

Peloidoterapi Çamurlarında *Cryptococcus neoformans*'ın Eşeyli Üremesinin Araştırılması

Investigation of *Cryptococcus neoformans* Mating Capability in Peloidotherapy Muds

Mustafa Şengül¹(ID), Aylin Döğen²(ID), Sedef Zeliha Öner¹(ID), Gülin Fındıkoğlu Ergin³(ID), Çağrı Ergin¹(ID), Macit İlkit⁴(ID)

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli.

¹ Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Denizli, Türkiye.

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin.

² Mersin University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Mersin, Türkiye.

³ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Denizli.

³ Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Denizli, Türkiye

⁴ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana.

⁴ Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Adana, Türkiye.

*Bu çalışma, XLI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (13-17 Kasım2024 Antalya)'nda sözlü sunum olarak sunulmuştur.

Makale Atfı: Şengül M, Döğen A, Öner SZ, Fındıkoğlu Ergin G, Ergin Ç, İlkit M. Peloidoterapi çamurlarında *Cryptococcus neoformans*'ın eşeyli üremesinin araştırılması. Mikrobiyol Bul 2025;59(3):367-375.

ÖZ

İnsan patojeni *Cryptococcus neoformans*; kuş dışkısı, toprak, ağaçlar ve çürümüş odun gibi çeşitli çevresel kaynaklardan izole edilmiştir. Mayanın kendi biyolojik özelliklerine ek olarak, kolonize olabileceği çevresel yapı ve özellikler, kolonizasyon sürecinde önemli rol oynar. Peloidoterapi, Ege Bölgesi'nde (Denizli, Türkiye yakınları) çok sayıda hastalığın ve kas-iskelet sistemi rahatsızlığının yönetiminde tedavi veya destekleyici yöntem olarak eski zamanlardan beri kullanılmaktadır. Peloidoterapi, hastanın havuzlara girmesi veya kurutulmuş çamurun yeniden sulandırılması ve ardından doğrudan vücuda uygulanmasıyla gerçekleştirilir. Organik içerik belirgin şekilde düşüktür. Ayrıca, ticari olarak paketlenmiş peloidoterapi çamurları, işlemden önce yüksek sıcaklıklarla işlenir ve bu da fizikokimyasal bileşimde değişikliklere neden olur. Çevresel kriptokokal kolonizasyonda organik içerik zayıf olsa bile eşeyli üreme meydana gelebilir ancak peloidler üzerinde oluşabileceğine dair henüz yeterli veri yoktur. Çalışmada, ülkemizde peloidoterapi uygulamasında kullanılan ve organik içerik bakımından zayıf çamurlarda *C. neoformans*'ın eşeyli üremesinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmada, Denizli Havzası'nda bulunan üç aktif kaynaktan (Sarayköy, Gölemezli, Karahayıt) alınan ticari olarak paketlenmiş peloid örnekleri (1 g/L distile suda filtrelenmiş) ve farklı pH değerlerinde, sadece 3 g/L CaCO₃ ve 1 g/L agar ilave edilerek besiyeri hazırlanmasında kullanılmıştır. Bu ortamlarda eşeyli üreme yeteneklerini doğrulamak için *C. neoformans* KN99 Aa ve *C. neoformans* KN99 Aa referans suşları test edilmiştir. Bir ay boyunca besiyerleri; filamentler, hifler, menteşe bağlantıları, bazidia ve bazidiyosporların varlığı açısından periyodik olarak incelenmiştir. Sonuç olarak, üç örnekten ikisinde eşeyli yapıların varlığı gösterilmiştir. Bu bulgular, düşük organik içeriklerine rağmen yeniden kullanılabilir ve ticari olarak temin edilebilen peloidlerin, özellikle immünsupresyon varlığında, *C. neoformans* için uygun olduğunu göstermektedir. Ayrıca, peloidlerin düşük organik içeriği ve bölgeler arasında yapılarında

farklı minerallerin bulunması, *C. neoformans* gibi önemli insan patojenlerinin doğal döngüsünü etkileyen faktörleri araştırmak için uygun bir ortam sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Peloid; *Cryptococcus neoformans*; eşeyli üreme.

ABSTRACT

The human pathogen *Cryptococcus neoformans* has been isolated from a variety of environmental sources, including avian excreta, soil, trees, and decaying wood. In addition to the biological characteristics of the yeast, the structure and properties of the external environment play a pivotal role in the process of environmental colonization. Peloidotherapy has been used since ancient times in the Aegean Region (near Denizli, Türkiye) as a treatment or supportive therapy for pathological disorders and musculoskeletal conditions. This therapy involves either immersing patients in natural pools or rehydrating dried mud and applying it directly to the body. Notably, the organic content of these peloids is quite low. Additionally, commercially packaged peloidotherapy muds undergo high-temperature treatments, which alter their physicochemical properties. While it is possible that sexual reproduction might occur during environmental colonization by cryptococcal species, even in environments with low organic content, there is currently insufficient data to confirm this phenomenon in peloids. The aim of this study was to investigate the sexual reproduction of *C. neoformans* in peloids with low organic content, which are used in peloidotherapy practices in our country. The aim of this study was to investigate the sexual reproduction of *C. neoformans* in muds with poor organic content used in peloidotherapy in our country. In this study, commercially packaged peloid samples (1 g/L, filtered in distilled water) from three active sources in the Denizli Basin -Sarayköy, Gölemezli, and Karahayıt- were used to prepare media with varying pH levels, supplemented with 3 g/L CaCO₃ and 1 g/L agar. Two reference strains, *C. neoformans* KN99 Aa and KN99 Aa, were tested for their ability to mate on these media. Over the course of a month, the plates were periodically examined for sexual structures, including filaments, hyphae, clamp connections, basidia and basidiospores. Sexual structures were observed in two of the three samples, indicating that, despite their low organic content, reusable and commercially available peloids can support *C. neoformans*, particularly under conditions of immunosuppression. Moreover, the low organic content and the mineral variability of peloids across regions provide a unique environment for studying factors that influence the natural life cycle of significant human pathogens like *C. neoformans*.

Keywords: Peloid; *Cryptococcus neoformans*; mating.

GİRİŞ

Küresel iklim değişikliği, fırsatçı maya mantarlarının çevresel kolonizasyonuna sebep olup insan sağlığına yönelik tehditler oluşturabilir. Bölgesel çevresel özellikler de insan patojeni maya mantarlarının (örneğin; *Cryptococcus* cinsi) doğada kolaylıkla kolonizasyonuna olanak tanır. Toprak, su ve atmosferik özellikler ile çevresel kirleticiler bölgesel değişkenlerin ana faktörlerini oluşturur¹. Maya mantarlarının çevresel kolonizasyonunda ortam şartlarının uygunluğu sağlanırsa, genetik olarak farklı soylarda rekombinant eşeyli üreme görülür. Eşeyli üreme, bir popülasyon içindeki genetik değişkenliği artırır. *Cryptococcus neoformans* kapsüllü bir basidiyomiset maya mantarıdır. Eşaysız olarak enteroblastik tomurcuklanma veya blastokonidya üretimiyle çoğalabilir. Toprak ve suda saprofitik veya bitkilerde epifitik bulunabilir. Eşeyli şekli olan *C. neoformans* ile karşılaştığında dikaryotik hif hücreleri oluşturur^{2,3}. Doğada temel olarak eşeyli üreme döngüsü, patojen basidiyomisetlerin kolonizasyon ve sayısal çoğalmasında önemli olsa da *C. neoformans* için enfeksiyon etkeninin eşeyli yolla üretilen bazidiyosporlar olabileceği ve insanlarda enfeksiyon sürecini başlatmak için hif şeklinden maya şekline dimorfik bir geçişin gerekli olduğu öne sürülmüştür²⁻⁴. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Ekim 2022'de yayımladığı

öncelikli mantar patojenleri listesinde kriptokokkoz etkeni olan *C.neoformans* (küresel ve fırsatçı bir mantar) listenin en üst kısmında yer almıştır⁵. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, her sene toplumun %2.2'sinin ciddi mantar enfeksiyonu ile karşılaştığı; *Cryptococcus menenjitinin* ise 100.000'de 0.13 kişide görülebileceği hesaplanmıştır⁶. *C.neoformans*'ın ülkemizde çevresel dağılımının incelenmesinde ekolojik faktörlere göre dağılım gösterdiği saptanmış, ülkemizin özellikle Marmara, Ege ve Akdeniz kıyı bölgelerinin kolonizasyona uygun olduğu belirtilmiştir^{7,8}. Bu araştırmalar hemen daima biyoklimatik faktörleri ön plana almakta ancak toprak, su ve çamur gibi mayanın kolonizasyonunda önemli derecede etken olabilecek faktörlerin etkisi bu tahminlerde gösterilememektedir.

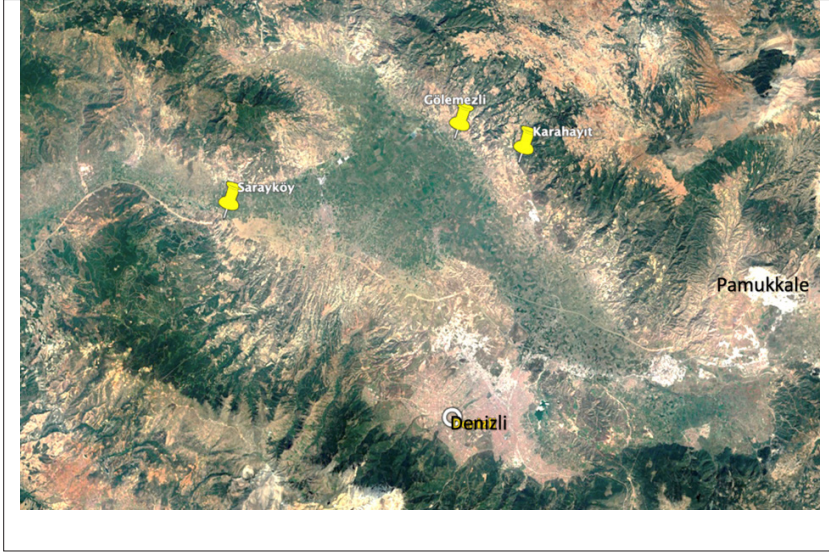
Cogliati ve arkadaşları^{9,10} zayıf organik içeriklerine karşılık farklı mineral zenginliğe sahip toprakların, *C.neoformans*'ın eşeyli şekilde üremesini destekleyebileceğini ve mantarın yayılmasında rol oynayabileceğini bildirmiştir. Ülkemizde çok sayıda kaplıca tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Uluslararası Tıbbi Hidroloji Derneğine göre çamur (peloid) tedavisi; organik veya inorganik malzeme (katı faz) ve deniz-tuz gölü/maden suyu (sıvı faz) birlikteliğinden oluşan doğal ürünün, biyolojik aktivitesi ve jeolojik (kil mineralleri) içeriğinin kataplazma (sarma, paket, maske olarak düzenli aralıklarla hastalara seri halde tekrarlanması) veya banyo ile terapötik ajan olarak topikal uygulanmasını içerir¹¹. Peloidoterapi kaplıca tedavileri (balneoterapi) içinde yer alır. Ülkemizde, uzun yıllardır terapötik veya estetik amaçlı kullanılan yirmiden fazla tıbbi çamur kaynağı vardır¹². Ancak bunların hepsi peloidoterapi amaçlı kullanılamamaktadır. İçeriklerinde kil oranları, mineralojik ve kimyasal yapı oranlarının farklılık gösterdiği belirlenmiştir¹²⁻¹⁴. Genel olarak ülkemizdeki doğal çamur uygulamalarında termal kaynağın etrafındaki çamur, hiçbir işlem uygulanmadan banyo amaçlı kullanılır. Sağlık turizmi uygulamaları sebebiyle bu bölgelerde yerel halkın dışında çok sayıda insan konaklamaktadır. Bu bölgelerde sağlık amaçlı tedaviye gelenler 50 yaş ve üzeri, doktor takibiyle gelen hastalar olup tekrarlayan tedavi isteği olan kişilerdir¹⁵. Aynı zamanda bu çamurlar kozmetik veya sıcak suyla tekrar sulandırılarak kullanım amacına yönelik paketlenmekte ve ticari gerekçelerle farklı bölgelerde de satılmaktadır. İçeriğinde organik maddelerin (hümik bileşikler, hemisellüloz, sellüloz, lignin, fitoöstrojenler vb.) bulunduğu örnekler ise ön işlemden geçmektedir.

Denizli bölgesi çok sayıda farklı yapıdaki termal mineralli suyun yüzeye çıktığı ve halkın termal sular/çamurlar ile temasının yoğun olduğu bir bölgedir¹⁶. Sunulan çalışmada, ülkemizde peloidoterapi uygulamasında kullanılan ve organik içerik bakımından zayıf çamurlarda *C.neoformans*'ın eşeyli üremesinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışma sonuçları literatür verileri eşliğinde tartışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada incelenen örnekler, Büyük Menderes ve Gediz çöküntülerinin kesişim bölgesinin hemen doğusunda yer alan Denizli Havzası içinde bulunan üç aktif peloid kaynağından elde edildi. Bu bölgeler; i) Sarayköy, ii) Gölemezli ve iii) Karahayıt çamur kaynaklarıdır (Şekil 1). Bu kaynaklarda kalsit (kristalleşmiş kalsiyum karbonat) oranları yüksek iken, Karahayıt kaynağında smektit oranı da yüksektir^{12-14,16}.

Çalışmaya, her bölgede üretici tarafından hazırlanarak ticari olarak pazarlanan paketli



Şekil 1. Peloid kaynaklarının alındığı Sarayköy, Gölemmezli ve Karahayıt bölgeleri.

peloidler alındı. Tüm ürünler, 24.07.2001 tarihli ve 24472 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan “Kaplıcalar Yönetmeliği”nin 37. maddesine dayanılarak hazırlanan, 21.04.2005 tarihli ve 25793 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan “Peloidlerin Üretimi ve Satışı Hakkında Tebliğ” uygunluğu belgelenen kuruluşlara aittir. Tüm ürünler araştırmacılar tarafından doğrudan üreticinin satış reyonlarından temin edildi. Ürünlerin, doğal kaynağından alındıktan sonra katkı maddesi konulmaksızın kurutulmuş, toz haline getirilmiş, sonrasında ise paketlenerek lokal üretim yerinde satışa sunulduğu bilgisi ticari paketlerin üzerinde yazılı olarak belirtilmiştir. Ürünler ait mineralojik özellikler mevcut literatürden sağlandı¹²⁻¹⁴.

Eşeyli üreme testleri için kullanılan besiyerleri laboratuvarında hazırlandı. Kısaca, 10 g peloid 1000 ml distile su içine karıştırıldı. Beş dakika boyunca vortekslenen karışım, 10 dakika oda sıcaklığında (28 ± 1 °C) dinlendirildi ve peloidin dibe çökmesi sağlandı. Üst karışım gazlı bezden süzülerek kaba partiküller ayrıldı. Karışımın çok koyu renkli olmasından dolayı farklı dilüsyonları distile suyla hazırlandı. Besiyeri ortamında kullanılacak şeffaflık için, x100 büyütme ile mikroskopik incelemede, ışığın 4-5 mm besiyerinden geçerek koloni kenarlarının mikroskopla incelenebilmesine olanak sağlaması kriter olarak kabul edildi. Test besiyerleri 1 g/L peloid filtratı, 3 g/L CaCO_3 ve 25 g/L agar ile hazırlandı. Sarayköy, Gölemmezli ve Karahayıt peloidleri kullanılarak oluşturulan besiyerlerinin pH değerleri 5.6, 6.8 ve 7.2 olmak üzere üçer seri yapıldı. Sterilizasyon; 121 °C’de, 1.5 atmosfer basınçta ve 15 dakika süreyle yapıldı ve 9 cm çapındaki steril petri kaplarına 4 ± 1 mm kalınlığında dağıtıldı. Besiyerleri ekim yapılmadan önce, yüzeylerinin kuruması için oda sıcaklığında (28 ± 1 °C) beş gün bırakıldı. Kontrol besiyeri olarak V8 agar (pH=7.2) kullanıldı.

Eşeyli çaprazlanma (mating) testi için *C.neoformans* KN99 Aa ve *C.neoformans* KN99 Aα kökenleri kullanıldı. Tekil ve çaprazlanmış ekimlerin yapıldığı besiyerleri, karanlıkta, oda ısısında bir ay süre ile takip edildi. Tüm ekim yapılan plaklarda ikinci günden itibaren *Filobasidiella* filament ve bazidiyosporlarının gelişimini saptamak için ışık mikroskobu kullanıldı.

Tüm testler eş zamanlı ve üç ayrı besiyerine üçer ekim yapılarak çalışıldı. Filament oluşumları her koloni için ortalama sayı olarak kaydedildi.

BULGULAR

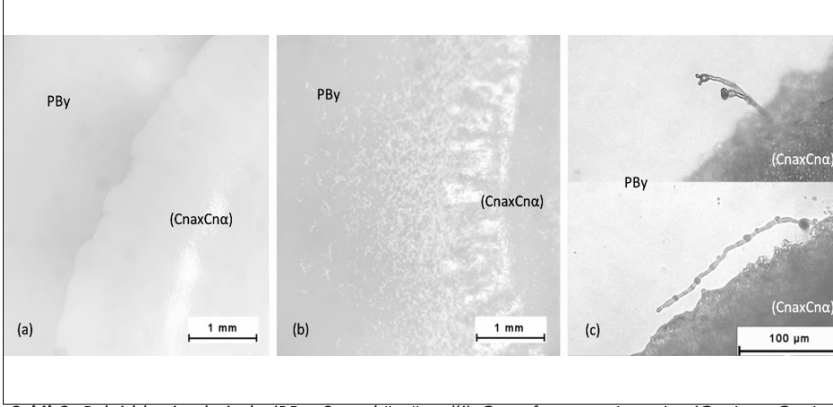
Araştırmada kullanılan çamurların kimyasal ve mineral özelliklerinin farklı olmalarından dolayı mikroskopik inceleme için en fazla 1 gr/L peloid filtratı kullanılabilmektedir. Bununla birlikte her peloidden farklı saydamlık ve renkte besiyerleri elde edilmiştir.

İnkübasyonda takip edilen besiyerlerinden Gölemezli ve Sarayköy bölgelerinden alınan peloidler ile oluşturulan ve sadece pH 7.2 arasında ayarlanan besiyerlerinde saptanmıştır. İlk basidiyosporlanma Gölemezli örneğinde 12. günde, Sarayköy örneğinde 14. günde görülmüştür (Tablo I, Şekil 2). Kontrol olarak kullanılan V8 agar besiyerlerinde ise bazidiyospor oluşumları dördüncü günde saptanmıştır. V8 agar besiyerinin kültür süresinin uzatılmasıyla birlikte çok sayıda (> 50 filament/koloni) filament oluşurken, Gölemezli ve Sarayköy peloid besiyerlerinde daha az sayıda filament ve bazidiyospor varlığı saptanmıştır. Karahayıt peloidinden hazırlanan besiyerinde bu oluşumlar görülmemiştir.

Tablo I. Laboratuvarında Farklı pH Değerlerinde Hazırlanan Besiyerlerinde *Filobasidiella* Filamentöz Yapılarının Saptanması (+: 5-10 filament/koloni; ++: 10-50 filament/koloni; +++: > 50 filament/koloni)

Besiyeri	pH	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta
Sarayköy	5.6	-	-	-	-
	6.8	-	-	-	-
	7.2	-	+: 14. gün ->	+	+
Gölemezli	5.6	-	-	-	-
	6.8	-	-	-	-
	7.2	-	+: 12. gün ->	+	+
Karahayıt	5.6	-	-	-	-
	6.8	-	-	-	-
	7.2	-	-	-	-
V8 (Kontrol)	7.2	+: 4. Gün ->	++	+++	+++

Tüm besiyerlerinde, V8 agar besiyerine göre hızlı bir şekilde su kaybı olduğu ve besiyerlerinin inceldiği belirlendi.



Şekil 2. Peloid besiyerlerinde (PBy; Sarayköy örneği) *C. neoformans* Aa x Aa (Cn Aa x Cn Aa) eşeyli üreme deneyleri [(a) Eşeyli üremenin görülmeyişi çaprazlanmış ekim; (b) Filamentöz yapıların görüldüğü çaprazlanmış ekim (30. gün görüntüsü); (c-üst) Bazidiyospor ve filobasidyum yapıları, (c-alt) Menteşe tarzında hif bağlantıları (20. gün görüntüsü)].

TARTIŞMA

Sunulan araştırmada, halkın yoğun olarak kullandığı Karahayıt'tan sağlanan peloidden hazırlanan besiyerinde *C. neoformans* eşeyli üremesinin olabildiği saptandı. *C. neoformans*'ın çevresel ortamlarda oluşan enfeksiyöz bazidiyosporları rüzgar gibi çeşitli doğal faktörlerin etkisiyle solunum yolu aracılığıyla bulaşarak konağa girer. Bazidiyosporların konağa ulaşmadan önce enfeksiyöz özellik kazandıkları düşünülmektedir¹⁷. Peloid besiyerinde bazidiyosporların oluşması; ileri yaş ve kronik hastalıklar gibi bağışıklık sisteminde sorunları olan hastaların enfeksiyöz bazidiyosporlar ile karşılaşabileceklerini göstermektedir.

Araştırmada kullanılan besiyerlerinde çok sayıda mineral ve iyon bulunmaktadır. Ortamdaki maddelerinin birçoğunun mayalarda eşeyli üreme üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu sebeple, yalnızca tek bir peloid örneğinde eşeyli üremenin saptanmasının hangi maddeler tarafından tetiklenerek desteklendiğine dair yeterli veri yoktur. Hazırlanan besiyerinde organik içeriğin az olmasına karşılık, mineralojik farklılıklar yalnızca bir peloidin bazidiyospor oluşumunda etkili olduğu görülmektedir. Benzer şekilde Sicilya'daki Etna Yanardağı'nın farklı mineralojik yapıya sahip volkanik topraklardan oluşturulan besiyerlerinde de *C. neoformans*'ın eşeyli üreyebildiği gösterilmiştir¹⁰. Etna çevresindeki toprakların asit (pH= 6.8) olması, demir ve bakır gibi mikroelementlerden zengin olmasının, potasyum, fosfor ve magnezyumdan zengin iken nitrojen ve kalsiyumdan fakir olmasının *Cryptococcus*ların eşeyli dönüşümünde sporülasyon ve filamentöz yapıların gelişimini desteklediği belirtilmektedir¹⁰. Besiyerlerinin hazırlanmasında kullanılan kalsiyum karbonat, asidik ortamda agarın stabilizasyonunun sağlanmasına yöneliktir. Bununla birlikte kullanılan termal çamurların hemen hepsinde yüksek oranda kalsiyum bulunmaktadır¹²⁻¹⁴. Ancak kalsiyum ve türevlerinin mayanın enfeksiyon patogeneziindeki rolü bilinmesine karşılık, eşeyli üremenin başlangıcı ve ilerlemesinde nasıl rol aldığı hakkında bilgi henüz bulunmamaktadır. Bununla birlikte, ortamdaki feromonlardan bağımsız olarak aşırı bakır

varlığında, ısı şoku ve yüksek kalsiyum konsantrasyonlarına maruz kalan kökenlerin tek karbon kaynağı olarak glukozaminin bulunmasıyla kendiliğinden yüksek oranda filamentasyon oluşturduğu saptanmıştır^{17,18}.

Bazidiyosporlanmanın görüldüğü Gölemezli peloidinde oransal olarak demirden zengin smektitin (katmanlı yapıya sahip, yüksek katyon değişim kapasiteli bir kil minerali türü) yüksek olduğu raporlanmıştır¹⁴. Demir varlığının eşeyli üreme üzerinde belirleyici etkisinin varlığı hakkında yeterli veri yoktur¹⁹. pH farklılıklarının da eşeylenme dönüşümünde etkisi vardır. Laboratuvar ortamında hazırlanan besiyerlerinde Etna volkanik toprağı örneğinden farklı olarak daha bazik (pH= 7.2) besiyerinde üreme saptanmıştır. *Cryptococcus*ların daha düşük pH değerlerinde üreme eğilimleri, pH'ın 7.2 gibi bazik tarafa kayması sonucu mayanın yaşamı için zorlayıcı bir etki oluşturmuştur. Genel olarak eşeyli üreme ortamdaki düşük nitrojen ve dehidratasyon gibi zorlayıcı durumlarda daha hızlı olmaktadır¹⁷.

In vitro olarak bakır varlığının, *C.neoformans*'ın eşeylenme aşamasındaki metabolik yollarında yer almasından dolayı temel rol oynadığı ileri sürülmüştür. *C.neoformans* için bakır, feromon genlerinde ekspresyonu ve filament şekillerini indüklemektedir¹⁹. Ayrıca Karahayıt ve Gölemezli bölgelerinin termal çamurlarında bakır varlığı rapor edilirken, Sarayköy bölgesinde oranın düşük olduğu bildirilmiştir¹²⁻¹⁴.

Sunulan araştırmada besiyerlerinde hızlı su kaybı oluşmuştur. Peloidlerin su tutma kapasitesi içerdikleri kil miktarıyla orantılıdır. Aynı zamanda inorganik yapıların çeşitliliği de su tutma kapasitesini etkiler. Çalışmaya alınan peloidlerin su tutma kapasiteleri düşüktür^{12,13}. Mayaların ekstrasellüler matriks yapısının oluşmasında ortamdaki su miktarı önemli rol oynamaktadır. Besin kaynaklarının fakirliği ve dehidratasyon *C.neoformans*'ın düzenli diploid veya geniş poliploid dönüşümlerine sebep olur. Gerçek diploid ve haploid dikaryonlar oluşarak haploid sporlar ortaya çıkar²⁰. Aynı zamanda besiyeri ortamındaki suyun azalması, ortamda eşeyli üreme için başlangıç rolü oynayacak minör elementlerin bağıl konsantrasyonlarında artışa neden olacaktır. Gölemezli peloidi ile yapılan besiyerinde ilk hif yapısı 12. günde saptanırken, besiyerinin kuruması sebebiyle inceldiği ve kültür takibinin devamında doğrusal olmadan artan daha çok sayıda filament oluşturduğu görülmüştür.

Doğada kolonize olarak insana bulaşan patojenler arasında *C.neoformans*, DSÖ tarafından öncelikli patojenler arasında kabul edilmiştir. Kriptokokkozda antifungal direnç ve virülans gibi mayaya ilişkin faktörlerin yanında konak faktörü de önemli yer tutar. Sunulan çalışmada kullanılan peloidler ile genellikle ileri yaş hastalar ve/veya kronik hastalığı olanlar, tekrarlayan şekilde yoğun olarak peloid ile karşılaşmaktadır. Enflamatuvar ve dejeneratif hastalıklarda peloid uygulamalarının etkisi sebebiyle rutin tedavi uygulamaları arasına girmiştir. Peloidlerin termoterapi uygulamaları metabolik ve enzimatik aktiviteye etki eder. Vasküler, nöromusküler, analjezik ve dokuların viskoelastik özelliklerinde modifikasyonlara neden olur²¹. Diz osteoartriti, kronik sırt ağrısı, romatoid artrit, psoriatik artrit ve fibromiyalji hastalarında yoğun olarak kullanılmaktadır^{21,22}.

Toprak ve çevresel mikrohabitatlarda *Cryptococcus*ların bazidiyospor üretmesi, mayanın yaşam döngüsünde önemli bir basamaktır. Bu bölgeler bağışıklık sistemi zayıflamış bireyler için potansiyel riskli olarak görülür⁹. Bununla birlikte bazidiyosporlanma zaman alan bir süreçtir. Peloidin kuruması, hastaya uygulanan termoterapiyi sonlandırır. Ancak sıcak su ile tekrar çamur haline getirilerek tedavinin tekrarı söz konusudur. Bu sebeple termal çamur kaynağı yerinde, doğrudan yer altından çıkan peloid ile yapılan tedavilere katılan kişilerde enfeksiyon etkenine maruziyetin az olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, genellikle termal çamur, çıkarıldığı işletmede sıcak ortamda bekletilerek kurutulmakta ve paketlenmektedir. Paketlenen çamur, ticari olarak satılmaktadır. Hipotetik olarak, ticari olarak satılan çamurların sulandırılarak tekrar tekrar kullanılmasının (bu aşamada genellikle lokal termoterapi veya estetik amaçlı) kriptokokkoz için risk olabileceği öngörülmektedir.

Doğada *Cryptococcus*ların bazidiyosporlanma aşamasını etkileyen faktörleri inceleyen araştırmalar çok az sayıdadır. Peloidlerin düşük organik içeriği, bölgeler arasında farklı mineralleri yapılarında bulundurması, *C.neoformans* gibi önemli insan patojenlerinin doğal döngüsünü etkileyen faktörleri araştırmak için uygun ortam sağlamaktadır. Ülke-mizdeki farklı peloidlerden yapılacak besiyerleri ile planlanacak araştırmaların, patojen *C.neoformans*'ın yaşam döngüsünün aydınlatılmasında önemli olduğu düşünülmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, etik kurul onayı gerektirmemektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Zhao Y, Ye L, Zhao F, Zhang L, Lu Z, Chu T, et al. *Cryptococcus neoformans*, a global threat to human health. Infect Dis Poverty 2023; 12: 20. <https://doi.org/10.1186/s40249-023-01073-4>
2. Morrow CA, Fraser JA. Sexual reproduction and dimorphism in the pathogenic basidiomycetes. FEMS Yeast Res 2009; 9: 161-77. <https://doi.org/10.1111/j.1567-1364.2008.00475.x>
3. Hawksworth DL, Crous PW, Redhead SA, Reynolds DR, Samson RA, Seifert KA, et al. The Amsterdam declaration on fungal nomenclature. IMA Fungus 2011; 2: 105-12. <https://doi.org/10.5598/ima fungus.2011.02.01.14>
4. Heitman J. Sexual reproduction and the evolution of microbial pathogens. Curr Biol 2006; 16: R711-25. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.07.064>
5. World Health Organization (WHO). WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action 2022. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241> (Erişim tarihi: 01.08.2025).
6. Hilmioğlu Polat S, Seyedmousavi S, Ilkit M, Hedayati MT, Inci R, Tumbay E, et al. Estimated burden of serious human fungal diseases in Turkey. Mycoses 2019; 62: 22-31. <https://doi.org/10.1111/myc.12842>
7. Cogliati M, D'Amicis R, Zani A, Montagna MT, Caggiano G, De Giglio O, et al. Environmental distribution of *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* around the Mediterranean basin. FEMS Yeast Res 2016; 16: fow086. <https://doi.org/10.1093/femsyr/fow086>

8. Ergin C, Sengul M, Dogen A, İlkit M. Prediction of the species distribution of *Cryptococcus neoformans* throughout Turkey. Mikrobiyol Bul 2019; 53: 233-8. <https://doi.org/10.5578/mb.67999>
9. Cogliati M. Soil enables mating and sporulation of *Cryptococcus neoformans* species complex. Int J Fungal Genet Biol 2018; 1: 1-4.
10. Trovato L, Oliveri S, Esposto MC, Prigitano A, Romano L, Cogliati M. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* species complex isolates on the slopes of Mount Etna, Sicily, Italy. Front Microbiol 2019; 10: 2390. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02390>
11. Carretero MI. Clay minerals and their beneficial effects upon human health: A review. Appl Clay Sci 2002; 21: 155-63. [https://doi.org/10.1016/S0169-1317\(01\)00085-0](https://doi.org/10.1016/S0169-1317(01)00085-0)
12. Çelik Karakaya M, Karakaya N, Sarioglan S, Koral M. Some properties of thermal muds of some spas in Turkey. Appl Clay Sci 2010; 48: 531-7. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2010.02.005>
13. Ozay P, Karagulle M, Kardes S, Karagulle MZ. Chemical and mineralogical characteristics of peloids in Turkey. Environ Monit Assess 2020; 192: 805. <https://doi.org/10.1007/s10661-020-08777-2>
14. Çelik Karakaya M, Karakaya N. Chemical composition and suitability of some Turkish thermal muds as peloids. Turkish J Earth Sci 2018; 27: 191-207. <https://doi.org/10.3906/yer-1712-8>
15. Hüsmenoğlu M, Ünalı Baydın N. Peloidoterapi (tıbbi çamur tedavisi) alan hastaların tedavi ve hemşirelik bakımı memnuniyet düzeylerinin belirlenmesi. Genel Tıp Derg 2021; 31: 50-8.
16. Barut İF, Erdoğan N, Berköz Erol B, Demircioğlu G. Geçmişten günümüze Denizli termal mineralli sularının hidrokimyasal özellikleri ile kullanımının değerlendirilmesi. İstanbul Yerbilimleri Derg 2013; 26: 1-24.
17. Zhao Y, Lin X. *Cryptococcus neoformans*: Sex, morphogenesis, and virulence. Infect Genet Evol 2021; 89: 104731. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104731>
18. Gyawali R, Zhao Y, Lin J, Fan Y, Xu X, Upadhyay S, et al. Pheromone independent unisexual development in *Cryptococcus neoformans*. PLoS Genet 2017; 13: e1006772. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006772>
19. Kent CR, Ortiz-Bermudez P, Giles SS, Hull CM. Formulation of a defined V8 medium for induction of sexual development of *Cryptococcus neoformans*. Appl Environ Microbiol 2008; 74: 6248-53. <https://doi.org/10.1128/AEM.00970-08>
20. Lucas C, Silva C. The extracellular matrix of yeasts: A key player in the microbial biology change of paradigm. Front Biosci (Elite Ed) 2023; 15: 13. <https://doi.org/10.31083/j.fbe1502013>
21. Maraver F, Armijo F, Fernandez-Toran MA, Armijo O, Ejeda JM, Vazquez I, et al. Peloids as thermotherapeutic agents. Int J Environ Res Public Health 2021; 18: 1965. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041965>
22. Gungen GO, Ardic F, Fındıkoğlu G, Rota S. Effect of mud compress therapy on cartilage destruction detected by CTX-II in patients with knee osteoarthritis. J Back Musculoskelet Rehabil 2016; 29: 429-38. <https://doi.org/10.3233/BMR-150629>



Bu eser CC BY-NC Atf-GayriTicari Türev Eser Yaratma 4.0 Uluslararası Lisansı kapsamında lisanslanmıştır.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler, makul talepler doğrultusunda sorumlu yazardan temin edilebilir.

©Telif Hakkı 2025 Mikrobiyoloji Bülteni'ne aittir. Makale metnine www.mikrobiyolbul.org web sayfasından ulaşılabilir.