

T. C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN CANDİDA TÜRLERİ VE ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARI

DR. OKAN ÇALIŞKAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ERGİN AYAŞLIOĞLU AÇIKGÖZ

KIRIKKALE, 2018

TUTANAKTIR

Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Okan Çalışkan'ın "Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Türleri ve Antifungal Duyarlılıkları" konulu tezi Tıp Ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası " Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Okan Çalışkan uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi: ...06.07.2018

ÜYE

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
Prof.Dr. Ergin AYASLIĞI
Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.
Dip. Tes.No: 45249

ÜYE

Fakültesi Hastanesi
Prof.Dr. DİKKİLİCİ
Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.
Dip.No: 8022

ÜYE

Ufuk Üniversitesi Rıdvan Ege Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik mikrobiyoloji AD

UFUK ÜNİVERSİTESİ
Dr. Rıdvan Ege Hastanesi
Prof.Dr.Semra TUNÇBILEK
Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hast. Uzmanı
Dip No:7658 Uz.İh.No:34550/43351

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	V
KISALTMALAR.....	V
TABLolar.....	VII
ÖZET:.....	VIII
ABSTRACT:.....	VIII
1. GİRİŞ:.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Mikrobiyoloji	2
2.1.1. Genel Bilgiler ve Sınıflandırma.....	2
2.1.2. Morfoloji ve Üreme Özellikleri.....	3
2.1.3. Antijenik Yapı	4
2.1.4. Virulans Faktörleri.....	5
2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.3. Patogenez.....	8
2.4. <i>Candida</i> Türlerinde Antifungal İlaçlar	9
2.4.1. Amfoterisin B:	9
2.4.2. Triazololler (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol):	10
2.4.3. Ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin):.....	11
2.4.4. Antimetabolitler (Flusitozin):.....	11
2.5. İnvazif <i>Candida</i> Enfeksiyonları ve Tipleri.....	11
2.5.1. Kandidemi	12
2.5.2. Akut Dissemine Kandidiyaz	12
2.5.3. Kronik Yaygın Kandidiyaz	12
2.6. İnvazif <i>Candida</i> Enfeksiyonlarının Risk Faktörleri.....	12
2.7. <i>Candida</i> Enfeksiyonlarının Tanısı.....	14
2.7.1. Mikroskopik İnceleme.....	15
2.7.2. Kültür.....	15
2.7.3. Seroloji	16
2.7.4. Diğer Yöntemler	17

2.8.	Antifungal Duyarlılık Testleri	17
2.8.1.	Ticari Olarak Geliştirilen Antifungal Duyarlılık Sistemleri	18
2.9.	Tedavi	18
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER	19
3.1.	Etik kurul onayı.....	20
3.2.	Mikrobiyolojik Teknikler	20
3.2.1.	Bact/alert Kan Kültür Sistemi	21
3.2.2.	VITEK®2 Sistemi İdentifikasyon Prensibi.....	21
3.2.3.	VITEK®2 Antimikrobiyal Duyarlılık Çalışma Prensibi	22
3.3.	İstatistiksel Analiz	23
4.	BULGULAR.....	23
4.1.	İzole Edilen Toplam <i>Candida</i> Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları.....	23
4.2.	Kan Örnekleri.....	26
4.3.	Kan Dışındaki Örnekler (İdrar, balgam, yara, trakeal aspirat, vajen, kateter, boğaz, doku, diğer)	30
5.	TARTIŞMA.....	34
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
7.	KAYNAKLAR.....	44

ÖNSÖZ

Tez konumun seçilmesinden, çalışmaların yürütülmesine kadar her aşamada bilgi ve desteğinden yararlandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Ergin AYAŞLIOĞLU AÇIKGÖZ'e, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda çalışmaya başladığım ilk günden itibaren uzmanlık eğitimimde büyük katkısı bulunan Anabilim Dalı Başkanı hocam Sayın Prof. Dr. Dilek KILIÇ'a, yine eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocalarım Prof.Dr.Sedat KAYGUSUZ ve Doç.Dr.Birgöl KAÇMAZ'a, başımız her şıkıştığında yanımızda olan ve hiç bir konuda yardımlarını esirgemeyen değerli hocamız Doç.Dr. Serdar GÜL'e sonsuz teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım ve tez sürecinde desteğini esirgemeyen sevgili asistan arkadaşım Ayşegül TUNA ile bölümümdeki diğer asistan arkadaşlarıma, zamanımın çoğunu birlikte geçirdiğim, bilgi ve becerilerime katkı sağlayan tüm Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve yaşamım boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen, anneme, babama, kardeşlerime, sevgisiyle bana güç veren eşime ve kızım Elif Naz'a sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım...

KISALTMALAR

CLSI: Clinical laboratory standards institute

EUCAST: European confederation of antifungal susceptibility testing

KOH: Potasyum hidroksit

SVK: Santral venöz kateter

TPN: Total parenteral nutrisyon

PAS: Periyodik asit-schiff

BOS: Beyin omurilik sıvısı

DM: Diyabetes mellitus

Kİ: Kolonizasyon indeksi

AIDS: Acquired immune deficiency syndrome

TABLolar

Tablo 1: Erişkin hastalarda invazif kandidiyaz için risk faktörleri	13
Tablo 2: Risk faktörleri ve skorlama puanı	14
Tablo 3: Serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllük oranları	17
Tablo 4: İzole edilen <i>Candida</i> suşlarının <i>C. albicans</i> ve non- <i>albicans</i> türleri dağılımı	24
Tablo 5: <i>Candida</i> türlerinin izole edildiği kliniklere göre dağılımı	24
Tablo 6: <i>Candida</i> türlerinin izole edildiği kliniklere göre dağılımı	24
Tablo 7: İzole edilen <i>Candida</i> suşlarının türlere göre dağılımı	25
Tablo 8: Klinik örneklerden izole edilen <i>Candida</i> suşlarının antifungal duyarlılıkları	25
Tablo 9. İzole edilen toplam <i>Candida</i> türlerinin antifungal duyarlılık oranları	26
Tablo 10: İzole edilen dirençli <i>Candida</i> türlerinin kliniklere göre dağılımı	26
Tablo 11: Kan kültüründe izole edilen <i>Candida</i> türlerinin kliniklere göre dağılımı	27
Tablo 12: Kan kültüründe izole edilen <i>Candida</i> türlerinin kliniklere göre dağılımı	27
Tablo 13: Kandidemi gelişimi için risk faktörleri	27
Tablo 14: Cerrahi işlem ve oranları	28
Tablo 15: Eşlik eden klinik durumlar	28
Tablo16: Kan kültüründen izole edilen <i>Candida</i> türlerin dağılımı	29
Tablo17: Kan kültüründen izole edilen <i>Candida</i> türlerinin antifungal duyarlılıkları	29
Tablo 18: Kan kültüründen izole edilen <i>Candida</i> türlerinin antifungal duyarlılık oranları ..	30
Tablo 19. Kan dışı örneklerde izole edilen <i>Candida</i> türlerinin kliniklere göre dağılımı	30
Tablo 20. Kan dışı örneklerde izole edilen <i>Candida</i> türlerinin bölümlere göre dağılımı	31
Tablo 21: Alınan numunelerin dağılımı	32
Tablo 22: Kan dışı örneklerden izole edilen <i>Candida</i> türlerinin türlere göre dağılımı	32
Tablo 23: Kan dışı örneklerden izole edilen <i>Candida</i> türlerinin antifungal duyarlılıkları	33
Tablo 24: Kan dışı örneklerden izole edilen <i>Candida</i> türlerinin antifungal duyarlılık oranları	33

ÖZET

Candida türleriyle oluşan nozokomiyal enfeksiyonlar giderek artan bir önem kazanmaktadır. *Candida* enfeksiyonlarında tür düzeyinde tanımlanma ve antifungal duyarlılık sonuçları etkin bir tedavi için önem taşımaktadır.

Çalışmamızda Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılık sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, laboratuvarımıza 1 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arası gelen klinik örneklerden izole edilen toplam 258 suş çalışmaya alınmış ve retrospektif olarak değerlendirilmiştir. *Candida* cinsi mayaların tür düzeyinde tanımlanması ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesinde ise VITEK®2 Compact (bioMérieux, Fransa) otomatize sistem kullanılmıştır.

Candida cinsi maya izole edilen 258 klinik materyal çalışmaya alınmıştır. Bu örnekleri, 29'u kan kültürü, 229'u ise kan dışı örnekler (idrar, balgam, yara kültürü, trakeal aspirat vb.) oluşturmaktadır. *Candida* suşlarının 151'i (%58.5) *C. albicans*, 107'si (%41.5) non-*albicans* türler olarak tespit edilmiştir. *Candida* türlerinin dağılımı; 151 (%58.5) *C. albicans*, 42 (%16.2) *C. parapsilosis*, 21 (%8.1) *C. tropicalis*, 19 (%7.3) *C. glabrata*, 12 (%4.7) *C. kefyr*, 5 (%2) *C. lusitane*, 3 (%1.1) *C. krusei*, 2 (%0.8) *C. dublinensis*, 2(%0.8) *C. famata*, 1 (%0.4) *C. sphaerica* olarak bulunmuştur. Tüm izolatların antifungal direnç oranları sırasıyla; flukonazol %5, vorikonazol %2, kaspofungin %2.8, mikafungin %7.3, amfoterisin B %8.9, flusitozin %1.1 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, son yıllarda non-*albicans* türlerin ve antifungal direnç oranlarının artması sebebiyle *Candida* cinsi mayaların tür düzeyinde tanımlanması ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılması önem arz etmektedir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, etkin bir tedavinin düzenlenmesi ve ileride yapılacak çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: *Candida*, Antifungal duyarlılık, VITEK®2 Compact otomatize sistem.

ABSTRACT

Nosocomial infections caused by *Candida species* are becoming increasingly important. Distribution of *Candida species* isolated and antifungal susceptibility results are necessary for effective treatment.

In our study, it was aimed to evaluate the antifungal susceptibility and the distribution of *Candida species* isolated from different clinical samples of patients admitted to Kırıkkale University Medical Faculty Hospital. For this purpose, a total of 258 strains isolated from clinical samples between January first, 2016 and December 31th, 2017 were included in the study and has been retrospectively evaluated. VITEK®2 Compact (bioMérieux, France) automated system was used to identify *Candida species* at species level and to determine antifungal susceptibilities.

Candida species isolated from 258 clinical materials were included in the study. These samples include 29 blood cultures and 229 non-blood specimens (urine, sputum, wound culture, endotracheal aspirate, etc.). Of the *Candida* strains, 151 (58.5%) were *C. albicans*, and 107 (41.5%) were non-*albicans* species. The distribution of *Candida species* was as follows; 151 (58.5%) *C. albicans*, 42 (16.2%) *C. parapsilosis*, 21 (8.1%) *C. tropicalis*, 19 (7.3%) *C. glabrata*, 12 (4.7%) *C. kefyr*, 5 (2%) *C. lusitana*, 3 (1.1%) *C. krusei*, 2 (0.8%) *C. dublinensis*, 2 (0.8%) *C. famata*, 1 (0.4%) *C. sphaerica*. Antifungal resistance rates of all isolates were determined as; 5% for flukanazol, 2% for voriconazole, 2.8% for caspofungin, 7.3% for micafungin, 8.9% for amphotericin B, 1.1% for flucytosine.

In conclusion, due to the increase of non-*albicans* species and antifungal resistance rates, identification of *Candida species* and antifungal susceptibility tests is important. We think that these results obtained in our study will be a guide for future studies and empirical treatment arrangements.

Key words: *Candida*, Antifungal susceptibility, VITEK®2 Compact automated system.

1. GİRİŞ

Candida türleri doğada yaygın olarak bulunan fırsatçı patojenlerdir. Aynı zamanda da deri, gastrointestinal sistem ve ürogenital sistem florasının elemanıdır. En fazla *Candida albicans* olmak üzere *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* florada bulunan diğer türlerdir. Son zamanlarda non-*albicans* türlerin sıklığı da artmaktadır (1; 2).

Candida türleri ile gelişen enfeksiyonlar daha çok hastanın kendi florasından kaynaklanmaktadır. Günümüzde kandidemiye bağlı mortalite oranı ortalama %30 olarak bildirilmektedir. Özellikle immunsupresyona neden olan; geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kalıcı kateter uygulaması, intravenöz nütrisyon, organ transplantasyonu, nötropeni, yanık, düşük doğum ağırlıklı yenidoğan, gastrointestinal cerrahi, toraks cerrahi, immunsupresif ilaç kullanımı gibi faktörlerin varlığı bu durumu daha da kolaylaştırmaktadır. Kandida enfeksiyonu sadece kandidemi olarak değil aynı zamanda artrit, osteomyelit, endoftalmit, miyokardit, perikardit, endokardit, menenjit, peritonit, miyozit ve pankreatit olarak da ortaya çıkabilir (1; 3; 4).

Günümüzde tip tayini ve antifungal duyarlılıklarını belirlemek için çeşitli otomatize yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan biri olan VITEK®2 Compact (bioMérieux, Fransa) sistemi ile maya tanımlama ve antifungal duyarlılık kartları kullanılarak; tür düzeyinde tanımlama yapılabilir ve amfoterisin-B, flukonazol, vorikonazol, flusitozin, mikafungin ve kaspofungin için in vitro duyarlılık profilleri saptanabilir. Antifungal duyarlılıklar için Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) ve European Confederation of Antifungal Susceptibility Testing (EUCAST) olmak üzere iki referans yöntemi kullanılmaktadır. *Candida* türlerinin tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi son yıllarda artan kandida enfeksiyonlarının tedavisinin düzenlenmesinde ve direnç oranlarının belirlenmesinde önem arz etmektedir.

Antifungal ajanlara karşı artan direnç büyük bir sorun oluşturmaktadır. Ciddi kandida enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde doğru antifungal tedavinin başlanabilmesi hastanın tedaviye yanıtı açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, her hastanenin kendi bünyesinde *Candida* türleri dahil tüm mikroorganizmalar için direnç paternini ve

yıllık değişiklikleri saptaması önerilmektedir (5). Bu çalışmada, klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılık sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmadan alınan sonuçlar, klinisyenler için kandida enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde ışık kaynağı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mikrobiyoloji

2.1.1. Genel Bilgiler ve Sınıflandırma

Mantarlar hücre duvarına sahip, ökaryot, eşeyli veya eşeysiz üreyebilen hücrelerdir. Kf ve maya olmak üzere iki temel morfolojik formda incelenirler. Bazıları doğal ortamlarda kf, insan vücut sıcaklığında maya şeklinde dirler. Maya hücresinin bir bazen de birkaç noktasından tomurcuklanma olur, olgunlaşan yapı ana hücreden ayrılarak yavru hücre (blastokonidium) oluşur. Tomurcuklanan blastokonidiumlar boğumlar yaparak arka arkaya sıralanır. Bu hücreler dizisine yalancı hif (psödohif) denir (6; 7).

Candida türleri, *Deuteromycota*'da *Blastomycetes* sınıfının *Cryptococcales* takımında *Cryptococcaceae* ailesinde sınıflandırılan, blastosporlarla çoğalan, yalancı hif yapan ve eşeyli şekilleri *Hemiascomycetes* sınıfında bulunan maya formunda mantardır. Eşeyli ve eşeysiz sporları aracılığı ile ürerler ve üreme şekilleri baz alınarak sınıflandırılırlar. Kabul edilen 200'den fazla türü bulunmaktadır. Bu cins içerisinde en sık karşılaşılan patojen tür *C. albicans*'tır. Diğerleri *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. guilliermondii*, *C. catenulata*, *C. cifererii*, *C. haemulonii*, *C. intermedia*, *C. kefyr*, *C. lambica*, *C. lipolytica*, *C. lusitaniae*, *C. norvegensis*, *C. pelliculosa*, *C. pulcherrima*, *C. rugosa*, *C. utilis*, *C. viswanathii* ve *C. zeylanoides*'tir.

C. albicans, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis* ve *C. glabrata* olmak üzere, dokuzunun insanlarda daha patojen olduğu bildirilmiştir (8; 9).

2.1.2. Morfoloji ve Üreme Özellikleri

Candida türleri yaklaşık 3-5 µm büyüklüğünde, oval veya yuvarlak, tomurcuklanan hücreler olarak görülürler. Mantarların çoğu optimal 6.8-7 pH arasında ve 25-35°C arası sıcaklıkta aerop koşullarda ürerler. Yalancı hif (psödohif) oluştururlar. *Candida* türleri, optimal koşullarda üreyip genellikle beyaz veya gri, yumuşak kıvamlı, mat ya da parlak, ekşi kokulu koloniler yapar. Üremeleri için laboratuvarlarda mantarlar için zenginleştirilmiş (beyin-kalp infüzyon agarı, malt ekstreli besiyeri), seçici (Sabouraud besiyeri) ve ayırıcı (üre agarı) besiyerleri kullanılır (1; 10). Oksijen, sıcaklık, pH, besiyeri bileşimi gibi faktörler in vivo/ in vitro üreme hızını etkileyen başlıca etmenlerdir. Üremeleri için organik azot ve karbon kaynağına gereksinimleri olan mantarlar glukozu kolaylıkla parçalayabilir. Bu nedenle mantarların üretilmesinde kullanılan primer besiyerlerinde glukoz vardır. Mantarların ayırımında, üreme biçimleri, yapıları, yaşam döngüleri gibi bazı özellikleri kullanılır. Ancak türlerin kesin ayrımı, daha sonra yapılan şeker fermentasyonu ve biyokimyasal deneyler ile sağlanmaktadır (10; 11). Bazı *Candida* türlerinin özellikleri aşağıda verilmiştir:

C. albicans: Yalancı ve gerçek hiflerle, yalancı hiflerin boğumları etrafında kümeler oluşturmuş yuvarlak blastokonidyumlar ile hif uçlarında türe özgü kalın duvarlı, tek veya birkaç tane klamidospore bulundurur. Maya-hif dönüşümü göstermesi ve bazı hidrolitik enzimleri nedeniyle virülansı en yüksek *Candida* türüdür. Bu türün, serotip A ve B olmak üzere iki formu vardır; çoğalma hızı optimal koşullarda bir saatten daha kısa bir sürede olabilmektedir. Flukonazol direnci oldukça nadirdir (1; 10; 12).

C. parapsilosis: Yalancı hiflerle birlikte tek tek veya küçük kümeler yapacak biçimde dizilmiş blastosporlar içerir. Önemli bir özelliği arada büyük hiflerin bulunmasıdır, bunlara 'dev gözeler' adı verilir. Endokardit, septik artrit, endoftalmit, peritonit ve kandidemiye de yol açan önemli bir patojendir. Bu enfeksiyonlar, invazif girişimler ve yabancı cisimler (prostatik aletler) ile ilişkilidir. Özellikle yüksek konsantrasyonda glukoz içeren çözeltilerde ve protezlerde kontaminant olarak bulunabilir. Biyofilm oluşturma özelliği sayesinde parenteral beslenen hastalardan izole edilebilir (1; 10; 12).

C. tropicalis: Yalancı hif boyunca kümeler oluşturmuş blastokonidyumlar, bazen yalancı hif uçlarında klamidyospora benzeyen fakat ince duvarlı yuvarlak veya armut şeklinde de görülebilir. *C. tropicalis*, *C. albicans*'dan sonra en sık karşılaşılan fırsatçı *Candida* patojenlerindedir. Diğer türlere göre flukonazol duyarlılığı daha yüksek saptanmıştır. Bu türde görülen kandidemilerde nötropeni ya da kanser, risk faktörü olarak çalışmalarda gösterilmiştir (1; 10; 12).

C. krusei: Yalancı hiflerle birlikte uzun 'ağaca benzer' dizilim gösteren blastokonidyumlar oluşturur. İmmünsüpresifler (kan ve kemik iliği transplantasyonu yapılacak olan hastalar)'de önemli bir etkindir. Flukonazole intrinsik dirençlidir (1; 10; 12).

C. glabrata: Küçük, oval ve uçlarında tomurcuklanan blastokonidyumlar bulundurur. Yalancı hif görülmez. Ağız boşluğundan ve takma diş stomatitli olgulardan en fazla izole edilen *Candida* türüdür ve flukonazole direnci daha fazladır (1; 10; 12).

C. kefyr(pseudotropicalis): Yalancı hifler ve uzun blastokonidyumlar içerir. Blastokonidyumlar çoğu kez yalancı hiften ayrılıp 'ırmakta yüzen kütük dizileri' gibi dizilim gösterir. Nadiren de olsa üriner sistem, akciğer enfeksiyonları ve gastrointestinal enfeksiyonlara yol açabilmektedir (1; 10; 12).

C. lusitaniae: En önemli özelliği amfoterisin B'ye doğal direnç göstermesidir. İmmun sistemi baskılanan hastalarda etken olabilir (1).

C. guilliermondii: Kısa yalancı hif ve bunların boğumları etrafında küçük blastosporların oluşturduğu kümeler şeklindedir (10).

2.1.3. Antijenik Yapı

Candida türlerindeki hücre duvarı sert yapıda olup, ozmotik basınç nedeniyle hücre patlamasını önler. Birçok molekülün iç ve dış transportunda rol oynar. Hücre duvarı adezyonda görev alır. Hücre duvarındaki bazı yapılar antifungaller için hedef oluşturur. Bazıları da aynı zamanda immünolojik determinantlar taşır. Duvar yapısının temelini %80-90'ını karbonhidrat, %5-15'ini protein ve %2-5'ini lipitler oluştur. Karbonhidratların ise

%20-30'u mannoprotein, %50-60'ı b-glukan ve %0,6-9'u kitin yapısındadır. *C. albicans*'ın maya ve hifal formlarında glukan ve mannan içeriği benzerdir fakat hifal hücrelerde kitin miktarı maya hücresine göre üç kat fazladır (1; 13).

Hücre duvarında bulunan ve potent immünojen olan mannanın yapısal farklılıklarına göre A ve B olmak üzere iki serotipe ayrılır. *Candida tropicalis* mannani, serotip A'ya yakındır. *C. albicans*'ta mannan dışında başka antijenlerde saptanmıştır; bunlar arasında önemli olanları, salgısal proteazlar, enolaz ve ısı şok proteinleridir. Yaşam boyu kandida ile temastan ötürü, bireylerin çoğunluğunda, mantara karşı, hem serumda özgül antikolar, hem de hücrel bağışıklık vardır (1).

2.1.4. Virulans Faktörleri

Candida türlerinde fenotipik değişiklikler virülans ile ilgilidir. Bazı *C. albicans* kökenlerinin fenotipik değişiklik göstermesinin, özgül sentetik besiyerlerinde değişik görünümde koloniler oluşturmasının virulans ile ilgili olduğu saptanmıştır. Fenotipik değişikliklerin invazif enfeksiyon yapan kökenlerde, kommensal kökenlere göre daha sık olduğu gözlenmiştir. *C. albicans*'ın epitel yüzeylerine yapışmasını sağlayan en az üç yüzey adhezyon molekülü taşıdığı ve 7-aspartil proteinaz ve hif oluşumu ile keratinize epiteli penetre ettiği bilinmektedir. Bugüne kadar saptanan virülans faktörleri şunlardır; yapışma kapasitesi (biyofilm oluşturma), germ tüp, proteaz, fosfolipaz, hidrofobite, morfolojik dönüşüm, insan benzeri integrinlere sahip olma ve trombosit kaynaklı mikrobisidal peptidlere direnç, dimorfizm, ilaç direnci (14; 15; 16).

Kandida hücre duvarının predominant polisakkaridi b-glukandır. B-glukan insanlarda enfeksiyon yapan tüm mantarlarda bulunur. Monosit ve T-lenfositlerde sitokin yapımı üzerine baskılayıcı etki göstererek, kandida enfeksiyonlarına karşı olan konak savunmasını bozduğu ileri sürülmüştür (17).

C. albicans'ın akciğer, karaciğer ve dalakta blastosporlar ve germ tüp oluşumu patojenitesini belirler. Böbreklerde ise hızla uzun filamentler halini alarak patojenitesini

güçlendirir. *C. albicans*'ın blastospor halden filamentöz morfolojiye dönüşme kabiliyeti, virulans faktörü için bir anahtardır (18).

Kateter, eklem ve kalp protezleri gibi kalıcı ya da kalıcı olmayan yabancı cisimleri kolonize eden mikroorganizmalar ve hücre dışı polimerlerinden oluşan yapıya biyofilm denir. Fırçalanmayan dişlerin yüzeyi, su kanal borularının iç yüzeyi ve durgun su birikintisi yüzeyi gibi çok değişken yerlerde karşımıza çıkar. Yabancı cisimlerin implantasyonundan sonra tükürük, mukus, serum veya kan gibi cismi çevreleyen farklı vücut sıvılarındaki çeşitli makromoleküller (fibrinojen, fibronektin, kollojen ve laminin vb.) yüzey üzerinde birikerek 'conditioning film = hazırlayıcı film' oluştururlar. Mikroorganizmalar genellikle çıplak cismin yüzeyine değil, bu film tabakasına tutunurlar. İlk adhezyon geri dönüşümlü gevşek bir tutunma tarzındadır. Ekzopolimerler üretimi ile sıkı bir tutunmaya dönüşebilir (19).

Bazı *Candida* türleri ve stafilokoklar slime benzeri yapılar oluşturmaktadır. Mikroorganizmalar bu slime tabakası içinde çoğalarak kalın bir film tabakasına yol açarlar. *Candida* türlerinin yabancı cisimlere slime faktörü aracılığı ile tutunması sonucunda hem sürekli bir enfeksiyon odağı gibi rol oynaması hemde vücudun savunma mekanizmalarından ve antifungal tedavinin etkisinden kurtulabilmesi nozokomiyal mantar enfeksiyonları açısından önemli bir durumdur (20).

Kandida biyofilminin antifungal direnç gelişimine katkıları olduğu öngörülür. Antifungal dirençten sorumlu faktörler, yavaş üreme hızı ve besin kısıtlaması, membran lokalize efluks ekstraselüler matriks miktarı olarak belirlenmiştir. Kandida biyofilminin saptandığı ve enfeksiyonlara yol açabildiği başlıca yabancı cisimler: santral venöz kateterler, üriner kateterler, eklem protezleri, arteriyovenöz fistül veya greftler, periton diyalizi kateterleri, yapay kalp kapakçıkları, pacemaker, ventriküloperitoneal şantlar.

Yabancı cisimler ile ilişkili enfeksiyonların çoğunda Gram pozitif bakteriler, sıklıkla stafilokoklar, etken olduğu halde Gram negatif bakteriler ve mantarlar ile oluşan enfeksiyonlar daha ciddi seyirlidir. Mantar enfeksiyonlarında çoğunlukla patojenik *Candida* türleri, özellikle *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* ile olmaktadır (21).

2.2. Epidemiyoloji

Candida türleri normal şartlarda floranın bir parçasıdır. İnsanların %30-50'sinin gastrointestinal kanalında, geçici ya da kalıcı olarak bulunurlar. Ayrıca, ekspektore edilen balgamda, kadınların %20-30'unun genital kanal florasında; aynı zamanda sağlık çalışanlarının cildinde göreceli olarak yüksek oranda taşınır (1; 10).

Candida türlerinin bazıları, insan vücudunda belirli bölgelere yerleşme eğilimi gösterirler. Yenidoğan döneminde ve doğumdan kısa bir süre sonra ağız, boğaz, barsaklar ve genitoüriner bölgeye kolonize olur (22). Normal durumlarda, mukokütanöz yüzeyin kolonizasyonu nadirdir. *Candida* türleri endojen florada değişiklikler sonucu, cilt ve mukoza yüzeylerinde çoğalırlar. Kolonizasyon, ilerde gelişebilecek kandida enfeksiyonunu kolaylaştırır. *Candida* türleri aynı zamanda, bütünlüğü bozulduğunda, barsak duvarını geçebilirler. Risk faktörlerine maruz kalınması halinde, sekonder hematogen yayılıma zemin hazırlar. Kandida enfeksiyonları hastane ortamından da kazanılabilir. Ancak, *Candida* suşlarının genotiplendirmesi esas alınarak yapılan çalışmalarda, pek çok ciddi kandidiyaz olgusundan endojen kolonizasyonun sorumlu olduğu gösterilmiştir (23; 24).

Sistemik kandidemilerde *C. albicans* halen en sık etken olmakla birlikte, son 20 yılda non-albicans türler ile enfeksiyon sıklığı artmıştır. Türkiye'de nozokomiyal kandidemi etkenleri ve kan kültür izolatları ile ilgili yapılan araştırmalarda en sık *C. albicans* (%40-60) iken; bunu *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei* ve *C. guilliermondii* türleri izlemiştir (1; 2). Non-albicans türlerinin belirli pH derecelerini tercih etmeleri nedeniyle üriner sistem yerine, orofarinks ve vajina gibi diğer bölgelerde daha sık enfeksiyon etkeni oldukları bildirilmiştir. *C. glabrata* nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarına sebep olan önemli bir patojendir. Özellikle diyabetik hastalardaki üriner sistem enfeksiyonlarında *C. glabrata* için artmış risk söz konusudur. *C. glabrata* ile olan enfeksiyonların kateter kullanımının artmasına ve profilaktik olarak azol kullanımına sekonder gelişebileceği düşünülmektedir. Ayrıca kinolon kullanımının *C. Glabrata*'nın neden olduğu kandidüriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (25).

C. tropicalis'e bağlı enfeksiyonlara genellikle hematopoetik malignensi olan hastalar ve nütropenik hastalar daha yatkındır. İdrarda *C. tropicalis* izolasyonu *C. albicans* izolasyonuna nazaran, yüksek mortalite ile seyreden dissemine enfeksiyona neden olur. *Candida parapsilosis* endoftalmit, endokardit, septik artrit, peritonit ve kandidemiyi de içeren enfeksiyon tablosuna yol açan önemli bir patojendir. Genellikle invazif girişimler ve prostetik aletler ile ilişkilidir. Bu mayanın, yüksek konsantrasyonda glukoz içeren çözeltilerde ve protezlerde kontaminant olarak varlığı dikkat çekmektedir. Kateter uçlarında biyofilm oluşturma özelliği sayesinde parenteral beslenen hastalardan izolasyon sıklığı yüksektir. *C. lusitaniae* ise amfoterisin B'ye intrinsik dirençlidir ve genellikle düşük virülansa sahiptir (1; 10; 22).

2.3. Patogenez

C. albicans'ın çeşitli konak dokularına yapışma ve vücuda konulan yabancı cisimlere implante olma yeteneği, kolonizasyonda ve kandidiyazis gelişmesinde önemli faktörlerden biridir (26; 27).

Kandida enfeksiyonlarının patogenezinin ilk aşamasındaki olaylar konak savunmasıyla alakalıdır. Savunmada en önemli bariyer deridir. Cilt bütünlüğünün bozulduğu durumlar, örneğin yanık ve ülserasyonlar, intravasküler kateterler, cildin bu mantarlara karşı geçirgen olmasına yol açar (28). Aynı şekilde gastrointestinal mukoza da *Candida* türlerinin invazyonunu önlemede mekanik bariyer görevi görür. *Candida* türleri, peptik ülser üzerine kolonize olma eğilimindedirler. *Candida* türlerinin sağlam kişide oral yolla alındıktan bir süre sonra barsak lümeninden transloke olabileceği bilinmektedir. *Candida* türleri ile yarışmaya giren normal barsak bakteri florası da savunmada rol oynar. Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, gastrointestinal sistemde florayı bozarak mantarların seçilip çoğalmasına ve sonuç olarak da invazif fungal enfeksiyonlara zemin hazırlar (27; 29). Cilt ve mukoza tutulumunun sık olduğu yerler eller, perine, vücudun katlantı bölgeleri ile vulvavaginal bölgeler gibi nemli bölgelerdir.

Kandidemisi olan hastalarda yapılan bir otopsi çalışmasında, akut lösemili hastaların hemen hepsinde, gastrointestinal sistemde tutulum ve submukoza invazyon

saptanmıştır. Nötropenik kanser hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada, birden fazla vücut bölgesinde kolonize olan hastaların %32'sinde dissemine kandidiyaz gelişirken bu oran kolonize olmayan hastalarda %0,5 olarak bulunmuştur (30). Prospektif olarak yapılan başka bir çalışmada kolonizasyon ve invazif kandidiyaz arasındaki ilişki araştırılmıştır. İnvazif kandidiyaz, birden fazla vücut bölgesinde kolonize olan hastaların %22'sinde görülürken, kolonize olmayan hiçbir hastada saptanmamıştır (29).

Konağın hücre aracılı immünitesi, invazyona karşı oldukça etkili ikinci bir bariyer görevi görür. Mikroorganizma bariyerleri aşım kan dolaşımına geçtiğinde, savunmada görev alan polimorfonükleer lökositler psödohiperplazide hasar oluşturup, blastosporları fagosite eder. Herhangi bir sebepten dolayı (ilaç, hastalık) ciddi granülozitopenisi olan hastalarda invazif kandidiyaz gelişmesi, savunmada granülozitlerin önemli rol oynadığını göstermektedir. Nötrofil ve monositlerin; miyeloperoksidazının ya da hidrojen peroksit ve süperoksit enzimlerinin azalması veya olmaması, *C. albicans*'ın etkili bir şekilde öldürülmesini engellemektedir. Bu durum, bu enzimlerin intrasellüler öldürmede ana mekanizmayı oluşturduklarını göstermektedir. Benzer olarak monosit, eozinofil ve trombositlerin de *Candida* türlerini öldürme kapasiteleri vardır. Yapılan kandidiyazlı hastalardaki çalışmalarda makrofajın ve diğer retikuloendotelial hücrelerin de fagositozda rolü olduğu gösterilmiştir. *Candida* türleri ile gelişen enfeksiyonlara karşı savunmada humoral immunitenin de önemli rolü olduğu belirtilmektedir. (1; 31; 32).

2.4. *Candida* Türlerinde Antifungal İlaçlar

Antifungal ajanlar deri, mukoza ve organların lokal veya sistemik enfeksiyonlarına karşı etkili bileşiklerdir. Günümüzde kullanılan antifungaller; polienler (amfoterisin B), azoller (ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin, anidulofungin), floro-pirimidinler (flusitozin)'dir.

2.4.1. Amfoterisin B:

Amfoterisin B, mantar hücre membranındaki ergosterole bağlanarak etki gösterir ve bu bağlanma sonucunda hücrenin osmotik dengesi bozulur. Hücre duvarında porlar

oluşturup hücrenin geçirgenliğinin artmasına neden olur. Böylece intrasellüler potasyum, magnezyum, şeker ve metabolitlerinin membrandan sızmasına ve hücre ölümüne neden olur. Amfoterisin B, memeli hücrelerin membranında bulunan kolesterole de daha az bir afinite ile bağlanır. Bu bağlanma amfoterisin B'nin insanlar üzerindeki toksisitesinden sorumludur. Lipozomal amfoterisin B de aynı mekanizmayla etki gösterir. Amfoterisin B nin yaptığı oksidatif hasar, *Candida* türlerine karşı antifungal aktivitesine katkıda bulunur (33).

Amfoterisin B, geniş bir antifungal spektruma sahiptir. *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* ve *Mucor* türleri ile *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* gibi mantarların tedavisinde kullanılabilir. Amfoterisin B, *Aspergillus terreus*, *Fusarium* türleri, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium proliferans*, *Trichosporon* türleri ve bazı dermatofitlere etkili olmayabilir. Mantarlar nadiren membran ergosterol içeriğini azaltarak ya da ergesterole bağlanma noktasını değiştirerek amfoterisin B'ye direnç geliştirebilir (polien direnci). Bazı *Candida* türlerinin, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniae* ve *C. rugosa*, amfoterisin B'ye azalmış duyarlılığı bilinmektedir (33; 34).

Amfoterisin B, akciğer, dalak, böbrek gibi birçok organ ve dokuya geçebilir fakat beyin omurilik sıvısına geçişi zayıftır. Bu nedenle santral sinir sistemi enfeksiyonlarında intratekal olarak kullanılabilir. Amfoterisin B nefrotoksisite, ateş, miyalji, hipotansiyon, bronkospazm gibi yan etkiler oluşturabilir. Amfoterisin B'nin lipit formülasyonları bu yan etkileri anlamlı bir şekilde azaltır (33; 35).

2.4.2. Triazololler (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol):

Azoller, sitokrom P-450 14-demetilaz enzimini inhibe ederek antifungal etki gösterir. Bu enzim, lanosterolden ergosterol sentezinde rol alan bir enzimdir. Ergosterol sentezinin inhibisyonu mantar hücre membran sentezini engeller.

Candida türlerinde azol direnci, çeşitli mekanizmalarla gelişmektedir. Bunlar; Lanosterol 14-demetilaz'ı kodlayan ERG11 genindeki nokta mutasyonun hedefte

değişikliğe yol açarak azollere karşı afiniteyi azaltması, sterol sentezi basamaklarında değişiklik sonucunda ergosterol yerine 14-metil fekosterol oluşturması, eflüks pompalarının artmış ekspresyonu sonucu ilacın atılımında artış olması, hücre zarı lipitleri ve sterol yapısındaki değişiklikler sonucunda ilaç penetrasyonunun azalması, hedef enzimin kopya sayısındaki artış ile ergosterol sentezinde artıştır (35; 36; 37).

2.4.3. Ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin):

Ekinokandinler (1,3) b-D glukan sentezini yarışmacı olmayan yoldan inhibe ederek mantarın hücre duvarı sentezini engeller. İn vitro olarak, direnç genellikle hedef enzim olan glukan sentetazı kodlayan genlerdeki ve hedef ile etkileşimde olan proteinlerdeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar (38).

2.4.4. Antimetabolitler (Flusitozin):

Flusitozin, primidin metabolizmasını bozarak ve böylece mantar hücresindeki DNA, RNA ve protein sentezini engelleyerek antifungal etki gösterir. 5-flusitozini 5-florourasile dönüştüren sitozin deaminaz, nükleik asit sentezi için önemli olan urasil fosforibozil transferaz veya iki püri-sitozin permeazdan herhangi birindeki mutasyonlarla direnç geliştirir (35).

2.5. İnvazif Kandida Enfeksiyonları ve Tipleri

Candida türleri; üst solunum yolu, deri, barsak ve genital florada doğal olarak bulunurlar. Mukozal kolonizasyondan çoklu organ tutulumuna kadar geniş bir yelpazede yer alan enfeksiyonlara yol açabilir. Kandida enfeksiyonları, yüzeysel ve invazif (derin) enfeksiyonlar olmak üzere iki grupta incelenir. Yüzeysel kandida enfeksiyonları; oral kandidiyaz, kandida özefajiti, kandida vulvovajiniti ve balaniti, primer kutenöz kandidiyaz, onikomikoz ve kronik mukokutanöz kandidiyazdır. İnvazif kandida enfeksiyonları; kandidemi, akut ve kronik yaygın kandidiyaz, gastrointestinal kandidiyaz, pulmoner kandidiyaz, santral sinir sistemi enfeksiyonları, endokardit, üriner sistem enfeksiyonları, osteomyelit, endoftalmittir. İnvazif kandida enfeksiyonlarından bazıları aşağıda belirtilmiştir (1; 22).

2.5.1. Kandidemi

Kandidemi, kanıtlanmış organ tutulumu olmaksızın en az bir kan kültüründe bir *Candida* türünün izole edilmesidir (39). Yenidoğan dışındaki hastalarda kandidemi için risk faktörleri santral venöz kateter, antibiyotik kullanımı, önceden antifungal kullanımı, uzun süre yoğun bakımda yatış, abdomino/pelvik operasyonlar, malignensi, TPN uygulaması, immunsupresif tedavi, nötropeni, karaciğer transplantasyonu, DM (diyabetes mellitus), nötropenisi olmayan hastalar dahil olmak üzere çoklu vücut bölgesinde *Candida* türlerinin kolonizasyonu olarak sıralanabilir (1).

2.5.2. Akut Dissemine Kandidiyaz

Kan kültürü pozitifliği olsun veya olmasın steril dokularda *Candida* türlerinin varlığıdır. Fulminant bir kandida enfeksiyonudur. Genellikle antibakteriyel tedaviye direnç gösteren bir ateş vardır. Nötropenik olan ve olmayan hastalarda görülebilir. En sık rastlanan komplikasyonları; menenjit, beyin apsesi, renal apse, myokardit, endokardit, endoftalmit, kutanöz apselerdir (40).

2.5.3. Kronik Yaygın Kandidiyaz

Çoğunlukla, lösemili hastaların nötropenik döneminde ortaya çıkar; herhangi bir organ tutulumu belirtisi olmayabilir; ancak ısrarcı ateş vardır. Nötropeni düzeldikten sonra da ateş ile bulantı-kusma, karın ağrısı gibi abdominal belirti ve bulguların eşlik edebildiği hastada, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme veya ultrasonografi ile karaciğer ve/veya dalakta küçük, periferik yerleşimli, hedef tahtasına benzeyen (öküz gözü) lezyonların görülmesi tanı için yeterlidir (1; 41).

2.6. İnvazif Kandida Enfeksiyonlarının Risk Faktörleri

Candida türleri dünyadaki septisemi olgularında 4. sırada yer almaktadır (1). Son yıllarda nozokomiyal *Candida* türlerine bağlı kan dolaşımı enfeksiyonları (KDSİ)'nda gözlenen artışta rol oynayan birçok risk faktörü belirlenmiştir. Hastaya ait risk faktörleri arasında; yaş (prematüre veya 65 yaş üstü), APACHE II skoru > 20 olması, altta yatan

hastalıklar (malignite, diyabet, böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, AIDS gibi), sitotoksik ve immunsupresif ilaç kullanımı (solid organ ve kemik iliği transplantasyonu) yer almaktadır. Ayrıca hospitalize edilen hastalara uygulanan santral kateterler, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, endotrakeal tüp, total parenteral nutrisyon, cerrahi işlemler ve yanık kandidemi gelişimine neden olan önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada; hastanede yatış süresi, santral venöz kateter (SVK), total parenteral nutrisyon (TPN) ve kronik renal yetmezlik nozokomiyal kandidemi için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Yoğun bakım hastalarında yapılan bir başka çalışmada 1000 yoğun bakım hastasında %35.7 oranında kandidemi tespit edilmiş, bağımsız risk faktörleri olarak; *Candida* türlerinin kolonizasyonu, TPN, abdominal cerrahi ve hemofiltrasyon bulunmuştur. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde invazif kandidiyaz için risk faktörleri aşığıdaki tablo 1’de belirtilmiştir (42; 1; 43; 22).

Tablo 1: Erişkin hastalarda invazif kandidiyaz için risk faktörleri

- a) Yoğun bakımda kalma süresi
- b) Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- c) Total parenteral beslenme
- d) Santral venöz kateterler
- e) *Candida* türleri ile kolonizasyon
- f) Sitotoksik ve immunsupresif ilaç kullanımı
- g) Mekanik ventilasyon
- h) Gastrointestinal perforasyon ya da cerrahi
- i) Pankreatit
- j) Böbrek yetmezliği
- k) Birden çok kan transfüzyonu
- l) Yanık

Candida türleri sağlıklı kişilerin normal florasında %25-50 oranında bulunmakta iken hastanede yatan kişilerde ise bu oran %50-70’e kadar yükselmektedir. Uzun süreli hastanede yatan hastalarda, yatıştan ortalama 8-10 gün sonra cilt, orofarinks, üriner sistem ve gastrointestinal sistemde kolonize olan *Candida* türleri immün direnci düşen,

mukozal hasarı olan ve sık invazif işlem yapılan hastalarda kandidemiye neden olmaktadır. Kolonizasyon kendiliğinden kandidemi kaynağı olmamasına rağmen kandidemi için önemli bir risk faktörüdür ve kolonizasyonun %3-25 oranında kandidemiye neden olduğu gösterilmiştir. Risk taşıyan hastalarda invazif kandidiyaz oranı %16 iken, taşımayanlarda ise %5 olarak bildirilmiştir (1).

Uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı cilt ve gastrointestinal sistemde *Candida* türlerinin kolonizasyonu artırır. Kolonizasyonu değerlendirmek için kolonizasyon indeksi (Ki) kullanılmaktadır. Bu indeks; kolonize olan bölge sayısının bir hastadan alınan toplam örnek sayısına oranını göstermektedir. Ki'nin 0.5 ve daha yüksek olmasının fungal enfeksiyon gelişecek hastayı daha doğru saptadığı ve negatif prediktif değerinin %100, pozitif prediktif değerinin ise %66 olduğu belirlenmiştir (42; 44; 45).

Kolonizasyon ve risk faktörlerinin birlikte kullanılması ile oluşturulan "Kandida Skoru" 2.5 ise invazif kandidiyaz için yüksek risk mevcuttur. *Candida* skorlaması tablo 2'de gösterilmiştir (46).

Tablo 2: Risk faktörleri ve skorlama puanı

Risk faktörleri	Skorlama puanı
Total parenteral beslenme	1
Cerrahi girişim	1
Multifokal kandida kolonizasyonu	1
Ağır sepsis	2

2.7. Kandida Enfeksiyonlarının Tanısı

Candida türleri her türlü hasta örneğinden izole edilebilir. Klinik örneklerin doğrudan veya boyalı olarak mikroskopik incelemesi ile mikroorganizmaların tanımlanmasına yönelik olarak kültür yöntemleri uygulanır.

2.7.1. Mikroskopik İnceleme

Candida türleri mikroskop altında 3-6 µm büyüklüğünde oval ve yuvarlağımsı, tomurcuklanan hücreler olarak görülürler. Gram boyası ile Gram pozitif olarak boyanırlar. Doku örneğinde ise mikroskopik değerlendirme öncesi %10'luk potasyum hidroksit (KOH) kullanılması epitel hücrelerinin lizise uğramasını sağlayarak, daha iyi tespit edilmesini sağlar. Faz-kontrast veya normal ışık mikroskobunda değerlendirilir. Işık yoğunluğunun azaltılmasıyla maya ve hifler daha iyi şekilde saptanabilir. Mantar hücre duvarını daha iyi görebilmek için mavi-siyah mürekkep KOH preparasyonuna katılabilir. Kalkoflor beyazı ile boyama, fungusların tespiti için duyarlı bir metottur ancak florasan mikroskop gerektirir. Kalkoflor beyazına alternatif boyama, Gram boyama (fungal elementler Gram pozitif boyanırlar) ve germ tüp testidir. *C. albicans* izolatlarının %90'ından fazlası germ tüp (gerçek hif) oluşturur. Germ tüp testi serumda, 37°C'de 90 dakika inkübe edildiğinde *C. albicans*'ı, hifal element oluşumunun gösterilmesiyle non-albicans türleri ayırmaya yarayan testtir. Doku incelenmesinde hematoksilen eozin, periyodik asit-schiff (PAS) ve Gomori'nin metenamin gümüş boyası tanıda yararlıdır. Derin dokuların biyopsi örneklerinde mayanın görülmesi kandidiyazın kesin tanısını sağlar (47; 48).

2.7.2. Kültür

Mantarların kültürde üretilmesi enfeksiyonun tanısının konması ve etkenin belirlenmesi için çoğu zaman şarttır. Ancak klinik örneklerden üremesi kontaminasyon, kolonizasyon veya aktif enfeksiyonun göstergesi olabilir. İnvazif kandidiyaz şüphelenilen hastaların incelenmesi, balgam, orofarinks, dışkı, idrar, dren yerleri ve kan kültürlerinin alınması gereklidir. Örnekler genellikle bir seçici, bir de seçici olmayan (beyin-kalp infüzyon agar, Sabouraud dekstroz agar gibi) besiyerine ekilir. *Candida* türlerinin ilk izolasyonu ve identifikasyonunda kromotojenik besiyerleri (CHROMagar *Candida*, BD CHROMagar *Candida*, *Candida* DI) oldukça kullanışlıdır ve albicans ile non-albicans türleri birbirinden ayırabilir. Bifazik medya kullanımı da kandan izolasyonu kolaylaştırabilmektedir. Son yıllarda geliştirilen lizis sentrifügasyon yöntemi ile kandideminin radyometrik yöntemle göre daha çabuk ve daha yüksek bir duyarlılıkta

saptanabildiği bildirilmiştir. Radyometrik yöntemlerin kültür sistemlerinde uygulanması ile, mantarların erken tanısının sağlanabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. BACTEC ve BacT/Alert yöntemleri, kan kültürlerinde mantarların tespitini hızlandırmıştır (48; 49; 10).

2.7.3. Seroloji

Kandidemi tanısında kültür yöntemlerinin çok duyarlı olmayışı araştırmacıları serolojik testler geliştirmeye yönlendirmiştir. Bu testler tedavinin takibinde de yardımcı olmaktadır. Antijenler mannan, 1-3-beta-D glukon ve sitoplazmik antijenler (enolaz, hsp60)dir. Mannan antijeni özgün bir antijen olmasına karşın serum yarı ömrünün kısa olması ve antikora hızlı bağlanması nedeniyle tanı açısından uygun bir antijen değildir. Sağlıklı bireylerde *Candida* türlerine karşı gelişen antikolar mannanı hızla uzaklaştırmaktadır. Bu nedenle immünitesi normal olan kişilerde tanı değeri sınırlıdır. Ancak immüsuprese kişilerde yeterli antikor yanıtı olmadığından mannan antijeninin aranması tanıda katkı sağlayabilir. *Candida* türlerinin sitoplazmik antijeni enolaz, invazif kandida enfeksiyonlarında serumda tespit edilebilmekle birlikte duyarlılığının düşük olması nedeniyle tanıda istenilen düzeyde yararlı olmamıştır. Beta-D glukon antijeni *Candida* türleri dışındaki birçok mantarın duvarında bulunmaktadır. İnvazif kandida enfeksiyonlarının erken tanısında kullanılabileceği belirtilmektedir. Beta-D glukon testi klinik bulgular çıkmadan yaklaşık dört gün önce pozitifleşmekte, böylece erken tanıda avantaj sağlamaktadır. Ancak diğer maya ve küf mantarlarının hücre duvarında bulunması dezavantaj olarak değerlendirilmektedir.

Bu antijenlere karşı gelişen antikoları tespit eden testlerin yalancı pozitif ve negatif değerleri yüksek olduğundan tanısal değerleri düşüktür (50; 51).

Candida türlerine özgü metabolit olan D-arabinotol de, invazif kandida enfeksiyonlarının tanısında kullanılmıştır. Ancak *C. krusei* ve *C. glabrata* türleri arabinitol üretememektedir. Ayrıca böbrek yetmezliğinde düzeyi artacağından serum D-arabinitol / kreatinin oranının değerlendirilmesi önerilmektedir. Serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllük oranları Tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3: Serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllük oranları

Serolojik testler	Duyarlılık (%)	Özgüllük(%)
Mannan Ab*	53-100	89-100
Enolaz Ag**	72-85	96-100
D-arabinitol	88	91
1,3-b-D glukon	60-100	64-99

*Ab: Antikor

**Ag: Antijen

2.7.4. Diğer Yöntemler

Klinik örneklerdeki *Candida* türlerinin polimeraz zincir reaksiyon (PZR), amplifikasyon gibi moleküler tekniklerle araştırılarak hızlı tanıya varılmasına çalışılmaktadır. Bu çalışmalarda en önemli sorun tam bir standardizasyon oluşturulamamasıdır.

2.8. Antifungal Duyarlılık Testleri

Antifungal ile mantar etkileşiminin in vitro olarak incelenebilmesi laboratuvarında önemli bir adım olmuştur. Bu amaçla CLSI tarafından geliştirilen mikrodilüsyon yöntemi (M27-A2 ve M38-A) ile bu yöntemin EUCAST tarafından modifiye edilen şekli referans yöntem olarak kullanılmaktadır. *Candida* türlerinin antifungal duyarlılığının belirlenmesinde germ-tüp, flow sitometri, agar ve buyyon dilüsyon yöntemleri gibi birçok yöntem kullanılmaktadır.

Candida türleri için kullanılan diğer duyarlılık testleri; makro ve mikrodilüsyon yöntemi, kolorimetrik yöntem ve E-Test'tir. Referans yöntem esas olarak makrodilüsyon yöntemi olarak tanımlanmış, daha sonra mikrodilüsyon yönteminin avantajları nedeniyle bu yöntem tercih edilmiştir (52; 53; 54)

2.8.1. Ticari Olarak Geliştirilen Antifungal Duyarlılık Sistemleri

Günümüzde antifungal duyarlılık testlerinin hızlı ve güvenilir bir şekilde yapılmasını amaçlayan, kullanıma hazır ticari sistem ve kitler geliştirilmektedir. Bu testler; Candifast (International Microbio/Stago Group, İtalya), Integral Systems Yeasts (Liofilchem Diag, İtalya), Fungitest (Bio-Rad SDP, Fransa), ATB Fungus (Biomerieux, Fransa), Mycostandard (Institut Pasteur, Fransa), Mycototal (Behring Diagnostic, Fransa), VITEK®2 Compact (Biomerieux, Fransa) sistemi gibi testlerdir. Yapılan çalışmalar konvansiyonel ve moleküler yöntemlerle karşılaştırıldığında VITEK®2 sisteminin önemini ve güvenilirliğini doğrulamıştır. Kandida enfeksiyonlarının tür ve duyarlılık testi için alternatif bir yöntem olduğunu gösterilmiştir (53; 54; 55).

2.9. Tedavi

Kandida enfeksiyonuna bağlı mortalitenin %35 olduğunun belirlenmesi kandideminin önemini göstermiştir. Klinik olarak kandidemi düşünülen hastalarda kan kültürü sonucu beklenmeden tedavi planlanmalıdır. Son yıllarda kullanıma giren antifungal ajanlar morbidite ve mortalitesi yüksek fungal enfeksiyonların tedavisinde yer almaktadır. Infectious Diseases Society of America (IDSA) tarafından önerilen *Candida* tedavi rehberinde kandidemi durumunda ilk seçenek ilaçlar olarak flukonazol (800 mg (12mg/kg) yükleme dozu sonrasında 400 mg/gün (6mg/kg)) veya bir ekinokandin (kaspofungin 70 mg yükleme dozu sonrasında 50mg/gün; mikafungin 100 mg/gün; anidulafungin 200 mg yükleme dozu sonrası 100mg/gün) önerilmektedir. Yakın zamanda azol kullanım öyküsü olan hastalarda ilk seçenek olarak ekinokandin önerilmiştir. Genellikle kan kültüründe üreyen *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* amfoterisin B ve flukonazole duyarlıdır. Ancak *C. glabrata*'nın çoğu izolatında flukonazol duyarlılığı azalmıştır. *C. krusei* flukanazol'e, *C. lusitaniae* amfoterisin B'ye doğal direçlidir. Bazı *C. glabrata* ve *C. krusei* izolatları da amfoterisin B'ye dirençlidir.

Antifungal tedaviye rağmen tekrar kandidemi ortaya çıkması enfekte intravasküler kateter varlığı, belirgin immünsupresyon ya da mikrobiyolojik direnç olasılığını düşündürmesi gerektiği belirtilmektedir. Enfekte intravasküler kateter çıkartılmalı ve

immüsupresyon düzeltilmelidir. Gerekirse farklı bir gruptan antifungal ile tedaviye başlanmalıdır. İzolat hızla tür düzeyinde tanımlanmalı ve duyarlılık testi dikkate alınmalıdır. Kandida endoftalmi olasılığını dışlamak için kandidemili tüm hastaların, en az bir kez oftalmolojik incelemeden geçirilmesi önerilmektedir (22; 56).

Üriner sistem enfeksiyonları için uygun farmakokinetik özellikleri taşıyanlar oldukça sınırlı sayıdadır. Mevcut antifungal ajanların bazıları üriner sistem enfeksiyonlarında önemli role sahip iken, gereksiz uygulanan tedaviler ile tedavi maliyeti artmakta ve non-albicans türler seçilmektedir. Tedavide çeşitli antifungal ilaçlar mevcut olmasına rağmen, son 10 yılda özellikle non-albicans türlerde antifungallere direnç oranı artmaktadır. Flukonazol yüksek idrar konsantrasyonu nedeniyle en sık kullanılan antifungal ajandır. Daha nadir olarak amfoterisin B veya flusitozin kullanılır. Diğer azoller ve ekinokandinler yetersiz idrar konsantrasyonları nedeniyle üriner sistem enfeksiyonlarında önerilmemektedir (57; 58).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda 1 Ocak 2016 ile 31 Aralık 2017 tarihleri arası, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına gelen klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve anti fungal duyarlılık sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarın gelen ve *Candida* türleri izole edilmiş olan klinik örnekler alınmıştır. Klinik örnekleri kan, idrar, vajen, yara, plevra, periton, dren sıvısı, BOS (beyin onurilik sıvısı) ve solunum yolu örnekleri oluşturmuştur. Aşağıdaki örnekler ise çalışmaya dahil edilmemiştir. Aynı hastaya ait tekrarlayan örnekler, 18 yaş altı hastalara ait örnekler, uygunsuz numuneler çalışmaya dahil edilmeyen örnekler olmuştur.

Kan örnekleri ve diğer örnekler olmak üzere 2 bölümde incelenmiştir. Kan kültürleri için tür, antifungal duyarlılık yanısıra hastaların geriye yönelik hasta dosyaları da incelenmiştir. Her hasta için demografik bilgiler, altta yatan hastalıklar, uygulanan

girişimler ve aldıkları tedavileri içeren bir form oluşturulmuştur. Her hasta kandidemi ve risk faktörleri açısından incelenmiştir.

Formda aşağıdaki bilgiler yer almıştır:

- ❖ Yas, cinsiyet, hastanede yattığı yoğun bakım ünitesi, hastaneye kabul edildiği ve taburcu olduğu tarih, kandidemi öncesi yatış süreleri
- ❖ Santral venöz kateter, üriner kateter, entübasyon varlığı ve total parenteral nutrisyon kullanımı
- ❖ Allta yatan hastalıklar (akut / kronik bobrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus, hematolojik malignite, solid tumor, yanık, solid organ transplantasyonu)
- ❖ Son üç ay içinde kullanmış olduğu antibiyotikler ve antifungaller
- ❖ Uygulanan cerrahi işlemler
- ❖ Etken olan *Candida* türü
- ❖ Tedavide kullanılan antibiyotik/antifungaller ve yanıt süresi
- ❖ Ölüm nedenleri

Kan dışı örneklerde ise *Candida* türleri ve antifungal duyarlılıkları araştırılmıştır.

3.1. Etik kurul onayı

Çalışmaya başlamadan önce Kırıkkale Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 04.04.2017 tarihli 09/02 nolu araştırma onayı alınmıştır.

3.2. Mikrobiyolojik Teknikler

VITEK®2 mikroorganizma identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılık içi geliştirilmiş bir otomatize sistemdir. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında kandidaların tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi otomatize bir sistem (VITEK®2) ile yapılmaktadır. VITEK®2 otomatize sistemi antifungal duyarlılık testlerinde, tekrarlanabilirliğinin iyi olması

ve CLSI'ın referans yöntem olarak belirttiği mikrodilüsyon yöntemiyle %95'den fazla uyum göstermesi nedeniyle laboratuvarımız rutin çalışmalarında kullanılmaktadır.

Kırıkkale üniversitesi enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarına gelen örneklerden *Candida* suşlarının izole edilmesi için: kan kültürleri Bact/Alert 3D otomasyon sistemi (Biomérieux, Fransa)'nde inkübe edilmiş; diğer örnekler (idrar, balgam, yara, kateter vb.) ise koyun kanlı agar veya Sabouraud dekstroz agar besiyerine ekilmiştir. İzole edilen kandidaların türlere göre dağılımı ve antifungal duyarlılık testleri için VITEK®2 (Biomérieux) otomatize sistemi kullanılmıştır. VITEK®2 Compact (bioMérieux, Fransa) sistemi ile maya tanımlama kartları (YST) ve antifungal duyarlılık kartları (AST-YST07) kullanılarak, amfoterisin B, kaspofungin, flukonazol, flusitozin ve vorikonazole karşı duyarlılık durumları araştırılmıştır. Sonuçlar CLSI kılavuzlarında antifungal ajanlar için belirlenen eşik değerlere göre değerlendirilmiştir.

3.2.1. Bact/alert Kan Kültür Sistemi

Her şişede geniş üretme özelliğinde besiyeri bulunan bu sistem 10 ml kan alabilecek kapasitededir. Üreyen mikroorganizmalar CO² oluştururlar. Her şişenin tabanında CO²'ye duyarlı bir kimyasal ayıraç bulunmakta olup, bu kan ve besiyerinin bulunduğu bölümden tek yönlü geçişe izin veren bir membran ile ayrılmıştır. CO² oluştuğunda ayırıcın rengi yeşilden sarıya döner. Her 10 dakikada bir, her şişe için özel diyotlardan salınan bir ışın, şişenin indikatörüne yöneltilir ve indikatörün rengi değişmiş ise pozitif sinyal verir.

3.2.2. VITEK®2 Sistemi İdentifikasyon Prensibi

VITEK®2 identifikasyon kartları, her kuyu için her saat optik okuma gerçekleştirilir. Bu ham değerler (test kuyularının ışık yansımalarına orantısı) cihazın ilk kartı okumasına (temel okuma) oranlanarak yüzde değişimi bulunur. Her kuyu için bu değişim oranı, o kuyuya ait eşik değerler karşılaştırılarak testin pozitif olup olmadığı ortaya çıkar. Yüzde değişim oranı eşik değere eşit veya daha büyük ise test pozitifdir.

Pozitif ve negatif sonuçlar biyolojik sayıya çevrilir. Test edilen organizmaların özel biyolojik sayısı “taxon” elde edilir. Organizma identifikasyonu, test edilen kimyasalların cihazın veritabanında yer alan biyolojik sayıya yaklaşıma olasılığına çevirmesi ile gerçekleştirilir. Veritabanındaki reaksiyonlar, her organizma ve biyokimyasal testler için pozitif testlerin olasılık dizisidir.

3.2.3. VITEK®2 Antimikrobiyal Duyarlılık Çalışma Prensipleri

VITEK®2 okuyucusunun topladığı veri programı tüm duyarlılık kartları için aynıdır. Analiz kuralları ilaç bazlıdır ilaca göre sistem yorumlar. Her bir kart için değişen bir kurallar yumağı bulunmamaktadır.

En güncel software program ile bu okuma programı karşılıklı antimikrobiyal bilgilerine sahip bir şekilde bu bilgileri harmanlanmaktadır. Programın okumayı yaparken tek ihtiyacı olan şey hangi kuyucukta hangi antibiyotik bulunduğu sisteme tanıtılmasıdır. Bu bilgi cihazın okuma yapması için yeterlidir. Bu bilgiler ışığında VITEK®2 okuyucusu okumalarını tamamlar. VITEK®2 sistemi bilgisayar programı kartları barkod numaraları aracılığı ile de tanır ve anlar. Program kartın kodunu tanır ve ona göre önceden tanımlanmış panele ait ayarları yakalar ve göz önünde bulundurur. VITEK®2 okuyucusu, sıfır 0 ila 15 saat arasında çeyrek dönemlik zamanlarda her bir kuyudan geçen ışık miktarını ölçer. Kuyulardaki üreme ışığının daha az geçmesine sebep olur, her bir değişiklik hafızaya alınarak en sonunda final okuma yapılır. Pozitif kontrol kuyusunda eşik değeri geçen üremeden sonra identifikasyondaki en minimum değerdeki tiplendirme bilgisi antibiogram ile buluşur ve her bir kuyucuk için ilgili hesaplama başlar.

Organizmanın Gram negatif, Gram pozitif, YST kartında belirlenmesi ile birlikte her bir mikroorganizma olasılığına antibiyogram minimal inhibitör konsantrasyonu hesaplanır ta ki pozitif kontrol kuyusunda oluşan üreme beklenen üremenin %30'na ulaştıktan sonra o ana kadar depolanan tüm bilgiler artık kesin ve doğru sonuç verebilecek seviyeye ulaşabilmektedir. Her bir analiz bilgisi döngüsü pozitif kontrol kuyusu baz alınarak bir eğri çizerek normalize edilmiştir. Bu pozitif kontrol kuyusundaki bilgi ile antibiyotik bulunan kuyulardaki bilgiler direkt olarak karşılaştırma yapılabilmesini sağlar. Normalize edilen

değerler sıfır 0 ila 1 arasında değişen değerlerdir. Her bir antibiyotik için en mükemmel hesaplanmış eğriler elde edilir.

En son olarak da tek doz antibiyotiklerin standardize değerleri hesaplanır bu hesap ise bulunan mikroorganizmanın spesifik bir antibiyotiğe karşı duyarlılığı gösterir. En mükemmel ve uygun çizgi-değer her olasılıklı her bir farklı mikroorganizma için hesaplanır ve hafızada tutulur. Antibiyotik duyarlılık kartı final identifikasyon sonucu kendisine ulaştıktan sonra, daha spesifik değerleri hesaplanarak MİK'leri değerlendirir. *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları CLSI ve bazı durumlarda EUCAST verilerine göre yorumlar.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada veriler SPSS 20.0 paket programı ile değerlendirildi. Çalışmada sonuçlar sayı ve yüzde olarak verildi. Değişkenler arasındaki ilişki ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. İzole Edilen Toplam *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları

Laboratuvarımıza gelen 258 örnekte *Candida* cinsi mayalar izole edilmiş olup, 29 tanesi kan kültürü vasatında, 229 tanesi ise diğer (idrara, balgam, yara kültürü, trakeal aspirat vb.) örneklerde tespit edilmiştir. Toplam örneklerin 120'si erkek hastalar, 138'i kadın hastalara ait örneklerdir. Erkek hastaların yaş ortalaması $62,3 \pm 19,7$, kadın hastaların yaş ortalaması $65,8 \pm 17$ olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,133$). Örneklerin analizi kan kültürü ve diğer örnekler olmak üzere 2 alt başlıkta yapılmıştır. En az bir kan kültüründe *Candida* cinsi maya tespit edilmesi, kandidemi olarak kabul edilmiştir (39).

Tablo 4'de görüldüğü gibi tüm izolatların %58.5'i *C. albicans*, %41.5'i non-albicans türler olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan materyallerin 103'ü (%39,9) klinik, 135'i (%52,3) yoğun bakım, 20'si (%7,8) poliklinik hastalarına ait örneklerdir (tablo 5). *C.*

albicans ile non *albicans* türler için örneklerin geldiği yerlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=406) (Tablo 6). *Candida* türlerinin dağılımı tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 4: İzole edilen *Candida* suşlarının *C. albicans* ve non-*albicans* türleri dağılımı

C. albicans ve non-*albicans* türleri dağılımı

	n	%
<i>C. albicans</i>	151	58.5
Non- <i>albicans</i> türler	107	41.5

Tablo 5: *Candida* türlerinin izole edildiği kliniklere göre dağılımı

Klinik		Yoğunbakım		Poliklinik	
n	%	n	%	n	%
103	39.9	135	52.3	20	7.8

Tablo 6: *Candida* türlerinin izole edildiği kliniklere göre dağılımı

ÖRNEĞİN GELDİĞİ YER	<i>C. albicans</i>		Non- <i>albicans</i> türler	
	n	%	n	%
YOĞUN BAKIM	79	52.3	56	52.3
KLİNİK	63	41.7	40	37.4
POLİKLİNİK	9	6	11	7.3
TOPLAM	151	100	107	100

Tablo 7: İzole edilen *Candida* suşlarının türlere göre dağılımı

	n	%
<i>C. albicans</i>	151	58.5
<i>C. parapsilosis</i>	42	16.2
<i>C. tropicalis</i>	21	8.1
<i>C. glabrata</i>	19	7.3
<i>C. kefyr</i>	12	4.7
<i>C. lusitane</i>	5	2
<i>C. krusei</i>	3	1.1
<i>C. dublinensis</i>	2	0,8
<i>C. famata</i>	2	0,8
<i>C. sphaerica</i>	1	0.4
Toplam	258	100

Klinik örneklerden izole edilen *Candida* suşlarının, flukonazol, vorikonazol, kaspofungin, mikafungin, amfoterisin B ve flusitozine karşı antifungal duyarlılıkları tablo 8’de görülmektedir.

Tablo 8: Klinik örneklerden izole edilen *Candida* suşlarının antifungal duyarlılıkları

Etken	n	Flukonazol			Vorikonazol			Kaspofungin			Mikafungin			Amfoterisin B			Flusitozin		
		Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di
<i>C. albicans</i>	151	138	7	6	145	1	5	144	1	6	135	3	13	131	1	19	151	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	42	40	1	1	42	-	-	41	-	1	24	15	3	42	-	-	41	1	-
<i>C. tropicalis</i>	21	20	-	1	21	-	-	21	-	-	21	-	-	20	-	1	20	-	1
<i>C. glabrata</i>	19	6	11	2	19	-	-	18	1	-	16	-	3	17	-	2	19	-	-
<i>C. kefyr</i>	12	11	1	-	12	-	-	12	-	-	12	-	-	11	-	1	12	-	-
<i>C. lusitane</i>	5	5	-	-	5	-	-	5	-	-	5	-	-	5	-	-	5	-	-
<i>C. krusei</i>	3	-	-	3	3	-	-	3	-	-	3	-	-	3	-	-	1	-	2
<i>C. dublinensis</i>	2	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-
<i>C. famata</i>	2	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-
<i>C. sphaerica</i>	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Toplam	258	225	20	13	252	1	5	249	2	7	221	18	19	234	1	23	254	1	3

Du: Duyarlı, O: Orta derecede duyarlı, Di: Dirençli

Direnç oranları flukonazol %5, vorikonazol %2, kaspofungin %2, mikafungin %7,3, amfoterisin B %8.9, flusitozin %1.1 olarak bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9. İzole edilen toplam *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık oranları

Antibiyotikler	Dirençli		Orta duyarlı		Duyarlı		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Flukonazol	13	5	19	7	226	88	258	(%100)
Vorikonazol	5	2	1	0,3	252	97.7	258	(%100)
Kaspofungin	7	2.8	2	0,7	249	96.5	258	(%100)
Mikafungin	19	7.3	18	7	221	85.7	258	(%100)
Amfoterisin B	23	8.9	1	0,3	234	90.8	258	(%100)
Flusitozin	3	1.1	1	0,3	254	98.6	258	(%100)

Tablo 10’da görüldüğü gibi vorikonazol, kaspofungin, mikafungin ve amfoterisin B için dirençli suş sayısı yoğunbakım örneklerinde daha yüksek olarak bulunmuştur. Hatta kaspofungin için dirençli olan suşların tümü yoğunbakım örneklerine aittir. Flukonazol ve flusitozin için direnç klinik örneklerde daha fazla saptanmıştır.

Tablo 10: İzole edilen dirençli *Candida* türlerinin kliniklere göre dağılımı

	Klinik		Yoğunbakım		Poliklinik		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Flukonazol	7	53.8	4	30.8	2	15.4	13	%100
Vorikonazol	1	1	4	80	-	-	5	%100
Kaspofungin	-	-	7	100	-	-	7	%100
Mikafungin	9	43.7	10	56.3	-	-	19	%100
Amfoterisin B	8	34.8	14	60.9	1	4.3	23	%100
Flusitozin	3	100	-	-	-	-	3	%100

4.2. Kan Örnekleri

Kan örneklerinde izole edilen toplam 29 *Candida* suşunun %58,7’si yoğun bakım, %41,3’ü kliniğe ait örneklerdir (Tablo 11). *C. albicans* ve non-albicans türlerin kliniklere

göre dağılımı Tablo 12’de belirtilmiştir. Non-albicans türlerin kandida enfeksiyonu risk faktörlerinin yüksek olduğu yoğunbakımdan gelen örnekleri daha fazla olduğu belirlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=680).

Tablo 11: Kan kültüründe izole edilen *Candida* türlerinin kliniklere göre dağılımı

Klinik		Yoğunbakım	
n	%	n	%
12	41.3	17	58.7

Tablo 12: Kan kültüründe izole edilen *Candida* türlerinin kliniklere göre dağılımı

	<i>C. albicans</i>		Non-albicans türler	
	n	%	n	%
YOĞUN BAKIM	6	50	11	64.7
KLİNİK	6	50	6	35.3
TOPLAM	12	100	17	100

Hastaya uygulanan bazı işlemler kandidemiler için zemin hazırlamaktadır. Kandidemi gelişen tüm hastalar belirlenmiş potansiyel risk faktörlerinden en az birini taşımaktaydı. En sık görülenler sırası ile geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%93,1), üriner kateter varlığı (%89,6) ve cerrahi girişim (%72,4) olarak bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13: Kandidemi gelişimi için risk faktörleri

	n	%
Hastaya uygulanan işlemler		
Antibiyotik kullanımı	27	93.1
Üriner kateterizasyon	26	89.6
Santral venöz kateterizasyon	18	62
Mekanik ventilasyon	10	34.4
Cerrahi girişim	21	72.4
TPN	13	44.8

Cerrahi işlem uygulanan hastalarda *Candida* türü ile cerrahi işlem oranları aşağıda belirtilmiştir (Tablo 14).

Tablo 14: Cerrahi işlem ve oranları

	Abdominal cerrahi		Abdomen dışı cerrahi		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Toplam	11	52.4	10	47.6	21	100

Çalışmamızda en fazla solid tümör olan hastalarda kandidemi olduğu görülmektedir. Hastaların eşlik eden klinik durumları Tablo 15 'de gösterilmiştir.

Tablo 15: Eşlik eden klinik durumlar

Eşlik eden klinik durumlar	n	%
Solid tümör	7	24.1
Serebrovasküler olay	6	20.7
Diyabetes mellitus	2	6.9
Kronik böbrek hastalığı	2	6.9
Solunum yetmezliği	4	13.7
Serebral palsy	4	13.7
Myastenia gravis	1	3.5
Travma	1	3.5
Kalp yetmezliği	1	3.5
Siroz	1	3.5
Toplam	29	100

Kan kültüründen izole edilen *Candida* türlerin dağılımı Tablo 16'da verilmiştir. Kanda tespit edilen örneklerde *C. albicans* oranı %41,3, non-albicans türler ise %58,7 olarak tespit edilmiştir.

Tablo16: Kan kültüründen izole edilen *Candida* türlerin dağılımı

	n	%
<i>C. albicans</i>	12	41.3
<i>C. parapsilosis</i>	11	37.9
<i>C. tropicalis</i>	3	10.3
<i>C. glabrata</i>	1	3.5
<i>C. dublinensis</i>	1	3.5
<i>C. sphaerica</i>	1	3.5
Toplam	29	100

Kan kültüründen izole edilen *candida* suşlarının antifungal duyarlılıkları Tablo 17’de gösterilmiştir. Çalışmamızda kan kültüründe izole edilen *Candida* suşlarında antifungal direnci görülmemiştir (Tablo 18).

Tablo17: Kan kültüründen izole edilen *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları

Etken	n	Flukonazol			Vorikonazol			Kaspofungin			Mikafungin			Amfoterisin B			Flusitozin		
		Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di
<i>C. albicans</i>	12	11	1	-	11	1	-	12	-	-	11	1	-	11	1	-	12	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	11	11	-	-	11	-	-	11	-	-	5	6	-	11	-	-	11	-	-
<i>C. tropicalis</i>	3	3	-	-	3	-	-	3	-	-	3	-	-	3	-	-	3	-	-
<i>C. glabrata</i>	1	-	1	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
<i>C. dublinensis</i>	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
<i>C. sphaerica</i>	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Toplam	29	27	2	-	28	1	-	28	1	-	22	7	-	28	1	-	29	-	-

Du: Duyarlı, O: Orta derecede duyarlı, Di: Dirençli

Tablo 18: Kan kültüründen izole edilen *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık oranları

Antibiyotikler	Dirençli		Orta duyarlı		Duyarlı		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Flukonazol	-	-	2	6.9	27	93.1	29	100
Vorikonazol	-	-	1	3.5	28	96.5	29	100
Kaspofungin	-	-	1	3.5	28	96.5	29	100
Mikafungin	-	-	7	24.1	22	75.9	29	100
Amfoterisin B	-	-	1	3.5	28	96.5	29	100

4.3. Kan Dışındaki Örnekler (İdrar, balgam, yara, trakeal aspirat, vajen, kateter, boğaz, doku, diğer)

Candida türü tespit edilen kan dışındaki toplam 229 örneğin %52'si yoğun bakımlardan, %41'i kliniklerden gelmiştir. Kan dışı örneklerde izole edilen *candida* suşlarının kliniklere ve bölümlere göre dağılımı tablo 19 ve 20'de görülmektedir.

Tablo 19. Kan dışı örneklerde izole edilen *Candida* türlerinin kliniklere göre dağılımı

Klinik		Yoğunbakım		Poliklinik	
n	%	n	%	n	%
94	41	118	51.5	17	7.5

Tablo 20. Kan dışı örneklerde izole edilen *Candida* türlerinin bölümlere göre dağılımı

Klinikler		Yoğunbakımlar		Poliklinikler	
	n	%		n	%
Dermatoloji	1	1	Anestezi	77	66.2
Endokrin	6	6.3	Genel cerrahi	3	2.6
Enfeksiyon	6	6.3	Göğüs	7	5.9
Fizik tedavi	2	2.1	İç hastalıkları	8	6.8
Gastroenteroloji	14	15	Nefroloji	3	2.6
Genel cerrahi	6	6.3	Nöroloji	11	9.3
Göğüs hastalıkları	14	15	Nöroşirurji	9	7.6
İç hastalıkları	13	14			
Kadın doğum	2	2.1			
Nefroloji	8	8.6			
Nöroloji	4	4.2			
Nöroşirurji	2	2.1			
Onkoloji	5	5.3			
Ortopedi	2	2.1			
Üroloji	9	9.6			
Toplam	94			118	17

Laboratuvarımıza gelen 229 örneğin 204'ünü (%89) idrar oluşturmaktadır. Diğerleri sırasıyla yara, vajen, balgam, trakeal aspirat, kateter, boğaz, doku, diğer örnekler şeklindedir (Tablo 21).

Tablo 21: Alınan numunelerin dağılımı

	n	%
İdrar	204	89
Balgam	4	1.8
Yara	7	3.1
Trakeal aspirat	3	1.4
Vajen	6	2.6
Kateter	2	0,9
Boğaz	1	0,4
Doku	1	0,4
Diğer	1	0,4
Toplam	229	100

Kan dışı örneklerden izole edilen *Candida* suşlarının türlere göre dağılımı Tablo 22’de belirtilmiştir. Kan dışı gelen örnekler *C. albicans* %60.7, non-albicans türler ise %40.3 olarak bulunmuştur.

Tablo 22: Kan dışı örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin türlere göre dağılımı

	n	%
<i>C. albicans</i>	139	60.7
<i>C. parapsilosis</i>	31	13.5
<i>C. tropicalis</i>	18	7.9
<i>C. glabrata</i>	18	7.9
<i>C. kefyr</i>	12	5.2
<i>C. lusitane</i>	5	2.1
<i>C. dublinensis</i>	1	0,4
<i>C. krusei</i>	3	1.4
<i>C. famata</i>	2	0,9
Toplam	229	100

Kan dışı örneklerden izole edilen *Candida* suşlarının antifungal duyarlılıkları tablo 23'de verilmiştir.

Tablo 23: Kan dışı örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin antifungal duyarlılıkları

Etken	n	Flukonazol			Vorikonazol			Kaspofungin			Mikafungin			Amfoterisin B			Flusitozin		
		Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di	Du	O	Di
<i>C. albicans</i>	139	127	6	6	134	-	5	132	1	6	124	2	13	121	-	18	139	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	31	29	1	1	31	-	-	30	-	1	19	9	3	31	-	-	31	1	-
<i>C. tropicalis</i>	18	17	-	1	18	-	-	18	-	-	18	-	-	17	-	1	18	-	1
<i>C. glabrata</i>	18	6	10	2	18	-	-	18	-	-	15	-	3	16	-	2	18	-	-
<i>C. kefyr</i>	12	11	1	-	12	-	-	12	-	-	12	-	-	11	-	1	12	-	-
<i>C. lusitane</i>	5	5	-	-	5	-	-	5	-	-	5	-	-	5	-	-	5	-	-
<i>C. dublinensis</i>	1	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	2
<i>C. krusei</i>	3	-	-	3	3	-	-	3	-	-	3	-	-	3	-	-	3	-	-
<i>C. famata</i>	2	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-
Toplam	229	198	18	13	224	-	5	221	1	7	199	11	19	207	-	22	225	1	3

Du: Duyarlı, O: Orta derecede duyarlı, Di: Dirençli

Çalışmamızdaki kan dışı örneklerde *Candida* suşlarının antifungal direnç oranları flukonazol %13, vorikonazol %5, kaspofungin %3, mikafungin %19, amfoterisin B %10, flusitozin %1 olarak bulunmuştur (Tablo 24).

Tablo 24: Kan dışı örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin antifungal duyarlılık oranları

Antibiyotikler	Dirençli	Orta duyarlı	Duyarlı
Flukonazol	13	%6	198
Vorikonazol	5	%2	224
Kaspofungin	7	%3	221
Mikafungin	19	%8	199
Amfoterisin B	22	%10	207
Flusitozin	3	%1	225

5. TARTIŞMA

Günümüzde *Candida* türlerinin neden oldukları enfeksiyonlarda artış olmakla birlikte, bu enfeksiyonlara neden olan türlerin çeşitliliğinde de değişiklikler görülmeye başlamıştır. Endojen kaynaklı olması nedeniyle, hala nozokomiyal fungal enfeksiyonlarda ilk sırayı *C. albicans* almakla birlikte, antifungal tedaviye daha zor yanıt verdiği bilinen *C. tropicalis*, *C. lusitanae*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* gibi, non- albicans türlerle karşılaşma oranı hızla artmaktadır (59).

Çalışmamızda tespit edilen 258 *Candida* türünden 151 (%58.5)'i *C. albicans* ,107 (%41.5)'si non-albicans türler olarak tespit edilmiştir. Non-albicans türlerin dağılımı da; 42'si (%16.2) *C. parapsilosis*, 21'i (%8.1) *C. tropicalis*, 19'u (%7.3) *C. glabrata*, 12'si (%4.7) *C. kefyr*, 5'i (%2) *C. lusitane*, 3'ü (%1.1) *C. krusei*, 2'si (%0.8) *C. dublinensis*, 2'si (%0.8) *C. famata*, 1'i (%0.4) *C. sphaerica* olarak saptanmıştır. Çalışmadaki *C. albicans* suşlarının 79'u (%52.3) yoğun bakımlardan, 63'ü (%41.7) kliniklerden, 9'u (%6) polikliniklerden gelen numunelerde izole edilmiştir. Non-albicans türlerin de 56'sı (%52.3) yoğunbakımlardan, 40'ı (%26.4) kliniklerden, 11'i (%7.3) polikliniklerden gelen numunelerden izole edilmiştir. Yoğunbakım ve klinik örneklerden izole edilen *C. albicans* ve non- albicans türlerin dağılımı benzer bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=406).

Yurt içindeki çalışmalarda *Candida* türlerinin dağılımı incelendiğinde; Al ve ark. 363 *Candida* suşunun dahil edildiği çalışmada en sık *C. albicans*'ın (%47,4) izole edildiğini bunu sırasıyla *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve diğer türlerin izlediğini bildirmişlerdir (60).

Erdem ve ark. yaptıkları çalışmada toplam 114 *Candida* spp. suşu izole etmişler ve en sık izole edilen türlerin sırasıyla *C. albicans* (%54,4), *C. glabrata* (%14) ve *C. tropicalis* (%11,4) olduğunu bildirmişlerdir (61).

Bayram ve ark. tanımladıkları 112 *Candida* türünün %50'sinin *C. albicans*, %6'sının *C. glabrata*, %24'sinin *C. parapsilosis*, %6'sının *C. tropicalis*, %2'sinin *C. guilliermondii* ve %11'inin *C. kefyr* suşlarından oluştuğunu bildirmişlerdir (62).

İris ve ark. 2005-2007 yılları arasındaki çalışmada yoğun bakım örneklerinden izole ettikleri 37 *Candida* suşunu %43 *C. albicans*, %22 *C. tropicalis* ve %22 *C. parapsilosis*, %2.7 oranında *C. sake*, *C. famata*, *C. krusei*, *C. glabrata* olarak tespit etmişlerdir (63)

Satılmış ve ark. çalışmaya aldıkları 172 *Candida* türününü %79,6 *C. albicans*, %8,1 *C. parapsilosis*, %4,6 *C. tropicalis*, %3,4 *C. kefyri*, %1,7 *C. glabrata*, %1,1 *C. krusei*, %0,5 *C. dubliniensis*, %0,5 *C. famata* olarak tanımladıklarını bildirmişlerdir (64).

Cömert ve ark. Zonguldak'ta yaptıkları üç yıllık bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole ettiği 320 suşu konvansiyonel metodlar ve API C20 sistemini kullanarak tanımlamışlar ve dağılımını *C. albicans* %65.6, *C. parapsilosis* %11.3, *C. glabrata* %8.8, *C. tropicalis* %7.8 ve diğer *Candida* türleri %4.4 olarak belirlemişlerdir (65).

Koçoğlu ve ark. Ocak 2004- Aralık 2004 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerini araştırdıkları çalışmada en sık *Candida albicans* (%56.8), ikinci sıklıkla (% 7.7) *C. tropicalis*, üçüncü sıklıkla da (%6.8) *C. sake* izole edilmiştir (66).

Ünlü ve ark. yoğun bakım ve servislere ait nozokomiyal fungal enfeksiyon verilerini derledikleri çalışmalarda, en sık olarak *C. albicans* (%36.6) izole edilmiş, bunu sırasıyla *C. glabrata* ile *C. parapsilosis* izlemiştir (67).

Otağ ve ark. 2003- 2005 yılları arasında çeşitli kliniklerden gönderilen örneklerden konvansiyonel metodlar ve API C20 sistemi kullanarak izole ettikleri 471 hastaya ait 872 maya suşunu, %45.6 *C. albicans*, %18.6 *C. tropicalis*, %10.6 *C. glabrata*, %14.9 *C. parapsilosis*, %3.8 *C. kefyri*, %2.4 *C. krusei*, %0.2 *C. lusitanae* olarak tiplendirmişlerdir (68).

Özer ve ark. 2008-2009 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 153 *Candida* izolatının türleri ve antifungal duyarlılıkları VITEK®2 Compact (bioMerieux, Fransa) yöntemi ile araştırılmıştır. Örneklerden en fazla (%45) *C. albicans*, ikinci sıklıkla *Candida glabrata* (% 22), üçüncü sıklıkta *Candida tropicalis* (% 20) izole edilmiştir (69).

Tulumoğlu ve ark. 2006-2008 yılları arasında çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 101 maya suşunun tür tanımlanması ve antifungal duyarlıklarının belirlendiği çalışmada izolatların identifikasyonu API 20 C AUX (Biomérieux, France) kiti ile yapılmış olup suşların türlere göre dağılımında en sık *C. albicans* (%54.4), ikinci sıklıkta *C. parapsilosis* (%33.6), üçüncü sıklıkta *C. famata* 104 (%6.9), dördüncü sıklıkta *C. tropicalis* (%2.9) ve beşinci sıklıkta *C. pelliculosa* (%1.9) izlemiştir (70).

Kaya ve ark. 2010 yılında çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 103 *Candida* suşunda VITEK®2 sistemi ile tür tayini ve antifungal direncinin araştırmasını yaptıkları çalışmada %62.1 (64) *C. albicans*, %21.3 (22) *C. glabrata*, %5.8 (6) *C. tropicalis*, %3.88 *C. parapsilosis*, %2.9 (3) *C. dubliniensis*, 1'er (%0.9) suş *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. norvegensis*, *C. lusitaniae* olarak identifiye edilmiştir (71).

Ekşi ve ark. değişik kliniklerinden gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 200 *Candida* suşunun değerlendirildiği ve antifungal duyarlılıklarının araştırıldığı bir çalışmada izole edilen 200 *Candida* suşunun 106'sı (%53) *C. albicans*, 49'u (%24.5) *C. parapsilosis*, 15'i (%7.5) *C. tropicalis*, 9'u (%4.5) *C. krusei*, 8'i (%4) *C. kefyr*, 4'ü (%2) *C. glabrata*, 4'ü (%2) *C. famata*, 3'ü (%1.5) *C. lusitaniae*, 2'si (%1) *C. guilliermondii* olarak identifiye edilmiştir (72).

Rahmanlı Onur'un çeşitli klinik örneklerde üreyen maya mantarı suşlarının VITEK®2 Compact (bioMerieux, Fransa) yöntemi ile tiplendirdiği çalışmasında 129 *Candida* suşunda *C. albicans* %48.06 oranla en sık tanımlanan tür olmuştur. Bunu *C. glabrata* (%17.8), *C. tropicalis* (%11.6), *C. parapsilosis* (%7.7), *C. kefyr* (%6.2), *C. lipolytica* (%3.1), *C. dubliniensis* (%3.1), *C. krusei* (%2.3) izlemiştir (73).

Ergon ve ark.'nın yoğun bakım ünitelerinden 2001-2004 yılları arasında soyutlanan 490 maya suşunu VITEK®2 veya API 20C AUX sistemi ile identifiye ettikleri çalışmalarında kandidaların tür dağılımı %53.3'ü *C. albicans*, %14.5'i *C. tropicalis*, %12.2'si *C. glabrata*, %6.5'i *C. parapsilosis*, %3.9'u *C. kefyr*, %1.6'sı *C. krusei*, %3.5'i diğer türler olarak açıklanmıştır (74).

Çalışmamızdaki kan kültürü vasatında üreyen ve kandidemi düşünülen 29 suş olup, bunların 12'si (%41.3) *C. albicans*, 17'si (%58.7) non-*albicans* türler olarak saptanmıştır. Örneklerin 12'si (%41.3) kliniklerden, 17'si (%58.7) yoğunbakımlardan gelmiştir. *C. albicans* saptanan 12 örneğin 6'sı (%50) yoğunbakımlardan 6'sı (%50) kliniklerden, non-*albicans* tür saptanan 17 örneğin 11'i (%64.7) yoğunbakımlardan, 6'sı (%35.3) kliniklerden izole edilmiştir. Non-*albicans* türlerin kandida enfeksiyonu risk faktörlerinin yüksek olduğu yoğunbakımdan gelen örnekleri daha yüksek sayıda olduğu görülmüş, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=680).

Kandidemi etkeni olan *Candida* türleri çalışmalara göre büyük farklılık göstermektedir. Chen ve arkadaşlarının 256 kandidemi olgusunu inceledikleri çalışmada *C. albicans* %50,8 ile ilk sırada izole edilmiş, onu *C. tropicalis* (%17,6) ve *C. parapsilosis* (%11,7) izlemiştir. Pfaller ve arkadaşlarının yaptığı büyük ölçekli SENTRY çalışmasında Amerika Birleşik Devleti (ABD), Kanada, Güney Amerika ve Avrupa'da *C. albicans* ilk sırada izole edilen tür olarak tespit edilmiştir. ABD'de *C. glabrata*, diğer ülkelerde ise *C. parapsilosis* en sık izole edilen ikinci tür olarak belirlenmiştir. Türkiye'den yapılan çalışmalarda ise en sık *C. albicans*, ikinci sırada *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'in izole edildiği bildirilmiştir. Birçok çalışmada yoğun bakım ünitesinde gelişen kandidemilerde de *C. albicans* en sık izole edilen tür olarak bildirilmektedir. Non-*albicans* türler, yirmi yıl öncesinde % 20'den az olguda saptanırken, son yıllarda bu türlere bağlı gelişen kandidemilerde belirgin artış görülmektedir. Bu oranın, merkezlerin tedavi uygulamalarına ve hasta popülasyonuna göre değiştiği ve bazı bölgelerde %50'nin üzerine çıktığı gözlenmektedir (75; 76). Çalışmamızda kandidemi saptanan hastalardan izole edilen numunelerde non-*albicans* türlerin oranı %64.7 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak non-*albicans* türlerin oranı daha fazla olduğu bulunmuştur.

Özellikle hastanede kalış süresi, eşlik eden kronik hastalıklar, immun sistemi baskılayan ilaç kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve girişimsel işlem sayısının artmasıyla fungal enfeksiyonların sıklığı ve mortalitesi de artmaktadır. İnvaziv kandida enfeksiyonlarının yüksek mortalite ve morbiditesi ile hastanede yatış süresinin uzun olması ciddi ekonomik yük getirmektedir (77).

Çalışmamıza dahil edilen kandidemi saptanan hastaların eşlik eden primer hastalıkları değerlendirildiğinde 7'si (%24'ü) solid tümör, 6'sı (%20'si) serebro vasküler olay, 4'ü (%13.7) solunum yetmezliği, 4'ü (%13.7) serebral palsi, 2'si (%6.9) diyabetes mellitus, 2'si (%6.9) kronik böbrek hastalığı, 1'i (%3.5) Myastenia gravis, 1'i (%3.5) travma, 1'i (%3.5) kalp yetmezliği, 1'i (%3.5) siroz olarak bulunmuştur.

Kandidemilerin risk faktörleri değerlendirildiğinde İtalya'da yapılan bir çalışmada oran verilmemekle birlikte santral venöz kateter birinci sırada yer almıştır. Fransa da yapılan bir başka çalışma da ise %60 oranla santral venöz kateter risk faktörü olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise %93.1 oranla antibiyotik kullanımı en büyük risk faktörü olarak göze çarpmaktadır. Üriner kateterizasyon, santral venöz kateterizasyon, mekanik ventilasyon, cerrahi girişim ve TPN sırasıyla risk faktörü olarak tespit edilmiştir (78; 79).

Yapılan çalışmalarda risk faktörü olarak gösterilen abdominal cerrahi girişimler de kandidemi için önemlidir. Bizim çalışmamızda kadidemi saptanan hastalara uygulanan cerrahi girişimlerin %52.4'ünü abdominal cerrahi oluşturmaktadır.

Kandışı örneklerin %89'unu idrar numuneleri oluşturmaktadır. İdrar dışındaki örneklerin sıklığı sırasıyla balgam, yara, trakeal aspirat, vajen, kateter, boğaz, doku ve diğer örneklerdir.

İdrarda kandida varlığı, kontaminasyon, kolonizasyon veya enfeksiyonun yansıması olabilir; ancak kolonizasyonu enfeksiyondan ayırabilecek güvenilir bir yöntem yoktur. Hastada uzun süreli antibiyotik kullanımı, idrar sondası mevcudiyeti, kalıcı katater, üreter taşı, üriner darlık, gebelik, hastanede uzun süreli yatış gibi durumlar üriner sistem kolonizasyonunu arttırmaktadır. Son 30 yıl içinde, idrarda kandida varlığı önem kazanmıştır. Bunun en önemli nedenlerinden birisi hastanede yatan hastaların idrarlarından üretilen patojenlerin %10'unu *Candida* türlerinin oluşturmasıdır. Genel durumu kötü yoğun bakım hastalarında kandidüri, kandidemi için kuvvetli bir gösterge olarak kabul edilebilir (80).

Mantarların antifungal ajanlara duyarlılığı bölgelere göre değişkendir. Mantarların tür düzeyinde hızlı identifikasyonu, antifungal duyarlılıkları tespit edilene kadar, uygun ampirik antifungal tedavi açısından önemlidir. Bu nedenle klinik mikrobiyoloji laboratuvarı mantarların tanımlanması için güvenilir, ucuz, kolay uygulanabilir ve hızlı bir sistemi seçmelidir. VITEK®2 otomatize sistemi antifungal duyarlılık testlerinde, tekrarlanabilirliğinin iyi olması ve CLSI'nın referans yöntem olarak belirttiği mikrodilüsyon yöntemiyle %95'den fazla uyum göstermesi nedeniyle laboratuvarımız rutin çalışmalarında kullanmaktadır (81).

Çalışmamızda izole edilen 258 *Candida* suşunun antifungal duyarlılık sonuçları değerlendirildiğinde: direnç oranları flukonazol %5, vorikonazol %2, kaspofungin %2.8, mikafungin %7.3, amfoterisin B %8.9, flusitozin %1.1 olarak tespit edilmiştir.

Vorikonazol, kaspofungin, mikafungin ve amfoterisin B için dirençli suş sayısı yoğunbakım örneklerinde daha yüksek olarak bulunmuştur. Kaspofungin için dirençli olan suşların tümü yoğunbakım örneklerine aittir. Flukonazol ve flusitozin için direnç klinik örneklerde daha fazla saptanmıştır.

Kan kültüründe izole edilen suşlarda hiçbir antifungal ajana karşı direnç saptanmamıştır. Kan kültür örnek sayısının nispeten az olması, aldığımız bu sonucun daha büyük örnek gruplarıyla tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Flukonazol, geniş etki spektrumlu olması ve toksisitesinin az olmasından dolayı yaygın kullanım alanına sahip bir antifungal ajandır. Farklı çalışmalarda flukonazol direnci değişen oranlarda tespit edilmiştir. Kuzucu ve ark. yoğun bakım ünitesinde yaptıkları bir çalışmada, tüm *Candida* izolatlarında %14 oranında flukonazol direncine rastlamışlardır (82). Kandidemi tespit edilen suşlarda, Zepelin ve ark. flukonazol direnç oranını %3.7, olarak belirlemişlerdir. Çalışmamızda flukonazol direnci toplamda %5 olarak belirlenmiştir (83).

Yapılan çalışmalarda non-albicans türlerde flukonazol direncinin daha fazla olduğu yönündedir. Çalışmamızdaki flukonazol direncinin değerlendirilen türlere göre dağılımına

baktığımızda, *C. albicans* izolatları %46.2'sini oluştururken, non-*albicans* türler %53.8 inin oluşturmaktadır.

Literatürlerde test edilen tüm suşların vorikonazole duyarlı bulunduğu çalışmalar yanında, dirençli *Candida* suşlarının rapor edildiği araştırmalar da mevcuttur (84; 85).

Öztürk ve ark. vorikanazol direncini düşük düzeyde (% 8) ve sadece *C. albicans* olarak tanımlanan izolatlarda tespit etmişlerdir (84).

Çalışkan ve ark. kan kültüründen izole ettikleri tüm *Candida* türlerini vorikonazole duyarlı olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda vorikonazol direnci %2 olarak bulunmuştur ve dirençli olanların tümünü *C. albicans* oluşturmuştur (86).

Ekinokandinlerde özellikle yatan hastalarda sık antifungal kullanımı sonrası direnç geliştiği bilinmektedir. Çalışmamızdaki ekinokandin direncinin büyük bölümü *C. albicans*'ta saptanmıştır.

Amfoterisin B'ye karşı direnç nadir görülmekle beraber, Türkiye'deki bazı merkezlerden ve dünyanın çeşitli yerlerinden değişik oranlarda (%2-20) amfoterisin B direnci bildirilmiştir (87; 88; 62). Bizdeki amfoterisin B direnci %8.9 olarak bulunmuş ve bunların çoğunu (%82.7) *C. albicans* oluşturmaktadır.

Candida suşlarında flusitozin direncini yüksek sayılabilecek oranlarda bildiren çalışmalar yanında flusitozine çok düşük direnç oranları bildiren birçok çalışma bulunmaktadır. Öztürk ve ark. kandidemi saptanan suşlarda yaptıkları çalışmada, sadece bir adet (%3) *C. glabrata* izolatında flusitozin direnci gözlemlemiş, diğer *Candida* türlerinin hepsi flusitozine duyarlı bulmuşlardır. Çalışkan ve ark. yaptıkları çalışmalarında flusitozine orta derecede duyarlı bir *C. glabrata* suşu tespit etmişlerdir. Zer ve ark. yoğun bakımlardan izole ettikleri *Candida* türlerinde flusitozin direncini %20 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızdaki flusitozin direnci %1.1 olarak bulunmuştur (88; 84; 86).

Çalışmamız iki yıllık bir dönemi kapsamakta ve geçmiş yıllara ait elimizde veri bulunmamaktadır. Bu nedenle hastanemize ait *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal

duyarlılıklarının yıllar içindeki değişimi hakkında yorum yapılamamaktadır. Ancak ileriki yıllarda yapılacak çalışmalarda bizim çalışmamızla karşılaştırılarak daha fazla yorum yapılabileceğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda, bir yandan kanser, steroid, kemoterapi veya AIDS sebebiyle immün sistemi baskılanmış konak sayısı artarken, diğer yandan mantar enfeksiyonu sayısının da arttığı, patojen mantarların tiplerinin ve direnç paternlerinin değiştiği; yoğun bakım gibi yüksek risk altındaki hastaların bulunduğu birimlerde *Candida* türlerinin önemli patojenler olarak yüksek oranda mortaliteye sahip oldukları dikkati çekmektedir.

Son yirmi yıl içerisinde kandida enfeksiyonlarının sıklığında belirgin artış söz konusudur. Yaşam desteği sistemlerinin gelişmesi, invazif işlemlerdeki artış, sitotoksik tedavilerin ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı mantar enfeksiyonu sıklığında artışa neden olmuştur. İnvazif mantar enfeksiyonlarında yüksek mortalite erken tanı ve tedaviyi önemli hale getirmiştir.

Ticari tanımlama testlerinin duyarlılığı giderek artmakta, birçok yeni seçenek test geliştirilmektedir. Her laboratuvar kendi koşullarına uygun testi seçerken; performans, kullanım kolaylığı, inkübasyon süresi ve maliyetini göz önünde bulundurmalıdır.

Bizim laboratuvarımızda da VITEK®2 Compact (bioMérieux, Fransa) sistemi ile maya tanımlama kartları (YST) ve antifungal duyarlılık kartları (AST-YST07) kullanılarak, amfoterisin B, kaspofungin, flukonazol, flusitozin ve vorikonazole karşı duyarlılık durumları belirlenmektedir.

Bizim çalışmamızdaki *Candida* türlerinin %58.5 i *C. albicans*, %41.5'i non-albicans türler olarak tespit edilmiş. Tüm suşların %52.3'ü yoğunbakımlardan gelmiştir. Elde ettiğimiz direnç oranları flukonazolde %5, vorikonazolde %2, ekinokandinlerden kaspofungin direnci %2, mikafungin de %7,3, amfoterisin B'de %8.9, flusitozinde %1.1'dir.

Kandidemi saptanan numunelerin %41.3'ünde *C. albicans*, %58.7'sinde non-albicans türleri izole edilmiştir. Numunelerin büyük bölümü (%58.7) yoğunbakımlardan gelmiştir. Kan kültüründe izole edilen suşlarda hiçbir antifungal ajana karşı direnç saptanmamıştır. Bu da kan örneklerinin yeterli sayıda olmadığı ve örnek sayısının artırılarak çalışmaya devam edilmesinin gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, kandida enfeksiyonlarının tespiti ve kontrolü için tür tayini ve antifungal duyarlılık test sonuçlarının bilinmesi önemlidir. Bu çalışmada antifungal ajanlara karşı gittikçe artan direnç oranları nedeniyle tedavi planlamasında duyarlılık testlerinin önemi vurgulanmıştır. Çalışmamızda elde edilen bu sonuçların, ileride yapılacak çalışmalar ve ampirik tedavi düzenlenmesi için yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Willke Topçu A, Çerikçioğlu N. Candida türleri. Eds; Willke Topçu A, Söyletir G, Doganay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri, 2017:2115-2129.
2. Nieto MC, Tellería O, Cisterna R. Sentinel surveillance of invasive candidiasis in Spain: epidemiology and antifungal susceptibility. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;81(1):34-40.
3. Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of Candida in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16(6):533-7.
4. Giri S, Kindo AJ. A review of Candida species causing blood stream infection. *Indian J Med Microbiol* 2012;30(3):270-8.
5. Gülay Z, Hastane Enfeksiyonu Kontrolünde Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarının Rolü. Eds; Doğanay M, Ünal S, Çetinkaya Şardan Y. Hastane Enfeksiyonları. Ankara; Bilimsel Tıp Yayın Evi 2013:91-112.
6. Dixon DM, Fromtling RA. Morphology, taxonomy and classification of the fungi. Eds; Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. Washington, DC; ASM Press 1995:699-708.
7. De Hoog GS, Bowman B, Graser Y, Haase G, El Fari M, Gerrits van den Ende AH et al. Molecular phylogeny and taxonomy of medically important fungi. *Med Mycol* 1998;36 Suppl 1:52-6.
8. Hazen KC, Howell SA. Candida. Eds; Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA (Çev: Ed. Başustaoğlu A) *Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara; Nobel Kitabevi, 2009:1762-1765.
9. Larone DH. Yeast and Yeast Like Organisms. Ed; Larone DH. *Medically Important Fungi A Guide to Identification*. 5th ed. Washington DC; ASM Press, 2011:109-143.

10. Tümbay E. Candida türleri. Ed; Ustaçelebi S; Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara; Güneş Kitabevi, 1999:1081-1086.
11. Hazen KC, Howell SA. Candida, Cryptococcus, and other yeast of medical importance. Eds; Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. Manual of Clinical Microbiology. 8th Ed. Washington, DC; ASM Press, 2003:1693-1712.
12. Susan A. Howel and Kevin C. Hazen. Candida, Cryptococcus, and other yeasts of medical importance. Eds; Versalovic J, Tenover FC, Tenover RH, Landry ML, Warnock DW. Manual of Clinical Microbiology. 10th Ed. Washington, DC; ASM Press, 2011:1786-1796.
13. Hazen K.C, Howell AP. Mycology and Antifungal Susceptibility Testing. Ed; Isenberg HD. Clinical Microbiology Procedures Handbook. 2nd Ed. Washington DC; ASM Press, 2004:p.8.0.1.
14. Aslan H. Candida türlerinde biyofilm oluşumu ve antifungal duyarlılığa etkisi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 96 sayfa Ankara, 2015 (Doç. Dr. Dolunay Gülmez Kıvanç).
15. Martino P, Girmenia C, Micozzi A, De Bernardis F, Boccanera M, Cassone A. Prospective study of Candida colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13:797-804.
16. Cutler JE. Putative virulence factors of Candida albicans. Annu Rev Microbiol 1991; 45:187-218.
17. Nakagawa Y, Ohno N, Murai T. Suppression by Candida albicans b-glukan of cytokine release from activated human monocytes and from T cells in the presence of monocytes. J Infect Dis 2003;187:710-3.

18. Lo HJ, Köhler JR, DiDomenico B, Loebenberg D, Cacciapuoti A, Fink GR. Nonfilamentous *C.albicans* mutants are avirulent. *Cell* 1997;90:939-49.
19. Pascual A. Pathogenesis of catheter-related infections:Lessons for new designs. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:256-64.
20. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. Adherence and biofilm formation of non-*Candida albicans* *Candida* species. *Trends Microbio* 2011;19: 241-7.
21. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial blood-stream infections: A 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997;24:1068-78.
22. Edwards JE. *Candida* Species. Eds; Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett' s Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th Ed. Philadelphia; Elsevier, 2015:2879-2894.
23. Segal E, Elad D. *Candidiasis*. Eds; Merz W, Hay R. *Topley and Wilsons Microbiology and Microbial Infections*. 10th Ed. London; Hodder Arnold, 2005:579-623.
24. Yeğenoğlu Y. *Candida* İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. Eds; Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y. *Candida Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu, Tutanaklar*. Eskişehir; Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını 2002:55-63.
25. Harris AD¹, Castro J, Sheppard DC, Carmeli Y, Samore MH. Risk factors for nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*. *Clin Infect Dis* 1999;29:926-8.
26. Kennedy MJ, Volz PA. Effect of various antibiotics on gastrointestinal colonization and dissemination by *C.albicans*. *Sabouraudia* 1985;23:265-73.
27. Krause W, Matheis H, Wulf K. Fungaemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet* 1969;22:598-9.

28. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, Gianotti L, Peck MD, Dunn DL et al. The process of microbial translocation. *Ann Surg* 1990;212:496-512.
29. Martino P, Girmenia C, Micozzi A, DeBernardis F, Boccanera M, Cassone A. Prospective study of *Candida* colonization, use of empiric amphotericin B and development of invasive mycosis in neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:797-804.
30. Martino P, Girmenia C, Venditti M, Micozzi A, Santilli S, Burgio VL et al. *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study. *Cancer* 1989;64:2030-4.
31. Lehrer RI. The fungicidal mechanism of human monocytes. I. Evidence for myeloperoxidase-linked and myeloperoxidase-independent candidacidal mechanisms. *J Clin Invest* 1975;55:338-346.
32. Lehrer RI. Measurement of candidacidal activity of specific leucocyte types in mixed cell populations. II. Normal and chronic granulomatous disease eosinophils. *Infect Immun* 1971;3:800-2.
33. Rosenthal KS. *Mycology*, Eds; Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 5th Ed. Philadelphia, Elsevier Mosby, 2005:709- 817
34. Metin DY. Antifungal ilaçlar. Ed; Başustaoğlu AC. *Tıbbi Mikrobiyoloji*. 6. Baskı. Ankara; Atlas Kitapçılık, 2010:701-713.
35. Arıkan P. Antifungal ajanlar. Ed; Başustaoğlu AC. *Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara; Atlas Kitabevi, 2009:1949-1960.
36. Poyraz Ö. Genel ve Özel Tıbbi Mikoloji. Sivas; Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları; 2006.
37. Kalkancı A. Yeni antifungaller ve direnç mekanizmaları. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Bildiri Kitabı, Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, Bodrum; 2003: 272-284.

38. Metin DY. Ekinokandinler ve yeni azoller. *İnfeksiyon Dergisi* 2007;21:185-187.
39. Yapar N, Pullukçu H, Avkan-Oğuz V, Sayın-Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: A multicenter case-control study. *Med Mycol* 2011;49:26-31.
40. Richardson MD. Deep Candidiosis. Eds; Richardson MD, Warnock DW. *Fungal Infection, Diagnosis and management*. 2nd Ed. New Jersey; Blackwell Science, 1997:131.
41. Semelka RC, Shoenut JP, Greenberg HM, Bow EJ. Detection of acute and treated lesions of hepatosplenic candidiasis: Comparison of dynamic contrast-enhanced CT or MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1992;2: 341-345.
42. Akalın H. Kandidemilerde risk faktörleri ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Ankem Dergisi* 2008;22:270-74.
43. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996;9: 499–511.
44. Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Medical Mycology* 2007;45:321-346.
45. Schelenz S. Management of candidiasis in the intensive care unit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008;61:31-34.
46. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F et al. A bedside scoring system (“Candida score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006;34:730-37.
47. Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, Büchner T, de Pauw BE, Filler SG et al. Internationale conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997;25: 43-59.

48. Walsh TJ, Pizzo PA. Dignosis. Ed: Bodey GP. Candidiasis: Pathogenesis, diagnosis and treatment, 2nd Ed. New York; Raven Press, 1993:109-58.
49. Body BA, Pfaller MA, Durrer J, Koontz F, Gröschel DH. Comparison of the lysis cetrifugation and radiometric blood culture systems frecovery of yeasts. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988;7:417-20.
50. Yucesoy M. Hastane enfeksiyonları ve funguslar. Eds; Yuce A, Cakır N. Hastane İnfeksiyonları 2. Baskı, İzmir; İzmir Guven Kitabevi, 2009:228-237.
51. Shea YR. Algorithms for detection and identification of fungi. Eds; Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Manual of Clinical Microbiology, 9th Ed. Washington, D.C.; ASM Press, 2007:1745-1761.
52. Espinel- Ingroff A, Phaller MA. Susceptibility test methods: Yeast and filamentous fungi. Eds; Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH. Manual of Clinical Microbiolog, 8th Ed. Washington, D.C.; ASM Press, 2003:1880- 1893.
53. Kustimur S. Antifungal duyarlılık testleri. Ed; Ustaçelebi S. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara; Güneş Kitabevi, 1999:1159- 1165.
54. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Espinel- Ingroff A, Ghannoum MA et al. Antifungal susceptibility testing: Practical aspects and current challenges. Clin Microbiol Rev 2001;14:643-658
55. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Alastruey-Izquierdo A, Bernal-Martinez L, Cuesta I, Buitrago MJ et al. Comparison of the Vitek 2 antifungal susceptibility system with the clinical and laboratory standards institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Broth Microdilution Reference Methods and with the Sensitre YeastOne and Etest techniques for in vitro detection of antifungal resistance in yeast isolates. Journal Of Clinical Microbiology 2010;48:1782–6.

56. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2016;62:1–50.
57. Sobel JD, Bradshaw SK, Lipka CJ, Kartsonis NA. Caspofungin in the treatment of symptomatic candiduria. *Clin. Infect. Dis* 2007;44:46-49.
58. Kartal ED. Fungal Üriner Sistem İnfeksiyonları. Eds; Arman D, Odabaşı Z. *Fungal İnfeksiyonlar ve Tedavisi*. Ankara; Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009:73-83.
59. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Hollis RJ, Messer SA. I International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the SENTRY Program. The SENTRY Participant Group. *J Clin Microbiol* 1998;36:1886-1889.
60. Al FD, Aktaş AE, Tuncel E, Ayyıldız A, Uslu H, Aktaş O. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında Klinik Örneklerden İzole Edilen Maya Türleri. *İnfeksiyon Derg* 2002;16:205-10.
61. Erdem F, Tuncer Erdem G, Oral B, Karakoç E, Demiröz AP, Tülek N. *Candida* Türlerine Bağlı Nozokomiyal Enfeksiyonların Epidemiyolojik ve Mikrobiyolojik Açıdan Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2012;46 637-48.
62. Bayram Y, Gültepe B, Özlük S, Güdücüoğlu H. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Van Tıp Dergisi* 2012;19:177-81.
63. İris-efe N, Ersöz-Arat M, Şimşek F, Yıldırım T. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen *Candida* türlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Klinik Dergisi* 2008;21:61- 64.

64. Satılmış ÖK, Akkaya Y, Ergin Ç, Kaleli İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Candida spp. kökenlerinde slime faktör üretimi. Pam. Tıp Derg 2011;4:25-9.
65. Cömert F, Külah C, Aktas E, Eroglu O, Ozlu N. Identification of Candida species isolated from patients in intensive care unit and in vitro susceptibility to fluconazole for a 3- year period. Mycoses 2007;50:52-7.
66. Koçoğlu E, Bayram A, Balcı İ. Klinik örneklerden izole edilen candida türleri ve antifungal duyarlılıkları. Van Tıp Derg 2005;12:195-200.
67. Ünlü F, Özgüneş İ, Nayman A, Erben N, Kartal E.D, Usluer G. Nozokomiyal Fungal Enfeksiyon Verilerinin Değerlendirilmesi. 3. Türkiye EKMUD Kongresi, Ankara; 2010: 266.
68. Otağ F, Aslan G, Şen S, Özturhan H, Emekdaş G. 2003-2005 süresinde klinik örneklerden izole edilen maya türlerinin değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi 2005;19(4): 435-443.
69. Özer B, İnci M, Duran N, Paşa Ö, Evirgen Ö. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Candida türleri ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. 25. Ankem Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi, KKTC, 2010:19.
70. Tulumoğlu Ş, Karıptaş E, Erdem B. Identification and antifungal susceptibility of candida isolates from various clinical specimens in Doctor Behçet Uz Hospital. Anatol J Clin Investig 2009;3:170-173.
71. Kaya D.S, Partal M, Tellioğlu G.D. Klinik örneklerden izole edilen candida suşlarında tür tayini ve antifungal direncinin araştırılması. 25. Ankem Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi, KKTC, Ankem Derg 2010:13.
72. Ekşi F, Gayyurhan E.D, Balcı İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen candida türlerinin antifungal duyarlılıklarının değerlendirilmesi. 25. Ankem Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi, KKTC, Ankem Derg 2010:24.

73. Rahmanlı Onur A. Mikrobiyoloji Laboratuvarında İzole Edilen Maya Mantarlarının VITEK2 Compact System ile İdentifikasyonu ve Antifungal Duyarlılıklarının Tespiti. Uzmanlık Tezi. Dicle Üniv. Tıp fak. Mikrob. ve Klin. Mikrob. Diyarbakır,2009.
74. Ergon M.C, Yücesoy M. Yoğun bakım ünitelerinden dört yıllık dönem süresince soyutlanan maya mantarlarının tür dağılımı. Mikrobiyol Bült 2005;39:309-318.
75. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol* 2001;39(9):3254-9.
76. Ener B, Heper Y, Akçağlar S, Akalın H, Özakin C, Sınırtaş M et al. Bir üniversite hastanesinde beş yıllık süreç içinde gelişen fungemiler. *Flora* 2003 8:138-143.
77. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:133-163.
78. Richet H, Roux P, Champs CD, Esnault Y, Andremont A. French candidemia study group. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect* 2002 8:405-12.
79. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M et al. Nosocomial candidemia in nonneutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:602-7.
80. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW et al. Candiduria: a randomized doubleblind study of treatment with fluconazole and placebo. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. *Clin Infect dis* 2000;30:19-24.

81. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Alastruey-Izquierdo A, Bernal-Martinez L, Cuesta I, Buitrago MJ et al. Comparison of the Vitek 2 antifungal susceptibility system with the clinical and laboratory standards institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Broth Microdilution Reference Methods and with the Sensititre YeastOne and Etest techniques for in vitro detection of antifungal resistance in yeast isolates. J Clin Microbiol 2010;48(5):1782-6.

82. Kuzucu Ç, Yetkin G, Çalışkan A. Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal) 2007;29(2):115-119

83. Zepelin MB, Kunz L, Rüchel R, Reichard U, Weig M, Gross U. Epidemiology and antifungal susceptibilities of Candida spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. J Antimicrob Chemother 2007; 60:424-24-8.

84. Öztürk T, Özseven AG, Sesli Çetin E, Kaya S. Kan kültürlerinden izole edilen Candida suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. Kocatepe Tıp Derg 2013;14:17-22.

85. Mehmet A. Saracli, TAF, Ramazan Gumral, TAF, Hanefi C. Gul, TAF, Ahmet Gonlum, TAF, Sinasi T. Yildiran, TAF. Species Distribution and in Vitro Susceptibility of Candida Bloodstream Isolates to Six New and Current Antifungal Agents in a Turkish Tertiary Care Military Hospital, Recovered Through 2001 and 2006. Military Medicine 2009;174(8):860–865.

86. Çalışkan E, Dede A, Biten Güven G. Kan kültürlerinde saptanan Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları. Ankem Derg 2013;27(1):25-30.

87. Cheng MF, Yu KW, Tang RB, Fan YH, Yang YL, Hsieh KS et al. Distribution and antifungal susceptibility of Candida species causing candidemia from 1996 to 1999. Diagn Microbiol Infect Dis 2004;48:33-7.

88. Zer Y, Balcı İ. Yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilen Candida suşlarının identifikasyonu ve antifungal duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32:230-4.

