve timoma ile ilişkili eksofoliyatif dermatit gibi visseral neoplazik olgularla ilişkilendirilmektedir (Guillot ve Bond, 2020).

Son nesil dizileme yöntemini kullanarak farklı kedi ırklarındaki cilt ve mukoza mantar popülasyonlarının incelendiği bir çalışmada, Devon rex kedilerinin yüksek miktarda *Malassezia* türüne sahip olduğunu rapor edilmiştir (Older ve ark., 2019).

5. TANI

Malassezia dermatiti, tek başına fiziki muayene ile teşhis edilememekte, çünkü klinik belirtileri piyoderma, alerji veya atopik dermatit gibi diğer enfeksiyöz ve alerjik cilt hastalıklarına çok benzer özellikler sergilemektedir (Haimbach, 2019).

Malassezia organizmalarını tanımanın en doğru ve en kolay yolu cilt sitolojisidir. Bu amaçla çeşitli örnek toplama yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden bir tanesi bir lamın doğrudan cilde sürülerek bastırılmasıdır. Bu yöntem, nemli eksudat bulunan düz vücut bölgeleri için daha uygundur. Bir diğer yöntem ise swap alma tekniğidir ve bu yöntemde kuru pamuklu steril bir çubuk cilt yüzeyine baskı uygulayarak sürülür, yine tercihen nemli eksudat bulunan bir alana, ardından temiz bir bir lam üzerine yayılır. Kuru bölgeler içinse, bir skalpel ya da bistüri hafifçe cildin yüzeyini kazımak için kullanılabilir ve toplanan materyal bir cam lam üzerine sürülür. Alternatif olarak, cilt yüzeyine tekrar tekrar basılan şeffaf ambalaj bandı kullanılabilir (Haimbach 2019).

Diş kürdanıyla örnek alımının, bant izlerinden daha iyi olduğu kanıtlanmıştır. Lam veya bant şeritleri, Diff-Quik ile boyanabilir. Alternatif olarak, tek başına taze hazırlanmış metilen mavisi boyası veya Diff-Quik setindeki mor renkli boya bir damla olacak şekilde kullanılabilir (Haimbach, 2019).

Bu yöntem, başlangıçtaki kişilerin daha zor değerlendirmesi olabilecek tek renkli bir görüntü oluşturur. Mikroskop altında, *Malassezia* etkenleri küçük, oval, fıstık veya kardan adam morfolojisinde gözükmetedirler. Genellikle koyu maviye boyanırlar, ancak bazen kızıl-pembe veya soluk mavi renk alabilirler (Nuttall, 2012).

Malassezia dermatiti enfeksiyonunun tespiti için gerekli olan maya organizmalarının kabul edilir bir miktarı yoktur. Normal maya sayıları ırklara ve vücut bölgelerine göre değişebilir. Tanısal kriter olarak, yağ immersiyon lensinde (x1000 büyütme) her alanda 2'den fazla organizma ile 10'dan fazla organizma arasında değişen sayılar önerilmiştir (Nuttall, 2012).

Bazı köpekler mayalara karşı allerji geliştirir, bu nedenle sitolojide sadece birkaç maya bulunsa bile tedavi yapılması gerekmektedir. Maya organizmaları ayrıca histopatoloji için alınan biyopsi örneklerinde de görülebilir (Haimbach 2019). *Malassezia* spp. organizmaları stratum korneumun dış katmanlarında ve kıl foliküllerinde bulunduğu için bazen preparatlarda görülmeyebilirler (Nuttall, 2012).

Sadece kültür uygulamaları teşhis için faydalı olsa da *Malassezia* mayaları normal ciltte bulunduğu için *Malassezia* aşırı duyarlılığı intradermal test ve serum immünglobulin E (IgE) seviyelerinin ölçümü ile değerlendirilmelidir. Teşhis testlerinin ve *Malassezia* ekstreleri ile immünoterapinin değeri evrensel olarak kabul edilmemektedir, ancak ön çalışmalar umut vericidir. *Malassezia* dermatiti teşhisi nihayetinde bir hastanın antifungal tedaviye yanıt vermesiyle onaylanır (Haimbach, 2019).

5.1. Sitolojik muayene

Sitolojik incelemede genelde svapla örnek alma, deriden kazıntılar, lezyonlu bölgeden dokunma smear ve asetat band smear'ı kullanılır. İçlerinde en çok klinik olarak asetat band smear'ı kullanılır. Kullanılacak yöntem seçimi diagnostik yeteneği en yüksek olan bölgeye ve deri yüzeyine göre yapılır. Örneğin direk impresyon ve svap yöntemi nemli ve kıvrımlı deri yüzeyinde daha etkilidir. Kulak bölgesinde ise en uygun yöntem svap tekniği olduğu belirtilmektedir (Adams, 2001).

5.2. Kültür

Malassezia türleri, uzun zincirli (C14 veya C16) yağ asitlerini sentezleyememeleri nedeniyle lipid bağımlıdır. Türler arasında lipid bağımlılığında bazı farklılıklar vardır ve bu değişkenlik, identifikasyonlarını belirlemek için özel testlerin geliştirilmesinde kullanılmıştır (Guillot ve Bond, 2020).

Tarih boyunca *M. pachydermatis*, Sabouraud'un Dekstroz Agarında üreyen cinsin tek üyesi olduğu için "lipofilik ancak lipid bağımlı değil" olarak kabul edilmiştir (Guillot ve Bond, 2020). Yakın zamanda yapılan genom dizilemesi, *M. pachydermatis*'in diğer cins üyeleri gibi bir yağ asit sentaz genine sahip olmadığını doğrulamıştır (Wu ve ark., 2015), ancak SDA'daki pepton bileşenindeki lipid fraksiyonlarını büyüme için benzersiz bir şekilde kullanabilmektedir (Puig ve ark., 2017). Bu gözlemler, *M. pachydermatis*'in lipidsiz ortamlarda büyümemesini açıklamaktadır ve bu nedenle *M. pachydermatis*'in artık "lipid bağımlısı" olarak kabul edilmesi gerekmektedir (Puig ve ark., 2017).

Köpek derisinden *Malassezia* spp. kültürü için, Modifiye Dixon agarı tercih edilebilir. Bu agar, belirgin kolonilerin daha hızlı büyümesinde destek sağlar ve hem *M. pachydermatis* hem de lipid bağımlı izolatlar için uygundur. İnkübasyon aerobik olmalı ve tercihen 32-37°C arasındaki sıcaklıklarda en az iki-yedi gün boyunca yapılmalıdır. Modifiye Dixon agarı mevcut değilse, Köpekler için SDA, tercihen %1 Tween 80 ile desteklenmiş olarak kullanılabilir. Ancak, SDA ile bazı lipid bağımlı izolatların gözden kaçabileceği unutulmamalıdır. 32°C'nin altındaki sıcaklıklardan kaçınılmalı ve üremeyi artırmak için %5-10 karbondioksit kullanımı düşünülmelidir (Bond ve ark., 2020).

Kediler için, örnekler aerobik olarak 32-34°C arasındaki sıcaklıklarda Modifiye Dixon agarında kültürlenmelidir. Kültürler, daha yavaş büyüyen *Malassezia* spp.'lerin tespiti için en az yedi güne kadar sistemli olarak uzatılmalıdır. 34°C'nin üzerindeki sıcaklıklardan kaçınılmalıdır, çünkü daha yüksek sıcaklıklar, kedilerin cildinde bulunan *M. globosa* gibi termo-duyarlı türlerin üremesini engelleyebildiği rapor edilmiştir (Bond ve ark., 2020).

İstanbul'da yapılan bu çalışmada, dış kulak iltihabı (otitis externa) şüphesi bulunan 100 köpekten kulak sürüntüsü örnekleri alınmıştır. Bu köpeklerde kulak akıntısı, deri döküntüsü (egzantem), pullanma, iltihaplanma ve kötü koku gibi belirtiler gözlemlenmiştir. Alınan örnekler Sabouraud Dekstrozu Agar (SDA) besiyerine ekilip, 37 °C'de 7 gün boyunca inkübe edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, 36 *Malassezia pachydermatis* suşu izole edilirken, ayrıca 6 *Candida* türü ve 2 *Aspergillus* türü tespit edilmiştir. Köpeklerin yaşı, cinsiyeti ve ırkı gibi faktörlerin mantar enfeksiyonunun görülme sıklığı üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı rapor edilmiştir (Metiner ve ark., 2016). *Malassezia* türlerinin mikroskopik ve makroskopik muayeneler sonucunda tür ayrımı yapılır. Lipid ilave edilmemiş SDA'da sadece *M. pachydermatis* ürer. *M. restricta*, katalaz (-) ve 34°C'de üreyen tek lipid bağımlı türdür. Katalaz (+) lipid bağımlı türlerin ayrımı için Kremofor EL asimilasyon testi kullanılır; bu testte pozitif sonuç veren tek tür *M. furfur*'dur. Diğer türlerin ayrımı için Eskülin testi yapılır. Eskülin negatif olan türlerden, *M. globosa*, Dixon agarda 38°C'de üremezken, *M. slooffiae* üreme gösterir. Eskülin pozitif türlerden *M. obtusa*, Dixon agarda 38°C'de üremez ancak *M. sympodialis* koloni oluşturur (Faergemann, 2002).

Malassezia türlerinin identifikasyonu için serolojik ve moleküler testler uygulanır. Serolojik testler arasında DIF, IIF, AGID, ELISA ve immünoelektroforez bulunur. Moleküler yöntemler ise PCR, DNA dizi analizi, RAPD ve jel elektroforezis içerir (Ashbee ve Evans, 2002; Faergemann, 2002).

Malassezia türlerinin antifungal ilaçlara duyarlılığı, üre besiyeri mikrodilüsyon yöntemiyle ölçülmüştür. Çalışmada 4 *Malassezia* türü (*M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. slooffiae* ve *M. sympodialis*) ve 4 antifungal ilaç (bifonazol, itrakonazol, amorolfın ve terbinafin) kullanılmıştır. *M.slooffiae*, *M. sympodialis* ve *M. obtusa* antifungallere daha duyarlıyken, *M. globosa*, *M. pachydermatis*, *M. restricta* ve *M. furfur* daha az hassasiyet göstermiştir. Azol türevlerinin amorolfın ve terbinafine oranla daha etkili olduğu görülmüştür. En duyarlı tür *M. sympodialis*, en dirençli tür ise *M. pachydermatis*'tir. Üre besiyeri mikrodilüsyon yöntemi, agar plaka dilüsyon yöntemine göre daha hassas bulunmuştur (Sugita ve ark.,2001).

PCR, belirli DNA bölgelerini in vitro koşullarda çoğaltmak için kullanılır. Bir çalışmada PCR ile endonükleaz analizi uygulanmış ve 7 *Malassezia* türünün yapılmıştır. ITS bölgesi ve ribozomal genlerin büyük alt ünitelerine spesifik primerler kullanılmıştır. *M. furfur*, *M. sympodialis* ve *M. slooffiae* arasındaki benzerlik, ITS bölgesi kullanılarak çözülmüştür. *M. obtusa*, *M. globosa* ve *M. restricta* bu yöntemle ayrılmıştır. Ancak, *M. globosa* ve *M. restricta*'nın ribozomal DNA bazında ayrımı zor olduğu belirtilmektedir (Gupta, Kohli ve Summerball, 2000).

PCR-REA sistemi, genellikle güvenilir olsa da kesin identifikasyon için mikroskopik muayene ve katalaz testi gereklidir. SDA'da üreme testi, özellikle *M. pachydermatis* ve *M. furfur*'un ayrımı için önemlidir. *M. sympodialis*, 700-bp fragmanı ile kolayca tanınabilirken, diğer türler 800-bp'de belirlenir. En büyük farklılık *M. furfur* ve *M. restricta* arasında görülmüştür (Gupta, Kohli ve Summerball, 2000).

6. ANTİKOR VE HÜCRE ARACILI BAĞIŞIKLIK TEPKİSİ

Cildin normal ve aşırı sayıda *Malassezia* organizmalarını barındırması, cilt bağışıklık sistemini aktive ettiği bilinmektedir (Grice ve Dawson., 2017). *Malassezia* antijenleri doğuştan gelen, antikor ve hücre aracılı bağışıklık yanıtlarını uyarmakla kalmaz, aynı zamanda aşırı duyarlılık reaksiyonlarını da tetikler (Bond ve ark., 2020). Artık *Malassezia* antijenlerinin doğal, antikor aracılı ve hücre aracılı bağışıklık tepkilerini uyarma yeteneğini tetikleyen güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Glatz ve ark., 2015). Bu bağışıklık tepkisi bazı durumlarda bir dereceye kadar koruma sağlayabilirken, aynı zamanda zararlı olabilir. Organizmaların aşırı çoğalmasının meydana geldiği hayvanlarda veya alerjik duyarlılık eğiliminde olan bireylerde, egzemaya yanıt dermatit ve kaşıntı gibi klinik belirtilere yol açabilir (Bond ve ark., 2020).

Çevresel alerjisi olan köpeklerde, *Malassezia* dermatitinin klinik belirtileri genellikle atopik hastalığı taklit eder, hatta daha da kötüleştirir (Bond ve ark., 2020). Etkilenen hastaların serumlarında *Malassezia* etkenlerine özgü IgG ve IgE seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Nuttall, 2012). Ayrıca, *M. pachydermatis* özütlerinin intradermal olarak enjekte edildiği köpek atopik hastalarda veya Prausnitz-Küstner (P-K) tekniği kullanılarak atopik serumun sağlıklı alıcı köpeklere pasif aktarımından sonra ani aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlenmiştir (Morris ve Deboer, 2003).

Malassezia türlerinin bu hastaların cildinde ve cildinden sık sık izole edilmesi ve daha yüksek kolonizasyon oranı ile birlikte, özellikle *M. pachydermatis*'in hastalık patogenezeine olan ilgisi ve katkısı gösterilmiştir (Meason-Smith ve ark., 2020). Chen ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılan bir çalışmada atopik köpeklerin %50'sinden fazlasında *M. pachydermatis*'in 45, 52, 56 ve 63 kDa büyüklüğünde dört majör alerjeni tespit edilmiştir (Chen ve ark., 2002).

İnsanlarda atopik dermatitli *Malassezia* mayalarına veya *Staphylococcus* etkenlerine karşı yüksek IgE düzeyleri, cilt ciddiye indeksi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Guillot ve Bond, 2020). Benzer bir ilişkinin köpeklerde olup olmadığını değerlendirmek için, Khantavee ve arkadaşları atopik dermatitli köpeklerde *M. pachydermatis* ve *S. pseudintermedius*'a karşı alerjen spesifik IgE, IgG1 ve IgG2 seviyelerini, toplam IgG seviyelerini birlikte incelediler ve bunları lezyon şiddeti ile ilişkilendirdiler (Khanavee ve ark., 2020). Belirli IgE ve total IgG'nin maya ve bakterilere karşı, tüm yaşlardaki atopik köpeklerde önemli ölçüde arttığını bildirdiler. Ancak, her iki mikroorganizma türü için de klinik skor ile herhangi bir özel immünoglobulin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (Guillot ve Bond, 2020). Bazende konak bağışıklık sistemi ile etkileşimleri sonucu, maya miktarını düşük tutar ve klinik olarak belirgin bir inflamatuvar yanıt oluşturmadığı rapor edilmiştir (Bond ve ark., 2020).

7. TEDAVİ

Malassezia dermatitlerinin tedavisinde genellikle topikal ve/veya sistemik antifungal ilaç uygulamaları yapılmaktadır. Mayalar stratum corneum içerisine yerleştiği için şampuanlar, jeller ve losyonlar gibi topikal tedaviler uygun olabilmektedir. Şampuanlar mekanik etkiyle yağlı eksudasyonu azaltabilmektedir (Haimbach, 2019).

Tedavide amaç iki aşamalıdır: İlk olarak mevcut enfeksiyonu kontrol altına almak ve ikincisi ise altta yatan sebepleri ortadan kaldırarak hastalığı yönetmek ve tedavi etmektir.

Eğer bir temel neden bulunamaz veya etkili bir şekilde yönetilemezse, enfeksiyonun tekrarlamaı muhtemeldir ve ömür boyu bakım tedavisi gerekebilmektedir (Haimbach, 2019).

Malassezia dermatiti topikal olarak, sistemik olarak veya her ikisinin kombinasyonu ile tedavi edilebilir. Tedavi tipi, etkilenen alan, enfeksiyonun şiddeti ve klinik belirtiler, hasta faktörleri ve önerilen tedaviyi uygulama kapasitesi tarafından belirlenir. Topikal tedavi genellikle en ucuz ve en güvenilir yol olmasına rağmen daha fazla iş gücü gerektirir. Hasta sahipleri topikal tedavi önerilerine uymak istememekte veya uygulamada sıkıntı yaşayabilmektedirler. Uyumluluğu sağlamak için, terapötik seçenekler hasta sahibiyle tartışılmalı ve her bir olgu ve hasta sahibi için en iyi tedavi planı oluşturulmalıdır (Haimbach, 2019).

Hem lokalize hem de multifokal *Malassezia* dermatitine sahip hastalar için topikal tedavi işe yarayabilmektedir. Haftada en az iki kez antifungal şampuanla yıkama ve 10 dakikalık temas süresi önerilir. Soğuk ıla ılık su en iyisidir, çünkü iltihabı ve tahrişı azaltılabilir ve kaşıntı seviyesini düşürülebilir. Klinik olarak en çok etkilenen vücut bölgelerine ve ayaklar, ventral boyun, dudak kıvrımları, koltukaltı ve kasık gibi maya organizmalarının artmış sayıda bulunma olasılığının daha yüksek olduğu bölgelere odaklanılmalıdır (Nuttall, 2012).

Maya organizmaları nemli, sıcak ortamlarda iyi gelişebilir, bu nedenle hayvanı iyice kurutmak da önemlidir (Haimbach, 2019). Veteriner kullanımı için birçok antifungal şampuan mevcuttur. Bu ürünler klorheksidin, klimbazol, ketoconazole ve mikonazol gibi bir veya daha fazla antifungal ajan içerir. Literatür incelemeleri, haftada üç hafta boyunca iki kez kullanıldığında %2 klorheksidin ve %2 mikonazol şampuanın etkinliği için iyi kanıt bulunulmuştur (Mueller ve ark., 2012). Bu ajanların birçoğu, bölgesel tedavi veya yaygın uygulama için diğer formülasyonlarda da mevcuttur. Bu topikal antifungaller genellikle iyi tolere edilir ve tahriş reaksiyonları nadirdir (Haimbach, 2019).

8. ANTİFUNGAL DUYARLILIK TESTİ

8.1. Metodoloji

Genellikle, belirlenen test konsantrasyonları, önerilen dozlarda sistemik olarak uygulanan ilaçlar için referans olarak kullanılır (Eschenauer ve Carver, 2013). Topikal tedavi için önemli olan çok daha yüksek konsantrasyonlara ulaşılabilir ve bu nedenle duyarlılık test yöntemlerinin ayarlanması gerekecektir (Ray, Signh ve Gupta, 2019).

Malassezia türleri yaygın hastalıklarda yer aldığından ve potansiyel olarak derin enfeksiyonlara, fungemiye ve hatta ölüme neden olabileceğinden, duyarlılık testi gerekli ve çok önemli bir araç haline gelmektedir (Pedrosa, Lisboa ve Rodriguez, 2018; Rhimi ve ark., 2021). Filamentöz mantarların ve mayaların duyarlılık profilini test etmek için önerilen standart kılavuzlar olsa bile, özel ihtiyaçları ve üreme özellikleri nedeniyle bu yöntemleri *Malassezia* türlerine uygulamak zordur (Peano ve ark. 2020). Sonuç olarak ve standardizasyon eksikliği nedeniyle, kültür ortamı, inokulum boyutu, inkübasyon süresi ve MIC son noktalarını belirlemek için kullanılan kriterler çalışmalar arasında büyük ölçüde farklılık göstererek literatürdeki verilerin yorumlanmasını zorlaştıran farklı prosedürler önerilmiştir (Rhimi ve ark., 2021). *Malassezia* türlerinin antifungal bileşiklere karşı duyarlılığı, modifiye edilmiş Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) broth mikrodilüsyon protokolü (Rojas ve ark., 2014; Romald ve ark., 2020) ve agar bazlı difüzyon yöntemleri (Disk Difüzyon - DD ve E test-ET) dahil olmak üzere farklı yöntemler kullanılarak test edilmiştir. Bununla birlikte, agar bazlı difüzyon yöntemleri ile modifiye edilmiş CLSI standart referans prosedürleri arasındaki uyum analizinin hala daha iyi araştırılması gerekmektedir. Genel olarak, DD, *Malassezia* mayalarının azollere ve amfoterisin B'ye (AmB) duyarlılığını belirlemek için geçerli bir alternatif olmayabilir ve ET, spesifik besiyerleri ve daha uzun okuma süreleri ile ve sadece spesifik ilaçlar için kullanılmalıdır (Rhimi ve ark., 2021).

8.2. Antifungal Duyarlılık Testleri

Antifungal tedavide klinik kullanılabilirlik, sadece minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) dağılımına değil, aynı zamanda ilacın serum konsantrasyonu, farmakodinamik özellikleri, direnç mekanizmaları ve klinik etkinlik gibi faktörlere bağlıdır. CLSI ve EUCAST gibi kuruluşlar klinik kırılma noktası değerlerini belirlerken bu faktörleri göz önünde bulundurur. Ancak, *Malassezia* mayaları için klinik kırılma noktaları henüz net olarak belirlenmemiştir.

Antifungal duyarlılık profilleri: *Malassezia* türleri arasında büyük farklılıklar gösterir. *M. sympodialis* ve *M. pachydermatis*'in genellikle AmB, TER ve azollere karşı daha düşük MİK değerleri vardır. Kan dolaşımı izolatları, deri izolatlarına göre daha yüksek MİK değerleri sergiler.

Enfekte bireylerden izole edilen suşlar, sağlıklı bireylerden izole edilen suşlara göre daha yüksek MİK değerlerine sahiptir ve bu durum flukonazol (FCZ), ketokonazol (KZ),

mikonazol (MIZ) ve diğ er azollerde g  zlenmiştir. Ayrıca, hastalık s uresi de M İK değ erlerini etkiler (Leong ve ark., 2017).

Spesifik antifungallerin belirlenen etkileri:

AmB: *M. pachydermatis* 'e karşı *M. furfur* 'a g  re daha etkili. ITZ ve KZ: Genel olarak diğ er antifungallerden daha etkilidir. TER: *M. pachydermatis* ve *M. sympodialis* 'e karşı *M. furfur* 'dan daha iyi sonuç verir. Kloramfenikol ve tiabendazol: Yüksek M İK değ erleri ile daha düşük etkinlik g  sterir (Peano ve ark., 2020).

Sonuç olarak, *Malassezia* türleri arasında antifungal duyarlılık farklılıkları türlere, kullanılan ilaca ve izolatların elde edildiğ i koşullara bağlı olarak değişkenlik g  sterir (Cafarchia ve ark., 2015; Rojas ve ark., 2014).

9. SONUÇ

Dünyamızda en yaygın mantarların başında *Malassezia* türleri gelmektedir ve gelecekte de yeni konakçıların tespit edilebilecektir. Bazı *Malassezia* türleri konakçı spesifikken bir kısım maya etkenleri de insan ve hayvanda da bulunabilmektedir. Özellikle *M. pachydermatis* için zoonotik bulaşmaya dair kanıtlar vardır, ancak bu konudaki veriler yetersizdir. Hem beşeri hem de Veteriner hekimlikte, hastalığın türü, şiddeti veya direnç durumu bilinmediğ i sürece topikal tedavi tercih edilir. *Malassezia* cinsi, konağa özgü veya deri enfeksiyonlarına neden olan 18 türden oluşmaktadır. *Malassezia* türlerinin dağılımı konakçının türüne ve vücut bölgelerine g  re değişmektedir. Bireysel türler içerisinde farklı genotipler tespit edilmiş ve bunlar *Malassezia* ile ilişkili enfeksiyonun şiddeti ile ilişkilendirildiğ i belirtilmelidir. Hayvan derisinin biyokimyasal, immünolojik ve fizyolojik durumu *Malassezia* spp.nin bu ortamda hayatta kalabilen genotipleri barındırdığı; böylece *Malassezia* spp. metabolizmasının değişmesine, virülans faktörlerinin üretilmesine ve antimikotik duyarlılığının azalmasına neden olabilir (Mulla, 2020).

Malassezia enfeksiyonuna neden olan dispoze faktörler ortadan kaldırılmalı, koruma ve kontrol yaklaşımlarının eksiksiz uygulanmalı, etken identifikasyonu sonrası antimikotik duyarlılık testleri yapılmalı ve duyarlı çıkan antifungal preparatları tedavide kullanmak hem hayvanları kısa sürede sağlıklarına kavuşturacak hemde hayvan refahını sağlayacaktır.

Etik Onay: Gerekli Değil

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kurumsal ve Finansal destek Beyanı: Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde herhangi bir kurum desteği ve finansal destek alınmamıştır.

Yazar Katkısı: Konu KM; Tasarım FU, SY; Literatür incelemesi FU, AIK; Kritik İnceleme SY, KM Makalenin yazımı FU, SY, AIK

KAYNAKLAR

- Adams, H.R. (2001). Veterinary pharmacology and therapeutics. 8:1201
- Åhman, S., Perrins, N. & Bond, R. (2007). Carriage of *Malassezia* spp. yeasts in healthy and seborrhoeic Devon Rex cats. *Sabouraudia*, 45(5), 449-455
- Åhman, S.E. & Bergström K. E. (2009). Cutaneous carriage of *Malassezia* species in healthy and seborrhoeic Sphynx cats and a comparison to carriage in Devon Rex cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(12): 970-976.
- Amend, A. (2014). From dandruff to deep-sea vents: *Malassezia*-like fungi are ecologically hyper-diverse. *PLoS Pathogens*, 10(8): e1004277.
- Amend, A.S., Barshis, D. J. & Oliver, T. A. (2012). Coral-associated marine fungi form novel lineages and heterogeneous assemblages. *The ISME Journal*, 6(7): 1291-1301.
- Ashbee, H.R. & Evans, E.G.V. (2002). Immunology of diseases associated with *Malassezia* species. *Clinical Microbiol Review*, 15: 21-57.
- Begerow, D., Bauer, R. & Boekhout, T. (2000). Phylogenetic placements of ustilaginomycetous anamorphs as deduced from nuclear LSU rDNA sequences. *Mycological Research*, 104(1): 53-60.
- Bensignor, E. & Carlotti, D.N. (2002). Sensitivity patterns to house dust mites and forage mites in atopic dogs: 150 cases. *Veterinary Dermatology*, 13(1): 39-44.
- Bond, R., Morris, D.O., Guillot, J., Bensignor, E.J., Robson, D., Mason, K.V. & Hill, P.B. (2020). Biology, Diagnosis and Treatment of *Malassezia* dermatitis in Dogs and Cats Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. *Veterinary Dermatology*, 31(1): 27-e4.
- Bond, R., Stevens, K., Perrins, N. & Åhman, S. (2008). Carriage of *Malassezia* spp. yeasts in Cornish Rex, Devon Rex and Domestic short-haired cats: a cross-sectional survey. *Veterinary Dermatology*, 19(5): 299-304.

- Bradley, C.W., Lee, F.F., Rankin, S.C., Kalan, L.R., Horwinski, J., Morris, D.O. & Cain, C.L. (2020). The otic microbiota and mycobiota in a referral population of dogs in eastern USA with otitis externa. *Veterinary Dermatology*, 31(3): 225-e49.
- Cafarchia, C., Iatta, R., Immediato, D., Puttilli, M.R. & Otranto, D. (2015). Azole susceptibility of *Malassezia pachydermatis* and *Malassezia furfur* and tentative epidemiological cut-off values. *Medical Mycology*, 53(7): 743-748.
- Chen, T.A. & Hill, P.B. (2005). The biology of *Malassezia* organisms and their ability to induce immune responses and skin disease. *Veterinary Dermatology*, 16(1): 4
- Chen, T.A., Halliwell, R.E., Pemberton, A.D. & Hill, P.B. (2002). Identification of major allergens of *Malassezia pachydermatis* in dogs with atopic dermatitis and *Malassezia* overgrowth. *Veterinary Dermatology*, 13(3): 141-150.
- Colombo, S., Nardoni, S., Cornegliani, L. & Mancianti, F. (2007). Prevalence of *Malassezia* spp. yeasts in feline nail folds: a cytological and mycological study. *Veterinary Dermatology*, 18(4): 278-283.
- Crespo, M.J., Abarca, M.L. & Cabañes, F.J. (2002). Occurrence of *Malassezia* spp. in the external ear canals of dogs and cats with and without otitis externa. *Medical Mycology*, 40(2): 115-121.
- Duarte, E.R., Batista, R.D., Hahn, R.C. & Hamdan, J. S. (2003). Factors associated with the prevalence of *Malassezia* species in the external ears of cattle from the state of Minas Gerais, Brazil. *Medical Mycology*, 41(2): 137-142.
- Elhady, A., Giné, A., Topalovic, O., Jacquioud, S., Sørensen, S.J., Sorribas, F.J. & Heuer, H. (2017). Microbiomes associated with infective stages of root-knot and lesion nematodes in soil. *PloS One*, 12(5): e0177145.
- Eschenauer, G.A. & Carver, P.L. (2013). The evolving role of antifungal susceptibility testing. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 33(5): 465-475.
- Faergemann, J. (2002). Atopic dermatitis and fungi. *Clinical microbiology reviews*, 15(4): 545-563.
- Foster, M.L., Dowd, S.E., Stephenson, C., Steiner, J.M. & Suchodolski, J.S. (2013). Characterization of the fungal microbiome (mycobiome) in fecal samples from dogs. *Veterinary Medicine International*, 2013(1): 658373.
- Galuppi, R., Morandi, B., Agostini, S., Dalla, Torre, S. & Caffara, M. (2020). Survey on the presence of *Malassezia* spp. in healthy rabbit ear canals. *Pathogens*, 9(9): 696.

- Gao, Z., Li B., Zheng, C. & Wang, G. (2008). Molecular detection of fungal communities in the Hawaiian marine sponges *Suberites zeteki* and *Mycale armata*. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(19): 6091-6101.
- Glatz, M., Bosshard, P.P., Hoetzenecker, W. & Schmid-Grendelmeier, P. (2015). The role of *Malassezia* spp. in atopic dermatitis. *Journal of Clinical Medicine*, 4(6): 1217-1228.
- Grice, E.A. & Dawson, T.L. (2017). Host–microbe interactions: *Malassezia* and human skin. *Current Opinion in Microbiology*, 40: 81-87.
- Gründer, S., Mayser, P., Redmann, T. & Kaleta, E.F. (2005). Mycological examinations on the fungal flora of the chicken comb. *Mycoses*, 48(2): 114-119.
- Guillot, J. & Bond, R. (2020). *Malassezia* yeasts in veterinary dermatology: an updated overview. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10: 79.
- Gupta, A.K., Kohli, Y. & Summerbell, R. C. (2000). Molecular differentiation of seven *Malassezia* species. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(5): 1869-1875.
- Haimbach, B. (2019). Small animal dermatology for technicians and nurses, 1(3): 45-52).
- Hobi, S., Cafarchia, C., Romano, V. & Barrs, V.R. (2022). *Malassezia*: Zoonotic implications, parallels and differences in colonization and disease in humans and animals. *Journal of Fungi*, 8(7): 708.
- Khantavee, N., Chanthick, C., Sookrung, N. & Prapasarakul, N. (2020). Antibody levels to *Malassezia pachydermatis* and *Staphylococcus pseudintermedius* in atopic dogs and their relationship with lesion scores. *Veterinary Dermatology*, 31(2): 111-e18.
- Korbelik, J., Singh, A., Rousseau, J. & Weese, J.S. (2018). Analysis of the otic mycobiota in dogs with otitis externa compared to healthy individuals. *Veterinary Dermatology*, 29(5): 417-e138.
- Ledbetter, E.C. & Starr, J.K. (2015). *Malassezia pachydermatis* keratomycosis in a dog. *Medical Mycology Case Reports*, 10: 24-26.
- Leong, C., Buttafuoco, A., Glatz, M. & Bosshard P. P. (2017). Antifungal susceptibility testing of *Malassezia* spp. with an optimized colorimetric broth microdilution method. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(6): 1883-1893.
- Lorch, J.M., Palmer, J.M., Vanderwolf, K.J., Schmidt, K.Z., Verant, M.L., Weller, T.J. & Blehert, D.S. (2018). *Malasse vespertilionis* sp. nov.: a new cold-tolerant species of yeast isolated from bats. *Persoonia-Molecular Phylogeny and Evolution of Fungi*, 41(1): 56-70.
- Malacrino, A., Schena, L., Campolo, O., Laudani, F., Mosca, S., Giunti G. & Palmeri, V. (2017). A metabarcoding survey on the fungal microbiota associated to the olive fruit fly. *Microbial Ecology*, 73: 677-684.

- Meason-Smith, C., Diesel, A., Patterson, A.P., Older, C.E., Mansell, J.M., Suchodolski, J.S. & Hoffmann, R.A. (2015). What is living on your dog's skin? Characterization of the canine cutaneous mycobiota and fungal dysbiosis in canine allergic dermatitis. *FEMS Microbiology Ecology*, 91(12): fiv139.
- Meason-Smith, C., Olivry, T., Lawhon, S.D. & Hoffmann, R. A. (2020). *Malassezia* species dysbiosis in natural and allergen-induced atopic dermatitis in dogs. *Medical Mycology*, 58(6): 756-765.
- Melgarejo, T., Oakley, B.B., Krumbeck, J.A., Tang, S., Krantz, A. & Linde, A. (2021). Assessment of bacterial and fungal populations in urine from clinically healthy dogs using next-generation sequencing. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(3): 1416-1426.
- Metiner K., Çelik B., Kahraman B. B., Sığircı B. D., Mavili Z. S. & Seyyal Ak. (2015). Occurrence of *Malassezia pachydermatis* in dogs with otitis externa. *İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 42(2): 117-121
- Moraru, R., Chermette, R. & Guillot, J. (2019). Superficial mycoses in dogs and cats. *Recent Trends in Human and Animal Mycology*, 27-45.
- Morris, D.O. & DeBoer, D.J. (2003). Evaluation of serum obtained from atopic dogs with dermatitis attributable to *Malassezia pachydermatis* for passive transfer of immediate hypersensitivity to that organism. *American Journal of Veterinary Research*, 64(3): 262-266.
- Mueller, R.S., Bergvall, K., Bensignor, E. & Bond, R. (2012). A review of topical therapy for skin infections with bacteria and yeast. *Veterinary Dermatology*, 23(4): 330-e62.
- Mulla, A. (2020). Atopik dermatitli köpeklerde derinin biyofiziksel parametrelerinin değerlendirilmesi (Kayıt No, 632252)[Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi].
- Nakagaki, K., Hata, K., Iwata, E. & Takeo, K. (2000). *Malassezia pachydermatis* isolated from a South American sea lion (*Otaria byronia*) with dermatitis. *Journal of Veterinary Medical Science*, 62(8): 901-903.
- Nardoni, S., Merildi, V., Frangioni, S., Ariti, G., Verin, R., Vannucci, P. & Mancianti, F. (2010). Isolation and characterization of *Malassezia* spp. in healthy swine of different breeds. *Veterinary Microbiology*, 141(1-2): 155-158.
- Niemiec, B.A., Gawor, J., Tang, S., Prem, A. & Krumbeck, J.A. (2022). The mycobiome of the oral cavity in healthy dogs and dogs with periodontal disease. *American Journal of Veterinary Research*, 83(1): 42-49.
- Nunes Rodrigues, T.C. & Vandenabeele, S.I. (2021). Pilot study of dogs with suppurative and non-suppurative *Malassezia* otitis: A case series. *BMC Veterinary Research*, 17: 1-7.

- Nuttall, T. (2012). *Malassezia dermatitis*. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology* (pp. 198-205). BSAVA Library.
- Older, C.E., Diesel, A.B., Lawhon, S.D., Queiro, C.R., Henker, L.C. & Hoffmann, R.A. (2019). The feline cutaneous and oral microbiota are influenced by breed and environment. *PLoS One*, 14(7): e0220463.
- Pang, K.L., Guo, S.Y., Chen, I.A., Burgaud, G., Luo, Z.H., Dahm, H. ,U. & Cha, H.J. (2019). Insights into fungal diversity of a shallow-water hydrothermal vent field at Kueishan Island, Taiwan by culture-based and metabarcoding analyses. *PLoS One*, 14(12): e0226616.
- Peano, A., Johnson, E., Chiavassa, E., Tizzani, P., Guillot, J. & Pasquetti, M. (2020). Antifungal resistance regarding *Malassezia pachydermatis*: where are we now?. *Journal of Fungi*, 6(2): 93.
- Pedrosa, A.F., Lisboa, C. & Rodrigues, A.G. (2018). *Malassezia* infections with systemic involvement: Figures and facts. *The Journal of Dermatology*, 45(11): 1278-1282.
- Pollock, C.G., Rohrbach, B. & Ramsay, E.C. (2000). Fungal dermatitis in captive pinnipeds. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 31(3): 374-378.
- Prado, M.R., Brilhante, R.S., Cordeiro, R.A., Monteiro, A.J., Sidrim, J.J. & Rocha, M.F. (2008). Frequency of yeasts and dermatophytes from healthy and diseased dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 20(2): 197-202.
- Puig, L., Bragulat, M.R., Castellá, G., & Cabañes, F.J. (2017). Characterization of the species *Malassezia pachydermatis* and re-evaluation of its lipid dependence using a synthetic agar medium. *PLoS One*, 12(6): e0179148.
- Radi, Z.A. (2004). Outbreak of sarcoptic mange and malasseziasis in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Comparative Medicine*, 54(4): 434-437.
- Ray, P., Singh, S. & Gupta, S. (2019). Topical antimicrobial therapy: Current status and challenges. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 37(3): 299-308.
- Rhimi, W., Theelen, B., Boekhout, T., Aneke, C.I., Otranto, D. & Cafarchia, C. (2021). Conventional therapy and new antifungal drugs against *Malassezia* infections. *Medical Mycology*, 59(3): 215-234.
- Rojas, F. D., Sosa, M. D. L.A., Fernandez. M. S., Cattana, M.E., Cordoba, S.B. & Giusian, G.E. (2014). Antifungal susceptibility of *Malassezia furfur*, *Malassezia sympodialis*, and *Malassezia globosa* to azole drugs and amphotericin B evaluated using a broth microdilution method. *Sabouraudia*, 52(6): 641-646.

- Romald, P.N., Kindo, A.J., Mahalakshmi, V. & Umadevi, U. (2020). Epidemiological pattern of *Malassezia*, its phenotypic identification and antifungal susceptibility profile to azoles by broth microdilution method. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 38(3-4): 351-356.
- Seemanthini, R., Tresamol, P.V., Vinodkumar, K., Suchithra, S. & Sreenesh, S. (2016). *Malassezial* dermatitis in a guinea pig—a case report. *The Indian Journal of Veterinary Sciences and Biotechnology*, 11(4): 55-56.
- Suchodolski, J.S., Morris, E.K., Allenspach, K., Jergens, A.E., Harmoinen, J.A., Westermarck, E. & Steiner, J.M. (2008). Prevalence and identification of fungal DNA in the small intestine of healthy dogs and dogs with chronic enteropathies. *Veterinary Microbiology*, 132(3-4): 379-388.
- Sugita, T., Suto, H., Unno, T., Tsuboi, R., Ogawa, H., Shinoda, T & Nishikawa, A. (2001) Molecular analysis of *Malassezia* microflora on the skin of atopic dermatitis patients and healthy subjects. *Journal of Clinical Microbiology*, 39: 3486-3490
- Suzuki, C., Hase, M., Shimoyama, H. & Sei, Y. (2016). Treatment outcomes for malassezia folliculitis in the Dermatology department of a university hospital in Japan. *Medical Mycology Journal*, 57(3): E63-E66.
- Theelen, B., Cafarchia, C., Gaitanis, G., Bassukas, I.D., Boekhout, T. & Dawson, Jr, T.L. (2018). *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment. *Medical Mycology*, 56(suppl_1): S10-S25.
- Uzal, F.A., Paulson, D., Eigenheer, A.L. & Walker, R.L. (2007). *Malassezia slooffiae*-associated dermatitis in a goat. *Veterinary Dermatology*, 18(5): 348-352.
- Volk, A.V., Belyavin, C.E., Varjone, K., Cadiergues M.C., Stevens, K.B. & Bond, R. (2010). *Malassezia pachydermatis* and *M. nana* predominate amongst the cutaneous mycobiota of Sphynx cats. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 12(12): 917-922.
- West, P.T., Peters, S.L., Olm, M.R., Yu, F.B., Gause, H., Lou, Y.C. & Banfield, J.F. (2021). Genetic and behavioral adaptation of *Candida parapsilosis* to the microbiome of hospitalized infants revealed by in situ genomics, transcriptomics, and proteomics. *Microbiome*, 9: 1-17.
- Wu, G., Zhao, H., Li, C., Rajapakse, M.P., Wong, W.C., Xu, J. & Dawson, Jr, T.L. (2015). Genus-wide comparative genomics of *Malassezia delineaes* its phylogeny, physiology, and niche adaptation on human skin. *PLoS Genetics*, 11(11): e1005614.

Zia, M., Mirhendi, H. & Toghyani, M. (2015). Detection and identification of *Malassezia* species in domestic animals and aquatic birds by PCR-RFLP. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 16(1): 36.