



**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIPFAKÜLTESİ**

**GENİTO-ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN
CANDIDA TÜRLERİNDE BAZI VİRÜLANS FAKTÖRLERİ İLE
ANTİFUNGAL İLAÇ DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. SEZİN ÇOLAK HALLUM
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nizami DURAN**

HATAY – 2019

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIPFAKÜLTESİ

**GENİTO-ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN
CANDİDA TÜRLERİNDE BAZI VİRÜLANS FAKTÖRLERİ İLE
ANTİFUNGAL İLAÇ DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SEZİN ÇOLAK HALLUM

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nizami DURAN

HATAY – 2019

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 18.U.009 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Adı: GENİTO-ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDAN İZOLE
EDİLEN CANDİDA TÜRLERİNDE BAZI VIRÜLANS FAKTÖRLERİ İLE
ANTİFUNGAL İLAÇ DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Sezin ÇOLAK HALLUM

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Nizami DURAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Prof. Dr. Nizami DURAN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Nizami DURAN.....
2. Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN.....
3. Prof. Dr. Fatih KÖKSAL.....

III. İÇİNDEKİLER

| | |
|----------------------------------------------------------------------------|------|
| IV. TABLO LİSTESİ..... | II |
| V.ŞEKİLLİSTESİ | III |
| VI. RESİM LİSTESİ..... | IV |
| VII. KISALTMALAR VE SİMGELERLİSTESİ | V |
| VIII. TEŞEKKÜR | VII |
| IX. ÖZET | VIII |
| X.ABSTRACT..... | IX |
| 1. GİRİŞ VEAMAÇ | 1 |
| 2. GENELBİLGİLER..... | 5 |
| 2.1.Candidaların Genel Özellikleri..... | 5 |
| 2.2. Vulvovajinal Kandidiyazis..... | 11 |
| 2.3.Üriner Kandidiyazis | 20 |
| 2.4.Candidaların Virülans Faktörleri | 23 |
| 3. GEREÇ VEYÖNTEM | 28 |
| 3.1. Araç ve Gereçler | 28 |
| 3.2.Örneklerin Toplanması ve Kültivasyon | 28 |
| 3.3.Kullanılan Besiyerleri ve Solüsyonlar | 31 |
| 3.3.1.Sabouraud Dekstroz Agar | 31 |
| 3.3.2.Mueller Hinton Broth..... | 31 |
| 3.3.3.Sabouraud %2 Dextrose Broth..... | 311 |
| 3.3.4.Gliserollü brain-heart infüzyon broth..... | 32 |
| 3.4.Genomik DNA ekstraksiyonu | 32 |
| 3.5.PCR Amplifikasyonu | 32 |
| 3.6.PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektrofrezisi Tekniği ile Görüntülenmesi . | 322 |
| 3.7.İstatiksel Analiz..... | 35 |
| 4. BULGULAR | 36 |
| 5. TARTIŞMA | 511 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 69 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 711 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ..... | 922 |

IV. TABLO LİSTESİ

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Kullanılan virülans markır ile azol direnç genleri ve amplifikasyon döngüleri | 30 |
| Tablo 2. Örnek tipi ve cinsiyete göre çalışmaya dahil edilen hastaları dağılımı..... | 36 |
| Tablo 3. Candida kökenlerinin izole edildiği klinik servisler | 36 |
| Tablo 4. Çalışmadan izole edilen Candida kökenlerinin tür dağılımı. | 37 |
| Tablo 5. Klinik birimlere göre Candida izolatların tür dağılımı | 39 |
| Tablo 6. Fenotipik ve genotipik yöntemlerle Flukonazol ilaç direnci ve direnç geni (erg11) ilişkisi | 41 |
| Tablo 6. İdrar örneklerinden en sık izole edilen Candida türlerinde virülans faktörlerinin dağılımı..... | 46 |
| Tablo 7. Türk kökenli hastaların idrar örneklerinden izole edilen Candida türlerinde virülans genlerinin dağılımı..... | 48 |
| Tablo 9. Suriye kökenli hastaların idrar örneklerinden izole edilen Candida türlerinde virülans genlerinin dağılımı..... | 48 |
| Tablo 10. Türk ve Suriye kökenli hastalardan izole edilen Candida kökenlerinde virulans genleri varlığının kıyaslanması | 49 |

V. ŞEKİL LİSTESİ

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Genital ve idrar örneklerinden izole edilen <i>Candida</i> tür dağılım oranları | 38 |
| Şekil 2. <i>Candida</i> kökenlerinde antifungal ilaç direnç profilleri | 39 |
| Şekil 3. <i>Candida tropicalis</i> kökenlerinde antifungal ilaç direnç profilleri | 40 |
| Şekil 4. <i>Candida glabrata</i> kökenlerinde antifungal ilaç direnç profilleri | 41 |
| Şekil 5. <i>Candida</i> kökenlerinde Flukonazol direnci ile erg 11 gen varlığı ilişkisi | 42 |
| Şekil 6. <i>Candida albicans</i> kökenlerinde virülans faktörlerinin dağılımı | 43 |
| Şekil 7. <i>Candida tropicalis</i> kökenlerinde virülans faktörlerinin dağılımı | 43 |
| Şekil 8. <i>Candida glabrata</i> kökenlerinde virülans faktörlerinin dağılımı | 44 |
| Şekil 9. Diğer <i>Candida</i> türlerinde virülans faktörlerinin dağılımı | 44 |
| Şekil 10. <i>C.parapsilosis</i> ve <i>C.famata</i> türlerinde virülans faktörlerinin dağılımı | 45 |
| Şekil 11. <i>C.krusei</i> , <i>C.kefyr</i> ve <i>C.dubliensis</i> kökenlerinde virülans faktörlerinin dağılımı | 45 |
| Şekil12. İdrar örneklerinden en sık izole edilen <i>Candida</i> türlerinde virülans genlerinin kıyaslanması | 46 |
| Şekil 13. Vajinal sürüntü örneklerinden en sık izole edilen <i>Candida</i> türlerinde virülans genlerinin kıyaslanması | 47 |
| Şekil 14. Türk ve Suriye kökenli hastalardan en sık izole edilen candidalarda virülans gen varlığının kıyaslanması | 50 |

VI. RESİM LİSTESİ

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resim1. PCR Cihazı (Thermal cycler, Techne Flexigene™, İngiltere)..... | 31 |
| Resim 2. PCR ürünlerinin yürütüldüğü elektroforez ünitesi (Wealtec, Elite 300 Plus, ABD)..... | 33 |
| Resim 3. Jel elektroforez sonrası PCR ürünleri görüntüleme cihazı (Wealtec Dolphin-View, ABD, UV Transillumunator)..... | 34 |
| Resim 4. CALB virülans geni PCR görüntüsü..... | 34 |
| Resim 5. HWP virülans geni PCR görüntüsü..... | 35 |



VII. KISALTMALAR VE SİMGELERLİSTESİ

| | |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| µl | : mikrolitre |
| µm | : mikrometre |
| AIDS | : Acquired Immundeficiency Syndrome (Kazanılmış immün yetmezlik sendromu) |
| Bp | : base pare (baz çifti) |
| cm | : santimetre |
| TW80 | : Tween 80 besiyeri |
| dk | : dakika |
| DNA | : Deoksiribonükleik asit |
| ECM | : Ekstraselüler matriks |
| EDTA | : Etilendiamintetraasetik asit |
| ELISA | : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (Enzim Bağlı İmmün Assay) |
| gr | : gram |
| HIV | : Human immundeficiency virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) |
| kDA | : Kilo Dalton |
| KOH | : Potasyum hidroksit |
| mg | : miligram |
| ml | : mililitre |
| NAC | : Non-albicans Candida |
| PBS | : Fosfat tampon solüsyonu |
| PCR | : Polymerase Chain Reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu) |
| PKC | : Protein kinaz C |
| PL | : Fosfolipaz |
| RFLP | : Restriction Fragment Length Polymorphism (Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi) |
| RNA | : Ribonükleik asit |
| rpm | : Rotation per minute (dakikadaki tur sayısı) |
| SAP | : Sekrete aspartil proteinaz |
| SDA | : Sabouraud Dextroz Agar |
| sn | : saniye |
| VVK | : Vulvovajinal Kandidiyazis |
| RVVK | : Rekürren Vulvovajinal Kandidiyazis |
| İYE | : İdrar Yolu Enfeksiyonları |
| HWP1 | : Hifal Duvar Proteini 1 |
| ALS | : Aglutinin Benzeri Sekans |
| PLB | : fosfolipaz B |
| CALB | : Candida Antartica Lipaz B |
| AINT | : İntegrin A |
| YBÜ | : Yoğun Bakım Ünitesi |

ABC : ATP bağlayıcı kaset
BV : Bakteriyel Vajinoz
RIA : Rahim İçi Araç
DM : Diabetes Mellitus
SGLT2: Sodyum-Glukoz Cotransporter-2 (Sodyum-Glikoz Beraber Taşıyıcısı)
EPA : Epitel Adezyonları
°C : Santigrat derece
cc : Cubic centimeter (kübik santimetre)



VIII. TEŞEKKÜR

Gerek asistanlık sürecinde gerekse araştırma çalışmam boyunca bana destek ve özverisini esirgemeyen, her türlü bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, zorda kaldığım zamanlarda bana çok yardımcı olan değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Nizami DURAN'a,

Asistanlık eğitimim süresince bana her türlü desteği veren, benimle bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşan Sayın Prof. Dr. Burçin ÖZER'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin bana kattığı değerlerden biri olan, tezimin başından sonuna kadar her aşamasında bana çokyardımcı olan ve desteklerini esirgemeyen çok değerli dostum Sayın Emrah AY'a çok teşekkür ederim.

MKÜ Merkez Laboratuvarında beraber mesai paylaştığım, her türlü bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen Sayın Süreyya EZER, Sayın Dilek BİLGİN ve çok sevgili dostlarım Sayın Hayat ASLAN MULLAOĞLU, Sayın Kerem KÖSE başta olmak üzere tüm laboratuvar çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca birbirimize destek olup sırt sırta verdiğimiz Dr. Zahide TOPAKTAŞ'a ve Dr. Ali ATEŞ'e teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her şartta yanımda olan, üstümde sonsuz emekleri bulunan hayat kaynaklarımdan kıymetlilerim babam Mehmet ÇOLAK'a, annem Selva ÇOLAK'a, canım kardeşlerim Dinçer ÇOLAK'a ve Serap ÇOLAK'a çok teşekkür eder, minnettarlarımı sunarım.

Son olarak da bana her daim kendimi çok değerli hissettiren, eğitimim boyunca beni hep destekleyen ve yoğun /yorucu zamanlarımda sabır gösteren canımdan bir parça olan en sevdiğim arkadaşım, dostum, her şeyim ,çok sevgili eşim Yücel HALLUM'a sonsuz teşekkürler...

Dr. Sezin ÇOLAK HALLUM
Hatay / 2019

IX. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, genito-üriner sistemden izole edilen *Candida* suşlarında ilaç direnç profillerini belirlemeyi, izole edilen kökenlerde candidal virülans faktörlerinden HWP1 (hifal duvar proteini 1), ALS (aglutinin benzeri sekans), SAP (sekrete aspartil proteazlar), PLB (fosfolipaz B), CALB (*Candida antarctica* lipaz B) ve AINT (integrin A) genlerinin sıklığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Örneklerin 111'i idrar ve 37'si vajen sürüntü numunesi idi. Örneklerin identifikasyonu için fenotipik yöntemler kullanılmıştır. Antifungal duyarlılıkları amfoterisin B, flusitozin, flukonazol, vorikonazol, caspofungin ve mikafungin için Vitec-2 kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada izole edilen tüm *Candida* kökenlerinde *Candida* infeksiyonlarında majör rol oynayan CALB, AINT, HWP, PLB, SAP ve ALS virülans genlerinin varlığı ile ERG11 direnç geni varlığı PCR yöntemi kullanılarak araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmada izole edilen *Candida* tür dağılımı incelendiğinde *C.albicans*'in %43.9'luk oranla en sık izole edilen köken olduğu belirlenirken, bunu *C.glabrata* ve *C.tropicalis*'in %12.1'lik oranla ikinci sık izole edilen türler olduğu görülmektedir. İzolatların %7.7'sinin amfoterisin B'ye, %6.2'sinin flukonazole, %3.1'nin ise vorikonazol, flusitozin, mikafungin ve caspofungine karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir. CALB ve AINT virülans genleri tüm *Candida* türlerinde en sık saptanan virülans genleri iken, ALS geni en az saptanan gen olmuştur. *Candida albicans* izolatlarında en yüksek oranda (%85.4) CALB geni varlığı tespit edilirken bunu %83.6'lik oranla ile *AINT* geninin izlediği saptanmıştır. Benzer şekilde Non-albicans *Candida* (NAC) türlerinde de en yüksek oranla *CALB* geni bulunmuştur. Genel olarak Türk ve Suriyeli hastalardan izole edilen *Candida* kökenlerindeki virülans gen sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. En sık tespit edilen türlerin en dirençli oldukları antifungallere bakıldığında, *C.albicans*'in %10.7 ile flukonazole, *C.glabrata*'nın %16.7 ile amfoterisin B'ye, *C.tropicalis*'in ise %11.2 ile ekinokandin grubu ilaçlara dirençli olduğu görülmüştür.

Sonuçlar: Son yıllarda albicans dışı *Candida* türlerinin infeksiyon etkenleri olarak sıklıkla izole edildiği ve ilaç direncindeki çarpıcı rakamlar dikkatleri çekmektedir. Çalışmamızda da albicans dışı *Candida* türleri izolasyon sıklığının önemli oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Tedavi rejimlerine yön vermesi açısından bölgesel direnç profillerinin bilinmesi oldukça önemlidir. Fenotipik ve genotipik olarak dirençli suşların erken belirlenmesi ve gerektiği yerde uygun tedavi rejimlerinin belirlenmesi morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından son derece önemlidir.

Anahtar Kelimeler: *Candida*, genito-üriner kandidiyazis, virülans, antifungal direnç

X.ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to determine drug resistance profiles in *Candida* strains isolated from genitourinary system and investigate the frequency of HWP1 (hyphal wall protein 1), ALS (agglutinin-like sequence), SAP (secreted aspartyl proteases), PLB (phospholipase B), CALB (*Candida Antartica* Lipase B) and AINT (Intergrin A) genes which are candidal virulence factors in isolated strains.

Methods: This study was carried out at the Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Mustafa Kemal University. 111 samples were urine and 37 samples were vaginal swabs. Phenotypic methods were used for identification. Antibiotic susceptibilities for amphotericin B, flucytosine, fluconazole, voriconazole, caspofungin and micafungin were performed using Vitec-2. The presence of the genes of CALB, AINT, HWP, PLB, SAP and ALS virulence factors that play a major role in *Candida* infections and the presence of ERG11 resistance gene were investigated in all *Candida* strains isolated by using PCR method.

Results: When the distribution of *Candida* species was examined, it was found that *C. albicans* was the most commonly isolated strain with a rate of %43.9, while *C. glabrata* and *C. tropicalis* were the second most frequently isolated species with a rate of %12.1. %7.7 of isolates were resistant to amphotericin B, %6.2 were resistant to fluconazole, %3.1 were resistant to voriconazole, flucytosine, micafungin and caspofungin. The CALB and AINT virulence genes were the most commonly detected virulence genes in all *Candida* species, while the ALS gene was the least detected gene. In *C. albicans* isolates, the highest rate of CALB gene was detected (85.4%), followed by AINT gene with %83.6. Similarly, the highest rate of CALB gene was found in Non-*albicans* *Candida* (NAC) species. In general, there was no significant difference in the frequency of virulence genes in *Candida* strains isolated from Turkish and Syrian patients. When the most commonly detected species are most resistant to antifungals, it was found that *C. albicans* was resistant to fluconazole with %10.7, amphotericin B with %16.7 and *C. tropicalis* with echinocandin group with %11.2.

Conclusion: In recent years, non-*albicans* *Candida* species are frequently isolated as infectious agents and striking figures in drug resistance have attracted attention. In our study, the isolation frequency of non-*albicans* *Candida* species was found to be significant. It is very important to know the regional resistance profiles to guide the treatment regimens. Early detection of phenotypically and genotypically resistant strains and determination of appropriate treatment regimens are extremely important in terms of reducing morbidity and mortality.

Key Words: *Candida*, genito-urinary candidiasis, virulans, antifungal resistance

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Candida türleri, modern tıbbi tedavilerdeki ilerlemelere paralel olarak, önemli nozokomiyal patojenler olarak ortaya çıkan, insan sindirim sistemi ve deride sıkça kolonize olabilen mikroorganizmalardır (1). Kandidiyazis için önemli risk faktörleri arasında; geniş spektrumlu antibiyotiklere ve kanser kemoterapisine maruz kalma, büyük cerrahi operasyonlar, organ nakli, yoğun bakım ortamında uzun süre tedavi almak, vasküler ve mesane kateterleri gibi implante tıbbi cihazlar ve parenteral beslenme yer almaktadır (2).

Candida türleri, kommensal mikroorganizmalar olabilmekte veya semptomsuz bir kolonizasyonu enfeksiyona dönüştürebilmektedir. Bu türler fırsatçı olarak tanımlanmakta ve konağın immün durumuna göre patojen özellik kazanabilmektedirler. Candida enfeksiyonları genellikle yüzeysel enfeksiyon etkenleri olarak bilinse de özellikle immün sistemi baskılanmış konaklarda ciddi sistemik enfeksiyonlar da yol açabilmektedir (3).

Kadınlarda çoğu zaman perianal alandan alt genital sisteme kontaminasyon şeklinde bulaş görülebilmektedir. Konakta candidalar ile lactobasiller gibi bakteriler arasında var olan bir denge söz konusudur (4). Bu dengenin bozulması durumunda vulvovajinal kandidiyazis (VVK) olarak adlandırılan Candida enfeksiyonları oluşabilmektedir. VVK tanısı Candida türlerinin varlığında ve diğer enfeksiyöz ajanların ekartasyonu yapıldıktan sonra konulmalıdır. VVK komplike olmayan ve komplike vakalar olarak sınıflandırılabilir. Komplike olmayan VVK sağlıklı kadınlarda *Candida albicans*'ın neden olduğu hafif ve orta şiddette olan yılda dörtten az atak ile karakterizedir. Komplike olan VVK ise herhangi bir Candida türünün neden olduğu ciddi vakalara bağlı atakları içermektedir. Ayrıca, yılda dört veya daha fazla atak ile karakterize olan rekürren VVK (RVVK) ve tanımlanmış risk faktörlerinin varlığındaki VVK (örn. Gebelik, diyabet ve immünsüpresyon) de komplike VVK olarak sınıflandırılmaktadır (5). VVK'nin klinik belirtileri spesifik

olmamakla birlikte bu belirtiler bakteriyel vajinoz, trichomoniasis ve gonore gibi diğer vajinal hastalıklar ile de ilişkilendirilebilmektedir (6). En sık görülen klinik bulgular vajinal ağrı, disparünya ve dizüriye yol açan irritasyon ile birlikte vulvar kaşıntı ve yanmadır. Vulvar ve vajinal eritem, ödem ve fissürler de yaygın olarak görülebilmektedir (7).

VVK her yıl milyonlarca kadını etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Mortalite ile ilişkili olmamasına rağmen, psikolojik problemlere, ağrıya, iş performansına zarar veren ve cinsel ve duygusal ilişkileri bozan önemli bir morbidite sebebi olarak gösterilmektedir (8). VVK özellikle tedavi edilmediğinde, pelvik inflamatuvar hastalık, infertilite, ektopik gebelik, pelvik abse, spontan abortus ve menstrual bozukluklar gibi birçok komplikasyona neden olabilmektedir. Bu nedenle, özellikle risk grupları arasında VVK'nin önlenmesi, erken teşhisi ve hızlı tedavisi komplikasyonları önlemek açısından önemlidir (9).

Candida türlerinin sebep olduğu idrar yolu enfeksiyonları (İYE) en yaygın hastalıklar arasında yer almaktadır. İdrar örneklerinde Candida türlerinin tespit edilmesi yani candidaüri, birinci basamakta çalışan hekimler ve endokrinoloji, nefroloji, üroloji, genel cerrahi ve yoğun bakım uzmanları için tanı ve tedavisi bakımından önemli bir sorun teşkil etmektedir.

İdrarda Candida türleri varlığı, numune alınırken meydana gelen basit bir kontaminasyon ile ilgili olabileceği gibi, yaşamı tehdit eden yaygın piyelonefrit veya alt üriner sistem enfeksiyonu ile de ilişkili olabilmektedir.

Sağlıklı yetişkinler arasında idrar örneklerinin %1'inde maya ile karşılaşılırken, genellikle mesane kateterleri olan hastaların takip edildiği hastaneler ve üçüncü basamak sağlık kurumlarında pozitiflik oranının %5-10 arasında değiştiği bildirilmiştir (10). Yanık ünitelerinde görülen enfeksiyon insidansının yoğun bakım ünitelerine kıyasla üç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (11). Yeni doğanlarda özellikle de prematüre bebeklerde çoğu kandidüri idrar yolunun hematojen yolla enfeksiyonunu yansıtmaktadır (12). Toplum kökenli kandidüri, diabetli hastalar, yatağa bağımlı ya da antimikrobiyal tedavi alan hastalarda daha yaygın olarak görülmektedir (13). Candidüri mikrobiyolojisi değişmekte olup, izole edilen Candida türlerinin yaklaşık yarısı albicans dışı Candida türleri tarafından oluşturulmaktadır.

İdrarda candida varlığı özellikle birçok komorbid durumu olan yoğun bakım ünitesindeki hastalarda artmış mortalite ile ilişkilidir. Bununla birlikte kandidüri invazif kandidiyazla doğrudan ilişkilendirilemeyeceği gibi altta yatan ciddi hastalık için bir gösterge de olabilmektedir (14). Candida türleri hematojen yolla üst idrar yoluna girebileceği gibi (antegrad enfeksiyon) üretraya yakın candida kolonizasyonu olduğundan da alt idrar yolunu enfekte (retrograd enfeksiyon) edebilmektedir.

C. albicans ve non albicans candida (NAC) türleri çeşitli dokuları kolonize etme ve yayılımlarıyla ilgili olarak birçok virülans faktöre sahiptir. Bu virülans faktörleri enfeksiyonun farklı aşamalarında tek veya ayrı ayrı ifade edilebilir. Candida türleri çeşitli aderans mekanizmaları, hidrolitik enzimler, biyofilm oluşumu gibi önemli virülans faktörlerini bulundurabilmektedir. Candida türleri ilk olarak kolonize olabilmek için, ardından epitelyumunu istila edebilmek için çeşitli intrinsik aderans mekanizmalarını kullanmaktadır. Candida türlerinin antegrad veya retrograd İYE'nin patogenezinde sergiledikleri dimorfizmanın rolü, hif ve psödohiflerin invazivlikle ilişkilendirilmesine rağmen, bu açıkça ortaya konulamamıştır (15). Mayadan hif fazına geçişin morfogenik oteoregülatör maddeler ve tirozolün kontrolü altında olduğu bildirilmektedir (16). Çoğu histopatolojik örnekte candidaların hem maya hem de hif formuna rastlanabilmektedir. Ayrıca, *in-vitro* kültür koşulları dışında hif formu oluşturamayan *Candida glabrata* İYE'nin önemli etkenleri arasında yer almaktadır (14). Candida türleri özellikle beyazdan opak fenotipe geçişi sağlayan adezyonu, antifungal ajanlara duyarlılığı ve hidrolitik aktiviteyi etkileyen yüksek frekanslı “switching” yeteneğine de sahiptirler (17). Aspartil proteinazlar ve fosfolipazlar hem maya fazı hem de hif fazındaki Candida türleri tarafından salgılanan önemli enzimlerden olup, dokuya invazyonu sağlamaktadırlar (18). Candida türleri başlangıçta kolonize olabilmek ve daha sonra ise insanların gerek üst gerekse de alt idrar yollarını istila edebilecek önemli patojenite faktörlerine sahiptir. Bununla birlikte, candidaların virülans faktörlerinin nasıl düzenlendiği konusunda bilgiler sınırlıdır.

Bu çalışmada, genito-üriner sistemden izole edilen Candida suşlarında antifungal direnç paternelerini hem fenotipik hem de genotipik olarak belirlemeyi, izole edilen kökenlerde candidal virülans faktörlerinden HWP1, ALS, SAP, PLB, CALB ve AINT genlerinin frekansını araştırmayı amaçladık.

Bu alışma Candida türlerini yol açtığı genitoüriner infeksiyonlarda tedavi rejimlerinin belirlenmesi ve bölgesel ilaç direnç profillerinin tespit edilmesi açısından son derece önemli olacaktır. Bunun yanında, infeksiyöz etken olarak izole edilen candida kökenlerinde majör virülans faktörleri ile ilaç direnç profilleri kıyaslamalı olarak değerlendirilecektir.



2. GENELBİLGİLER

2.1.Candidaların Genel Özellikleri

Dünyadaki toplam ökaryotik tür sayının yaklaşık %7'sini mantarların oluşturduğu tahmin edilmektedir (19). Tüm mantarların sadece yaklaşık 600 türünün insanlar için patojen olabileceği bildirilmiştir (20). Mantarlar deride basit yüzeysel enfeksiyonlara neden olabileceği gibi (örneğin, dermatofitleri ve *Malassezia* türlerini), şiddetli deri enfeksiyonlarına (örn., *Sporotrix schenckii*) ya da hayatı tehdit eden sistemik enfeksiyonlara (örn. *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* ve *Candida albicans*) kadar değişebilen geniş yelpazede hastalık tablosuna sebep olabilmektedirler. Candida türleri en yaygın patojenler arasında yer almaktadır. Hem immun kompetan hem de immün süprese konaklarda enfeksiyonayol açabilmekle birlikte, enfeksiyon insidansının bağışıklık sistemi baskılanmış konaklarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Candida türü mayalar doğada geniş bir dağılıma sahip olup insanlarda, evcil ve vahşi hayvanlarda ve hastaneler dahil çeşitli ortamlarda bulunabilmektedir (21). Candidalar insanın normal florasının bir üyesi olup; genital, idrar, solunum ve gastrointestinal kanalların mukozal yüzeylerinde, ağız boşluğu, tırnaklar, kafa derisi ve ciltte bolca bulunabilirler (22). Candida türleri, kommensal mikroorganizmalar olabilmekte veya semptomsuz bir kolonizasyonu enfeksiyona dönüştürebilmektedir. Bu türler fırsatçı olarak tanımlanmakta ve konağın immun durumuna göre patojen özellik kazanabilmektedirler. Candida enfeksiyonları esas olarak yüzeysel enfeksiyon etkenleri olarak bilinse de özellikle immün sistemi baskılanmış konakta ciddi sistemik enfeksiyonlara da yol açabilmekte morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olabilmektedir (23).

Mantarlar 1980'lerin başında, esas olarak bağışıklığı baskılanmış hastaları ya da ciddi altta yatan hastalıklar nedeniyle uzun süre hastanede kalanları etkileyen,

hastane enfeksiyonlarının ana nedenleri olarak ortaya çıkmıştır (24). Candidaların neden olduğu enfeksiyonlara kandidiyazis veya kandidoz denilmektedir. Patojenitenin esas mekanizmasının konağın bağışıklığının zayıfladığı durumlarda çeşitli anatomik bölgelerin mikrobiyotası içerisinde yer alan Candida türlerinin fırsatçı olarak davranması sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu durum endojen kaynaklı bulaş olarak tanımlanmaktadır. Bulaş için diğer bir önemli mekanizma ise ekzojen bulaş olup, bu Candidaların bir dış kaynaklı bulaşını ifade etmektedir. Hastane kaynaklı bulaşta sağlık çalışanları aracılı bulaş oldukça büyük öneme sahiptir. Ayrıca, hastanelerde enfeksiyonun yayılmasında kontamine kateterler ve intravenöz solüsyonlar gibi sağlık bakım malzemeleri de önemli yer tutmaktadır (25).

Genellikle, insanların vücudunun farklı bölgelerinde mikrobiyotaya florasında tek tip mantar suşunun bulunabileceği bildirilirken, hastanede yatan hastalar gibi bazı konaklarda aynı anda birden fazla türün aynı anatomik bölgelerden izole edilebileceği de çalışmalarda gösterilmiştir (26).

Bulaşıcı hastalıkların doğası, son birkaç on yılda köklü değişiklikler geçirmiştir. Şimdiye kadar bilinmeyen veya patojenik olarak kabul edilmeyen mikroorganizmalar dünya çapında önemli morbidite ve mortalite nedenleri olarak ortaya çıkmıştır. Candida türleri modern tıbbi tedavilerdeki ilerlemelere paralel olarak son yıllarda, önemli nozokomiyal patojenler olarak karşımıza çıkmakta, çok yönlülükleri ve çeşitli anatomik bölgelerde hayatta kalma yeteneklerinedeniyle önemli patojenler olarak kabul edilmektedirler (27). Ayrıca sebep olduğu invaziv enfeksiyonlarda ortaya çıkan yüksek ölüm oranları ve hastanede kalış sürelerinin uzaması gibi sebeplerle ciddi bir halk sağlığı sorunu olup, önemli bir ekonomik kayba da yol açmaktadır (28).

Candida türleri gastrointestinal sistem mukozasında, ağızda, özofagusta ve vajinada bulunan ökaryotik fırsatçı patojenlerdir (29). Mukokutanöz enfeksiyonlardan kan dolaşımı enfeksiyonlarına kadar değişebilen çeşitli klinik tablolardan sorumludur (30). Mayalar sağlıklı insanlarda kommensal yaşamakta ve farklı konaklara büyük ölçüde adapte olmaları nedeniyle immün sistemin baskılanması durumunda kolayca sistemik enfeksiyona yol açabilmektedirler. Candida cinsi, 150'den fazla heterojen tür içerse de, bu türlerinin yaklaşık %65'inin

optimal üreme ısılarının 37 °C olmamaları sebebiyle, bu türler insan patojeni ya da yerleşeni olamamaktadır (31). Bu cins heterojen bir mikroorganizma grubundan oluşmakta ve yaklaşık 15 kadar *Candida* türünün hem mukokutanöz hem de sistemik enfeksiyonların etiyolojik ajanları olduğu bilinmektedir.

İnsanlardan izole edilen *Candida* türlerinden *Candida albicans*, hem sağlık hem de hastalık koşullarında en yaygın olanıdır. Bununla birlikte, son on yılda *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* ve *Candida krusei* gibi NAC türlerinin birleşik prevalansı, dünya genelinde çeşitli coğrafi bölgelerde *Candida albicans* enfeksiyonlarını geride bırakmış ve etkili bir tedavi geliştirmek ve gelecekteki salgınları önlemek için patobiyolojilerini anlama gereksinimi doğurmuştur (32). *Albicans* olmayan türlerin neden olduğu enfeksiyonların görülme sıklığı ve bununla birlikte antifungal direncin ortaya çıkması endişesi artmaktadır (33).

Farklı NAC üyeleri tarafından olan enfeksiyonların klinik belirtileri genellikle birbirinden ayırt edilemez, ancak birkaç NAC türü yaygın olarak kullanılan antifungal ilaçlara doğal dirençlidir (34). Nozokomiyal enfeksiyonlar ciddi bir halk sağlığı problemidir ve hastanede yatış süresinin artmasına neden olan morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerindedir ve sonuç olarak hasta tedavisi için yüksek maliyetler ortaya çıkarmaktadır (35). Acil bakım gerektiren yoğun bakım ünitesi hastalarında geniş spektrumlu antibiyotiklerin, santral venöz kateterlerin, üriner kateterlerin, protez cihazların ve abdominal cerrahinin sık kullanımı, hastalar için yüksek enfeksiyon riski yaratmaktadır (36). Ayrıca, YBÜ girişinin kendisi, *Candida* türlerinin enfeksiyonunun gelişimi için bağımsız bir risk faktörü haline gelmiştir (37). Son yıllarda, dünyadaki birçok ülke *Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde bir değişime tanık olmuş, bu durum *C. albicans* baskınlığından NAC türlerine doğru ilerleyen bir kayma ile karakterize edilmiştir (38). Endişe verici diğer bir konu da, *C. albicans* gibi tipik olarak flukonazol duyarlı türler arasında flukonazol direnci raporlarının artmasıdır. Bu epidemiyolojik kayma, bu hastalık için başlangıç ve kesin tedavi için tedavi seçeneklerini büyük ölçüde etkilemiştir (39).

Antifungal ilaçların kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun süreli kateter kullanımı ve immün sistemi baskılanmış hasta sayısındaki artış gibi

faktörler *C. tropicalis*'in ortaya çıkmasına sebep olmuştur. *C. tropicalis* aslen 1910'da fungal bronşitli bir hastadan izole edildi ve *Oidium tropicale* olarak adlandırılmıştır (40). SDA üzerindeki *C. tropicalis* kolonileri kremi bir yapıya ve pürüzsüz bir görünüme sahip krem rengi ve kenarları çoğu zaman kırışiktır (41). Bu nedenle diğer *Candida* türlerinden ayırt edilemezler. Tween 80 içeren mısır unu agarında 25 ° C'de inkübe edilmiş 7 günlük kültürden sonra, yaklaşık 4–8 × 5–11 µm, dallı zincirlerde psödohifa ve hatta dallı zincirlerde gruplanabilen küresel veya oval blastoconidia ile gerçek hifler görülebilmektedir (42). Bazı araştırmalar *C. tropicalis*'in insan bağırsağında, özellikle onkoloji hastalarında *C. albicans*'tan daha invaziv olduğunu göstermiştir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, *C. glabrata* insidansının erişkinlerde çocuklardan daha yüksek olduğunu, yenidoğanlarda ise daha düşük olduğunu ve yeni bir *C. glabrata* enfeksiyonu olan hastaların hastane yatışlarının uzadığı ve *Candida* olmayan hastalara kıyasla daha önce antimikrobiyal kullanımlarını tekrar ettiklerini ortaya koymuştur (43,44). Üstelik, *C. albicans*'tan farklı olarak, eski çalışmalar hastaların %75'inin genellikle bireysel suş çeşitlerinde minimum suş çeşitliliği ile birlikte zaman içinde aynı tür *C. glabrata*'yı taşıdığını göstermiştir. Şiddetli immünsüpresyon veya hastalık, prematürite, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve antimikotik ilaçların ampirik kullanımı gibi birçok faktörün bu değişim ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (45). Bir zamanlar patojenik olmadığına inanılan *Candida glabrata*'nın, yıllar geçtikçe, özellikle herhangi bir immünosüpresyon durumunda ortaya çıktığında, tedavi edilmesi daha zor ve problemli olduğu anlaşılmıştır. Bu zorluklar *C. glabrata*'nın biyofilm oluşturma kapasitesinden ve geleneksel antifungal tedavilere karşı yüksek direncinden kaynaklanmaktadır (46). *C. glabrata* enfeksiyonları, immün sistemi baskılanmış konakçılarda ve diabetes mellitus hastalarında yaygındır. Ayrıca risk altındaki hastalarda yüksek ölüm oranlarıyla ilişkilidir. Tarihsel olarak, *C. glabrata* *Cryptococcus glabrata* olarak adlandırılmıştır ve bu ad ilk önce *Torulopsis glabrata*, daha sonra *Candida glabrata* olarak değiştirilmiştir. Psödohif oluşumunun mayaları cinsine göre sınıflandırmak için güvenilir bir kriter olmadığı ortaya çıktığından, *Torulopsis* ve *Candida* cinsleri *Candida* cins adı altında birleştirilmiştir (47). Evrimsel olarak, patojenik olmayan maya *Saccharomyces cerevisiae*'ye, en yaygın kandidemi etkeni olan *C. albicans*'tan

daha yakındır. *C. glabrata*, ağırlıklı olarak klonal olarak çoğalan, haploid tomurcuklanan bir mayadır. Klinik olarak, *C. glabrata* öncelikli olarak kültür bazlı analizler, yani koloni rengi ve büyüklüğü ile teşhis edilir. CHROM agar Candida besiyerinde koloni rengi (beyaz / pembe / mor) ile mikroskopik incelemede küçük maya hücrelerinin varlığı ve hifal yapıların olmaması *C. glabrata* için tipiktir (48). *C. glabrata*, SDA'da, diğer Candida türlerine nispeten küçük olabilen, göreceli büyüklükleri dışında, oldukça ayırt edilebilir olan parlak, pürüzsüz ve krem rengi koloniler oluşturur. *Candida glabrata* hücreleri (1-4 µm) *C. albicans* (4-6 µm), *Candida tropicalis* (4-8 µm) ve *Candida parapsilosis* (2.5-4 µm) blastoconidialarından oldukça küçüktür (49). *C. glabrata*, sistemik Candida enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan yaygın üç antifungal ilaç grubundan polyenler, azoller ve ekinokandinlerden sitokrom P450'ye bağlı lanosterol 14a-dimetilaz enzimini inhibe ederek ergosterol biyosentezi engelleyen azollere karşı daha az hassastır. Son zamanlarda, çok sayıda azole dirençli *C. glabrata* izolatının, gluklan sentaz enzimini inhibe eden hücre duvarını hedefleyen ekinokandinlere karşı dirençli olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu izolatların tedavisinde, renal toksisite nedeniyle, plazma membranında ergosterol'e bağlanıp hücre zarı fonksiyonlarını bozan polyen antifungallerinin kullanımı da büyük ölçüde sınırlıdır (50).

Candida dubliniensis ilk olarak 1995 yılında AIDS hastalarından izole edilip yeni bir tür olarak tanımlanmıştır. *C. albicans* ve *C. dubliniensis* arasındaki çok yakın filogenetik ilişkiye ve çok sayıda fenotipik özelliği paylaşmalarına rağmen epidemiyolojik ve virülans model verileri, bu türün *C. albicans*'a göre daha az virülans olduğunu göstermektedir. *Candida dubliniensis*'in genellikle diğer maya türleri ile, özellikle *C. albicans* ile birlikte bulunduğu görülmüştür (51).

Kandideminin önde gelen sebebinin *Candida albicans* olmasına rağmen, *Candida parapsilosis* enfeksiyonlarının görülme sıklığı, özellikle yenidoğanlarda artmaktadır. *Candida parapsilosis*, hastalardan en sık izole edilen ikinci veya üçüncü Candida türüdür. Çok yaygın olmasının yanı sıra, biyolojisi, *C. parapsilosis*'in artan insidansı ile ilişkili olabilecek *C. albicans*'tan belirgin şekilde farklıdır. Biyolojilerindeki farklılıklar nedeniyle, bu türler farklı antifungal direnç ve virülans

mekanizmaları kullanır ve aynı zamanda farklı bağışıklık tepkilerini indükler (52). *C. parapsilosis*, genellikle invazif prosedürlerle veya protez cihazlarıyla ilişkili endoftalmi, endokardit, septik artrit, peritonit ve fungemiye içeren klinik belirtilerle ilişkilendirilen önemli bir hastane patojeni olarak ortaya çıkmıştır (53).

Genel olarak tüm sistemik antifungallere karşı duyarlı olan *C. albicans*'tan, *C. glabrata* ve *C. krusei* gibi flukonazole daha dirençli veya toleranslı olan türlere gerçekleşen kayma, tedavi önerilerini etkilemiştir (54). Non albicans türler arasında *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* genellikle azollere karşı duyarlıdır ancak, *C. tropicalis*, flukonazole karşı *C. albicans*'tan daha az duyarlıdır. *C. glabrata* antifungal ajanlara, özellikle flukonazole karşı doğal dirençlidir. Başta *C. glabrata* olmak üzere ekinokandinlere karşı direnç kazanmış *Candida* suşları, bazı hastanelerde daha sık görülmekle birlikte, insidansları arttırmaktadır (55). *C. krusei*, flukonazole karşı yapısal olarak dirençlidir ve bu türlerin neden olduğu enfeksiyonlar, önceki flukonazol profilaksisi ve nötropeni ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Etken *Candida* türlerinin % 1-2'sini oluşturan *Candida lusitanae*, azollere duyarlıdır ancak amfoterisin B'ye karşı daha yüksek bir intrensek dirence sahiptir (56). İlk kez 2009 yılında tespit edilen yeni bir *Candida* türü olan *C. auris*, 2013'ten bu yana, 5 kıtada birden fazla ülkede hastane kaynaklı salgınlara neden olarak ortaya çıkmıştır. *C. auris*, çoklu sistemik antifungallere ve dezenfektanlara karşı sıklıkla direnç göstermesi ve hastanelerde hızlı yayılma kapasitesi nedeniyle çok ciddi bir problem olmaya başlamıştır (57).

Ekinokandinlere karşı olan direnç mekanizmasının aksine, flukonazole karşı kazanılmış direnç, *Candida* türleri arasında farklılık gösteren çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilir (58). Eflux pompası en sık görülen mekanizmadır ve ATP bağlayıcı kasetin (ABC) veya ana kolaylaştırıcı (MFS) süper familyalarının transmembran taşıyıcı molekülleri tarafından oluşturulur (59). Direnç ayrıca *C. albicans* ERG11 kodlama dizisindeki mutasyonlardan kaynaklanabilmektedir. Bu mutasyon ilacın hedefe ulaşmasına engel olmaktadır (60). Akut flukonazol direnci, daha önce orofarengeal ve özofageal kandidiyazisli AIDS hastalarında gösterildiği gibi ilaca uzun süre maruz kalmanın ardından herhangi bir *Candida* türünde ortaya çıkabilmektedir (61).

Candida enfeksiyonunun epidemiyolojisindeki ve antifungal duyarlılık paternindeki değişiklik, antifungal duyarlılığı ile birlikte etyolojik ajanların tanımlanmasını zorunlu kılmıştır. Morbidite ve mortaliteyi arttırdığı için fungal enfeksiyonların artan insidansı önem kazanmıştır. İntravenöz kateter kullanımı, total parenteral beslenme, invazif işlemler, kullanımı artan geniş spektrumlu antibiyotikler, sitotoksik kemoterapiler ve transplantasyon bu enfeksiyonların artmasına katkıda bulunan faktörlerdir (62). Bunlara ek olarak, antimikrobiyal direncin artması ve birçok yan etkiye sahip sınırlı sayıda antifungal ilaç ta artan insidanstan sorumlu tutulmaktadır. Bazı kritik hasta veya immün sistemi baskılanmış hastalar, hem yüzeysel hem de yaşamı tehdit edici invaziv Candida enfeksiyonları geliştirmeye daha eğilimlidir. Candida enfeksiyonları, AIDS hastalarında en yaygın mantar enfeksiyonlarını da oluşturur (63). Ayrıca, Candida türlerinin patojenik olma potansiyeli değerlendirilmelidir.

Candida türleri insan konağının farklı anatomik bölgelerini enfekte edebilmesine rağmen, immün sistem cevabının her tip için bölgeye özgü olduğuna dair kanıtlar vardır. Ayrıca, kutanöz kandidiyazis ve vajinal enfeksiyonların, nötrofilleri ve mononükleer fagositleri içeren fagositik bir tepki ile ilişkili olma olasılığı daha yüksektir (64).

2.2.Vulvovajinal Kandidiyazis

Candida, kadınların çoğunun yaşamlarının bir bölümünde enfeksiyon belirtileri olmadan da, alt komşu perianal bölgeden alt genital sisteme erişmektedir (65). Candida organizmaları ile Candida'nın, laktobasil gibi Candida'ya karşı vajinal savunma mekanizmaları ile vajina kommensali olarak Candida türlerinin kalıcılığını sağlayan immün yanıtları arasında bir denge vardır (66). Böylece konakçı vajinal / vulvar ortamındaki değişiklikler Candida enfeksiyonuna yol açabilir ki; enfeksiyon, VVK olarak adlandırılmıştır. VVK, Candida türlerinin varlığında ve diğer bulaşıcı ajanların yokluğunda iltihap belirtileri ve semptomlarıolarak tanımlanmaktadır. VVK, birkaç yazar tarafından kabul edilen bir sınıflandırma olan komplike ve komplike olmayan vakalar şeklinde sınıflandırılmaktadır. Komplike olmayan VVK, sağlıklı kadınlarda *Candida albicans*'in neden olduğu hafif ile orta şiddette, yılda

dört defadan daha az atak ile karakterize edilir. Komplike VVK, etyolojide albicans dışı Candida türünün olduğu veya herhangi bir Candida türünün neden olduğu ciddi vakaları içerir (67). Ayrıca, yılda dört veya daha fazla tekrarlayan VVK ve tanınmış risk faktörleri (ör. Gebelik, diyabet ve immünosupresyon) varlığında VVK de karmaşık VVK olarak sınıflandırılır. VVK'nin klinik semptomları spesifik değildir ve bakteriyel vajinoz, trichomoniasis ve gonore gibi çeşitli diğer vajinal hastalıklarla ilişkili olabilir (68). En sık görülen klinik bulgular vulvar pruritus ve yanma olup, vajinal ağrılar ve irritasyonla birlikte dispareni ve disüriye yol açar. Vulvar ve vajinal eritem, ödem ve fissürler de yaygın olarak bulunur (7). VVK her yıl milyonlarca kadını etkilemekte ve önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Mortalite ile ilişkili olmamasına rağmen, VVK ile ilişkili morbidite çok önemlidir. Yol açtığı ağrı, rahatsızlık, benlik saygısında azalma, anksiyete, iş performansını bozması, kalitesiz cinsel yaşam gibi sebeplerle tanı ve tedavisi büyük önem kazanmaktadır (8). VVK ayrıca önemli doğrudan ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonuna karşı artan duyarlılık nedeniyle dolaylı ekonomik maliyetlerle de ilişkilidir (69). Özellikle VVK tedavi edilmediğinde, pelvis enflamatuvar hastalığı, kısırlık, ektopik gebelik, pelvik apse, spontan düşükler ve adet bozuklukları gibi birçok komplikasyona yol açar. Bu nedenle VVK'nin önlenmesi, erken teşhisi ve acil tedavisi, özellikle risk grupları arasında, komplikasyonların önlenmesi için şarttır ve çok önemlidir (70). VVK bildirim zorunlu bir hastalık değildir ve bu nedenle insidansı hakkındaki bilgiler eksiktir ve sıklıkla tanı yanlışlıkları ve / veya temsili olmayan popülasyonların kullanımı ile engellenen epidemiyoloji çalışmalarına dayanmaktadır (8). VVK, bakteriyel vajinozdan sonra ikinci en yaygın vajinit nedeni olarak kabul edilir (6). Candida ile kolonize olan hastaların yaklaşık % 10-15'inin asemptomatik olduğu tahmin edilmektedir. Aynı şekilde Candida ile kolonize kadınların % 70-75'i yaşamları boyunca VVK atağı geçireceği, başlangıçta enfekte olmuş kadınların % 50'si ikinci bir VVK'ye maruz kalacağı ve tüm kadınların % 5-10'unun RVVK geliştireceği öngörülmektedir (8).

VVK'nin belirti ve bulguları hastalığa özgü değildir ve vajinada Candida varlığı asemptomatik kadınlardan dolayı mutlaka VVK'nin göstergesi değildir (6). Bu nedenle, VVK tanısı klinik bulguların korelasyonunu ve Candida'nın laboratuvar onayını gerektirir. Semptomatik kadınlarda VVK insidansı, yere ve çalışılan

popülasyonlara bağılı olarak değişir. Son yıllarda yayınlanan çalışmalar, semptomatik kadınlarda % 12,1 ile % 57,3 arasında değişen hastalık vakalarını bildirmiştir. Tüm epidemiyolojik çalışmalar, üreme çağındaki (20-40 yaş) kadınlarda, menopozdakilere göre daha yüksek VVK insidansı olduğunu göstermiştir. VVK ile ilişkili en yaygın Candida türleri *C. albicans*, *C. glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* ve *Candida krusei*'dir. Genel olarak, etyolojide tek tür vardır, ancak VVK'li bazı kadınlarda % 1-10 dolayında iki veya daha fazla tür de bulunmaktadır. Bu karışık enfeksiyonların çoğuna *C. albicans* ve *C. glabrata* arasındaki ilişki neden olmaktadır (71). Aslında, *C. albicans* ve ardından *C. glabrata*, VVK'li kadınlarda tanımlanan en yaygın 2 türdür. Yakın tarihli bir in vitro alışma, *C. albicans*'ın *C. glabrata*'dan daha yüksek kolonizasyon ve vajinal doku invazyonu gösterdiği, ancak *C. albicans* ile koenfeksiyon varlığında *C. glabrata*'nın virülansının arttığı gösterilmiştir (72). Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, *C. albicans*'ın VVK ile non *C. albicans* türünden daha yüksek ilişkili olduğunu bildirmiştir. Tarihsel olarak, VVK'li kadınlarda % 85–95'inde *C. albicans*'ın etken olduğu kabul edilirken, son yıllarda yayınlanan çoğu çalışmada bazı ülkelerde bu oranların %50'nin altına düştüğü sonucuna varılmıştır (73). Antifungal tedavilerin yaygın ve uygunsuz kullanımının (kendi kendine ilaç ve uzun süreli antifungal tedavi) NCAC türlerinin seçimine yol açabileceği ne sürülmüştür. Aslında, non *C. albicans* türleri, RVVK hastaları arasında sporadik VVK'li kadınlardan daha yaygın olarak izole edilmiştir (71). Bunun sebebi muhtemelen daha yüksek bir antifungal ilaca maruz kalma ve RVVK'li hastalar arasında kontrast antimikotiklerin yaygın kullanımınıdır (74). Başta *C. glabrata* olmak üzere VVK'ye neden olan NAC türleri de artan yaşla, kontrolsüz diyabet ve HIV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (75). Bu birliktelik muhtemelen hastadaki fizyolojik, hormon dengesi ve bağışıklık fonksiyonlarında azalma nedeniyledir. *C. albicans* ile karşılaştırıldığında, albicans dışı Candida türleri genellikle en yaygın olarak kullanılan antifungal ajanlar olan azollere karşı daha yüksek direnç ile ilişkilidir (76). Albicans dışı Candida türlerinin yaygın olarak kullanılan tedavilere yüksek direnç seviyeleri ve tanımlanmalarının artması ile ilişkili olarak VVK'li kadınlarda bu türlerin önemi artmaktadır. Bu yüzden VVK'li kadınlarda, hekimlere hastalarına uygun tedavi vermek için vajinal örneklerdeki Candida türlerinin belirlenmesinin önemi vurgulanmalıdır.

Çalışmalar, *Candida* türlerinin de *Gardenerella vaginalis* gibi bakteriyel vajinoza (BV) neden olabileceğini bildirmiştir (77). Bununla birlikte, vajinal mukozada karışık *Candida*-bakteri biyofilmlerinin oluşumu hala anlaşılmamıştır. Bazı çalışmalar RVVK örneklerinin yaklaşık % 20 ila 34'ünün *Streptococcus agalactiae* ve *G. vaginalis* gibi vajinal bakteri patojenleri içerdiğini de göstermiştir (78). RIA'larda karışık biyofilm oluşumu ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, bu cihazlarda oluşan biyofilmlerde *C. albicansyanında S. agalactiae*, *Escherichia coli* ve *Bacteroides* türleri gibi çoklu bakteri patojenleri yer aldığı gösterilmiştir (79). Vajinal enfeksiyonlar kadınların hastaneye başvurusunda son derece yaygın bir neden olmasına rağmen, karışık enfeksiyonların, özellikle VVK ve BV'nin prevalansı hakkında çok az şey bilinmektedir. Bazı araştırmacılar, mayalarla enfeksiyon ve/veya kolonizasyonun varlığının, BV'in antibiyotiklerle tedavi edilmesinden sonra kadınların VVK'ye yatkın olduğunu öne sürmüşlerdir. Aslında, bazı çalışmalar VVK'nin BV tedavisinde kullanılan metronidazol veya klindamisin'in ortak bir yan etkisi olduğunu ortaya koymaktadır (80). Bu nedenle, vajen florasında maya bulunan BV'li kadınlar antibiyotik tedavisi sonrası ya da antibiyotiklere maruz kalmadan VVK gelişimini gösterebilirler. Vajinal karma enfeksiyonların prevalansı hakkında mevcut olan az bilgi, çoğu vajinal enfeksiyonun objektif veriler olmadan ampirik olarak teşhis edilmesinden kaynaklanmaktadır. Bu sorun hakkındaki farkındalık eksikliği, muhtemelen karışık enfeksiyonların atlanmasına ve dolayısıyla yetersiz tedavi ile sonuçlanmasına neden olur.

Vajinal flora, oldukça dinamik olan bir mikrobik sistemdir. Candidal vajinal kolonizasyon fizyolojik veya fizyolojik olmayan değişiklikler ile konak immün sistemi arasında kurulan bir denge ile enfeksiyona dönüşebilir. Sağlıklı kadınlarda sporadik olarak VVK gelişebilir, ancak bu enfeksiyon genellikle VVK'yi destekleyen ve vajinal çevreyi rahatsız eden konakçı ile ilgili ve davranışsal faktörlerin varlığına bağlıdır. Konak ile ilişkili risk faktörleri arasında hamilelik, hormon replasmanı, kontrolsüz diabetes mellitus, imünosupresyon, antibiyotik ve glukokortikoid kullanımı ve genetik yatkınlık yer alırken; davranışsal risk faktörleri arasında oral kontraseptif, intrauterin cihaz, spermisit ve prezervatif kullanımı ve ayrıca bazı cinsel, hijyen ve kıyafet alışkanlıkları yer almaktadır.

Gebelik VVK gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar gebe kadınlarda hastalığın prevalansının gebe olmayanlara göre çok daha yüksek olduğu konusunda fikir birliğine varmıştır. Son yıllarda, hamile kadınlarda VVK insidans çalışmalarının çoğu Hindistan ve Nijerya'da yapılmıştır. Bu ülkeler yüksek doğum oranına sahip olduğu için hamilelik ile ilişkili hastalıkları daha sık incelenme fırsatı doğmuştur. Ek olarak, vajinal kolonizasyon semptomatik VVK için bir ön şart olduğundan, bazı çalışmalarda semptomsuz gebe kadınlarda Candida kolonizasyonu görülme sıklığı araştırılmıştır. Bu çalışmalar, gebe kadınlarda gebe olmayanlara göre daha yüksek Candida kolonizasyon prevalansının bulunduğunu, gebeliğin vajinal kolonizasyonu arttırdığını göstermiştir (81). Gebelikte yüksek VVK insidansı, gebelikte seks hormon salgısının artmasına bağlanmıştır. Konak üzerindeki etkilerin yanı sıra, progesteron ve östrojenlerin Candida üzerinde doğrudan etkileri olduğu da gösterilmiştir. Hormonların doğrudan bir etkisi, birkaç Candida türünde zaten tanımlanmış olan östrojen ve progesteron sitozolik reseptörlerinin uyarılmasıdır. VVK insidansının daha yüksek olması ve yüksek hormon düzeyleri nedeniyle durumlarda tedavi başarısının daha düşük olmasından VVK ile ilişkili komplikasyonları önlemek için hamile kadınlar ve hormon tedavisi alan hasta gruplarında erken tanı ve acil tedavi çok önemlidir.

VVK ve antibiyotik ilişkisinin, antibiyotik kullanımının dominant vajinal bakteriyel mikrofloranın bozulmasına yol açtığı gerçeğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmalar ayrıca, yalnızca Candida ile kolonize olmuş kadınların antibiyotik tedavisinin ardından VVK riski altında olduğunu da bildirmiştir.

Vajinal ortamda etkili Candida karşıtı savunma mekanizmaları Candida enfeksiyonunu önler, ancak Candida organizmalarının uzun süre kolonizasyonu vajen kommensalleri olmalarını sağlar (8). Tüm Candida enfeksiyonları konağın immün durumuna bağlıdır ve bu nedenle konak-patojen etkileşimi çok önemlidir (82). Bu nedenle, HIV enfeksiyonu, kanser kemoterapisi, glukokortikoid tedavisi, organ nakli, kanser, diabetes mellitus, tüberküloz gibi immün sistemi baskılayıcı koşullar ve herhangi bir kronik zayıflatıcı hastalıkta VVK geliştirme şansı artar. Ayrıca, RVVK'li bazı kadınların Candida organizmalarına erken maruz

kalmalarından dolayı normal koruyucu bağışıklık tepkisinde bir işlev bozukluğu olabileceği öne sürülmüştür (83). Diabetes mellitus (DM) VVK gelişimi için bir risk faktörü olarak ileri sürülmüştür. Diyabetli kadınlarda, VVK'nin prevalansının daha yüksek olması nedeniyle VVK gelişimi diyabetik olmayanlara göre daha fazla bulunmuştur. Diyabetik kadınlarda VVK insidansı % 32 ile % 67,5 arasında iken, bu oran diyabetik olmayan hastalarda % 11 ile % 23 arasında bulunmuştur (84). Diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre daha yüksek RVVK gelişimi ve Candida vajinal kolonizasyon tespit edilmiştir (85). Ayrıca, diyabetli kadınlarda VVK'nin büyük bir kısmının, albicans dışı Candida türlerinden, özellikle *C. glabrata*'dan kaynaklandığı da gösterilmiştir. Bu tür, VVK'li diyabetik hastaların % 50-61'inde izole edilirken, *C. albicans* bu kadınların sadece % 29-36'sında saptanmıştır (86).

Birçok kadın bilinen herhangi bir predispozan faktör olmadan VVK geliştirdiğinden, VVK gelişiminde olası bir genetik yatkınlık olabileceği söylenmiştir (87). VVK yönetimi, enfeksiyona yatkınlık yaratacak risk faktörlerinin tanımlanması ve kontrolünü içerir. VVK için risk faktörü olması, enfeksiyona yakalanma şansını artırır, ancak her zaman buna yol açmaz. Ayrıca, bilinen herhangi bir risk faktörünün olmaması VVK gelişmeyeceği anlamına da gelmez. Araştırmalardaki ilerlemelere rağmen, hala VVK ve RVVK gelişiminde açıklığa kavuşturulması gereken mekanizmalar vardır. Bu alandaki çalışmalar VVK'nin daha iyi anlaşılmasına yol açacak ve bu klinik olarak ilgili mantar enfeksiyonuna karşı daha etkili tedavi yaklaşımları için yeni hedeflerin belirlenmesine katkıda bulunacaktır.

Bakteriyel vajinozdan sonra ikinci en sık vajinit nedeni olduğu tahmin edilen VVK vulvar kaşıntı ile karakterizedir ancak; anormal 'peynir benzeri' veya sulu vajinal akıntı da ortaya çıkabilmektedir. Asemptomatik prevalans, kadınların % 10'unda bildirilmiştir. Diğer vajinit formları ile ayırıcı tanı yapılırken, vajinal sıvının mikroskopisinde maya görülmesi VVK lehine bir bulgudur. Anketler, kadınların yaklaşık % 75'inin yaşamlarında en az bir kez VVK geliştirdiğini göstermektedir (8). Enfeksiyon, antibiyotik kürleri veya yeni cinsel partnerler gibi çeşitli faktörlerle tetiklenebilir, ancak çoğu atağın tanımlayıcı bir tetikleyicisi yoktur. Enfeksiyon gebelikte, antibiyotiklerle tedaviden sonra ve hormon replasman tedavisi alan

kadınlarda daha sık görülür. VVKin teşhisi, uyumlu klinik belirti ve semptomların varlığında bir vulval veya vajinal sürüntüden maya, hifa, kültür veya hepsinin bir kombinasyonunu gösteren bir mikroskopik inceleme kombinasyonu ile yapılır (88). VVK genellikle topikal veya oral antifungal tedaviye hızlı bir şekilde yanıt verir, ancak son zamanlarda kronik bir alt tip tanımlanmıştır (89). Bununla birlikte, bazı kadınlar randomize olarak her yıl dört veya daha fazla bölüm olarak tanımlanan tekrarlayan VVK geçirirler. Rekürren VVKli kadınlarda semptomların ciddiyeti orta ila şiddetli arasında değişebilir, ancak değişmez bir şekilde yaşam kalitesini etkiler ve ciddi strese neden olur (90). Erkek partnerler VVK sonucu ortaya çıkan penis irritasyonu geliştirebilirler (91). Varsayılan birçok neden tanımlanmış olup, iç çamaşırlarındaki, dokulardaki, diyetlerdeki veya kontrasepsiyondaki değişiklikler gibi denenilen tedaviler ile çok az başarı sağlanmıştır. Jinekolojik ürünler için tahmini küresel pazar 600 milyon ABD doları iken, bunun yaklaşık 275 milyon doları VVK içindir.

Tekrarlayan VVK, uzun süreli baskılayıcı antifungal tedavi ile kontrol altına alınabilir, ancak durum düzelmezse, tedavisi genellikle daha zor olmaktadır (92). Randomize kontrollü bir aşı çalışması, farklı bir hazırlık ve insan güvenliği verilerine sahip sıçanlarda uzun süreli koruma bulgularının ardından yakın zamanda tamamlanmıştır (93). Aşı etkinliği, özellikle 40 yaşın altındaki insanlarda nispeten daha azdı (94). Bu aşının klinik olarak değerini kanıtlanması durumunda, bu etkilenen kadınlara büyük bir fayda sağlayacaktır. Tekrarlayan VVK, kadınlarda hayat kalitesini bozan, uzun vadeli bir durumdur ve prevalansına dair veriler yetersizdir. Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır ve kadınların sağlığı üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, daha iyi tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır.

C albicans'taki azol direnci, VVKli kadınlarda tanımlanmıştır ve *C albicans*'ın belli bir süre sonra yerini flukonazole dirençli *Candida glabrata*'ya bırakması sıkça bilinen ve beklenen bir durumdur. VVK oranlarında artışa yol açan faktörler, yaşlı ancak cinsel açıdan aktif bir popülasyonun artması, artan HRT ve antibiyotik kullanımı, sodyum-glukoz cotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri ile tedavi edilen diyabet gibi önceden saptanmış koşulları olan hasta sayısındaki artış gibi nedenlerdir (95,96). 2030'da artan dünya nüfusunun büyük çoğunluğunun, sık

sık kesin olmayan teşhis, yanlış ampirik tedavi, uygun olmayan veya erişilemeyen antifungal tedavi gibi sebeplerle bu hastalığın ağırlığının artmasından en çok gelişmekte olan ülkelerin etkilenmesi beklenmektedir. Tekrarlayan VVK ve kronik alt tipi, patojenetik veya klinik olarak farklı olabilir veya olmayabilir sendromlardır ve muhtemelen *Candida spp'*ye vajinal yanıtın sürekliliğini temsil ederler. Nüks VVK'in tahmini küresel yükü yüksektir, ancak küresel kadın popülasyonunun yaşlanma değişkenliği ve VVK riskini artıran hastalıkların prevalansı göz önüne alındığında, artması muhtemeldir. Popülasyonlar yaşlandıkça ve sağlıklı kaldıkça, cinsel aktivite de orta ve yaşlı yaşlara kadar uzanır.

Birçok rapora göre cinsel açıdan aktif kadınların çoğunun yaşamları boyunca en az bir semptomatik vajinal kandidiyazis geçireceğini; bu kadınların % 40 ile % 50'sinin aynı semptomları ikinci kez yaşayacağı ve % 5 ila % 10 kısmının ise yılda 3-4 kez tekrarlayan bir form geliştireceği belirtilmiştir (97). VVK için predispozan faktörler arasında hamilelik, antimikrobiyal tedavi, kontrolsüz diyabetes mellitus, yüksek östrojen içeren oral kontraseptiflerin kullanımı ve hormon replasman tedavisi, kortikosteroid kullanımı, kanser kemoterapisi, organ nakli, cinsel aktivitede artış ve vajinal duş yer alabilir (98). Semptomatik VVK vulvar pruritus, yanma, anormal vajinal akıntı, tahriş ve disparoni ile karakterizedir. Vulvovajinal kandidiyazın bakteriyel vajinit ve trikoniyazisten ayırıcı tanısı, belirti ve semptomlara dayanarak zordur ve bu durum suboptimal tedaviye yol açar (99). Etiyolojik ajanların doğru tanımlanması erken tedavi ve invazyonun önlenmesi için çok önemlidir (100). *Candida* türlerini tanımlamak için sıklıkla morfolojik ve biyokimyasal yöntemler gibi geleneksel mikrobiyolojik prosedürler kullanılmakta, ancak bu yöntemler zaman alıcı, hatalı identifikasyon yapabilen, moleküler yöntemlere göre nispeten güvensiz yöntemlerdir. Bu açığı kapatmak üzere mantar türlerinin tanımlanmasını geliştirmek için birkaç DNA tabanlı yöntem geliştirilmiştir. PCR testinde *Candida* türlerinin tanımlanması için kullanılmış olan rDNA'nın ITS bölgeleri oldukça değişken nükleotit içerir (101). Vajinal enfeksiyon tedavisi için reçetesiz antifungal ilaçların aşırı kullanımı, candida direncinin indüklenmesine neden olmaktadır.

Vajinadan izole edilen maya suşlarının % 85 ila % 90'ı *Candida albicans* türüne aittir; diğer mayalar genel olarak % 15'ini oluşturmaktadır. *Candida tropicalis* hastaların % 1 ila 5'inden izole edilir ve standart tedaviden sonra daha yüksek bir nüks oranıyla ilişkili olabilir. *Candida glabrata* vajinal maya izolatlarının% 10'unu oluşturur (102). Bu organizmanın neden olduğu semptomatik vajinit, diğer *Candida* türlerinin neden olduğundan daha az yoğun kaşıntı ve disparoni ile ilişkilidir, fakat organizmanın standart tedavilerle eradike edilmesi daha zor olmaktadır (103,104).

Terapötik ilerlemelere rağmen, VVK tüm sosyal tabakaları etkileyen küresel bir problem olmaya devam etmektedir. Vajinal savunma mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmamıştır; bu nedenle, sayısız risk faktörü tanımlanmış olmasına rağmen, VVK'nin patojenik mekanizmaları açıklığa kavuşturulmamıştır. Hızlı, basit ve ucuz bir tanı testinin olmaması hem fazla hem de yetersiz tanı ile sonuçlanır. VVK genellikle yanlış tanı alırken, VVK hastaları üzerinde yapılan çalışmalar genel popülasyonu temsil etmemektedir ve tanı hataları ile doludur (105). VVK, doğurganlık çağındaki kadınların % 70 ila 75'ini etkiler ve % 40-50'sinin tekrarlama geçireceği tahmin edilmektedir (106). VVK'nin nedenleri çok faktörlüdür ve etyolojide genetik faktörler (kan grubundaki polimorfizmler), hormonlar, antibakteriyel ajanların kullanımı, yaş, cinsel aktivite, diabetes mellitus gibi patolojiler ve idiyopatik nedenlerin hepsi düşünülmektedir (107). Enfeksiyon kaynağı olan organizma komşuluk yoluyla bağırsaktan veya cinsel temas yoluyla alınan veya mayayı tamamen yok edemeyen önceki bir tedaviden kaynaklanan bir nüksten elde edilen *Candida*'yı içerebilir.

Orofaringeal kandidiyazis ve VVK, mukozal kandidiyazın en sık görülen formlarıdır. VVK, doğurganlık çağındaki kadınlarda son derece yaygın bir enfeksiyon olmasına rağmen, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar listesinin dışında bırakılmıştır, bu durum insidansı ve epidemiyolojisi ile ilgili yakın tarihli bir bilgi eksikliğine katkıda bulunmaktadır(108). VVK tanısı genellikle minimal laboratuvar desteği veya az desteği ile yapılan klinik muayene temelinde yapılır. Düşük dozaj azol profilaksisi, kontrolsüz diabetes mellitus ve vajinal duşlar, *C. glabrata*'ya bağlı VVK için tanımlanan en yaygın risk faktörleridir. *C. glabrata*'nın son yıllarda disemine enfeksiyonlarda giderek daha fazla olduğu bildirilmiştir. *Candida spp*,

kommensalden potansiyel patojene geçiş, çeşitli konakçı predispozan faktörler ve sözkonusu türlerin virülans özellikleri ile belirlenir.

Terapötik ilerlemelere rağmen, VVK, tetikleyici faktörlerin ve altta yatan mekanizmalarının tam olarak anlaşılmadığı bir hastalık olarak kalmıştır. Bu nedenle, VVK'ye özgü risk faktörleri hakkındaki güncel bilgi durumu hakkında bilgiye ayrıca VVK'nin epidemiyolojisi ve mikrobiyolojisi ile vajinal patojenite ile ilişkili Candida virülans faktörlerinin gözden geçirilmesine ihtiyaç vardır.

2.3.Üriner Kandidiyazis

İdrar yolu, hastanede yatan hastalarda enfeksiyon gelişimine en elverişli anatomik bölgedir, ancak bu tartışmaya açık bir öneme sahiptir (109). Bu enfeksiyonların çoğunun bakteri kökenli olmasına rağmen, en az% 10'unun ana etiyolojik ajan olarak mantarlardan kaynaklandığı vebu mantarlardan da candida türlerinin en sık izole edildiği tahmin edilmektedir (110). Veriler candida türlerinin yoğun bakım ünitelerine başvuran hastaların idrar örneklerinin % 22'sinden izole edildiğini göstermektedir (111).

Mantar veya bakterilerin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonları, asemptomatik veya semptomatik formlarda ortaya çıkar ve anatomik olarak iki bölüme (alt ve üst yol enfeksiyonları) ayrılır. Özellikle candida türlerinin neden olduğu, üriner sistemin mantar enfeksiyonları giderek yaygınlaşmaktadır. Candida kolonizasyonu ile enfeksiyon arasındaki ayırımı yapmak sıklıkla zor olmaktadır. Teşhis, tipik olarak idrarda candida üremesi ve pyürinin bulunmasına bağlıdır. Flukonazol, tedavide çok sık kullanılmasına rağmen; olgunun ne zaman tedavi edileceği, kime tedavi verileceği ve ne kadar süre tedavi edileceği ile ilgili sorular hala büyük ölçüde cevaplandırılmamıştır. Asemptomatik nozokomiyal kandidazi her zaman tedavi girişimi gerektirmez, çünkü morbidite düşüktür ve asendan enfeksiyon ve kandidemiler nadir görülen komplikasyonlardır.

Semptomlu veya semptomsuz bir hastada candida bulunması ne reddedilmeli ne de aceleci bir şekilde tedavi edilmelidir, ancak mantıklı bir şekilde ilerlemesi gereken dikkatli bir değerlendirme gerektirir. Candida sebepli pyelonefrit, sistit,

prostatit veya epididimo-orşit belirtileri diğer patojenlerin ürettiği enfeksiyonlardan biraz farklıdır. Ciddi hastalarda ortaya çıkan kandidüri invaziv kandidiyazis olasılığı için bir belirteç olarak kabul edilmelidir. Değerlendirmede ilk adım, tam idrar tahlili ve idrar kültürünü tekrarlayarak mantarı doğrulamak olmalıdır. Birçok mantar enfeksiyonu doğada yüzeyseldir, ancak bazıları hayatı tehdit edici, invaziv hastalık şeklinde de prezente olabilmektedir. Candidürinin değerlendirilmesine yönelik yaklaşım, terapötik müdahaleden önce gelmelidir. Piyüri, kandidiyal idrar yolu enfeksiyonunun bir belirteçidir, ancak kalıcı kateterli hastalarda hem duyarlılık hem de özgülüğü düşüktür. Üriner kateteri bulunan hastaların çoğunda piyüri mevcuttur. Ne yazık ki, kandidürinin bir enfeksiyonu mu yoksa sadece kolonizasyonu mu temsil ettiği sorusu, en sık olarak mesane kateteri olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, piyürinin varlığı çoğu durumda yararlı bir tanı testi değildir. Ancak; bir kateterin yokluğunda piyüri, Candida enfeksiyonuna işaret eden önemli bir bulgu olabilir. İdrar tahlilinde bulunan protein ve kanın varlığı, sadece idrar numunesinden bakteri değil maya ürettiğinde, Candida İYE kanıtını destekleyebilir (112).

İdrar yolundaki fungal enfeksiyonlarının büyük çoğunluğundan Candida türleri sorumludur. Hemen hemen hem prospektif hem de retrospektif olarak yapılan tüm epidemiyolojik çalışmalar, *C. albicans*'ın en sık rastlanan tür olmasına rağmen, NAC türlerinin de yaygın olduğu ve orofarenks, vajen gibi bölgelerde hakim tür olduğu sonucuna varılmıştır. NAC türleri idrar yoluna iyi adapte olabilen mikroorganizmalar değildir, ancak tedavileri *C. albicans*'tan daha zordur. Hastaların yaklaşık % 10'unda aynı anda 1'den fazla Candida türü bulunur ve kandidüri sıklıkla bakteriüri ile birlikte bulunur veya bu durumu takiben ortaya çıkar (113).

Kalıcı üriner kateterlerin varlığı, ileri yaş, diabetes mellitus ve gebelik kandidüri ile ilişkili ana risk faktörleridir. Yoğun bakım ünitesine başvuran hastalarda ve antibiyotik ile daha önce tedavi öyküsü olanlarda kandidüri görülme sıklığı yüksekti (114). Diyabetli hastalar, mantarların neden olduğu İYE de dahil olmak üzere İYE için yüksek risk altındadır. Diyabetin bir sonucu olan glikozüri varlığında idrarda mantar büyümesi artmakta, fungusitik ve fagositik aktivitenin azalması sonucu olarak fungusların istilasına karşı konakçı direnci ise azalmaktadır. Glikozüri mevcudiyetinde artan kandida kolonizasyonuna nörojenik mesane stazı

eklenince de fungus kaynaklı İYE artmaktadır. Son olarak, diyabet hastalarının idrar sondalarına maruz kalma ve antibiyotik alma olasılığı daha yüksektir. Gastrointestinal sistemin Candida türleri ile kolonizasyonu normal yetişkinlerin yaklaşık %30' unda mevcuttur. Ancak, antibiyotik alan hastalarda kolonizasyon oranları % 100'e yaklaşmaktadır. Sistemik antibiyotiklerin Candida türlerinin proliferasyonunu veya virülansını doğrudan etkilediğine dair çok az kanıt olduğundan, antibiyotiklerin endojen bakteriyel florayı baskılayarak, primer bağırsak ve alt genital sistemde kolonizasyona katkıda bulunduğu muhtemeldir (115). Yukarıda belirtilen tüm risk faktörleri bir hastayı bakteriüriye de yatkınlaştırır. Aslında, candidüri kendi başına neredeyse değişmez bir şekilde bakteriüriden önce gelir. Mesaneye yerleştirilen kateterler, mikroorganizmaların idrar drenaj sistemine giriş portalı olarak işlev görür. Yeterince uzun süre yerinde bırakıldığında tüm kateterler kolonize olur (116). Asemptomatik kandida, en sık olarak kalıcı kateterleri olan ve hastanede yatan hastalarda ortaya çıkar. Bu hastalar genellikle İYE ile ilişkili belirti veya semptomların hiçbirini göstermezler. Semptomatik sistit nadir görülür ve dizüri, hematüri, pollaküri ve suprapubik hassasiyet gibi mesane iritasyon belirtileri ve semptomları ile ortaya çıkabilir. Semptomatik candida sistiti, kateterize olmuş hastalarda, kandidürinin oluşma sıklığı göz önüne alındığında, son derece nadirdir; bu, mesanenin Candida türlerinin invazyonuna karşı nispeten dirençli olduğu anlamına gelir. Benzer şekilde, semptomatik olmayan Candida sistit, kateterize olmamış hastalarda nadirdir. Candida türlerinin neden olduğu prostatik apseler, özellikle diyabet hastaları arasında nadir görülen bir durum değildir. Üst idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar ateş, lökositoz ve kostovertebral açı hassasiyeti ile karşımıza çıkar. Klinik belirtilere bakarak, Candida türleri ile oluşan pyelonefrit ve ürosepsis, bakteriyel pyelonefrit ve ürosepsisten ayırt edilemez. Asendan enfeksiyon, neredeyse her zaman, özellikle diyabet veya nefrolitiazis hastalarında, idrar stazı ve anüri varlığında ortaya çıkar. Candida pyelonefritinin en sık komplikasyonu fokal apse oluşumudur. Üst idrar yolu tutulumunun majör komplikasyonu ise, ultrasonografi ile görülebilen mantar toplarının (bezoarlar) neden olduğu tıkanmadır. Renal kolik, mantar toplarının bir kısmı olan mantar “taşlarının” geçişi ile oluşabilir. Böbreklerin hematojenik yolla tutulumu sonucu hastalarda yüksek ateş, hemodinamik instabilite ve değişken böbrek yetmezliği durumları ortaya çıkabilir.

Kan kültürü sonuçları bu hastaların yarısında *Candida* türleri için pozitifdir. Sistemik kandidiyazis riski yüksek olan ateşli bir hastada sistemik kandidiyazis ile ilgili tek ipucunun kandidüri ve böbrek fonksiyonunda azalma olabileceği unutulmamalıdır. Kandidüri daha önce nadirdi ve büyük ölçüde göz ardı edilirdi. Bu uygulama, mevcut antifungal ajanların eksikliği ve bunlarla ilişkili toksisitenin bir sonucu değildi. Çözülmemiş birçok konu, özellikle tanı açısından hala mevcuttur. Semptomatik hastaların kandidadayı tedavisi endikasyon açısından daha az tartışmalı olsa da, optimal tedavi ile ilgili sorular halen devam etmektedir. Asemptomatik kandidüri tedavisi konusunda ilerleme kaydedilmiştir, ancak cevaplanmamış sorular çoktur.

2.4. Candidaların Virülans Faktörleri

Candida türleri, hem mukozal hem de derin doku enfeksiyonlarına neden olan ana insan mantar patojenleridir. Yirmi otuz yıl öncesine kadar *Candida* mikroorganizmalarının pasif bir şekilde, sadece organik bir zayıflık varlığında veya bağışıklık sistemi zayıf bir konakta neden olduğu fırsatçı bir mantar enfeksiyonu oluşumuna katıldığına inanılıyordu. Günümüzde, bu mayaların virülans faktörü olarak adlandırılan saldırganlık mekanizmalarını kullanarak hastalık sürecinin patogeneze aktif olarak katıldığı konusunda fikir birliği vardır (117). Bu virülans faktörleri arasında, konakçı savunmalarından kaçınma yeteneği, yapışma, konak dokuda ve tıbbi cihazlarda biyofilm oluşumu ve proteazlar, fosfolipazlar ve hemolizin gibi dokuya zarar veren hidrolitik enzimlerin üretimi ve hifa oluşumu yer almaktadır. *C. albicans* ve diğer *Candida* türü patojenlerde virülans, patojenin konakçı hücrelere ve proteinlere bağlanmasını sağlayan konak tanımayı da kapsamaktadır. Mantarlarda, özellikle *C. albicans*'taki patojenik faktörleri tanımlamak için kapsamlı bir araştırma yapılmış olmasına rağmen, *albicans* olmayan türler hakkında nispeten daha az şey bilinmektedir (118). İnsan dokularının mantar kolonizasyonunda birincil faktör, konak yüzeylerine yapışmadır; bu işlem hem mantar hem de çevrede birkaç hücre sinyal kaskadları tarafından kontrol edilir ve uyarılır. *Candida* hücrelerinin ilk bağlanmasına spesifik olmayan faktörler (hidrofobiklik ve elektrostatik kuvvetler) aracılık eder ve bu bağlanma proteinler, fibrinojen ve fibronektin gibi ligandları tanıyan mantar hücrelerinin yüzeyinde

bulunan spesifik adezinler tarafından kontrol edilir (119). Yapışma fenomeni, diğer hücrelerin yüzeyindeki amino asitlere ve şekerlere spesifik olarak bağlanan veya abiyotik yüzeylere yapışmayı artıran, adezinler adı verilen özel yüzey proteinleri tarafından yürütülür (120). *Candida*'nın konak yüzeylere yapışması, insan dokularının ilk kolonizasyonu için gereklidir ve enfeksiyonun oluşumunda esastır (121). Bu yüzden ürogenital kandidiyaziste birincil olay, *Candida* türlerinin epitel hücrelerine yapışmasıdır. Ek olarak, *Candida* türleri tıbbi cihazların yüzeyine yapışabilir, sıklıkla kontraseptif yöntem olarak RİA kullanan kadınlarda cihaza bağlı enfeksiyonları arttırır (122). *C. albicans*'ta, büyük bir adezin grubu, sekiz üyeden oluşan aglütinin benzeri sekans (ALS) gen ailesi tarafından kodlanır (ALS1-7, 9) (123). Bazı çalışmalarda VVK'li kadınların vajinal örneklerinde tüm ALS genlerinin ekspresyonunu saptamış, ancak ALS1, ALS2, ALS3 ve ALS9 ifadeleri ALS4 ile ALS7'den daha sık saptanmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında ayrıca *C. albicans* ALS genlerinin ekspresyonunun konakçıya özgü etkileri olduğunu da gösterilmiştir. *C. glabrata*'da, epitel adezyonları (EPA gen ailesi) kodlayan en fazla 23 farklı gen tanımlanmıştır ve üç genin (EPA1, EPA6 ve EPA7) fonksiyonel adezinleri kodladığı gösterilmiştir (124). Birkaç araştırmacı, *C. albicans*'ta proteinlerin antijenik, yapısal ve işlevsel olarak lökosit integrinlerinin alt birimleriyle ilişkili olan yüzey proteinlerinin varlığını bildirmiştir. Artan sıcaklık veya glukoz konsantrasyonları gibi çevresel koşullar sadece bu integrin benzeri proteinin yüzey ekspresyonunu değil, aynı zamanda arginin-glisin-aspartik asit Tripeptid sekansı (RGD) içeren ligandların tanınmasını ve bağlanmasını da arttırdığını, böylelikle *C. albicans*'ın endotel ve epitel hücrelere yapışmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (125).

Candida hücrelerinin konak epitelyum hücrelerine veya tıbbi cihazlara yapışması biyofilm oluşumunda ilk adım olarak gösterilmiştir. Organizmaların biyofilm oluşturması, gelişmeleri için simbiyotik ilişkileri teşvik eden ve immün sistemden korunmak için geliştirilen bir adaptasyon mekanizmasıdır. Biyofilmler, yüksek bir organizasyon derecesi ve kendiliğinden üretilen bir hücre dışı matris ile, bir yüzeye geri dönüşü olmayan bir şekilde bağlanmış işlevsel mikroorganizma topluluklarıdır (126). Bu biyolojik topluluklar, kendi kendine oluşturulmuş bir hücre

dışı matrikste gömülüdür. Mikrobiyal biyofilmlerin büyük çoğunluğunda olduğu gibi, *C. albicans* biyofilmlerindeki hücreler, antimikrobiyal maddelere karşı planktonik hücrelere göre daha dirençlidir (127). Candida türlerinin ilaca dirençli biyofilmler oluşturma yeteneği, insan hastalıklarına katkılarında önemli bir faktördür. Klinik olarak, biyofilmlerin en önemli fenotipi, geleneksel antifungal tedaviye karşı olağanüstü dirençleridir (128). Endişe verici klinik problemlere neden olan antimikrobiyal maddelere karşı biyofilm direncinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Biyofilmlerin antifungal direncinin, hedef moleküllerin değiştirilmesini veya aşırı ekspresyonunu, antifungal ajanların eflux pompaları yoluyla atılımını, stres toleransını, hücre yoğunluğunu ve persister hücrelerin varlığını içeren karmaşık bir çok faktörlü fenomen olduğu kabul edilir (129). Bir diğer hipotez, matriks varlığının bir difüzyon bariyerinin oluşumu yoluyla ilaçların penetrasyonunu kısıtladığı ve sadece en yüzeysel tabakaların öldürücü antifungal dozlarıyla temas halinde olduğu şeklindedir (130). Olgun biyofilmlerin oluşumu ve ardından hücre dışı matriks üretimi; türlere, suşlara ve çevresel koşullara bağlıdır. Candida türleri, vajinal epitel üzerinde biyofilmler oluşturabilir ve VVK'ye yakınlık oluşturan RİA'larda biyofilm üretmek için yüksek kapasiteye sahiptir (131,132 (Lal ve diğerleri, 2008)).Candida biyofilmleri öncelikle abiyotik yüzeylerde çalışılmıştır, çünkü neredeyse tüm cihazla ilgili enfeksiyonlarda biyofilm oluşumu vardır (133). Son zamanlarda, biyotik yüzeylerde biyofilm oluşumu dikkat çekmeye başlamıştır ve Harriott ve ark. (134) ilk kez *C. albicans*'ın vajinal mukozada in vivo biyofilm oluşturduğunu göstermiştir. Bu araştırmacılar ayrıca, in vivo olarak vajinal mukozadaki Candida biyofilm oluşumunun, daha önce abiyotik yüzeylerde biyofilm oluşumu için gerekli genler olarak tanımlanmış olan BCR1 ve EFG1'in gerektiğini bildirmiştir (135). Candida türlerinin vajinal mukoza üzerinde biyofilm oluşturma kabiliyeti klinik açıdan çok önemlidir. Bu biyofilmlerin çoğu geleneksel antifungal ajana dirençli olup, mikroorganizmaların vajenden tamamen eradikasyonunu zorlaştırmakta ve rekürren VVK'ye yol açmaktadır. Ek olarak, birçok Candida enfeksiyonunun, çoklu türlerin bir araya gelip oluşturduğu biyofilmlerle doğrudan bağlantılı olduğu ve bu enfeksiyonların terapötik yönetiminin oldukça zorlaştığı anlaşılmıştır.

Biyofilmler, doğadaki en yaygın büyüme şekli olup tüm insan enfeksiyonlarının % 65'inden fazlasının mikrobiyal biyofilmlerle ilgili olduğu ileri sürülmektedir (136). Mikroorganizmaların biyofilm oluşturmaları, gelişmeleri için bir korunma şeklidir ve zorlu çevre koşullarında hayatta kalmalarına katkıda bulunur (137). Biyofilmler herhangi bir biyotik veya abiyotik nemli yüzeyde oluşabilir. *Candida* türleri insan mikrobiyotasının bir parçası olduğu için, genellikle biyomalzemelerde, implantlarda ve çeşitli kateterlerde bulunur (138). Çalışmalar, mikroorganizmaların, konakçı dokularındaki planktonik serbest formlarında neredeyse var olmadığını, hem dokularda hem de protezlerde, kateterlerde ve diğer yüzeylerde çok hücreli bir topluluk oluşturarak birlikte gruplandırıldığını göstermiştir (139). Biyofilmler, hücre bölünmesinden kaynaklanan rastgele hücre birikimi yerine, sinyal moleküllerinin kontrolü altındaki hücrelerin spesifik ve organize topluluklarıdır. Genel olarak, biyofilm matrisi karbonhidratlar, proteinler, fosfor ve heksosaminler; ancak, orta bileşim, pH ve oksijen gibi fungal suş ve türler gibi çevresel koşullar biyofilm oluşumunu ve matris bileşimini etkiler. Örneğin, *C. parapsilosis* biyofilmleri çok miktarda karbonhidrat içerir ve protein içeriği *C. glabrata* ve *C. tropicalis* biyofilmlerine kıyasla düşüktür (140).

Patojeniteden sorumlu bir diğer grup olan hücre dışı hidrolitik enzimlerin; yapışma, doku penetrasyonu, istila ve konak dokuların yıkımında önemli bir rol oynadığı görülmektedir (141). Bu enzimler, konağın hücre membranı bileşenlerini işlevsiz hale getirecek şekilde düzenler ve konağın işgalini kolaylaştırır (142). En önemli hidrolitik enzimler proteazlar ve fosfolipazlardır. *C. albicans*'ın proteinaz aktivitesinden on adet Sap izoenzimi sorumludur. Sap proteinleri ayrıca *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. guilliermondii*'de tarif edilmiştir (143). Birçok çalışma, hücre dışı hidrolitik enzimlerin sentezindeki ve aktivitesindeki artış ile mayaların patojenik potansiyelindeki artış arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (144). Mikrobiyal hücre dışı lipazların olası rolleri, besin kazanımı için lipidlerin sindirilmesini, konakçı hücrelere ve dokulara yapışmayı, immün hücreleri etkileyerek enflamatuar işlemlerin non spesifik olarak başlatılmasını ve mikrofloranın lize edilmesini göstermiştir ki lipaz inhibitörler, sulandırılmış insan dokularının enfeksiyonu sırasında doku hasarını önemli ölçüde azaltır (145). Ek olarak, hemolizinin üretimi virülansta önemli bir rol oynar. Bu protein hayatta kalmak için esastır ve demir

edinimi ile ilgilidir. Hemolizinler, mikroorganizmalar tarafından eritrositleri yok etmek için üretilen proteinlerdir. İnorganik bir element olan demir, maya da dahil olmak üzere mikro organizmaların gelişimi için elzemdir ve bu elementi elde etme yeteneği bulaşıcı bir sürecin oluşturulması için gereklidir (146). *C. albicans*, tek hücreli maya hücrelerinden psödohifal veya hifal elemanlara dönüşür. *C. albicans* ve *C. dubliniensis*, her iki filamentli büyüme tipini oluşturur. Bir virülans mekanizması olan hifaların büyümesi, doku istilasında ve fagositoza karşı dirençte önemli bir rol oynar (147). Mantar hücreleri ve filamentli büyüme arasındaki geçiş, mantar büyümesinden ziyade mantar istilasının kolaylaştırılmasıdır (148). *Candida* enfeksiyonunun epidemiyolojisindeki ve antifungal duyarlılık paternindeki değişiklik, antifungal duyarlılığı ile birlikte etyolojik ajanların tanımlanmasını zorunlu kılmıştır.

3. GEREÇ VEYÖNTEM

Bu alışma Aralık 2017, Ocak 2019 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na identifikasyon amacıyla getirilen idrar ve vajen sürüntü numuneleri kullanılarak yapılmıştır.

3.1. Araç ve Gereçler

- Etüv (Heal Force HF90, Çin)
- Santrifüj (NF 048; Nüve, Türkiye)
- PCR Cihazı (Thermal cycler, Techne Flexigene™, İngiltere)
- Elektroforez ünitesi (Wealtec, Elite 300 Plus, ABD)
- UV Transillumunator (Wealtec, Dolphin-View, ABD)
- Otomatik pipetler (Discovery Autoclavable, Polonya)
- VITEK-2 Compact (bioMérieux S. A., Fransa)
- AST-YS08 antifungal duyarlılık kiti (bioMérieux S. A., Fransa)
- YST identifikasyon kiti (bioMérieux S. A., Fransa)
- Agaroz (Sigma-Aldrich, Almanya)
- DNA Ladder (100 bp, H3 RTU, GeneDirex)
- Etidium Bromid (Sigma-Aldrich, Almanya)
- TBE Elektroforez Tamponu 10X
- Master mix (Ampliqon, Denmark)
- DNA Loading Dye(Hibrigen, Türkiye)

3.2.Örneklerin Toplanması ve Kültivasyon

Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nin çeşitli poliklinik ve servislerinde tedavi gören hastalardan alınan idrar ve vajen sürüntüsü numuneleri mikrobiyoloji laboratuvarında incelemeye alınmıştır.

Vajen sürüntü örnekleri için steril swablar kullanılarak servikovajinal boşluğundan iki numune alınmıştır. Birinci swab ışık mikroskobu ile maya, hifler veya psödohifanın varlığını gözlemlenmek için, ikincisi ise Mueller-Hinton sıvı besiyerine inoküle edilerek 37 °C'de 24 saat inkübe edilip ardından SDA pasaj için kullanılmıştır. İdrar kültürü için SDA besiyeri kullanıldı. Ekim yapılan plaklar 37° C'de 48 saat inkübe edildi. İdrar kültürlerinde koloni sayısının $\geq 10^5$ cfu/ml olması, diğer klinik örneklerde ise saf ya da baskın 46 üreme olması patojenite kriteri olarak kabul edildi. Candida kökenleri Sabouraud-Dextroz agar (bioMérieux, Fransa) besiyerlerinde 37 °C'de 48 saat inkübasyondan sonra saf olarak elde edildi. Mikrobiyolojik değerlendirmede germ tüp testi pozitif olan kökenler *Candida albicans* olarak değerlendirildi. Albicans dışı türlerin ise değerlendirilmesi için biyokimyasal testlerin kullanımı esasına dayanan otomatize sistem (Vitek-2, bioMérieux, Fransa) kiti kullanılarak yapıldı. Ayrıca, izole edilen Candida kökenlerinin ticari firma önerileri doğrultusunda AST-YS08 (bioMérieux, Fransa) kiti kullanarak antifungal direnç durumları belirlendi. Çalışmada standart kökenler olarak; *Candida albicans* (ATCC 90028), *Candida krusei* (ATCC 6258), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), *Candida tropicalis* (ATCC 22019), *Candida glabrata* (ATCC 32554) suşları kalite kontrolü amacıyla kullanıldı. Candida türlerinin antifungal ajanlara karşı MİK değerleri Eucast kriterleri doğrultusunda duyarlı (S), orta duyarlı (I) ve dirençli (R) şeklinde değerlendirildi.

İdentifikasyonu fenotipik yöntemlerle belirlenen kökenlerin genomik DNA ekstraksiyonları yapılarak azol direnç ve virülans genlerinin amplifikasyonu ve tespiti PCR yöntemi ile yapılmıştır. Genetik virülans markırlarının ve azol direnç genlerinin PCR ile saptanmasında Tablo1'de verilen primerler kullanılmıştır.

Tablo1: Kullanılan virülans markır ve azol direnç genleri

| Genler | Primer sekansı 5'-3' | Ürünün boyutu | PCR protokolü |
|---------|---------------------------|------------------|---------------|
| CALB1-F | TTTATCAACTTGTTGTCACACCAGA | 273bp | 95°C5 dk |
| CALB1-R | ATCCCGCCTTACCACTACCG | | 95°C30 sn |
| | | | 56°C5 dk 30X |
| | | | 72°C1 dk |
| | | | 72°C7 dk |
| HWPI-F | ATGACTCCAGCTGGTTC | 572bp | 94°C 4 dk |
| HWPI-R | TAGATCAAGAATGCAGC | | 94°C30 sn |
| | | | 52°C1 dk 35X |
| | | | 72°C2 dk |
| | | | 72°C5 dk |
| ALS1-F | GACTAGTGAACCAACAAATACCAGA | 318bp | 94°C2 dk |
| ALS1-R | CCAGAAGAAACAGCAGGTGA | | 94°C4 dk |
| | | | 52°C1 dk 35X |
| | | | 72°C2 dk |
| | | | 72°C5 dk |
| AIN1-F | AAGCTCTGATACCTACACTAGCGA | 239bp | 92°C5 dk |
| AIN1-R | GTTAGGTCTAAAGTCGAAGTCATC | | 92°C1 dk |
| | | | 65°C1 dk 30X |
| | | | 72°C1 dk |
| | | | 72°C5 dk |
| SAP1-F | GCTCTTGCTATTGCTTTATTA | 253bp | 95°C5 dk |
| SAP1-R | CATCAGGAACCCATAAATCAG | | 95°C4 dk |
| | | | 49°C1 dk 30X |
| | | | 72°C1 dk |
| | | | 72°C5 dk |
| PLB1-F | ATGATTTTGCATCATTG | 751bp | 94°C5 dk |
| PLB-R | AGTATCTGGAGCTCTAC | | 94°C1 dk |
| | | | 47°C1 dk 35X |
| | | | 72°C1 dk |
| | | | 72°C5 dk |
| ERG11-F | TTTGGTGGTGGAGACATA | 216 bp | 95°C5 dk |
| ERG11-R | GAACTATAATCAGGGTCAGG | | 95°C30 sn |
| | | | 60°C30 sn 30X |
| | | | 72°C45 sn |
| | | | 72°C7 dk |



Resim1. PCR Cihazı (Thermal cycler, Techne FlexigeneTM, İngiltere)

3.3.Kullanılan Besiyerleri ve Solüsyonlar

3.3.1.Sabouraud Dekstroz Agar

Ticari olarak toz SDA besiyeri (Sabouraud %4 Dextrose Agar, bioMérieux S. A. France) 65 gr tartılıp, 1000 ml tamamlandı. Otoklavda 121°C de 15 dakika sterilize edildikten sonra içine, 0.04 gr kloramfenikol ve 0.5 gr sikloheksimid katılarak karıştırıldı. Kloramfenikol 10 ml % 70'lik alkolde eritildikten sonra ilave edildi. Hazırlanan besiyeri 9 cm çapında steril petri plaklarına dökülerek katılaştıktan sonra kullanıldı.

3.3.2.Mueller Hinton Broth

Toz besiyeri(Merck, Almanya) 21,0 g/L olacak şekilde distile su içinde eritilip uygun tüplere dağıtılıp, otoklavda 121° C'da 15 dakika sterilize edildi.

3.3.3.Sabouraud %2 Dextrose Broth

Toz besiyeri 30 g/L olacak şekilde distile su içinde eritilip uygun tüplere dağıtılıp, otoklavda 121°C'da 15 dakika sterilize edildi.

3.3.4. Gliserollü brain-heart infüzyon broth

Toz besiyeri(Merck, Almanya) 37,0 g/L olacak şekilde distile su içinde eritilip, otoklavda 121° C'da 15 dakika sterilize edildi. Sterilize edildikten sonra gliserol eklenip uygun tüplere dağıtıldı.

3.4. Genomik DNA ekstraksiyonu

- Çalışma öncesinde ilk olarak gliserollü brain-heart infüzyon brothda – 20°C'de saklanan stoklar çözülerek canlandırma pasajı yapıldı.
- Moleküler analizler yapılmadan önce tüm kökenler iki kez SDA plaklarına pasajlandı.
- SDA plaklarında saf olarak üretilen *C. albicans* kolonilerinden bir öze dolusu alınarak (10-20 mg) 2 cc Sabouraud Dekstroz Broth (SDB)'da bir gece 37°C'de inkübasyona bırakıldı.
- Bu süspansiyondan steril bir eppendorf tüpüne 1 cc alınarak 13000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.
- Üst kısımdaki sıvı dışarıya atıldıktan sonra üzerine 200 µl steril distile su eklenerek 15-20 dakika kaynatıldı.
- Sonrasında 13000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.
- İçerisinde DNA'nın bulunduğu üst kısımdan 150 µl yeni bir steril Eppendorf tüpüne alındı.

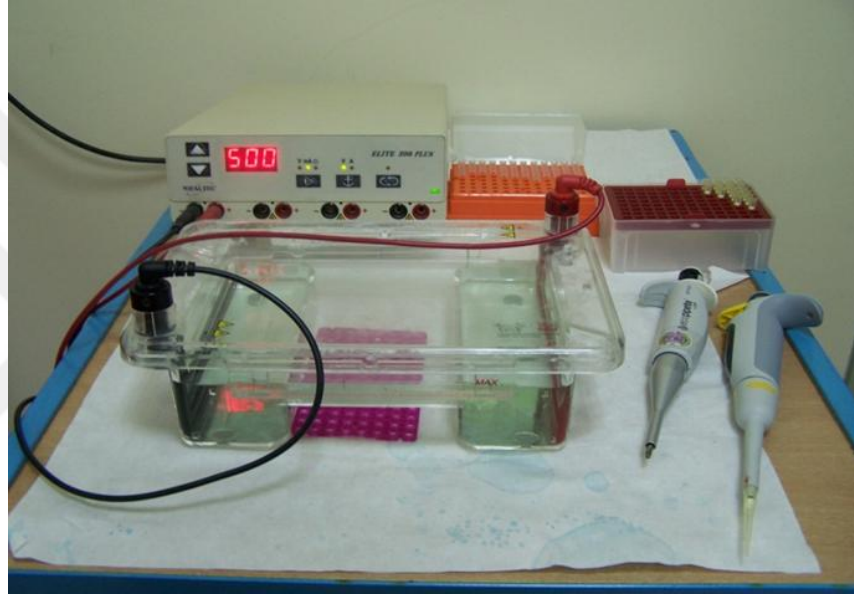
3.5. PCR Amplifikasyonu

İzole edilen genomik DNA örneklerinden, tablo 1'deki primerleri kullanılarak PCR amplifikasyonu yapıldı. Bu işlem öncesinde PCR reaksiyon karışımı hazırlandı. Buna göre, her hasta numunesi için bir eppendorf tüpüne 9.5 µl distile su, 12.5 µl distile su, 0.5 µl forward primer, 0.5 µl reverse primer koyuldu. İyiçe vortekslendi ve üzerine 2 µl genomik DNA ilave edildi. Toplamda 25 µl bir hacim elde edildi ve her primer için yine tablo 1'deki amplifikasyon döngüleri uygulandı.

3.6. PCR Ürünlerinin Agaroz Jel Elektroforezi Tekniği ile Görüntülenmesi

PCR işleminden sonra amplifikasyon ürünlerinin varlığı % 1.5 'luk agaroz jelde yürütülerek araştırıldı. Agaroz jelin hazırlanmasında TBE tamponu kullanıldı.

10X TBE stok solüsyondan 1X TBE olacak şekilde distile su sulandırılarak kullanıldı. 1.5 gr agaroz tartılarak 100 ml'lik bir erlenmayere konuldu, 100 ml 1X TBE tamponu eklendi ve 10 mg/ml'lik etidyum bromid'den 10 µl ilave edildi. Mikrodalga fırında 1-2 dk kaynatıldı. Elektroforez tarakları jel dökme kabına, tabanda 1mm boşluk kalacak şekilde ayarlanarak yerleştirildi. Yaklaşık 60° C'ye kadar soğutulan agaroz jeli, jel kabına dökülüp donması için oda sıcaklığında 30 dk bekletildi. Taraklar dikkatlice çıkartılarak jel kabı elektroforez tankına (Wealtec, Elite 300 Plus, ABD) yerleştirildi. (Resim 2)



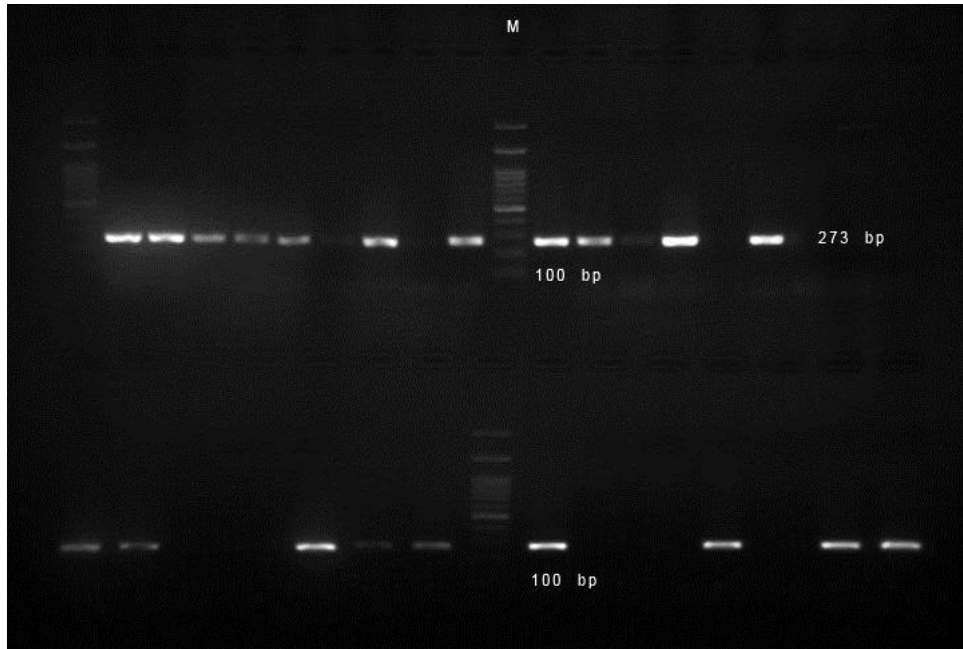
Resim 2. PCR ürünlerinin yürütüldüğü elektroforez ünitesi (Wealtec, Elite 300 Plus, ABD).

Amplifiye edilen örneklerden 7'şer µl 3µl loading (yükleme) tamponu ile karıştırılarak jelde açılan kuyucuklara yerleştirildi. Yükleme sırasında 100 bp'lik DNA marker kullanıldı. Jele elektrik akımı (15 Volt/cm) verilerek 30 dk

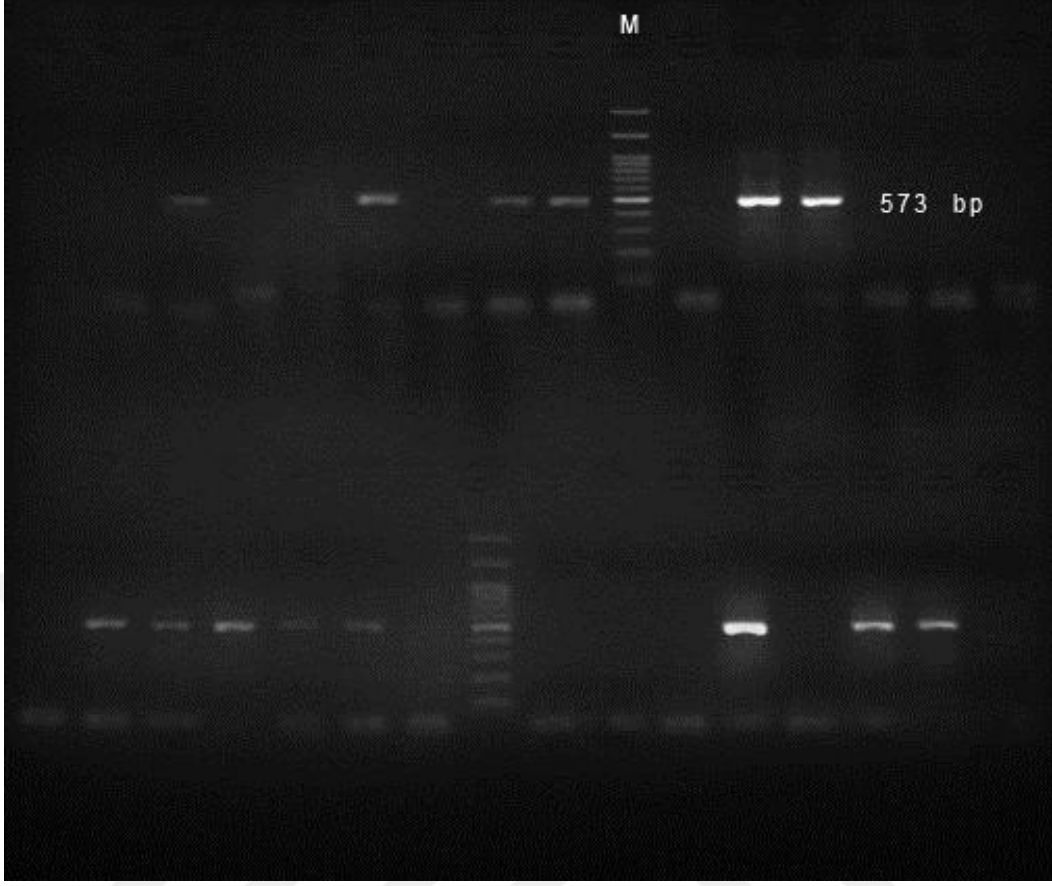
elektroforez yapıldı. Yaklaşık 30 dk sonra yürütme işlemi durdurularak jel görüntüleme cihazı (Wealtec, Dolphin-View, ABD) ile bantların varlığı incelendi (Resim 3,4,5).



Resim 3. Jel elektroforez sonrası PCR ürünleri görüntüleme cihazı (Wealtec Dolphin-View, ABD, UV Transilluminator)



Resim 4. CALB virülans geni PCR görüntüsü



Resim 5. HWPvirülans geni PCR görüntüsü

3.7.İstatiksel Analiz

Çalışmada tüm veriler x 2 testi ile analiz edildi. P değeri < .05 anlamlı kabul edildi. İstatiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS1 for Windows V. 17.0, Chicago, ABD) programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen numunelerin %75'i (111/148) idrar, %25'i (37/148) ise vajinal sürüntü örneklerinden oluşmaktaydı. Tablo 2'den de görülebileceği gibi idrar numunelerinin %68.5'i (76/111) Türk hastalardan, %31.5'i (35/111) ise Suriyeli hastalardan alınan örneklerden oluşmaktaydı. Toplam 37 vajinal sürüntü örneğinin 31'i (%83.8) Türk hastalara, 6'sı ise (%16.2) Suriye kökenli hastalara aitti. Çalışmada idrar örneklerinin 83'ü (%74.7) erkek hastalardan, 28'i (%25.2) ise kadın hastalardan alınmıştır.

Tablo 2. Örnek tipi ve cinsiyete göre çalışmaya dahil edilen hastaları dağılımı

| Örnek tipi | Sayın (%) | En (%) | Kn (%) |
|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| İdrar | 111 (75) | 83 (74.7) | 28 (25.2) |
| Türk Hasta | 76 (68.5) | 60 (78.9) | 16 (21.1) |
| Suriyeli Hasta | 35 (31.5) | 23 (65.7) | 12 (34.2) |
| Vajinal sürüntü örneği | 37 (25) | 0 | 37 (100) |
| Türk Hasta | 31(83.8) | 0 | 31 (83.8) |
| Suriyeli Hasta | 6 (16.2) | 0 | 6 (16.2) |

Tablo 3.Candida kökenlerinin izole edildiği klinik servisler ve yoğun bakım üniteleri.

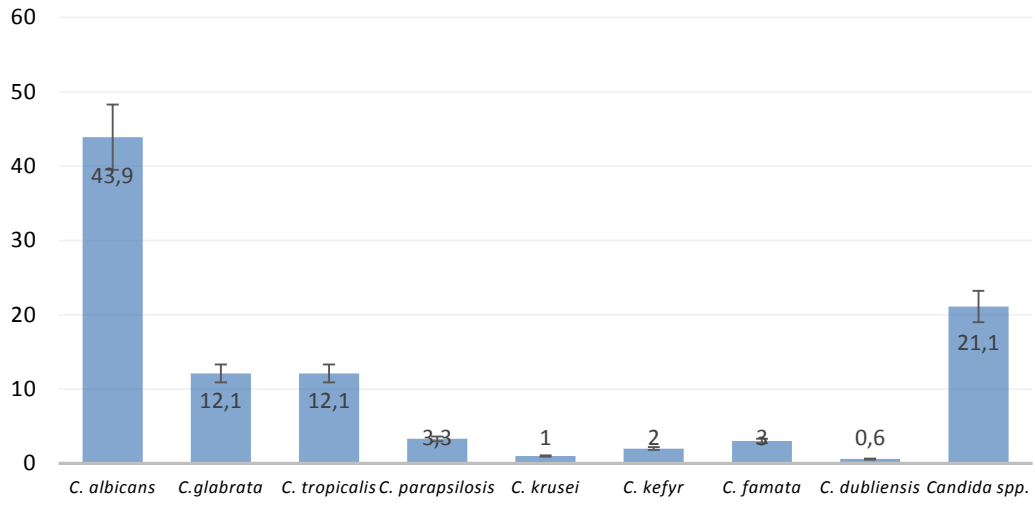
| Suşların izole edildiği servisler | Hasta sayısı ve yüzde oranları |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| Yoğun Bakım Üniteleri | 55 (% 37.1) |
| Kadın Hastalıkları ve Doğum | 18 (% 12.1) |
| Üroloji | 30 (%20.2) |
| Beyin ve Sinir Cerrahisi | 2 (%1.3) |
| Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | 1 (% 0.7) |
| Ortopedi ve Travmatoloji | 2 (% 1.3) |
| Enfeksiyon Hastalıkları | 16 (% 10.8) |
| Dermatoloji | 1 (% 0.7) |
| Dahiliye | 19 (% 12.8) |
| Kardiyoloji | 2 (% 1.3) |
| Genel Cerrahi | 2 (% 1.3) |
| Toplam | 148 |

Tablo 3'te Candida kökenlerinin izole edildiği birimler ve bu birimlerde izolasyon oranları görülmektedir. Tablodan da görülebileceği gibi Candida izolatları çok büyük bir oranla (%37.1) yoğun bakım ünitelerinden izole edilmiştir. Yoğun Bakım Ünitelerini Üroloji Polikliniği (%20.2) ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü ile dahiliye aynı izolasyon (%12.1) oranları ile takip etmiştir.

Tablo 4. Çalışmadan izole edilen Candida kökenlerinin tür dağılımı.

| Türler | İzolatların sayısı | Yüzde oranları |
|------------------------|--------------------|----------------|
| <i>C. albicans</i> | 65 | % 43.9 |
| <i>C. glabrata</i> | 18 | % 12.1 |
| <i>C. tropicalis</i> | 18 | % 12.1 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 5 | % 3.3 |
| <i>C. krusei</i> | 2 | % 1 |
| <i>C. kefyr</i> | 3 | % 2 |
| <i>C. famata</i> | 4 | % 3 |
| <i>C. dubliensis</i> | 1 | % 0.6 |
| Candida spp. | 32 | % 21.1 |

Çalışmada izole edilen Candida tür dağılımı incelendiğinde *C. albicans*'ın %43.9'luk oranla en sık izole edilen köken olduğu belirlenirken, bunu *C. glabrata* ve *C. tropicalis*'in %12.1'lik oranla ikinci sık izole edilen türler olduğu görülmektedir (Tablo 5). Bu türleri *C. parapsilosis* (%3.3), *C. famata* (%3), *C. kefyr* (%2), *C. krusei* (%1) ve *C. dubliensis* (%0.6) takip etmiştir. Bunun yanında çalışmada toplam izole edilen kökenlerin %21.1'lik kısmı ile kullanılan yöntem ve tekniklerle tiplendirilememiş ve diğer türler olarak kategorize edilmiştir (Şekil 1).

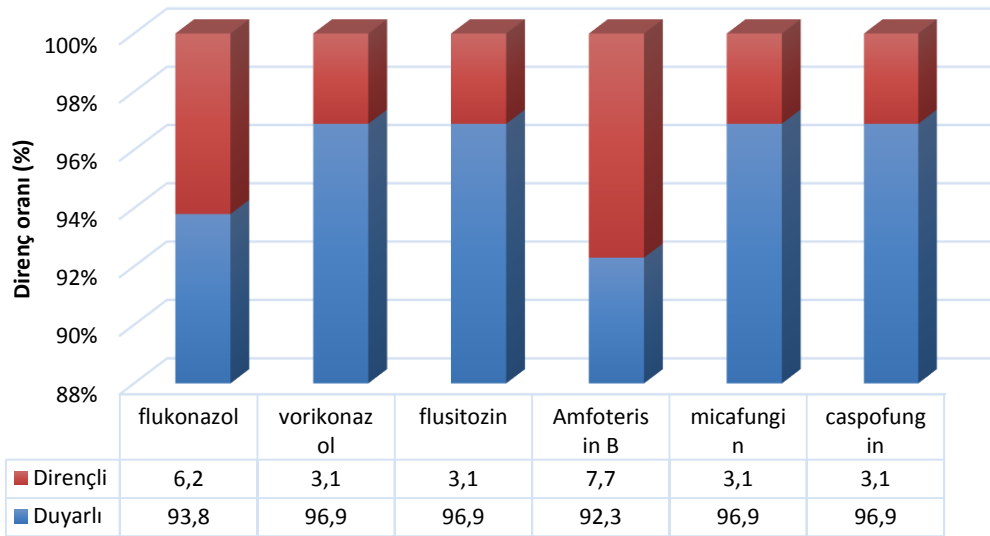


Şekil 1. Genital ve idrar örneklerinden izole edilen *Candida* tür dağılım oranları

Tablo 5'te çalışmada izole edilen 148 *Candida* izolatının yoğun bakım ve anabilim dallarına göre dağılımı verilmiştir. Çalışmamızda Yoğun Bakım Ünitelerinde en yüksek oranda izole edilen kökenin %20.2 oranı ile *C. albicans* (30/148) olduğu, bunu %8.1 oran (12/148) ile *C. tropicalis*'in takip ettiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda Yoğun Bakım Ünitelerinden sonra ikinci sırada *Candida* izolasyonu yapılan Üroloji Bölümünden alınan örneklerde ise *C. albicans*'ın (%12.1; 18/148) benzer şekilde en sık izole edilen tür olduğu, bunu *C. tropicalis*'in (%2; 3/148) takip ettiği belirlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda tanımlayamadığımız *Candida* kökenlerinin çoğunun (%6.7; 10/148) Kadın Hastalıkları ve Doğum biriminden alınan örneklerden izole edildiği saptanmıştır.

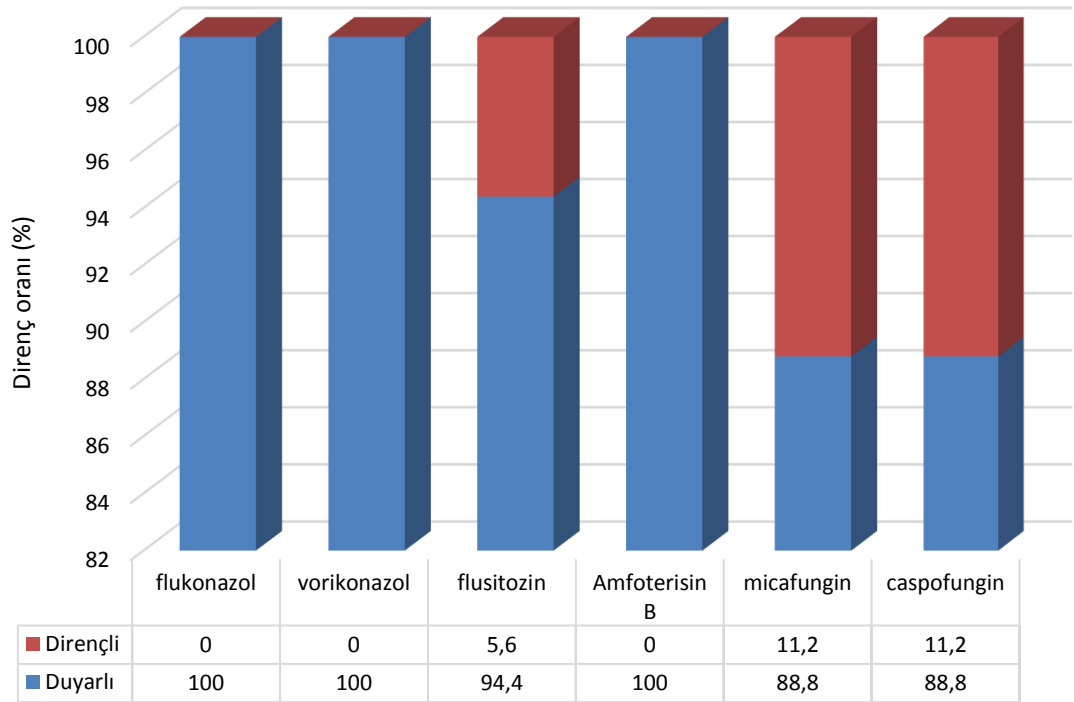
Tablo 5. Klinik birimlere göre Candida izolatların tür dağılımı.

| Türler | Yoğun bakım ünitesi | Kadın Hastalıkları Ve Doğum | Dahiliye | Üroloji | Beyin ve Sinir Cerrahisi | Pediyatri | Ortopedi ve travmatoloji | Enfeksiyon Hastalıkları | Dermatoloji | Kardiyoloji | Çocuk Cerrahi | Genel Cerrahi | TOPLAM |
|------------------------|---------------------|-----------------------------|----------|---------|--------------------------|-----------|--------------------------|-------------------------|-------------|-------------|---------------|---------------|--------|
| <i>C. albicans</i> | 30 | 6 | 5 | 18 | - | - | 1 | 4 | - | 1 | - | - | 65 |
| <i>C. glabrata</i> | 3 | 1 | 5 | 3 | - | - | - | 3 | - | 1 | - | 2 | 18 |
| <i>C. tropicalis</i> | 12 | - | 1 | 2 | 1 | - | - | 3 | - | - | - | - | 19 |
| <i>C. parapsilosis</i> | 2 | 1 | - | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - | - | 5 |
| <i>C. krusei</i> | - | - | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 |
| <i>C. kefyr</i> | 2 | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 3 |
| <i>C. dubliensis</i> | - | - | - | - | - | - | - | 1 | - | - | - | - | 1 |
| <i>C.famata</i> | 2 | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | 1 | - | 4 |
| Candida spp. | 4 | 10 | 4 | 5 | - | 1 | 1 | 5 | 1 | - | - | - | 31 |



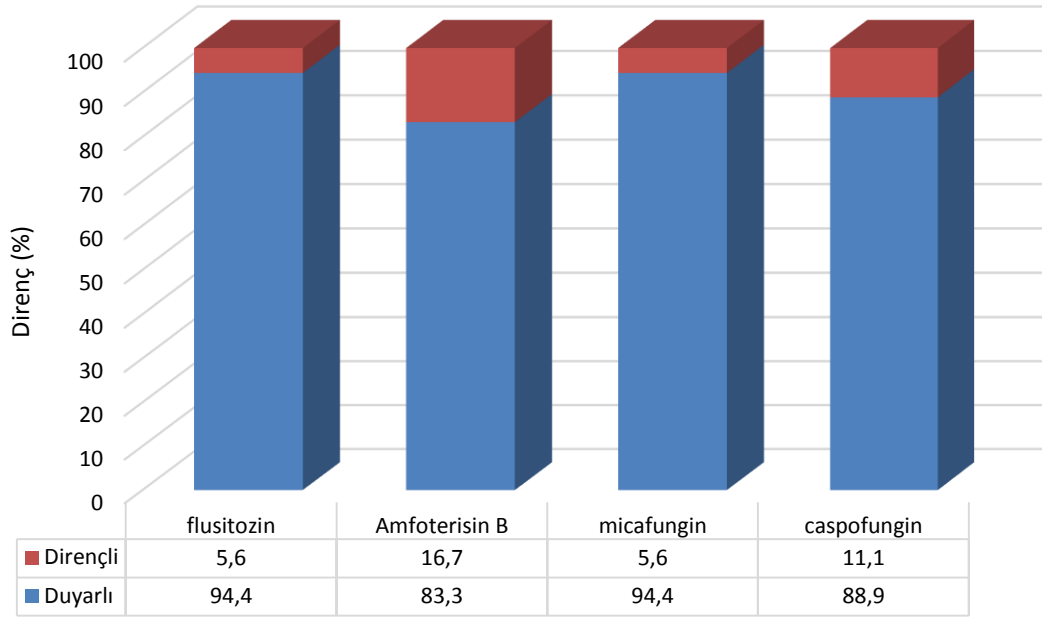
Şekil 2. Candida kökenlerinde antifungal ilaç direnc profilleri

Çalışmada izole edilen tüm *Candida* kökenlerinin ilaç direnç profilleri belirlenmiştir. İzole edilen suşların flukonazol, vorikonazol, flusitozin, amfoterisin B, mikafungin ve caspofunfin'e karşı antifungal ilaç duyarlılıkları değerlendirilmiş, izolatların %7.7'sinin amfoterisin B'ye, %6.2'sinin flukonazole, %3.1'lik oranla ise vorikonazol, flusitozin, mikafungin ve caspofungine karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 3. *Candida tropicalis* kökenlerinde antifungal ilaç direnç profilleri

Şekil 3'te *C.tropicalis* kökenlerindeki antifungal ilaç direnç oranları görülmektedir. Figürden de görüleceği gibi *C.tropicalis* izolatlarında 'in azol grubu ilaçlara (flukonazol ve vorikanazol) ve amfoterisin B'ye karşı diranç saptanmazken, ekinokandin grubu ilaçlara (mikafungin ve caspofungin) %11.2'lik ilaç direnç oranı tespit edilmiştir. Ayrıca bu izolatlarda flusitozin ilaç direncinin de %5.6 olduğu bulunmuştur.

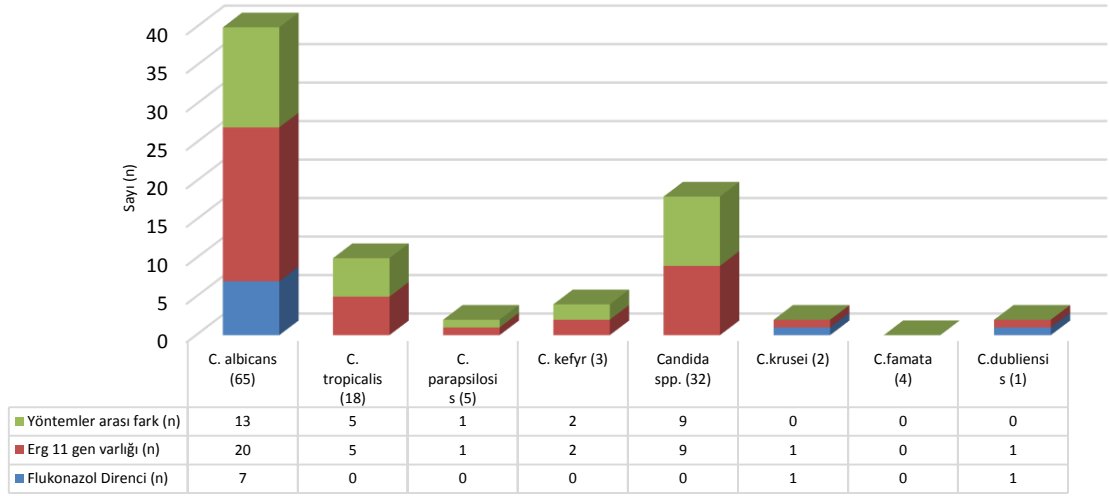


Şekil 4. Candida glabrata kökenlerinde antifungal ilaç direnç profilleri

Çalışmamızda *C.glabrata* kökenlerinde en yüksek oranda ilaç direncinin amfoterisin B (%16.7) ve caspofungin (%11.1)'e karşı elde edildiği tespit edilmiştir. Ayrıca *C.glabrata* izolatlarında flusitozin ve mikafungin ilaç direnç oranlarının %5.6 olduğu belirlenmiştir. *C.glabrata* kökenlerine karşı elde edilen direnç oranlarının özellikle de amfoterisin B'ye karşı saptanan direnç oranının *C. albicans* ve *C.tropicalis* suşlarından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4).

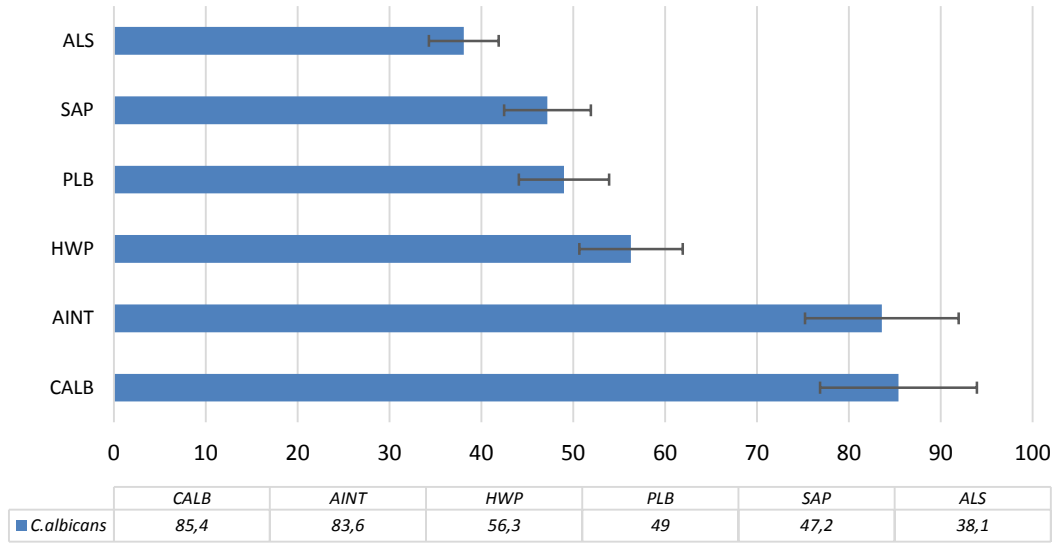
Tablo 6. Fenotipik ve genotipik yöntemlerle flukonazol ilaç direnci ve direnç geni (erg11) ilişkisi

| Candida türleri (n) | Flukonazol Direnci Sayı (%) | Erg 11 pozitifliği Sayı (%) | Fark Sayı (%) |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|
| <i>C. albicans</i> (65) | 7 | 20 | 13 |
| <i>C. tropicalis</i> (18) | 0 | 5 | 5 |
| <i>C. parapsilosis</i> (5) | 0 | 1 | 1 |
| <i>C. kefyr</i> (3) | 0 | 2 | 2 |
| <i>Candida spp.</i> (32) | 0 | 9 | 9 |
| <i>C.krusei</i> (2) | 1 | 1 | 0 |
| <i>C.famata</i> (4) | 0 | 0 | 0 |
| <i>C.dubliensis</i> (1) | 1 | 1 | 0 |



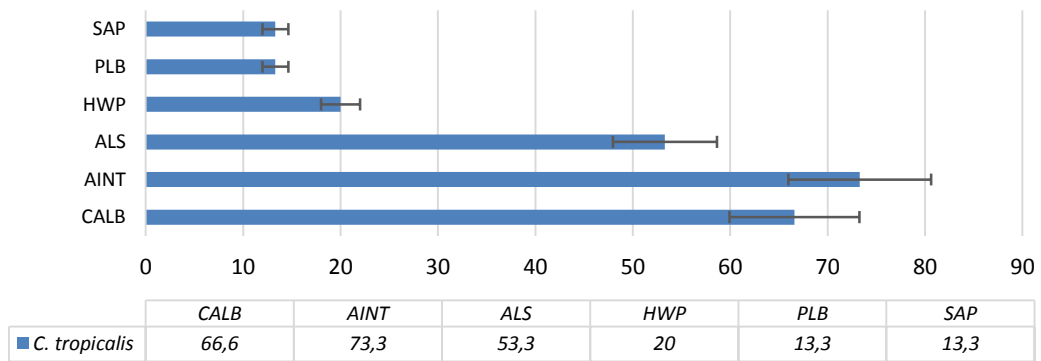
Şekil 5. Candida kökenlerinde flukonazol direnci ile erg 11 gen varlığı ilişkisi

Çalışmada fenotipik yöntemlerle tüm izolatların antifungal ilaç direnç profilleri belirlenmesinin yanında flukonazol ilaç direnç geni olarak da bilinen *erg 111* gen varlığı da araştırılmıştır. Şekil 5'te görülebileceği gibi *C. albicans* izolatlarının %10.7 (7/65)'inde fenotipik olarak ilaç direnci tespit edilirken, erg 11 gen frekansı aynı kökenlerde %30.7 (20/65) olarak tespit edilmiştir. *C. albicans* erg 11 geni varlığı fenotipik yöntem sonuçlarıyla kıyaslandığından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ($p < 0.05$). Çalışmada *C. tropicalis* kökenlerinin %27.7 (5/18)'inde erg 11 geni varlığı tespit edilirken, fenotipik olarak bu suşların hiçbirine flukonazol ilaç direnci tespit edilememiştir ($p < 0.01$). Benzer olarak *C. parapsilosis* izolatlarının %20 (1/5)'inde, *C. kefyr* izolatlarının %66.6 (2/3)'sında, tanımlayamayan diğer Candida türlerini %28.1 (9/32)'inde fenotipik olarak flukonazol ilaç direncine rastlanmazken erg 11 ilaç direnç geni varlığı pozitif bulunmuştur ($p < 0.05$). Bunun yanında *C. krusei* ve *C. dubliensis* kökenlerinde iki yöntemle de flukonazol ilaç direnç oranı ve geni varlığı aynı oranda tespit edilmiştir (Tablo5, Şekil 5). Bu izolatlar açısından değerlendirildiğinde bu iki yöntem arasında herhangi bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).



Şekil 6.Candida albicans kökenlerinde virülans faktörlerinin dağılımı

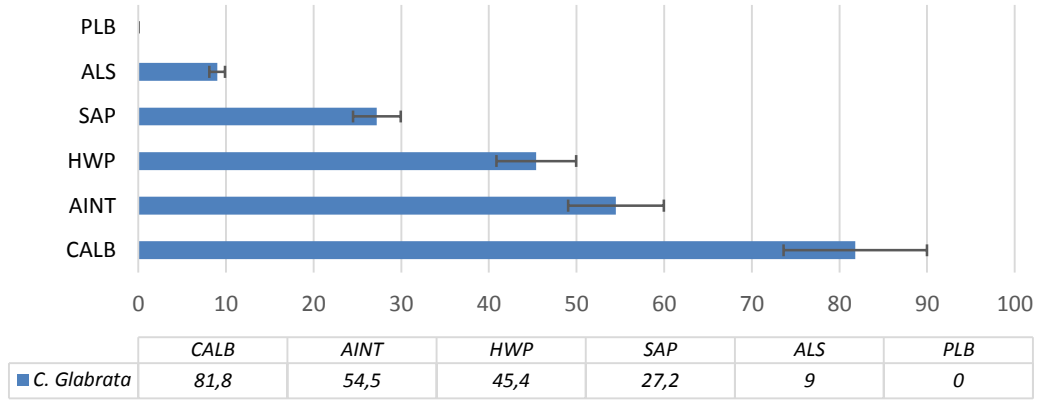
Çalışmada izole edilen tüm Candida kökenlerinde Candida infeksiyonlarında majör rol oynayan *CALB*, *AINT*, *HWP*, *PLB*, *SAP* ve *ALS* virülans faktörleri genlerinin varlığı araştırılmıştır. Şekil 6’da izole edilen *C. albicans* kökenlerinin bu virülans faktörlerinin dağılımı görülmektedir. *C. albicans* izolatlarında en yüksek oranda (%85.4) *CALB* geni varlığı tespit edilirken bunu %83.6’lık oranla ile *AINT* geni ve %56.3’lük oranla ise *HWP* geninin izlediği saptanmıştır. *C. albicans* kökenlerinden en düşük oranda tespit edilen gen %38.1’lik oranla *ALS* geni olmuştur.



Şekil 7.Candida tropicalis kökenlerinde virülans faktörlerinin dağılımı

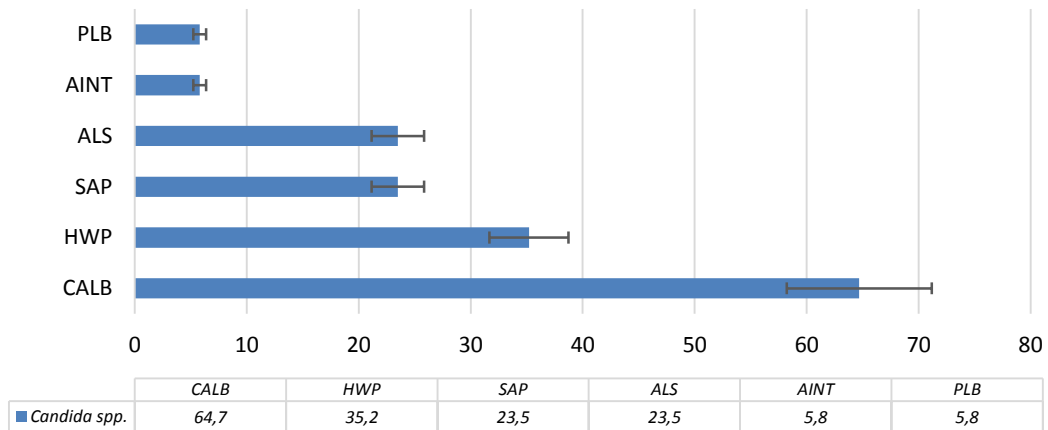
Şekil 7’de *C.tropicalis* kökenlerindeki virülans faktörlerin gen dağılımı görülmektedir. *C. albicans* kökenlerinden farklı olarak *C.tropicalis* kökenlerinde en

yüksek oranda (%73.3) virulans genlerinden *AINT* geni varlığı tespit edilirken bunu *CALB* geninin takip ettiği (%66.6) görülmektedir. *C. albicans* kökenlerinden farklı olarak *C.tropicalis* kökenlerinde *ALS* geni %53.3 oranla en sık üçüncü sırada tespit edilen gen olurken, *ALS* geni *C. albicans* izolatlarında %38.1'lik oranla en az saptanan gen olmuştur.



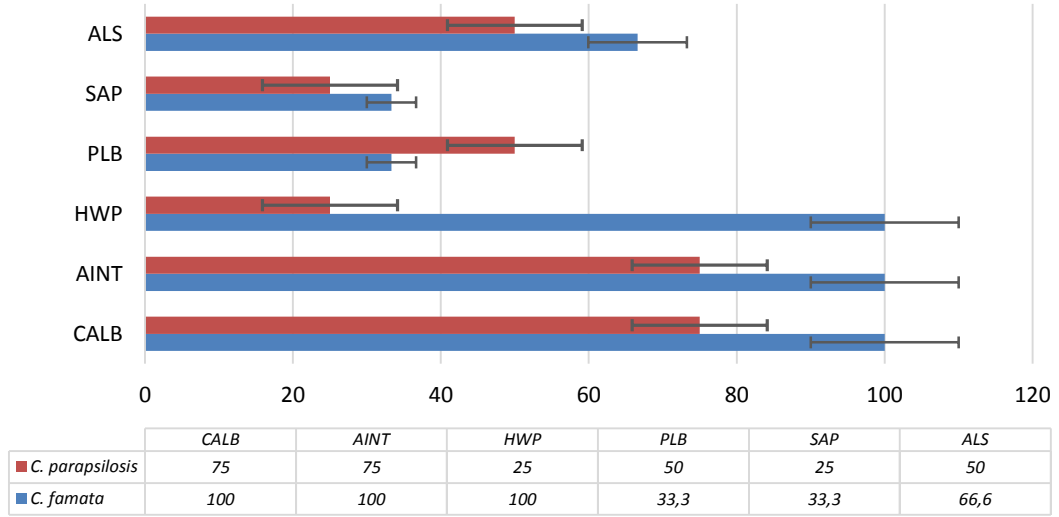
Şekil 8.Candida glabrata kökenlerinde virülans faktörlerinin dağılımı

C.glabrata kökenlerinde virulans gen varlığı *C. albicans* suşlarına benzerlik göstermektedir. *C.glabrata* izolatlarında da *CALB* (%81.8) ve *AINT* (%54.5) virulans geni frekansı en yüksek oranda tespit edilen iki gen olmuştur. *C. albicans* ve *C.tropicalis* izolatlarından farklı olarak *C.glabrata* kökenlerinde *PLB* geni tespit edilememiştir (Şekil 8).



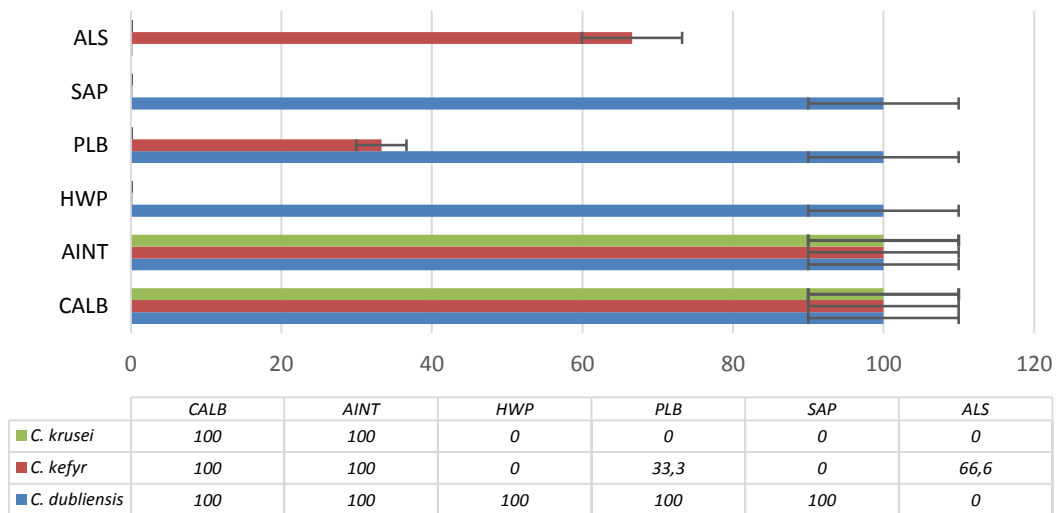
Şekil 9.Diğer candida türlerinde virülans faktörlerinin dağılımı

Benzer olarak çalışmamızda tiplendirilemeyen ve diğer *Candida* türleri olarak tanımlanan *Candida* spp. İzolatlarının virülans gen dağılımı incelendiğinde %64.7'lik oranla CALB geninin en yüksek frekansta olduğu saptanmıştır. Bunu %35.2'lik oranla HWP, %23.5'lik oranla SAP ve ALS genleri takip etmektedir (Şekil 9).



Şekil 10. *C. parapsilosis* ve *C. famata* türlerinde virülans faktörlerinin dağılımı

C. famata türlerinin tamamında CALB, AINT ve HWP gen varlığı tespit edilirken, *C. parapsilosis* türlerinde CALB ve AINT genleri %75 oranında saptanırken, PLB ve ALS gen varlığı oranı %50 olarak tespit edilmiştir (Şekil 10).

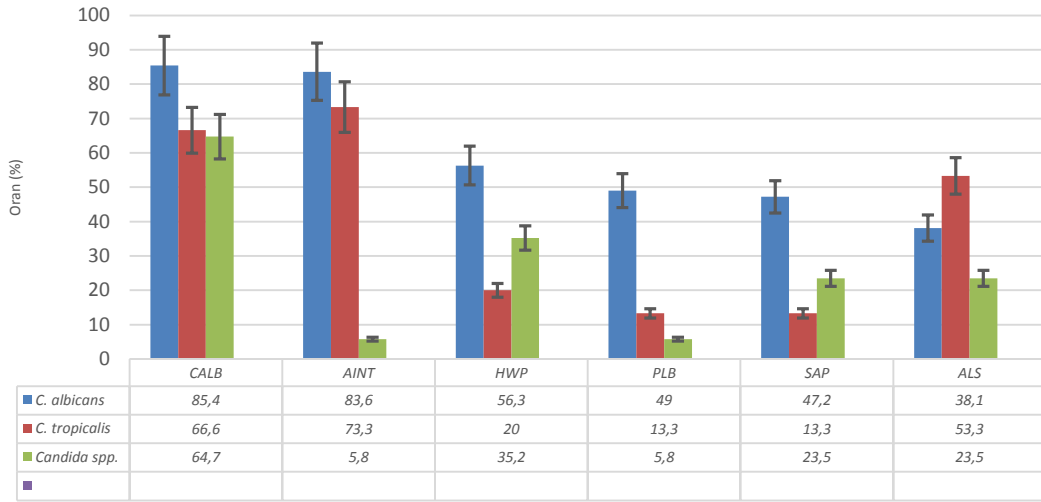


Şekil 11. *C. krusei*, *C. kefyr* ve *C. dubliensis* kökenlerinde virülans faktörlerinin dağılımı

Şekil 11’de görüldüğü gibi *C.krusei*, *C.kefyr* ve *C.dubliensis* kökenlerinin tümünde *CALB* ve *AINT* genlerinin varlığı tespit edilirken *C.dubliensis* kökenlerinin tamamında *HWP*, *PLB*, *SAP* genlerinin varlığı tespit edilmiştir (Şekil 11).

Tablo 7. İdrar örneklerinden en sık izole edilen Candida türlerinde virülans faktörlerin dağılımı.

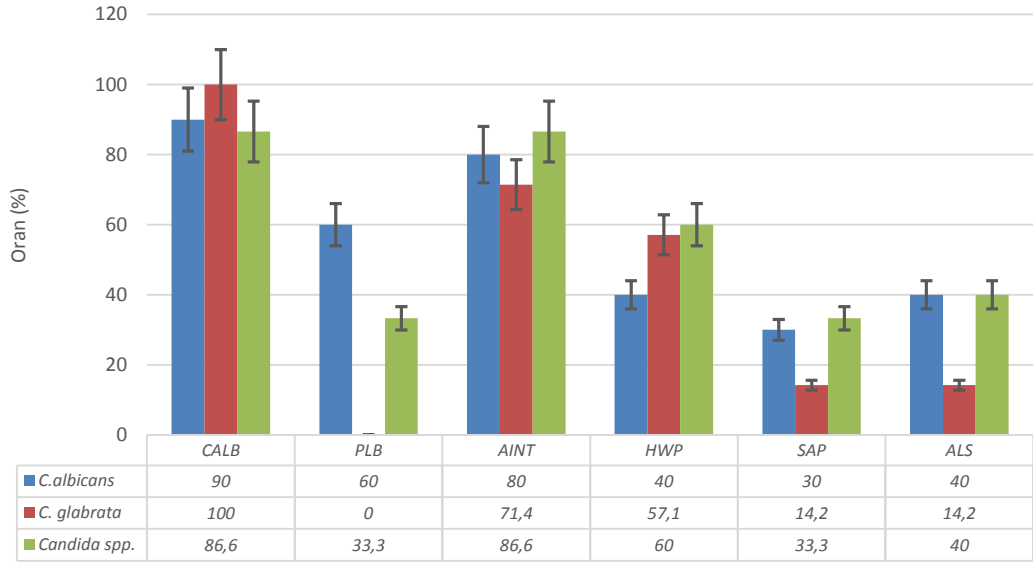
| Candida türleri (n) | CALB | AINT | HWP | PLB | SAP | ALS |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|
| <i>C. albicans</i> (55) | 47(%85,4) | 46(%83,6) | 31(%56,3) | 27(%49) | 26(%47,2) | 21(%38,1) |
| <i>C. tropicalis</i> (15) | 10(%66,6) | 11(%73,3) | 3(%20) | 2(%13,3) | 2(%13,3) | 8(%53,3) |
| <i>C. glabrata</i> (11) | 9(%81,8) | 6(%54,5) | 5(%45,4) | 0 | 3(%27,2) | 1(%9) |
| <i>C. parapsilosis</i> (4) | 3(%75) | 3(%75) | 1(%25) | 2(%50) | 1(%25) | 2(%50) |
| <i>C. famata</i> (3) | 3(%100) | 3(%100) | 3(%100) | 1(%33,3) | 1(%33,3) | 2(%66,6) |
| <i>C. kefyr</i> (3) | 3(%100) | 3(%100) | 0 | 1(%) | 0 | 2(%) |
| <i>C. krusei</i> (1) | 1(%100) | 1(%100) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>C. dubliensis</i> (1) | 1(%100) | 1(%100) | 1(%100) | 1(%100) | 1(%100) | 0 |
| <i>Candida spp.</i> (17) | 11(%64,7) | 1(%5,8) | 6(%35,2) | 1(%5,8) | 4(%23,5) | 4(%23,5) |



Şekil 12. İdrar örneklerinden en sık izole edilen Candida türlerinde virülans genlerinin kıyaslanması

Çalışmamızda virülans faktörleri barındırma açısından Candida kökenleri kıyaslanmıştır. Şekil 12’de idrar örneklerinden en sık izole edilen üç Candida türünün (*C.albicans*, *C.tropicalis* ve *Candida spp.*) virülans geni varlığı açısından birbirleri ile kıyaslanması görülmektedir. *C.albicans* ve *tropicalis* izolatlarında en sık

izole edilen genin *CALB* ve *AINT* olduğu tespit edilirken, *Candida* spp. Kökenlerinde *CALB* benzer olarak en yüksek oranda izole edilen virulans geni olurken, *AINT* bu iki kökenden farklı olarak en düşük oranda izole edilen köken olmuştur. Ayrıca *C.tropicalis* kökenlerinde *PLB*, *SAP* ve *HWP* genleri en düşük oranda tespit edilen genler olurken bu genlerin varlığı hem *C. albicans* kökenlerinde hem de *Candida* spp. Kökenlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek oranda saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 5, Şekil 12).



Şekil 13. Vajinal sürüntü örneklerinden en sık izole edilen *Candida* türlerinde virülans genlerinin kıyaslanması

Vajinal sürüntü örneklerinden izole edilen *Candida* kökenleri virulan gen dağılımı incelendiğinde en sık izole edilen *C.albicans*, *C.glabrata* ve *Candida* spp. Kökenlerinde en yüksek oranda *CALB* geni varlığı tespit edilmiştir. İdrar örneklerinden izole edilen kökenlerde olduğu gibi *AINT* gen frekansı da benzer bir dağılım göstermektedir. Ancak *PLB* gen varlığı vajinal sürüntü örneklerinden izole edilen kökenlerde idrar örneklerinden izole edilen *Candida* kökenlerinden farklı olarak *PBL* geni varlığı saptanmazken *HWP* geni varlığı anlamlı derecede yüksek oranda tespit edilmiştir ($p<0.01$) (Şekil 13).

Tablo 8. Türk kökenli hastaların idrar örneklerinden izole edilen *Candida* türlerinde virülans genlerinin dağılımı.

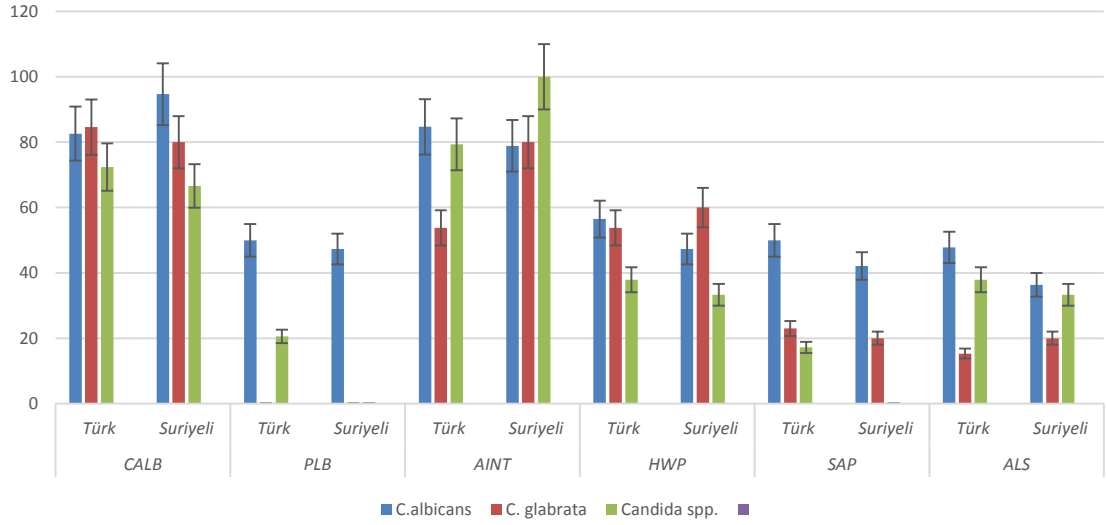
| Candida türleri (n) | CALB | PLB | SAP | AINT | HWP | ALS |
|----------------------------|-------------|------------|------------|-------------|------------|------------|
| <i>C. albicans</i> (38) | 31 (%81.5) | 18 (%47.3) | 18 (%47.3) | 33 (%86.8) | 22 (%57.8) | 16 (%42.1) |
| <i>C. glabrata</i> (8) | 7 (%87.5) | 0 | 2 (%25) | 4 (%50) | 4 (%50) | 0 |
| <i>C. tropicalis</i> (10) | 6 (%60) | 2 (%20) | 1 (%10) | 8 (%80) | 3 (%30) | 5 (%50) |
| <i>C. parapsilosis</i> (2) | 1 (%50) | 1 (%50) | 0 | 1 (%50) | 0 | 0 |
| <i>C. famata</i> (0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>C.kefyr</i> (1) | 1 (%100) | 1 (%100) | 0 | 1 (%100) | 0 | 1 (%100) |
| <i>C.krusei</i> (1) | 1 (%100) | 0 | 0 | 1 (%100) | 0 | 0 |
| <i>C.dubliensis</i> (1) | 1 (%100) | 1 (%100) | 0 | 1 (%100) | 1 (%100) | 1 (%100) |
| <i>Candida spp.</i> (14) | 9 (%64.2) | 1 (%7.1) | 1 (%7.1) | 1 (%7.1) | 3 (%21.4) | 5 (%35.7) |

Tablo 9. Suriye kökenli hastaların idrar örneklerinden izole edilen *Candida* türlerinde virülans genlerinin dağılımı.

| Candida türleri (n) | CALB | PLB | SAP | AINT | HWP | ALS |
|----------------------------|-------------|------------|------------|-------------|------------|------------|
| <i>C.albican</i> (17) | 16(%94.1) | 9(%52.9) | 8(%47) | 13(%76.4) | 9(%52.9) | 5(%29.4) |
| <i>C. tropicalis</i> (5) | 4(%80) | 0 | 1(%20) | 3(%60) | 0 | 3(%60) |
| <i>C. glabrata</i> (3) | 2(%66.6) | 0 | 1(%33.3) | 2(%66.6) | 1(%33.3) | 1(%33.3) |
| <i>C. parapsilosis</i> (2) | 2(%100) | 1(%50) | 1(%50) | 2(%100) | 1(%50) | 2(%100) |
| <i>C. famata</i> (3) | 2(%66.6) | 1(%33.3) | 1(%33.3) | 3(%100) | 3(%100) | 2(%66.6) |
| <i>C.kefyr</i> (2) | 2(%100) | 0 | 0 | 2(%100) | 0 | 1(%50) |
| <i>Candida spp.</i> (3) | 2(%66.6) | 0 | 0 | 3(%100) | 1(%33.3) | 1(%33.3) |
| <i>C.krusei</i> (0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>C.dubliensis</i> (0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tablo 10. Türk ve suriye kökenli hastalardan izole edilen *Candida* kökenlerinde virülans genleri varlığının kıyaslanması

| | CALB | | PLB | | AINT | | HWP | | SAP | | ALS | |
|-----------------------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | Türk | Suriyeli | Türk | Suriyeli | Türk | Suriyeli | Türk | Suriyeli | Türk | Suriyeli | Türk | Suriyeli |
| <i>C. albicans</i> (65) | 38/46 (%82.6) | 18/19 (%94.7) | 23/46 (%50) | 9/19 (%47.3) | 39/46 (%84.7) | 15/19 (%78.9) | 26/46 (%56.5) | 9/19 (%47.3) | 23/46 (%50) | 8/19 (%42.1) | 22/46 (%47.8) | 5/19 (%26.3) |
| <i>C. glabrata</i> (18) | 11/13 (%84.6) | 4/5 (%80) | 0/13 | 0/5 | 7/13 (%53.8) | 4/5 (%80) | 6/13 (%46.1) | 3/5 (%60) | 3/13 (%23) | 1/5 (%20) | 2/13 (%15.3) | 1/5 (%20) |
| <i>C. tropicalis</i>(18) | 9/14 (%64.2) | 3/4 (%75) | 2/14 (%14.2) | 0/4 | 9/14 (%64.2) | 3/4 (%75) | 3/14 (%21.4) | 0/4 | 1/14 (%7.1) | 0/4 | 6/14 (%42.8) | 3/4 (%75) |
| <i>C. parapsilosis</i> (5) | 1/2 (%50) | 3/3 (%100) | 0/2 | 1/3 (%66.6) | 1/2 (%50) | 3/3 (%100) | 0/2 | 2/3 (%66.6) | 0/2 | 1/3 (%33.3) | 0/2 | 3/3 (%100) |
| <i>C. famata</i> (2) | 0 | 1/2 (%50) | 0 | 0/2 | 0 | 2/2 (%100) | 0 | 1/2 (%50) | 0 | 0/2 | 0 | 1/2 (%50) |
| <i>C.kefyr</i> (3) | 1/1 (%100) | 2/2 (%100) | 1/1 (%100) | 0/2 | 1/1 (%100) | 2/2 (%100) | 0/1 | 0/2 | 0/1 | 0/2 | 1/1 (%100) | 1/2 (%50) |
| <i>C.krusei</i>(2) | 1/2 (%50) | 0 | 0/2 | 0 | 2/2 (%100) | 0 | 0/2 | 0 | 0/2 | 0 | 0/2 | 0 |
| <i>C.dubliensis</i>(1) | 1/1 (%100) | 0 | 1/1 (%100) | 0 | 1/1 (%100) | 0 | 1/1 (%100) | 0 | 0/1 | 0 | 1/1 (%100) | 0 |
| <i>Candida spp.</i> (32) | 21/29 (%72.4) | 2/3 (%66.6) | 6/29 (%20.6) | 0/3 | 23/29 (%79.3) | 3/3 (%100) | 11/29 (%37.9) | 1/3 (%33.3) | 5/29 (%17.2) | 0/3 | 11/29 (%37.9) | 1/3 (%33.3) |



Şekil 14. Türk ve Suriye kökenli hastalardan en sık izole edilen candidalarda virülans gen varlığının kıyaslanması

Şekil 14’te Candida izolatlarında hastalarının uyruğuna göre virulanlığının karşılaştırılması görülmektedir. Tablo 10 ve Şekil 14 detaylı olarak incelendiğinde hasta uyruğuna göre bazı virülans genlerinin izolasyon oranlarında anlamlı derecede farklılık olsa da genel olarak Türk ve Suriyeli hastalardan izole edilen Candida kökenlerinden büyük farkların olmadığı tespit edilmiştir. Sözelimi CALB ve AINT gen dağılımı her iki uyruklu hastalar arasında birbirlerine yakın oranlarda tespit edilirken, PLB geni varlığı C.glabrata ve Candida spp. Türleri arasında anlamlı derecede farklılık göstermektedir (Şekil 14).

5. TARTIŞMA

VVK, genital sistem mukozasındaki *Candida* türlerinin patojen bir hal alıp artmasından kaynaklanmakta olup, son yıllarda önemli artışlar göstermektedir (14). Vajinal enfeksiyon tedavisi için ampirik antifungal ilaç aşırı kullanımı, *Candida* direncinin indüklenmesine neden olabilmektedir. *Candida* türlerinin doğru tanımlanması, antifungal direnç profillerinin belirlenmesi ilaç direnç paternindeki değişiklikler sebebiyle VVK'nin yönetimi ve tedavisinde büyük öneme sahiptir.

İran'da yapılan bir çalışmada VVK şüpheli 310 hastadan izole edilen 120 *Candida* izolatının PCR-RFLP yöntemi ile genotiplendirilmesi sonucu *Candida albicans* (%86.8) izolatlar arasında en yaygın olan tür olarak bulunurken, bunu *C. glabrata* (%3.77) ve *C. krusei* (%3) takip ettiği bildirilmiştir. Bu çalışmada dokuz hastanın ise iki farklı *Candida* suşu ile enfekte olduğu tespit edilmiştir (149). Uluslararası alanda yapılan çalışmalarda VVK sıklığının %5.4 ile %84 arasında değiştiği bildirilmiştir (150-154).

C. albicans'ın çok çeşitli konakçıları enfekte etme kabiliyeti, çeşitli virülans faktörleri ile bilinmektedir. Maya ve hif formları arasındaki morfolojik geçiş, hücre yüzeyindeki adezinler ve invazinlerin ekspresyonu, tigotropizm, biyofilm oluşumu, fenotipik anahtarlama ve hidrolitik enzimlerin salgılanması gibi birtakım özellikler önemli virülans faktörleri arasında sayılabilir. *C. albicans*'ın enfeksiyon sırasında kullandığı patojenite mekanizmalarını anlamak, yeni antifungal tedaviler ve teşhisler için çok önemlidir. Klasik olarak antifungal ilaçlar patojenik mikroorganizmayı öldürmek üzere kullanılmaktadır. Ancak son zamanlarda, özellikle virülans faktörlerini hedef alan yeni ve gelecek vaat eden bir antifungal stratejinin izlenmesi önerilmektedir (155). Bir mikrobiyal topluluk olan biyofilmler, geri dönüşümsüz bir şekilde bir alt tabakaya bağlandığında oluşur, bu daha sonra kendiliğinden üretilen bir hücre dışı matrikse gömülü hale gelir. Biyofilmlerin oluşumunun mikroorganizma tipine bağlı olduğu, biyofilm oluşumunun mikroorganizmanın bir

yüzeyle bağlanmasını takiben başladığı bildirilmiştir. Biyofilm oluşumunun çeşitli faktörlere bağlı olarak gelişebildiği belirtilmiştir. Biyofilm oluşumunda etkili faktörlerden birinin akışkanlar olduğu, akışkanların besinlerin değişimini sağlamasından dolayı biyofilm tabakasının yapısal bütünlüğünü etkileyebildiği bildirilmiştir. Bir diğer biyofilm oluşumunu etkileyen faktör ise substrat ve mikroorganizma türüdür. Biyofilm oluşumu mikroorganizmanın türü ile ilişkilidir. Sözgelimi *Candida* türleri arasında biyofilm oluşumu farklılıklar göstermektedir. Bu türlerin ürettiği materyalin tipi de yine biyofilm oluşum mekanizmasında önemli olarak kabul edilmektedir (156). Ayrıca *Candida* türlerinin genetik yapısı ya da bazı virulan genlerinin varlığı ve metabolitleri de biyofilm oluşumunu etkileyen diğer önemli faktörler arasında sayılabilir. Çalışmalarda alkol dehidrojenaz, gliseraldehit 3-fosfat dehidrojenaz veya piruvat kinaz gibi bazı proteinlerin yanı sıra ALS3, ACE2, NRG1, UME6 ve EFG1 gibi genlerin biyofilm üretiminde etkili oldukları bildirilmiştir (157). Çalışmalarda aynı türün biyofilm oluşturması açısından farklılık görülmezken, farklı türlerde biyofilm oluşturma mekanizmalarının ya da kabiliyetlerinin farklılıklar arzedeabileceği bildirilmiştir. Sözgelimi *C. albicans* suşları arasında biyofilm oluşum mekanizmasında hiçbir değişiklik saptanmazken, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata*'nın biyofilm oluşumunda *C. albicans*'a kıyasla yüksek oranda farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında, *C. parapsilosis*'in farklı alt türleri arasında biyofilm oluşumunda da farklılıklar olabileceği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Bunun yanında, mikroorganizmanın maruz kaldığı yüzeylerin düzensiz dokusunun hücre morfolojisini ve biyofilm kalitesini de etkileyebileceği bildirilmiştir (157).

Nozokomiyal enfeksiyonlar ciddi halk sağlığı problemi olup hastanede yatış süresinin artmasına neden olmakta, morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri arasında gösterilmektedir (158). Son yıllarda üçüncü basamak sağlık merkezlerinden başlayarak ve daha alt basamkataki hastanelere yayılan nozokomiyal kandidiyazis insidansı tüm dünyada artmıştır (159). CDC raporlarına göre *Candida albicans*'ın hastane enfeksiyonlarının en yaygın altıncı sebebi olduğu bildirilmiştir (158).

Yoğun bakım ünitelerinde hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, santral venöz kateterler, üriner kateterler, protezler ve abdominal

cerrahinin sıklığı gibi nedenlerle Candida türleri infeksiyonlarının sıklığında önemli artışlar olmuştur (160,161). Hatta günümüzde yoğun bakım ünitelerine hasta kabulü Candida enfeksiyonları gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir(162). Candida infeksiyonlarında *C. albicans* yanında NAC türlerin de izole edilme sıklığının çarpıcı bir şekilde arttığı bildirilmektedir (163). Son yıllarda birçok ülkede Candida enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde bir değişimin olduğu bildirilmektedir. Bu kayma *C. albicans* baskınlığından NAC türlerine aşamalı bir kayma ile karakterize edilmektedir(164).Candidainfeksiyonlarında flukonazol direncinin ciddi oranlarda artışlar göstermesi endişe verici bir durumdur. İnfeksiyonlardan etken olarak izole edilen *C. albicans* suşlarında flukonazol direncinde belirgin bir şekilde artışlar bildirilmektedir. Benzer şekilde NAC türler arasında da direncin oldukça önemli oranlarda arttığı yapılan çeşitli çalışmalarda dikkat çekici olarak değerlendirilmektedir. Candida infeksiyonlarındaki bu epidemiyolojik kayma ve direnç artışı bu hastalıkların tedavi seçeneklerini de büyük ölçüde etkilemiştir (165).

Kuzey Hindistanda yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalardan izole edilen Candida suşları üzerinde yapılan bir çalışmada 96 suş idrar (%43.3), trakeal aspirat (% 31.1), idrar sondası (% 12.2), endotrakeal tüp (% 7.8), abdominal dren (% 3.3) ve balgam (% 2.2) örneklerinden izole edilmiştir. Fenotipik yöntemlere dayalı identifikasyon testleriyle NAC türlerinin neden olduğu kandidiazis insidansının (%63.3) *Candida albicans* (%36.7) suşlarından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. NAC türlerinin kendi arasında dağılımının *Candida tropicalis* (%41.1), *Candida glabrata* (%10), *Candida parapsilosis* (%6.7), *Candida krusei* (%3.3) ve *Candida kefyr* (% 2.2) olduğu bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada *Candida* izolatlarının %37.8'nin flukonazol, %7.8'inin ise Amfoterisin B dirençli olduğu saptanmıştır (166). Bizim çalışmamızda ise bu çalışma ile uyumlu olarak NAC frekansının %66.1 olduğu tespit edilirken, *C. albicans* frekansı %43.9 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda NAC tür dağılımı incelendiğinde bu çalışmadan farklı olarak *C.tropicalis* ve *Candida glabrata* frekanslarının her ikisinin de %12.1 olduğu görülmektedir.

Epidemiyoloji ve antifungal duyarlılıkta meydana gelen değişiklikler Candidaların antifungal duyarlılık profilleri ile birlikte tür düzeyinde tanımlanması gerekliliğini doğurmuştur. NAC'lar önemli fırsatçı patojenler olarak ortaya çıkmıştır. Candida türleri arasında *Candida albicans* çeşitli kandidiyazis formlarında karşılaşılan en sık etiyolojik ajan olarak kalsa da, son zamanlarda yapılan çalışmalar albicans olmayan Candida türlerine doğru bir kayma olduğunu göstermektedir [3]. Çeşitli patojenik Candida türlerinin meydana getirdiği hastalıkların klinik belirtileri tür ayrımı yapmada bir kriter olarak kullanılamamaktadır. Candida türlerinin ilaç direnç profilleri birbirinden oldukça farklılıklar gösterebilmektedir. Farklı NAC türleri intrensik veya edinilmiş olarak kolayca antifungallere dirençli hale gelebilmektedir (167). Üçüncü basamak bir hastanede yapılan bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve germ tüpü oluşumu, şeker asimilasyonu ve fermantasyon testleri ve HICHRUM Candida agar üzerinde koloni renginin değerlendirilmesi gibi fenotipik yöntemler kullanılarak tanımlanan 289 NAC türü candida çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada izolatların çoğunluğu idrar örneklerinden (%35.6) elde edilmiştir. *C. tropicalis* (%29.4) çalışmada en sık izole edilen tür olarak tespit edilmiştir. İzolatların %27.3'ünün flukonazol dirençli olduğu bulunurken, Amfoterisin B direnci %5.8 olarak tespit edilmiştir (168). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmayla benzer olarak fenotipik yöntemler kullanılarak tür tayini gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda örneklerin büyük bölümü idrar izolatları oluşturmuş, idrar örneklerinden en sık izolasyonu yapılan tür *C. albicans* olurken, genital örneklerde de aynı şekilde en sık izole edilen tür *C. albicans* olmuştur. İlaç direnci ise çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak *C. albicans* ve NAC türlerinden *C. glabrata*'da amfoterisin B direnci sırasıyla %7.7 ve % 16.7 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda idrar ve genital örneklerde en sık izole edilen non-albican Candida türü *C. glabrata* olarak tespit edilmiştir ki, bu bulgumuz yukarıda belirtilen çalışma bulgularıyla uyumlu olarak tespit edilmiştir.

Türkiye'de yine benzer şekilde üçüncü basamak bir hastanede yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen 61 Candida suşu yöntemlerle identifiye edilerek ilaç direnç profilleri değerlendirilmiş, çalışmada toplam 61 suşun %30'unun *C. albicans*, %30'unun *C. glabrata*, %23'ünün *C. tropicalis*, %11'inin *C. parapsilosis*, %3'ünün *C. krusei*, %3'ünün *C. keyfr* olduğu saptanmıştır. Tüm suşlar

amfoterisin B, kaspofungin ve vorikonazole duyarlı bulunurken, *C.krusei* suşlarında direnç oranın %3.3'ünün doza bağlı dirençli ve *C. glabrata* suşlarının ise %1.6'sının dirençli olduğu tespit edilmiştir (169).

Bizim çalışmamızda ise idrar örneklerinden en sık izole edilen suş *C. albicans* idi. Çalışmamızda bulunan tür dağılımı le bu çalışma kıyaslandığında ilk üç sırada izole edilen tür tipinin aynı (*C.albicans*, *C. tropicalis* ve *C.glabrata*) olduğu görülmektedir. Çalışmamızda gerek idrar örneklerinden ve gerekse de genital örneklerden izole edilen suşlarda ilaç direncinin bu çalışmada elde edilen dirençten daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada sadece flukonazol direncine %3.3 olarak *C. albicans* kökenlerinde rastlanırken bizim çalışmamızda *C.albicans*, *C.tropicalis* ve *C.glabrata* türlerinde farklı ilaçlara direnç tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda NAC türlerinde de oldukça önemli direnç profillerinin tespit edildiği görülmektedir (Şekil 2,3,4).

Yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmekte olan 153 hastanın idrar örneklerinden alınan kültürlerin değerlendirilmesi neticesinden (örneklerinin başvuru gününde ve her yedi günde bir kateterizasyon ile alınıp bu numunelerin kıyaslamasına dayanan çalışmada 1×10^3 cfu/ml üzerindeki üremeler pozitif olarak kabul edilmiştir) hastaların %44.4'ünde kandidaüri saptanmıştır. Çalışmada en sık tespit edilen predispozan faktörlerin antibiyotik tedavisi (%100) ve kalıcı üriner kateter (%92.6) olduğu bildirilmiştir. Candida türlerinin izolasyon oranlarının yoğun bakım ünitelerinde kalış süreleri ile doğru orantılı olarak artışlar gösterdiği tespit edilmiştir. Çalışmada *C. albicans* %69.1 oranında izole edilirken, yüksekten düşüğe en sık izole edilen Candida türleri; *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. famata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* ve *C. tropicalis* olarak tespit edilmiştir. Yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilmekte olan hastalarda yüksek Candidaüri sıklığı predispozan faktörlerle yakından ilişkilidir (170). Özellikle yoğun bakım ünitelerinde kullanılan yüksek doz antibakteriyeller ve idrar sondaları en önemli yatıklaştırıcı faktörler arasında yer almaktadır. Hastanelerde özellikle de yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesi veya azaltılmasına katkı vermek için hastane enfeksiyonu ajanlarının düzenli olarak sürveyanslarının yapılması hayati öneme sahiptir. Çalışmamızda predispoze faktörler değerlendirmeye alınmamıştır. Fakat

çalışmamızda gerek idrar ve gerekse de genital örneklerinden izole edilen tür dağılımı sırası bu çalışmayla uyumlu olarak bulunmuştur.

Candidaların tür düzeyinde hızlı ve düşük maliyetli olarak belirlenmesi kandideminin klinik yönetimi için oldukça önemlidir. Geleneksel kültür bazlı yöntemlere kıyasla türlerin tanımlanması için gereken süreyi azaltmak için çoğu laboratuvar da moleküler testler henüz rutine girmemiştir(171). Son yıllarda, *C. albicans*'ın neden olduğu enfeksiyon prevalansı diğer *Candida* türlerine oranla azalmıştır. Bu sonuç antifungal ajan flukonazole duyarlılığın azaldığını göstermektedir. Bu durumun epidemiyolojik yansıması olarak son dönemlerde görülen nozokomiyal *Candida* enfeksiyonlarında ciddi artışlar olmuştur(172). İranda 2016 yılından yoğun bakım ünitelerinde altı ay boyunca tedavisi devam eden hastaların steril vücut bölgelerinden izole edilen Candidaların tür dağılımını belirlemek için yapılan çalışmada 67 *Candida* izolatlarının tanımlanmasında PCR tabanlı moleküler yöntemler kullanılmıştır. İzolatların %47.8'sinin *C. glabrata*, %28.3'ünün *C. albicans*, %7.5'inin *C. tropicalis*, %7.5'inin *C. guilliermondii*, %3'ünün *C. krusei* ve % 4.4'ünün ise *C. dubliniensis* olduğu belirlenmiştir. Çalışmada *Candida* enfeksiyonlardan etkilenen ana hasta grubu 50-70 yaşları arasındaki hastalar olduğu saptanmıştır. Son yıllarda *C. albicans* dışındaki türlerinin klinik örneklerden izole edilme sıklığının artması özellikle yoğun bakım ünitelerinde klinisyenler açısından ciddi sorun haline gelmiştir. *Candida glabrata* bu çalışmada yoğun bakım hastalarından en sık izole edilen tür olmuştur. Bu sonuçlar *Candida* enfeksiyonlarından korunmada enfeksiyon kontrol işlemlerinin önemini göstermektedir(173).

Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak steril vücut sıvılarından alınan örneklerde *Candida* enfeksiyonu frekansı araştırılmıştır. Ayrıca yine bu çalışmada tüm klinik örnekler yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen hastalardan toplanmıştır. Bu çalışmada en sık izole edilen türün *C. glabrata* olması bu çalışmanın en çarpıcı özelliklerinden biridir. Ayrıca *C. albicans* izolasyon sıklığının *C. glabrata*'nın yaklaşık dörtte biri nispetinde olması da bir diğer çarpıcı sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada *Candida* izolatlarının yüksek yaş grubu hastalarından izole edilmiş olması da yine bilinen doğruların bir diğer göstergesi

olmuştur. Bu çalışma Candida infeksiyonlarının konak immunitesiyle doğrudan ilişkili olduğu immun sistemi zayıf ya da immünsüpresif hasta gruplarında Candida infeksiyonlarının daha önemli olduğunu göstermiştir.

Candidalar çeşitli dokulara ve cansız yüzeylere adezye olarak çoğalabilme özelliğinde olan mikroorganizmalardır. Vajinal ve bukkal epitelyum hücreleri, HeLa ve HEp-2 gibi epiteloid hücre hatları canlı dokular ve implant, katater gibi biyomalzemeler Candida hücrelerinin kolayca adezyon yaparak infeksiyon oluşturduğu hücre ya da yüzeylerdir. Adezyon (yapışma) oral ve diğer yüzeylerde Candida infeksiyonlarının ilk adımını oluşturmaktadır. Sözelimi epitel hücrelere adezyon yapan *C. albicans* kronik periodontitli hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek oranlarda infeksiyon meydana getirebilmektedir. Konağın bu durumu mikroorganizmanın konakta kalıcılığı için önemli bir aşama olarak değerlendirilmektedir(174). Adhezinler *C. albicans*'ın insan hücrelerinin inert polimerlerin veya proteinlerin yüzeyine bağlanmasına aracılık eden mantar yüzey molekülleridir (175). ALA1, ALS1, HWP1, INT1, MMT1, PMT1, PMT6 ve ALS1P gibi genler adezin moleküllerinin kodlandığı genlerdir (176). Çalışmamızda adezin genlerinden HWP1 gen frekansı *C. albicans* kökenlerinde %56.3 olarak bulunurken NAC kökenlerinden *C.glabrata* ve *C. tropicalis* de sırasıyla %45.4 ve %20 olarak tespit edilmiştir.Yine adezin genlerinden ALS1 geni frekansı *C. albicans* kökenlerinde %38.1 olarak bulunurken NAC kökenlerinden *C.glabrata* ve *C. tropicalis* 'te sırasıyla %9 ve %53.3 olarak tespit edilmiştir.

Candidalar patojenik özelliklerine katkıda bulunan birçok hidrolitik enzim üretimi de gerçekleştirir. Sözelimi *C. albicans* tarafından üretilen üç önemli enzim; SAP, fosfolipazlar ve hemolizinlerdir. *C. albicans*'taki sekrete edilmiş aspartil proteinazlar 10 SAP gen ailesi tarafından kodlanmaktadır. SAP1, SAP2, SAP3, SAP4, SAP5, SAP6, SAP7, SAP8, SAP9 ve SAP10. SAP1 ila Sap10 proteinleri 35-50 kDa boyutunda olup *C. albicans*'ın hücre dışı proteolitik aktivitesinden sorumludur. Karakteristik özellikleri henüz açık bir şekilde açıklanamasa da, güncel çalışmalar SAP proteinlerinin maya hücrelerine besin sağlamak, penetrasyon ve istilaya yardımcı olmak ve konakçı immün tepkilerinden kaçınmak gibi özellikler sağladığını göstermektedir(177). *C. albicans*'ın

virülanslığının SAP aktivitesi ve SAP genlerinin sayısı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Klinik bulgusu olan hastalardan izole edilen *C. albicans* kökenlerinde sağlıklı bireylerden izole edilen kökenlere kıyasla daha yüksek oranda proteolitik enzim sentezinin olduğu bildirilmektedir (178,179). SAP geni ifadesi beslenme durumu, pH, sıcaklık ve üreme aşaması gibi çeşitli faktörlerle düzenlenmektedir. Fosfolipazlar memeli hücre zarlarının ana bileşenleri olan gliserofosfolipidleri hidrolize etmektedir. Bu enzimler yağ asitlerini fosfolipitlerden ayırmakta bu da membranları kararsız hale getirmektedir(180). PLA, PLB1, PLB2, PLC1, PLC2, PLC3 ve PLD1 gibi yedi fosfolipaz geni tanımlanmıştır. Bununla birlikte, bu genler tarafından kodlanan enzimlerin rolü belirsizliğini sürdürmektedir(181). Hemolizin enzimi tarafından kazanılan hemoliz yeteneği *Candida* türleri için önemli bir virülans faktörüdür. Konak dokularından demiri toplamakta, toplanan demiri konak enfeksiyonu sırasında metabolizma, büyüme ve invazyon için kullanmaktadır. İnsanda, eritrositlerde bulunan hemoglobün de dahil olmak üzere çeşitli proteinlerde demir bulunmaktadır. Eritrositlere bağlanabilen *Candidalar* daha sonra hemoliz enzimi sayesinde eritrositleri yok edecektir. Bununla birlikte, *Candidaların* neden olduğu hemoliz mekanizması tam olarak açıklanmış değildir (182,183). Hemolitik aktivite kanlı agar besiyerinde *C. albicans* kültürlerinde kolayca gözlenebilmektedir. *C. albicans* izolatlarının %98.5'inin aerobik şartlar altında alfa, beta ve gama hemolizini içeren hemolitik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (184). Bununla birlikte bu virülans faktörü hala tartışmalıdır. HIV hastalarından izole edilen *C. albicans* ve sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, sağlıklı kişilerden izole edilen izolatlarda hemoliz aktivitesinin daha yüksek olduğunu gösterilmiştir(185). Bu sonuçlar hemolitik kapasitenin mikroorganizmanın virülans faktörü olarak algılanamayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda PLB frekansının *Candida* türleri arasında farklılık gösterdiği, en yüksek oranda PLB frekansının *C. albicans* suşlarında % 49 olarak tespit edilirken, NAC kökenlerinden *C.glabrata* ve *C. tropicalis*'te sırasıyla %0, %13.3 olarak bulunduğu saptanmıştır.

Candidalar maya ve küf formu şeklinde üreyebilen dimorfik mantarlardır. Maya ve hifal formlar arasındaki geçiş dimorfizm olarak adlandırılmaktadır. Bu iki

form/morfoloji arasındaki dönüşümün pH, sıcaklık veya kimyasallar gibi çeşitli çevresel koşullar ile in-vitro olarak indüklenemediği bildirilmiştir (186). Candidalarda dimorfizmden esasen hifal oluşumundan sorumlu 40'tan fazla gen tanımlanmıştır (187). *C. albicans*'ın dimorfizmi hem yüzeysel hem de sistemik enfeksiyonlarda patojenite açısından önemlidir. Enfekte dokularda hem maya hem de filamentöz *C. albicans* formunun bulunduğu unutulmamalıdır. *C. albicans*'ın mayadan filamentli forma geçme kabiliyeti, epitelyal ve endotelyal hücrelere yapışma, hücre içi istila, hücre içi konak kaynaklarından demir alımı, biyofilm oluşumu ile fagositlerden ve immün sistemden kaçma hücre kaçışı gibi enfeksiyon aşamalarının sayısız doğasına katkıda bulunmaktadır.

Biyofilm canlı veya cansız yüzeylere bağlanma yeteneğinde olan hücre dışı matriks ile desteklenen mikroorganizma topluluğundan oluşan bir yapıdır. *Candida albicans* biyofilm oluşturabilen mayaların arasında en iyi bilinenidir. *C. albicans* tarafından oluşturulan biyofilm yapısı, mikroorganizmaya antifungal direnç, immün sistemden kaçma gibi özellikleri kazandırması sebebiyle, enfeksiyon kaynağı için mükemmel bir rezervuar olarak işlev görmektedir. Biyofilm oluşumu kandidiyazis patogeneziye katkıda bulunan önemli virülans faktörlerinden biridir (188). Biyofilm oluşumu, planktonik maya hücrelerinin yüzeye yapışması, maya hücrelerinin çoğalması, hifa oluşumu ve hücre dışı matriks birikimi ile başlayan dinamik bir işlemdir. Ayrıca, biyofilmi oluşturan maya hücreleri ayrılabilir ve yeni fokal enfeksiyona gidebilecek vücudun diğer bölümlerine de yayılabilmektedir. Biyofilm oluşumuna katılan iki tip *Candida* yapısı; blastosporlar (küçük maya formu hücreler) ve uzun tübüler hifal hücreler. Her iki hücre formunun biyofilm oluşumunda kendine özgü bir rolü olduğu bildirilmiştir (189).

Son yıllarda *Candida* hastalıklarının sıklığının giderek artması ve ampirik antifungal kullanımının yaygınlaşması, dirençli mantar suşlarının ortaya çıkmasına ve direnç oranlarının artmasına da neden olmaktadır. Bu nedenle uygun ve etkin antifungal tedavinin seçiminde in-vitro antifungal duyarlılık testlerinin önemi büyüktür.

Türkiye'de üçüncü basamak bir hastanede çeşitli klinik örneklerden izole edilen maya suşlarının tür tanımlaması ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesinin

amaçlandığı bir çalışmada toplam 153 örnek Candida varlığı açısından değerlendirilmiştir. alınmış, bu örneklerin 112'sinde *C. albicans* ve NAC türlerinin ürettiği bildirilmiştir. Çalışmada izole edilen Candida kökenlerinin %28'i idrar, %40'ı kan, %9'u yara, 5'i apse, %7'si solunum materyali, %4'ü balgam, %3'ü parasentez, %3'ü vaginal sürüntü örneği ve %1'i de BOS materyalinden izole edilmiştir. Toplam üretilen Candida türlerinin %50'i *C. albicans*, %6'sı *C. glabrata*, %24'ü *C.parapsilosis*, %6'sı *C.tropicalis*, %2'si *C.guilliermondii*, %11'i ise *C.kefyr* olarak tanımlanmıştır. Candida suşlarının antifungal direnç oranlarının ise şu şekilde saptandığı bildirilmiştir. Flusitozin direnci %4, amfoterisin B direnci %3, flukonazol direnci %38, itrakonazol direnci %49 ve vorikonazol direnci ise %43 olarak tespit edilmiştir(190).

Çalışmamız bu çalışmadan örnek toplanan materyaller açısından biraz farklılık göstermektedir. Çalışmamızda yalnızca idrar ve vajinal sürüntü örneklerince izole edilen Candida kökenleri değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda tür dağılım oranları incelendiğinde *C. albicans* izolasyon oranı bizim çalışmamızda bu çalışmada elde edilen orandan daha düşük bulunmuştur. Fakat bizim çalışmamızda *C.glabrata* ve *C.tropicalis* izolasyon oranlarının bu çalışmadan yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada azol direnç oranlarının oldukça yüksek olduğu tespit edilirken çalışmamızda azol grubu ilaçlardan flukonazole direnç oranı; *C. albicans* suşlarında %6.2, vorikonazole karşı direnç oranı ise %3.1 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda bulunan flusitozin ve amfoterisin B direnç oranları ise bu çalışmaya oldukça benzer bulunmuştur.

Kanser kemoterapisi, radyoterapi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, steroid ilaçların kullanımı ve kateterizasyon uygulamaları gibi tedavi yöntemleri, normal mikrobiyal floranın yapısını değiştirerek non-patojen olarak nitelendirilen bazı mayaların fırsatçı patojen olarak infeksiyon etkeni olmasına yol açmaktadırlar(191,192). Son yıllarda maya infeksiyonları tedavisinde seçilen antifungallerin profilaksi ve tedavi amacıyla uzun süreli yaygın kullanımı sonucu ise antifungallere dirençli türlerin ortaya çıktığı ve yaygınlaştığı görülmektedir (193). Son yıllarda amfoterisin B'ye karşı direnç gelişmesi sonucu triazol grubu antifungallerin profilaksi ve tedavide kullanımları gittikçe artmıştır. Bu yüzden

göreceli olarak daha az patojen olan dirençli NAC türlerinin sistemik patojen olarak görülmeye başlandığı bildirilmektedir(192).

Türkiye’de üçüncü basamak bir hastanede yapılan bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden (kan, idrar, yara, balgam, dışkı, açlık mide sıvısı, vajinal sürüntü örneği ve dren sıvısı) soyutlanan toplam 102 Candida örneği arasında en sık izole edilen türün *Candida albicans* (%56.8) olarak satanırken, ikinci sıklıkla *C. tropicalis* (%7.7), üçüncü sıklıkla izole edilen türün ise *C. sake* (%6.8) olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada kan kültürü örneklerinde *C.parapsilosis*’in %19’luk oranla en sık izole edilen ikinci tür olduğu bildirilmiştir. İzole edilen Candida türlerinde antifungal duyarlılık testleri sonucunda ise *C. albicans*’ın flusitazine duyarlılık oranı %100 olarak bulunurken, bütün türler dikkate alındığında Candidaların en duyarlı olduğu antifungal ilacın amfoterisin B olduğu tespit edilmiştir (duyarlılık oranı: %97.6). Bütün kökenler dikkate alındığında en yüksek direnç oranının ise %8.4 olarak mikonazol’e karşı bulunduğu tespit edilmiştir. Çalışmada bir diğer dikkat çekici ilaç direnç profili vajinal örneklerde tespit edilmiştir. Vajinal sürüntü örneklerinden izole edilen Candida türlerinden *C. albicans*’ın en yüksek oranda nistatine duyarlı oldukları (%60) saptanmıştır(194).

Bizim çalışma sonuçlarıyla bu çalışma sonuçları kıyaslandığında, çalışmamızda izole edilen *C. albicans* kökenlerinde bu çalışma sonuçlarından farklı olarak ilaç direnç oranları flukonazol ve flusitazine karşı sırasıyla %6.2 ve % 3.1 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak %16.7’lik oranla özellikle *C.glabrata* suşlarında olmak üzere amfoterin B’ye dikkate değer oranda antifungal ilaç direnci tespit edilmiştir.

Türkiye’de yapılan bir başka çalışmada ise benzer şekilde çok çeşitli klinik örneklerden 138 Candida izolatu çalışmaya dahil edilmiş, çalışmada suşların tür tayini ile çeşitli antifungallere karşı direnç profillerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Tür dağılımı incelendiğinde çalışmada *C. albicans* kökenlerinin izolatların büyük çoğunluğunu (%67) oluşturduğu, bunu Candida parapsilosis (%17) Candida glabrata (%7), Candida tropicalis (%5) ve *Candida kefyr*, *Candida lusitaniae*, *Candida colliculosa*, *Candida pulcherrima* gibi diğer Candida türlerinin (%4) takip ettiği tespit edilmiştir. *Candida albicans* kökenlerinde İtrakonazole karşı direnç oranı %80, vorikonazole karşı %66, flukonazole karşı %59 ve amfoterisin B’ye karşı ise %4

oranında bulunurken, çalışmada hiçbir kökenin flusitozine karşı dirençli olmadığı saptanmıştır. Çalışmada ikinci sıklıkta izole edilen *Candida parapsilosis* suşlarının amfoterisin B'ye karşı direnç oranı %17 olarak saptanırken, bu suşların tamamının diğer tüm antifungallere duyarlı bulunmuştur. İzolatların tamamının flusitozine karşı duyarlı olduğu, *Candida glabrata* kökenlerinde ise antifungallere karşı direnç oranları; vorikonazol için %10, amfoterisin B için %20, flukonazol için %20 ve itrakonazol için ise %100 olarak tespit edilmiştir. *Candida tropicalis* suşlarının tamamı flukonazol, itrakonazol ve vorikonazole dirençli bulunurken, amfoterisin B'ye karşı antifungal ilaç direnci tespit edilmemiştir. *C.tropicalis* kökenlerinde flusitozin direnç oranı ise %17 olarak tespit edilmiştir(195).

Özellikle son yıllarda *Candida* türlerinin klinik örneklerden izolasyon frekanslarının giderek artması ve ampirik antifungal tedavinin yaygınlaşması neticesinde yeni dirençli *Candida* suşlarının ortaya çıkmasına ve direnç oranlarının yükselmesine yol açmaktadır. Bu nedenle uygun ve etkin antifungal tedavinin seçiminde in-vitro antifungal duyarlılık testlerinin uygulanarak ilaç seçimi yapılmalı, ampirik tedaviden kaçınılmalıdır (196).

Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak *Candida tropicalis* ilaç direncinin flukonazol ve vorikonazole karşı %0 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada en yüksek oranda izole edilen *Candida albicans* kökenlerinde tespit edilen direnç oranlarının bizim çalışmamızda elde edilen direnç oranlarından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda özellikle Suriye kökenli hastalardan izole edilen *C. albicans* ve *C.tropicalis* kökenlerinde saptanan ilaç direncinin bu çalışmada elde edilen antifungal ilaç direnç oranlarından yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda *C. albicans* kökenlerine karşı direnç oranları amfoterisin B, flukonazol, vorikonazol ve flusitozine karşı sırasıyla %7.7 %6.2, %3.1 ve %3.1 olarak bulunurken bu çalışmada bu ilaçlara karşı direnç oranlarının flusitozin için daha yüksek, diğer ilaçlar için ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Şekil2,3,4).

Candida türleri insanlarda en yaygın bulunan maya mantarlarıdır. İnsan simbiyotikleri olarak tanımlanan *Candidalar* insanlarda görülen mantar hastalıklarının büyük bölümünden sorumlu oldukça önemli mikroorganizmalardır. Bu nedenle bu mikroorganizmaların kolonize olup insanlarda hastalığa neden olduğu mekanizmaları anlamak, tedavilerini planlamak ve uygulamak büyük öneme sahiptir.

Candida türlerinin sahip oldukları birçok virülans faktörü mevcuttur. Bu virülans faktörler konağın lokalve sistemik bozukluklarının varlığında kommensal yaşamdan patojenik yaşam geçişlerine sebep olabilmektedirler. Virülans faktörler Candida türleri arasında türde türe da farklılıklar gösterebilmektedir. Candida türleri arasında *C. albicans* virülanslığı ile ön plana çıkan en önemli patojenik türlerden biridir. Candidaların oral dokulara yapışmasını, dokuyu istila etmesini, konakçı savunmasından kaçmasını, germ tüp ile hifa oluşumunu ve proteinazlar, fosfolipazlar gibi hidrolitik enzimleri üretmesini sağlayan önemli virülans faktörleri bulunmaktadır (197,198)

İdrar yolu enfeksiyonu en sık görülen hastane enfeksiyonları tipidir. İdrar yolu enfeksiyonlarının %10-15'inden Candida türleri enfeksiyonlarının sorumlu olduğu bildirilmiştir. Candida türlerinin yol açtığı idrar yolu enfeksiyonlarının %61'e varan ölüm oranları bildirilmiştir. (199). Candidaüri kontaminasyondan kaynaklanabileceği gibi idrar sondasının veya mesanenin kolonizasyonu sonucunda da meydana gelebilmektedir. *Candida albicans* idrar örneklerinden izole edilen en yaygın tür olup, bunu *C. glabrata* ve *C. tropicalis* izlediği bildirilmektedir (200). *Candida albicans* mortalite oranları yüksek olan ve giderek artan sayıda ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir (201). Candida türlerinin sahip olduğu virülans faktörlerinin tipine göre enfeksiyonun özellikleri enfeksiyonun yeri, evresine ve konakçı yanıtlarının niteliği değişebilmektedir (202). Doğrudan konak hücrenin hasarlanması ve parçalanması Candidaların virülanslığına katkıda bulunan ana mekanizmalardandır. SAP hidrolitik enzimlerin prototipi olup doku istilasını sırasında kollajen, keratin, müsin, antikorlar, kompleman ve sitokinler gibi yapısal ve immünolojik savunma mekanizmaları ile ilgili proteinleri degrade etmektedirler (203). Fosfolipazlar (PLs) konak hücreye yapışma, penetrasyon ve zar hasarı ile ilişkili virülans faktörüdür. Biyofilmler mikroorganizmanın sentezlediği yüzeylere bağlanmayı sağlayan yapısal salgılardır. Biyofilmlerdeki her bir mikroorganizma genellikle mukoid hücre dışı polimerlerin oluşturduğu bir matriksinin içine gömülü olarak bulunurlar. Biyofilmlerin en önemli özelliği antimikrobiyal maddelere karşı mikroorganizmayı çok dirençli hale getirmeleridir (203). Konağın fizyolojik durumu kandidiyazis etiyojisini düzenleyen temel faktördür. Mikroorganizmanın fizyolojik durumdaki meydana gelebilecek küçük değişiklikler konak için zararsız olan

kommensal mikroorganizmayı bir güçlü bir patojenik mikroorganizma haline dönüştürebilmektedir. Bu iki form arasındaki geçiş konakta meydana gelen değişikliklere bağlanmaktadır (204).

Üriner kateteri olan ve kateterize edilmemiş toplam 200 yatan hastanın dahil edildiği bir çalışmada idrar örneklerinden *Candida* izolasyonu, izole edilen mayaların antifungal ajanlara duyarlılığı ve SAP, fosfolipaz (LP) aktiviteleri ile biyofilm (BF) oluşumu virülans faktörlerinin tespiti ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Hastaların %31'inde *Candida* spp. İnfeksiyon etkeni olarak izole edilmiş ve bu izole edilen *Candida*ların ise %56.5'inin *Candida albicans*, %41.9'unun *C. glabrata* ve %1.6'sının *C. krusei* olduğu tespit edilmiştir. Tüm *Candida* izolatlarının amfoterisin B'ye duyarlı olduğu bulunurken, itrakonazol ve flusitozine direnç oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmada *Candida albicans* izolatlarının tamamının SAP, LP aktiviteleri ile BF oluşumu gözlemlenirken, *C. glabrata* ve *C. krusei* kökenlerinde SAP ve LP aktivitelerinin negatif olduğu tespit edilmiştir. Kateterize olan hastalardan izole edilen *C. krusei* kökenlerinde ise biyofilm oluşumunun tespit edildiği bildirilmiştir (205).

İtalya'da 2012 yılında 59 kandidemili hastadan izole edilen *Candida* türlerinde fosfolipaz ve proteaz aktiviteleri ile mevcut ana antifungal ajanlara karşı direnç profillerinin araştırıldığı bir çalışmada en sık etken olarak izole edilen *Candida* türünün *C. albicans* (%48) olduğu, bunu *C. glabrata* (%26) ve *C. parapsilosis*'in (% 18) takip ettiği saptanmıştır. *C. albicans*'ın bütün kökenlerinde anlamlı derecede yüksek oranda fosfolipaz üretimi varlığı tespit edilirken, non-*albicans* *Candida* türleri arasında bu enzimin üretiminin sadece bir *C. parapsilosis* suşunda görüldüğü bildirilmiştir. SAP aktivitesi *C. albicans* suşlarının %48'inde saptanırken, NAC suşlarının hiçbirinde tespit edilememiştir. Çalışmada tüm *Candida* türlerinin amfoterisin B'ye duyarlı olduğu saptanırken, flukonazole duyarlılık oranı, *C. albicans* ve *C. parapsilosis* için %100 olarak bulunmuştur. Flukonazole duyarlılık azalmasının çoğunlukla doza bağımlı bir şekilde %76.5 duyarlı olan *C. glabrata* suşlarında tespit edildiği bildirilmiştir(206).

Candida albicans candidürinin en yaygın etkeni iken, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* gibi NAC türleri antifungal ajanlara karşı artan direnç

oranları sebebiyle en az *Candida albicans* türü kadar önemli hale gelmişlerdir (207,208). *C. albicans* izolatlarının çoğu, rutin olarak kullanılan antifungal ajanlara karşı duyarlıyken NAC türleri arasında artan önemli direnç oranları görülmektedir. NAC türleri tarafından oluşturulan enfeksiyonlarda bu türlere karşı görülen yüksek ilaç direnci sebebiyle bu etkenler tarafından oluşturulan enfeksiyonların tedavisinde ciddi problemlerin yaşandığı bildirilmektedir (209,210).

Tedavide iki yeni antifungal ajan olan ekinokandinler sınıfından kaspofungin ve triazoller grubundan posakonazol'un *Candida* türlerine karşı in-vitro etkinliğinin mükemmel düzeyde olduğu bildirilmiştir (211,212). Kaspofungin, 1,3- β -D-glukan sentazın inhibisyonu yoluyla mantar elemanlarının çoğalması üzerine etkinlik göstermektedir. *Candida* türlerine karşı yüksek düzeyde fungisidal aktivite spektrumu, düşük yan etki ve olumlu ilaç etkileşimi profili kaspofungini farklı kandidiyazis türleri için birinci basamak tedavi ajanı haline getirmiştir (213). Öte yandan posakonazol genellikle mantarların yol açtığı idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan onaylanmış bir triazoldür (214).

Yoğun bakım üniteleri ve Üroloji servislerinde yatan tedavi edilmekte olan toplam 120 hastadan alınan idrar örneklerinin incelendiği 2015 yılından yapılan bir çalışmada örneklerin %41.7'sinden *Candida spp.* izole edildiği bildirilmiştir. Bu izolatların %46'sının *C. albicans*, %24'ünün *C. glabrata*, %16'sının *C. tropicalis* ve %14'ünün ise *C. krusei* olduğu bildirilmiştir. Test edilen izolatların %90'ının kaspofungine duyarlı olduğu bildirilirken, %94'ünün ise posakonazole duyarlı olduğu tespit edilmiştir(215).

Her ne kadar Candidaların idrardaki klinik önemi açık bir şekilde tanımlanmamış olsa da mayaların üriner sistem enfeksiyonları son yıllarda ciddi artışlar göstermekte olup oldukça önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. *Candida albicans* idrar enfeksiyonlarında en sık izole edilen türdür, ancak diğer *Candida* türlerinin de son yıllardaki artan izolasyon oranları ve yüksek düzeyde antifungal ilaç direnç profilleri sebebiyle klinik açıdan önemleri her geçen gün artmaktadır.

İkibin onsekiz yılında farklı yaş gruplarında bulunan hastalardan alınan toplam 73 idrar örneğinden izole edilen *Candida* türlerinin RFLP yöntemi ile gerçekleştirilen tür analizlerinde yedi farklı *Candida* türünün tanımlandığı bildirilmiştir. *Candida albicans/dubliniensis* %30 oran ile en sık izole edilen türler olurken, *Candida glabrata*'nın izolasyon oranı %28.8 olarak ikinci sıklıkta tanımlanan tür olmuştur. Çalışmada en az sıklıkta izole edilen türün ise *Candida kefyr* (%2.5) olduğu saptanmıştır (216).

Türkiye'de kan kültürü örneklerinden izole edilen *Candida* türlerinin fosfolipaz, esteraz, hemolitik aktivite, slime üretimi ve antifungal duyarlılıklarının değerlendirildiği bir çalışmada 34 *Candida* suşunun 15'i *Candida albicans*, 9'u *Candida parapsilosis*, 2'si *Candida tropicalis*, 3'ü *Candida glabrata*, 2'si *Candida famata*, 1'i *Candida sake*, 1'i *Candida krusei* ve 1' si *Candida kefyr* olarak tespit edilmiştir. *C. albicans* suşlarında fosfolipaz, esteraz, β hemolitik aktivite ve slime üretimlerinin sırasıyla; %93.3, %73.3, %93.3, ve %6.6 olduğu tespit edilirken, NAC suşlarında ise bu oranların sırasıyla; %73.6, %21, %68.4 ve %26.3 olduğu saptanmıştır. Hasta grubunda izole edilen *C. albicans* ve NAC suşlarında fosfolipaz ve β hemolitik aktivitenin kontrol grubundan izole edilen suşlara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmada tüm *Candida* suşlarının amfoterisin B ve flusitozine duyarlı oldukları, sadece bir *C. glabrata* suşunun flukonazole dirençli, dört *C. albicans*, bir *C. tropicalis* ve bir *C. krusei* suşunun ise flukonazol ve itrakonazole dirençli olduğu saptanmıştır. Ayrıca bir *C. famata* suşunun flukonazole dirençli ve itrakonazole orta duyarlı, bir *C. glabrata* suşunun itrakonazole dirençli olduğu tespit edilmiştir (217).

Son yıllarda immün supresif tedavi alan hasta sayısının, büyük cerrahi girişimlerin ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımının ve yoğun bakım ünitelerinde izlenen genel durumu bozuk hasta sayısının artması ile tanı ve tedavi alanındaki gelişmelere paralel olarak *Candida* infeksiyonlarının insidansında da önemli artışlar gözlenmektedir. *Candida* türleri ölümcül infeksiyonlara neden olabilen fırsatçı patojenlerdir. Bir veya birden fazla kan kültüründen izole edilmeleri kandidemi olarak tanımlanmakta olup, genellikle sepsis ve organ disfonksiyonu bulguları ile beraberliği gözlenmektedir. Kandidemilerde en sık etken *Candida*

albicans olmakla birlikte *albicans* dışı türlerin görülme sıklığının giderek arttığı bildirilmektedir.

Türkiye’de üçüncü basamak bir hastanede yapılan retrospektif bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen toplam 280 *Candida* suşunun %33.9’unun *Candida parapsilosis*, %27.5’inin *Candida albicans*, %16’sının *Candida tropicalis*, %9.6’sının *Candida glabrata*, %3.2’sinin *Candida kefyr* ve *Candida lusitaniae*, %1.7’sinin *Candida krusei*, %1.4’ünün *Candida famata* ve *Candida sphaerica*, %0.7’sinin ise *Candida dubliniensis*, %0.3’ünün ise *Candida haemulonii*, *Candida norvegensis* ve *Candida pelliculosa* olduğu bildirilmiştir. Çalışmada *C.tropicalis* izolatlarının sadece 1’inde flusitozin direnci tespit edilmiştir. Amfoterisin B’ye karşı *C. albicans* izolatlarının 3’ünde(%3.8), *C.parapsilosis*(%1) ve *C.glabrata*’nın(%3.7) 1’er tanesinde direnç saptanmıştır. Ayrıca *C. albicans* kökenlerinin 16’sının (%20.7), *C.tropicalis* kökenlerinin 5’inin (%11.1), *C.glabrata* kökenlerinin 8’inin(% 29.6) kaspofungine karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir.

Flukonazol direncinde ise en yüksek direnç oranının *C.parapsilosis* kökenlerinde olduğu tespit edilirken (% 17.8), çalışmada yalnızca bir *C. albicans* (%1.2) kökeninde flukonazol direnci saptanmıştır. *C.krusei* flukonazole doğal dirençli olduğundan tüm izolatlar dirençli olarak belirlenmiştir. Vorikonazole karşı *C. albicans* izolatlarının 3’ünde(% 3.8), *C.parapsilosis* kökenlerinin ise 2’sinde(%2.1) direnç varlığı tespit edilmiştir. Tüm *C. glabrata* izolatları için flukonazol ve vorikonazol sınır değerleri belirtilmediği için direnç durumları belirlenememiştir (218).

Yine Türkiye’de immün sistemi baskılı 200 hastanın dahil edildiği çalışmada hastalardan çeşitli klinik örneklerden (96 bronkoalveoler lavaj, 56 biyopsi-apse, 8 kan, 15 periton diyaliz sıvısı, 15 plevra sıvısı, 5 beyin omurilik ve 5 perikard sıvısı) numuneler alınmış konvansiyonel ve moleküler yöntemler kullanılarak tür düzeyinde analizler gerçekleştirilmiştir. Klinik örneklerden maya DNA ekstraksiyonu yapıldıktan sonra multipleks PCR yöntemi ile tür düzeyinde tanımlamalar yapılmış, antifungal ilaç dirençleri ise E-test, direnç genleri tespitleri ile ise RFLP analizi gerçekleştirilmiştir.

Klinik örneklerin %15’inin kültür yöntemleri ile pozitif olduğu (*Candida albicans*: %67, *Candida parapsilosis*: %17, *Candida tropicalis*: %17), saptanırken,

örneklerin %85'inde ise Candida üremesinin olmadığı tespit edilmiştir. PCR yöntemi ile kültür pozitif bulunan tüm örneklerin de uyumlu olarak pozitif bulunduğu tespit edilmiştir. İzole edilen Candidaların 1'i flukanazol dirençli, 2'si flukanazole doza bağlı duyarlı ve 27'sinin de duyarlı olduğu bulunmuştur. Antifungal direnç profillerinin moleküler yöntemlerle araştırıldığı ERG11 geninde mutasyonların varlığı ile karakterize edilen ilaç direnç oranı konvansiyonel yöntemlerle uyumlu olarak bulunmuş, dirençli kökenlerde ERG 11 geni üzerinde D132E, E216D mutasyonlarının varlığı tespit edilmiştir (219).

Bizim çalışmamızda da fenotipik olarak flukonazole karşı ilaç direnç oranlarının tespitini takiben ERG 11 direnç geninde mutasyon varlığı araştırılmıştır. Çalışmamızda fenotipik olarak flukonazol ilaç direnci tespit edilen tüm kökenlerde ERG geninde mutasyon varlığı saptanmıştır. Burada dikkat çekici bir durum fenotipik olarak duyarlı tespit edilen bazı Candida kökenlerinde ilaç direnç geninde mutasyon varlığının tespit edilmesiydi. Çalışmamızda 65 *C. albicans* kökeninden 20'sinde ERG 11 geninde mutasyon varlığı tespit edilirken, fenotipik olarak *C. albicans* kökenlerinin sadece 7'sinin flukonazole dirençli olduğu tespit edilmiştir. Flukonazol ilaç direnç geni tespit edilen 13 *C. albicans* kökeninde konvansiyonel yöntemlerle direnç tespit edilememiştir. Bu durum ya ilaç direnç geni pozitif olan kökenlerin gen ekspresyonlarının olmamasıyla, ya da fenotipik yöntemlerle tespit edilen direnç oranının her zaman sorgulanmaya muhtaç olduğu anlamına gelmelidir.

Çalışmamızda benzer şekilde moleküler yöntemlerle fenotipik yöntemler arasındaki bariz farklılık *C.tropicalis* kökenlerinde de tespit edilmiştir. Fenotipik olarak flukonazol dirençli *C.tropicalis* suşu saptanmazken, PCR yöntemiyle *C.tropicalis* kökenlerinin 5'inde direnç geni varlığı tespit edilmiştir. Yine benzer olarak çalışmamızda 1 *C.parapsilosis*, 2 *C.kefyr* ve 9 Candida spp. suşunda direnç geni varlığı tespit edilirken, bu izolatların tamamının flukonazol'e karşı duyarlı olduğu tespit edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada izole edilen Candida tür dağılımı incelendiğinde *C.albicans*'ın %43.9'luk oranla en sık izole edilen köken olduğu belirlenirken, bu türü *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. famata* ve *C. dubliensis* 'in nin takip ettiği saptanmıştır.

İzole edilen suşların flukonazol, vorikonazol, flusitozin, amfoterisin B, mikafungin ve caspofunfin'e karşı antifungal ilaç duyarlılıkları değerlendirilmiş, izolatların %7.7'sinin amfoterisin B'ye, %6.2'sinin flukonazole, %3.1'lik oranla ise vorikonazol, flusitozin, mikafungin ve caspofungine karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir. *C.albicans*'ın %10.7'lik oran ile en çok flukonazole dirençli olduğu bulunurken, azol grubu ilacalar için sınır değer belirtilmediği için sonuç verilemeyen *C.glabrata* kökenlerinde en yüksek oranda ilaç direncinin amfoterisin B (%16.7)'ye karşı elde edildiği tespit edilmiştir. *C.glabrata* kökenlerine karşı elde edilen direnç oranlarının özellikle de amfoterisin B'ye karşı saptanan direnç oranının *C. albicans* ve *C.tropicalis* suşlarından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. *C.tropicalis* kökenlerindeki ilaç direncine bakıldığında en fazla direncin ekinokandin grubu ilaçlara (%11.2) karşı olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmada kullanılan Candida izolatlarının büyük bir çoğunluğu (%37.1) Yoğun Bakım Ünitelerinden izole edilmiştir. Yoğun Bakım Ünitelerini, Üroloji Polikliniği (%20.2) ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü ile Dahiliye bölümleri aynı izolasyon (%12.1) oranları ile takip etmiştir. Yoğun bakım ünitesindeki hastaların, çoğu zaman antibiyotik ile daha önce tedavi öykülerinin olması ve kataterize edilmiş olmalarının kandiduri görülme sıklığına etkisi olmuştur. Ancak olguların ne zaman tedavi edileceği, kime tedavi verileceği ve ne kadar süre tedavi edileceği ile ilgili sorular hala büyük ölçüde cevaplandırılmamıştır.

Antifungal direnç profili fenotipik yöntemler yanında ERG11 genine bakılarak genotipik olarak da bakılmıştır. ERG11 geni varlığı fenotipik yöntem

sonuçlarıyla kıyaslandığında *C.krusei* ve *C.dubliensis* kökenleri hariç diğer tüm *Candida* suşlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmada Türk ve Suriyeli hastalardan elde edilen suşların virülans faktörleri de kıyaslanmıştır. Hasta uyruğuna göre bazı virülans genlerinin izolasyon oranlarında anlamlı derecede farklılık olsa da genel olarak Türk ve Suriyeli hastalardan izole edilen *Candida* kökenlerinden büyük farkların olmadığı tespit edilmiştir. Sözgelimi CALB ve AINT gen dağılımı her iki uyruklu hastalar arasında birbirlerine yakın oranlarda tespit edilirken, PLB geni varlığı *C.glabrata* ve *Candida spp.* türleri arasında anlamlı derecede farklılık göstermektedir ($p<0.05$).

Vajinal sürüntü ve idrar örneklerinden elde edilen *Candida* türlerinin virülans genleri kıyaslandığında ise vajinal sürüntü örneklerinden en sık izole edilen türler olan *C. albicans* ve *C.glabrata* suşlarında en yüksek oranda CALB geni varlığı tespit edilmiştir. İdrar örneklerinden en sık izole edilen *C. albicans* ve *C.tropicalis* izolatlarında en sık izole edilen genin CALB ve AINT olduğu tespit edilmiştir. Ancak PLB gen varlığı vajinal sürüntü örneklerinden izole edilen kökenlerde idrar örneklerinden izole edilen *Candida* kökenlerinden farklı olarak PLB geni varlığı saptanmazken HWP geni varlığı anlamlı derecede yüksek oranda tespit edilmiştir.

Son yıllarda, dünyadaki birçok ülke *Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojisinde bir değişime tanık olmuş, bu durum *C. albicans* baskınlığından NAC türlerine doğru ilerleyen bir kayma ile karakterize edilmiştir. Söz konusu suşların en sık kullanılan azol grubu ilaçlara doğal dirençli olabilmesi ya da *C. albicans*'ın çok dirençli olmadığı ilaç gruplarına daha dirençli olmaları identifikasyon ve antifungal duyarlılık testlerinin önemini ortaya koymaktadır.

Tedavi rejimlerine yön vermesi açısından bölgesel direnç profillerinin bilinmesi oldukça önemlidir. Fenotipik ve genotipik olarak dirençli suşların erken belirlenmesi ve gerektiği yerde uygun tedavi rejimlerinin belirlenmesi özellikle immunsuprese hastaların mortalite, immunkompetan hastalarda ise morbidite oranlarını önemli ölçüde azaltacak, dirençli suşların yayılmasını önleyecek ve hastane giderlerinin azalmasına katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldav ZG, Dumyati G, Kainer MA, Lynfield R, Maloney M, McAllister-Hollod L, Nadle J, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370:1198–1208.
2. Ronen Ben-Ami. Treatment of Invasive Candidiasis: A Narrative Review. *J Fungi Basel*. 2018;4(3): 97.
3. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis*. 2002;34:7–14.
4. Ferrer J. Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;71:21–7.
5. Achkar JM, Fries BC. Candida infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:253–73.
6. Anderson MR. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA*. 2004;291: 1368–79.
7. Sobel JD. Genital candidiasis. *Medicine*. 2005;33:62–5.
8. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007; 369:1961–71.
9. Nwadioha SI, Egah DZ, Alao OO, Iheanacho E. Risk factors for vaginal candidiasis among women attending primary health care centers of Jos, Nigeria. *J Clin Med Res*. 2010;2:110–13.
10. Kauffman CA, Vasquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis*. 2000;30:14–8.

11. Bougnoux ME. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management, and outcome. *Intensive Care Med.* 2008;34:292–9.
12. Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA. Candida Urinary Tract Infections: Epidemiology. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(Suppl 6):S433–6.
13. Colodner R, Nuri Y, Chazan B, Raz R. Community-acquired and hospital-acquired candiduria: comparison of prevalence and clinical characteristics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:301–5.
14. Romani L, Bistoni F, Puccetti P. Adaptation of *Candida albicans* to the host environment: the role of morphogenesis in virulence and survival in mammalian hosts. *Curr Opin Microbiol.* 2003;6:338–43.
15. Hazen K, Cutler J. Isolation and purification of morphogenic autoregulatory substance produced by *Candida albicans*. *J Biochem.* 1983;94:777–83.
16. Kauffman CA. Candiduria. *Clin Infect Dis.* 2005;41:S371–6.
17. Soll DR. Molecular biology of switching in *Candida*. In: Calderone RA, Cihlar RL, eds. *Fungal pathogenesis*. Washington DC: Marcel Dekker Inc. 2002;161–82.
18. Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2003;67:400–28.
19. Mora C, Tittensor DP, Adl S, Simpson AGB, Worm B. How many species are there on Earth and in the ocean? *PLoS Biol.* 2011;9:e1001127; PMID:21886479.
20. Brown GD, Denning DW, Levitz SM. Tackling human fungal infections. *Science.* 2012;336:647.
21. Sidrim J, Rocha. Candidemia In A Brazilian Hospital: The Importance Of *Candida parapsilosis*. *M. Rev. Inst. Med.trop. S. Paulo.* 2006;48(1):17-20.
22. Dignani M, Solomkin J, Anaissie E. *Candida*. *Clinical mycology*. USA: Elsevier. 2009;197–231.

23. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:7–14.
24. Vidigal, P. G. & Svidzinski, TIE. Yeasts in the urinary and respiratory tracts: is it a fungal infection or not? *J Bras Patol Med Lab.* 2009; 45, 55–64.
25. Ingham CJ, Boonstra S, de Lange M, Meis JF, Schneeberger PM. Rapid susceptibility testing and microcolony analysis of *Candida* spp. cultured and imaged on porous aluminum oxide. *PLoS ONE* 7. 2012;e33818.
26. Klotz SA, Chasin BS, Powell B, Gaur NK, Lipke PN. Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida* species: analysis of patients and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 59, 401–406.
27. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends Microbiol.* 2001; 9, 327–335.
28. Lai CC, Wang CY, Liu WL, Huang YT, Hsueh PR. Time to positivity of blood cultures of different *Candida* species causing fungaemia. *J Med Microbiol.* 2012;61, 701–704.
29. Lim CS, Rosli R, Seow HF, Chong PP. *Candida* and invasive candidiasis: back to basics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31, 21–31.
30. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3, 685–702.
31. Calderone RA. Introduction and historical perspectives *Candida* and candidiasis. ASM Press, Washington D.C. 2002; pp 15–25.
32. Renáta T, Jozef N, Héctor M, Toni G, Joseph M, Joshua D, Siobhán A, Geraldine B, Csaba V, Attila G. *Candida parapsilosis*: from Genes to the Bedside. *Clinical Microbiology Reviews.* 2019 February;32(2).
33. Pereira GH, Müller PR, Szeszs MW, Levin AS, Melhem MS. Five-year evaluation of bloodstream yeast infections in a tertiary hospital: the predominance of non-*C. albicans* *Candida* species. *Med Mycol.* 2010;48, 839–842.

34. Sullivan DJ, Henman MC, Moran GP, et al. Molecular genetic approaches to identification, epidemiology and taxonomy of NAC species. *Journal of Medical Microbiology*. 1996; vol. 44, no. 6, pp. 399–408.
35. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews*. 2007;vol. 20, no. 1, pp. 133–163.
36. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48: 503-35.
37. Zaragoza R, Peman J. The diagnostic and therapeutic approach to fungal infections in critical care settings. *J Invasive Fungal Infect*. 2008;6(3): 90-8.
38. Oberoi JK, Wattal C, Goel N, Raveendran R, Datta S, Prasad K. NAC species in blood stream infections in a tertiary care hospital at New Delhi, India. *Indian J Med Res*. 2012;136: 997-1003.
39. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34(3): 857-63.
40. Castellani A. Note on the importance of hyphomycetes and other fungi in tropical pathology. *British Medical Journal*. 1912;2:1208-1212.
41. Kurtzman C, Fell JW, Boekhout T. *The Yeasts: A Taxonomic Study*. Amsterdam: Elsevier. 2011;
42. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol. Rev*. 2012;36, 288–305.
43. Krcmery V, Barnes AJ. NAC spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect*. 2002;50:243–260.
44. Vazquez JA, Dembry LM, Sanchez V, et al. Nosocomial *Candida glabrata* colonization: an epidemiologic study. *J Clin Microbiol*. 1998;36:421–426.

45. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, Marr KA, Pfaller MA., Chang CH, Webster KM. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009; 48, 1695-1703.
46. Bethea EK, Carver BJ, Montedonico AE, Reynolds TB . The inositol regulon controls viability in *Candida glabrata*. *Microbiology.* 2010;156:452–462.
47. Fidel PL, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: Review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999;12, 80–96.
48. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: Biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMSMicrobiol. Rev.* 2012;36, 288–305.
49. Calderone RA Introduction and historical perspectives. In: Calderone RA (ed) *Candida and candidiasis*. ASM Press Washington DC., pp 15–25.
50. Whaley SG, Rogers PD. Azole Resistance in *Candida glabrata*. *Curr. Infect.Dis.* 2016;18, 19–21.
51. Sullivan DJ, Moran GP, Pinjon E, Al-Mosaid A, Stokes C, Vaughan C, Coleman DC. Comparison of the epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of *Candida dubliniensis* and *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res.* 2004;4, 369–376.
52. Renáta T, Vitor C, Ernst T, Flóra B, Tibor N, Csaba P, Leonardo N, Gergő M, Csaba V, Toni G, Joshua D, Nosanchuk & Attila G. Investigation of *Candida parapsilosis* virulence regulatory factors during host-pathogen interaction. 2018 Jan;22;8(1):1346.
53. Canto'n E, Pema'n, J, Quindo's G, Eraso E, Miranda-Zapico I, A'lvarez M, Merino P, Campos-Herrero I, Marco F, et all. Prospective multicenter study of the epidemiology, molecular identification, and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* isolated from patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55, 5590–5596.

54. Cornel OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Akova M, Arendru MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Non-neutropenic adult patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012;18, 19–37.
55. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, Hollick R, Stein B, Chille TM, Lockhart SR, Park BJ. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008–2013: Results from population-based surveillance. *PLoS ONE* 2015;10, e0120452.
56. Cruciani, M. & Serpelloni, G. Management of *Candida* infections in the adult intensive care unit. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9, 175–191.
57. Ku TSN, Walraven CJ, Lee SA. *Candida auris*: Disinfectants and Implications for Infection Control. *Front. Microbiol.* 2018;9, 726.
58. Ronen B. Treatment of Invasive Candidiasis: A Narrative Review. *J Fungi Basel.* 2018 Aug;16;4(3).
59. Izumikawa K., Kakeya H, Tsai HF, Grimberg B, Bennett JE. Function of *Candida glabrata* ABC transporter gene, PDH1. *Yeast* 2003;20, 249–261.
60. Flowers SA, Barker KS, Berkow EL, Toner G, Chadwick SG, Gyax SE, Morschhauser J, Rogers PD. Gain-of-function mutations in UPC2 are a frequent cause of ERG11 upregulation in azole-resistant clinical isolates of *Candida albicans*. *Eukaryot Cell.* 2012;11, 1289–1299.
61. White TC. Increased mRNA levels of ERG16, CDR, and MDR1 correlate with increases in azole resistance in *Candida albicans* isolates from a patient infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41,1482–1487.
62. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Marti´nez JA, Lo´pez J, Pitart C, Mensa J. *Candida* species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. *J Hosp Infect.* 2011; 77, 157–161.
63. Hasan F, Xess I, Wang X, Jain N, Fries BC. Biofilm formation in clinical *Candida* isolates and its association with virulence. *Microbes Infect.* 2009; 11, 753–761.

64. Vidigal PG, Svidzinski TIE. Yeasts in the urinary and respiratory tracts: is it a fungal infection or not? *J Bras Patol Med Lab.* 2009; 45, 55–64.
65. Beigi RH, Meyn LA, Moore DM, et al. Vaginal yeast colonization in nonpregnant women: a longitudinal study. *Obstet Gynecol.* 2004;104:926–30.
66. Ferrer J. Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;71:21–7.
67. Achkar JM, Fries BC. Candida infections of the genitourinary tract. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:253–73.
68. Anderson MR. Evaluation of vaginal complaints. *JAMA.* 2004;291: 1368–79.
69. Foxman B, Barlow R, D’Arcy H, et al. Candida vaginitis: self-reported incidence and associated costs. *Sex Transm Dis.* 2000;27:230–5.
70. Nwadioha SI, Egah DZ, Alao OO, Iheanacho E. Risk factors for vaginal candidiasis among women attending primary health care centers of Jos, Nigeria. *J Clin Med Res.* 2010;2:110–13.
71. Amouri I, Sellami H, Borji N, et al. Epidemiological survey of vulvovaginal candidosis in Sfax, Tunisia. *Mycoses.* 2011; 54:499–505.
72. Alves CT, Wei XQ, Silva S, et al. Candida albicans promotes invasion and colonisation of Candida glabrata in a reconstituted human vaginal epithelium. *J Infect.* 2014;69:396–407.
73. Linhares IM., Witkin SS, Miranda SD, et al. Differentiation between women with vulvovaginal symptoms who are positive or negative for Candida species by culture. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2001;9: 221–5.
74. Nyirjesy P, Weitz M, Grody M, Lorber B. (1997). Over-the-counter and alternative medicines in the treatment of chronic vaginal symptoms. *Obstet Gynecol* 90:50–3.
75. Fan SR, Liu XP, Li JW. Clinical characteristics of vulvovaginal candidiasis and antifungal susceptibilities of Candida species isolates among patients in southern China from 2003 to 2006. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34:561–66.

76. Richter SS, Galask RP, Messer SA. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol.* 2005; 43:2155–62.
77. Harriott MM, Lilly EA, Rodriguez TE. *Candida albicans* forms biofilms on the vaginal mucosa. *Microbiology.* 2010;156:3635–44.
78. Esim BE, Kars B, Karsidag AY. Diagnosis of vulvovaginitis: comparison of clinical and microbiological diagnosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282:515–19.
79. Pa'1 Z, Urba'n E, Do'sa E, et al. Biofilm formation on intrauterine devices in relation to duration of use. *J Med Microbiol.* 2005; 54:1199–203.
80. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over 12 months following oral metronidazole and factors associated with recurrence. *J Infect Dis.* 2006;193:1478–86.
81. Jabeen R, Siddiqi I. Frequency of vaginal candidiasis amongst pregnant women and effect of predisposing factors. *Int Ophthalmol Updat.* 2014;12:140–3.
82. Richardson M, Rautemaa R. How the host fights against *Candida* infections. *Front Biosci.* 2009;14:4363–75.
83. Fidel PL, Sobel JD. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9:335–48.
84. Grigoriou O, Baka S, Makrakis E, et al. Prevalence of clinical vaginal candidiasis in a university hospital and possible risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;126:121–5.
85. Gunther LSA, Martins HP, Gimenes F, et al. Prevalence of *Candida albicans* and NAC isolates from vaginal secretions: comparative evaluation of colonization, vaginal candidiasis and recurrent vaginal candidiasis in diabetic and non-diabetic women. *Sa'õ Paulo Med J.* 2014;132:116–20.
86. Ray D, Goswami R, Banerjee U, et al. Prevalence of *Candida glabrata* and its response to boric acid vaginal suppositories in comparison with oral fluconazole in patients with diabetes and vulvovaginal candidiasis. *Diabetes care.* 2007;30:312–17.

87. Bradford LL, Ravel J, Bruno V. Understanding vulvovaginal candidiasis through a community genomics approach. *Curr Fungal Infect Rep.* 2013; 7:126–31.
88. Gonclaves B, Ferreira C, Alves CT, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol.* 2015;42: 905–27.
89. Hong E, Dixit S, Fidel PL, Bradford J, Fischer G. Vulvovaginal candidiasis as a chronic disease: diagnostic criteria and definition. *J Low Genit Tract Dis.* 2014;18: 31–38.
90. Aballéa S, Guelfucci F, Wagner J, et al. Subjective health status and health-related quality of life among women with recurrent vulvovaginal candidosis (RVVK) in Europe and the USA. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11: 169.
91. Corsello S, Spinillo A, Osnengo G, et al. An epidemiological survey of vulvovaginal candidiasis in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;110: 66–72.
92. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214: 15–21.
93. De Bernardis F, Amacker M, Arancia S, et al. A virosomal vaccine against candidal vaginitis: immunogenicity, efficacy and safety profile in animal models. *Vaccine.* 2012;30: 4490–98.
94. Brand SR, Degenhardt TP, Person K, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of orally-administered VT-1161 in the treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218: 624.e1-624.e9.
95. Fischer G, Bradford J. Vulvovaginal candidiasis in postmenopausal women: the role of hormone replacement therapy. *J Low Genit Tract Dis.* 2011; 15: 263–67.
96. Nyirjesy P, Sobel JD, Fung A, et al. Genital mycotic infections with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis of clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2014;30: 1109–19.

97. PHS, Pacini VL, Norberg AN. Genital infection by *Gardnerella vaginalis* and *Candida* spp. Among women in Nova Iguaçu city, Rio de Janeiro Province, Brazil. *Open Access Libr J.* 2017;4(3):1–7.
98. Apalata T, Longo-Mbenza B, Sturm A, Carr W, Moodley P. Factors Associated with Symptomatic Vulvovaginal Candidiasis: A Study among Women Attending a Primary Healthcare Clinic in Kwazulu-Natal, South Africa. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4(3):410–6.
99. Lakshmi PM. Isolation and speciation of *Candida* from vaginitis cases attending gynaecology OPD in a tertiary care hospital A.P. India. *Int J Curr Microbiol App Sci.* 2016;5(10):229–32.
100. Roshan R, Sabokbar A, Badali H. Identification of *Candida* species isolated from vulvovaginal candidiasis using PCR-RFLP. *Int J Mol Clin Microbiol.* 2014;4(2):406–10.
101. Mirhendi H, Makimura K, Khoramizadeh M, Yamaguchi H. A oneenzyme PCR-RFLP assay for identification of six medically important *Candida* species. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2006;47(3):225–9.
102. Criseo G, Scordino F, Romeo O. Current methods for identifying clinically important cryptic *Candida* species. *J Microbiol Methods.* 2015;111:50–6.
103. Liguori G, Lucariello A, Colella G, De Luca A, Marinelli P. Rapid identification of *Candida* species in oral rinse solutions by PCR. *J Clin Pathol.* 2007;60(9):1035–9.
104. Scordino F, Romeo O. Current methods for identifying clinically important cryptic *Candida* species. *J Microbiol Methods.* 2015;111:50–6.
105. T.M. Brandolt, G.B. Klafke, C.V. Gonçalves, L.R. Bitencourt, A.M. Martinez, J.F. Mendes, M.O. Xavier, *Braz. J. Microbiol.* 48 (2017) 145–150.
106. S. Böcher, R.B. Helmig, M. Arpi, L. Bjerrum, *Ugeskr. Laeger* (2018) 180 pii: V03170229
107. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit. Rev. Microbiol.* 2016;905–927.

108. Cavaleiro M, Cacho Teixeira M. Candida Biofilms: Threats, Challenges, and Promising Strategies. *Front Med.* 5:2018.
109. Vidigal PG, Svidzinski TIE. Yeasts in the urinary and respiratory tracts: is it a fungal infection or not? *J Bras Patol Med Lab.* 2009; 45, 55–64.
110. Sobel JD, Kauffman C A, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, Lee J, Thomas C, Panzer H, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *Clin Infect Dis.* 2000;30, 19–24.
111. Alvarez-Lerma F, Paloma M, León C, Olaechea P, Cerda E, Bermejo B, Grupo de Estudio de Infección Fúngica. Fungal colonization and/or infection in intensive care units. Multicenter study of 1,562 patients. *Med Clin (Barc).* 2003;121, 161–166.
112. Kauffman CA, Fisher J, Sobel JD, Newman CA. Candida Urinary Tract Infections—Diagnosis. *Clinical Infectious Diseases.* 2011;52(S6):S452–S456.
113. Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, et al. Candiduria: a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *Clin Infect Dis.* 2000;30:19–24.
114. Deorukhkar C, Santosh S, Stephen M. NAC Infection: An Emerging Threat. *Sachin.* 2014;Article ID 615958,7 pages.
115. Fischer JF, Chew WH, Shadomy S, et al. Urinary tract infections due to *Candida albicans*. *Rev Infect Dis.* 1982;4:1107–18.
116. Stamm WE. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis, and prevention. *Am J Med.* 1991;91(Suppl 3B):65S–71S.
117. Tamura NK, Negri MF, Bonassoli LA, Svidzinski TI. Fatores de virulência de *Candida* spp isoladas de cateteres venosos e mãos de servidores hospitalares. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007; 40:91–3.
118. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. Adherence and biofilm formation of non- *Candida albicans* *Candida* species. *Trends Microbiol.* 2011;19, 241–247.

119. Li X, Yan Z, Xu J. Quantitative variation of biofilms among strains in natural populations of *Candida albicans*. *Microbiology*. 2003;149, 353–362.
120. Verstrepen KJ, Klis FM. Flocculation, adhesion and biofilm formation in yeasts. *Mol Microbiol*. 2006;60, 5–15.
121. Silva S, Negri M, Henriques M, et al. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36:288–305.
122. Demirezen S, Dirlik OO, Beksac MS. The association of *Candida* infection with intrauterine contraceptive device. *Cent Eur J Public Health*. 2005;13:32–4.
123. Hoyer LL, Green CB, Oh SH, Zhao X. Discovering the secrets of the *Candida albicans* agglutinin-like sequence (ALS) gene family-a sticky pursuit. *Med Mycol*. 2008;46:1–15.
124. Cormack BP, Ghori N, Falkow S. An adhesin of the yeast pathogen *Candida glabrata* mediating adherence to human epithelial cells. *Science*. 1999;285:578–82.
125. GALE C, FINKEL D, TAO N, MEINKE M, MCCLELLAN M, OLSON J, KENDRICK K, HOSTETTER M. Cloning and expression of a gene encoding an integrin-like protein in *Candida albicans*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Jan;93(1):357–361.
126. Douglas LJ. *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol*. 2003;11:30–6.
127. Rajendran, R., Robertson, D. P., Hodge, P. J., Lappin, D. F. & Ramage, G. (2010). Hydrolytic enzyme production is associated with *Candida albicans* biofilm formation from patients with type 1 diabetes. *Mycopathologia* 170, 229–235.
128. Ramage, G., Mowat, E., Jones, B., Williams, C. & Lopez-Ribot, J. L. Our current understanding of fungal biofilms. *Crit Rev Microbiol*. 2009;35, 340–355.

129. Ramage G, Rajendran R, Sherry L, Williams C. Fungal biofilm resistance. *Int J Microbiol*. 2012;528521.
130. Kojic EM, Darouiche RO. Candida infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17, 255–267.
131. Chassot F, Negri MF, Svidzinski AE, et al. Can intrauterine contraceptive devices be a *Candida albicans* reservoir? *Contraception*. 2008;77:355–9.
132. Darouiche RO, Kojic EM. Candida infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17, 255–267.
133. Dominic RM, Shenoy S, Baliga S. Candida biofilms in medical devices: evolving trends. *Kathmandu Univ Med J*. 2007;5:431–6.
134. Harriott MM, Lilly EA, Rodriguez TE, Fidel PL, Noverr MC. *Candida albicans* forms biofilms on the vaginal mucosa. *Microbiology*. 2010;156, 3635–3644.
135. Nobile CJ, Andes DR, Nett JE, et al. Critical role of Bcr1- dependent adhesins in *C. albicans* biofilm formation in vitro and in vivo. *PLoS Pathog* 2006;2:63.
136. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:881–90.
137. Davey ME, O’toole GA. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2000; 64:847–67.
138. Kojic EM, Darouiche RO. Candida infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17, 255–267.
139. Soll DR. *Candida* biofilms: is adhesion sexy? *Curr Biol*. 2008;18, R717–R720.
140. Silva S, Henriques M, Martins A, Oliveira R, Williams D, Azeredo J. Biofilms of non-*Candida albicans* *Candida* species: quantification, structure and matrix composition. *Med Mycol*. 2009; 47, 681–689.
141. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology,

- epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;36, 288–305.
142. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;36, 288–305.
 143. Zaugg C, Borg-Von Zepelin M, Reichard U, Sanglard D, Monod M. Secreted aspartic proteinase family of *Candida tropicalis*. *Infect Immun.* 2001; 69, 405–412.
 144. Ingham C J, Boonstra S, Levels S, de Lange M, Meis JF, Schneeberger PM. Rapid susceptibility testing and microcolony analysis of *Candida* spp. cultured and imaged on porous aluminum oxide. *PLoS ONE.* 2012;7, e33818.
 145. Gácsi A, Tröf D, Schäfer W, Nosanchuk JD. Targeted gene deletion in *Candida parapsilosis* demonstrates the role of secreted lipase in virulence. *J Clin Invest.* 2007;117, 3049–3058.
 146. Manns JM, Mosser DM, Buckley HR. Production of a hemolytic factor by *Candida albicans*. *Infect Immun.* 1994; 62, 5154–5156.
 147. Jayatilake JA, Samaranayake YH, Cheung LK, Samaranayake LP. Quantitative evaluation of tissue invasion by wild type, hyphal and SAP mutants of *Candida albicans*, and NAC species in reconstituted human oral epithelium. *J Oral Pathol Med.* 2006;35, 484–491.
 148. Cullen PJ, Sprague GF. The regulation of filamentous growth in yeast. *Genetics.* 2012;190, 23–49.
 149. Maral Gharaghani M, Ahmadi B, Sisakht MT, Ilami O, Aramesh S, Mouhamadi F, Barati Z, Roozmeh S, Mohammadi H, Nouripour-Sisakht S. Identification of *Candida* Species Isolated from Vulvovaginal Candidiasis Patients by Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) in Yasuj Southwestern Iran. *Jundishapur J Microbiol.* 2018;11(8):e65359.

150. Lopes PHS, Pacini VL, Norberg AN. Genital infection by *Gardnerella vaginalis* and *Candida* spp. Among women in Nova Iguacu city, Rio de Janeiro Province, Brazil. *Open Access Libr J*. 2017;4(3):1–7.
151. Lakshmi PM. Isolation and speciation of *Candida* from vaginitis cases attending gynaecology OPD in a tertiary care hospital A.P. India. *Int J Curr Microbiol App Sci*. 2016;5(10):229–32.
152. Roshan R, Sabokbar A, Badali H. Identification of *Candida* species isolated from vulvovaginal candidiasis using PCR-RFLP. *Int J Mol Clin Microbiol*. 2014;4(2):406–10.
153. Hedayati MT, Taheri Z, Galinimoghadam T, Aghili SR, Yazdani Cherati J, Mosayebi E. Isolation of different species of *Candida* in patients with vulvovaginal candidiasis from Sari, Iran. *Jundishapur J Microbiol*. 2015;8(4).
154. Roudbary M, Roudbarmohammadi S, Bakhshi B, Farhadi Z, Nikoomanesh F. Identification of *Candida* species isolated from Iranian women with vaginal candidiasis by PCR-RFLP method. *Eur J Exp Biol*. 2013;3(6):365–9.
155. Gauwerky K, Borelli C, Korting HC. Targeting virulence: a new paradigm for antifungals. *Drug Discov Today*. 2009;14:214–22.
156. Rodríguez-Cerdeira C, Gregorio MC, Molares-Vila A, López-Barcenas A, Fabbrocini G, Bardhi B, Sinani A, Sánchez-Blanco E, Arenas-Guzmán R, Hernandez-Castro R. Biofilms and vulvovaginal candidiasis. *Colloids And Surfaces Biointerfaces*. 2019;110–125.
157. Chang W, Zhang M, Li Y, Lou H. Flow Cytometry-Based Method To Detect Persisters in *Candida albicans*. *Agents Chemother*. 2015;5044–5048.
158. J. de Cássia Orlandi S, N. de Souza P, Gullo FP, A.M.F.A. e Maria José Soares Mendes G. A mini review of *Candida* species in hospital infection: epidemiology, virulence factor and drugs resistance and prophylaxis. *Trop Med Surg*. 2013;1:5.
159. Singhi S, Deep A. Invasive candidiasis in pediatric intensive care units. *Indian J Pediatr*. 2009;pp.1033–1044.
160. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis:

2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;pp. 503-535.

161. Chander J, Singla N, Sidhu SK, Gombar S. Epidemiology of Candida blood stream infections: experience of a tertiary care centre in North India. *J Infect Dev Ctries*. 2013;670-675.
162. Zaragoza R, Pemán J. The diagnostic and therapeutic approach to fungal infections in critical care settings. *J Invasive Fungal Infect*. 2008;pp. 90-98.
163. Bajwa S, Kulshrestha A. Fungal infections in intensive care unit: challenges in diagnosis and management. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;pp. 238-244.
164. Oberoi JK, Wattal C, Goel N, Raveendran R, Datta S, Prasad K. NAC species in blood stream infections in a tertiary care hospital at New Delhi, India. *Indian J Med Res*. 2012;pp.997-1003.
165. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;pp.857-863.
166. Ravinder K, Megh SD, Ritu G, Rakesh K. Emergence of NAC species and antifungal resistance in intensive care unit patients. *Asian Pac J*. 2016;455-460.
167. Johnson EM, Warnock DW, Luker J, Porter SR, Scully C. Emergence of azole drug resistance in Candida species from HIV-infected patients receiving prolonged fluconazole therapy for oral candidosis. *J Antimicrob Chemother*. 1995;35: 103- 114.
168. Sachin D, Santosh S. NAC Species: Its Isolation Pattern, Species Distribution, Virulence Factors And Antifungal Susceptibility Profile. *International Journal of Medical Science and Public Health*. 2013;Vol 2Issue 3.
169. Altay M Atalay, Nedret Koç A, Sav H, Demir G. Yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen Candida türleri ve antifungal duyarlılıkları. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2013;70(4):185-190.

170. Passos XS, Sales WS, Maciel PJ, Costa CR, Miranda KC, Lemos Jde A. Candida colonization in intensive care unit patients' urine. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100(8): 925-8.
171. Xafranski H, Melo AS, Machado AM, Briones MR, Colombo AL. A quick and low-cost PCR-based assay for *Candida* spp. identification in positive blood culture bottles. *BMC Infect Dis.* 2013;13:467
172. Marol S, Yucesoy M. Molecular epidemiology of *Candida* species isolated from clinical specimens of intensive care unit patients. *Mycoses.* 2008;51(1):40-9.
173. Mohammad R, Sahar V, Shadi A, Hamideh S, Ebrahim A, Mona M, Fatemeh F, Sedigheh RT, Ehsan K, Mahnaz S. Prevalence of *Candida* Infection at the Intensive Care Unit with Nested Polymerase Chain Reaction (PCR) Using Primer Mixes Specific to *Candida* DNA Topoisomerase II Genes. *Archives of Clinical Infectious Diseases.* 2016;11 (4).
174. Machado AG, Komiyama EY, Santos SS, Jorge AO, Brighenti FL, Kago-Ito CY. In vitro adherence of *Candida albicans* isolated from patients with chronic periodontitis. *J Appl Oral Sci.* 2010; 19(4):384-7.
175. Cannon RD, Chaffin WL. Oral colonization by *Candida albicans*. *Crit Rev Oral Biol Med* 1999; 10(3):359-83.
176. Tri W. The role of virulence factors in *Candida albicans* pathogenicity. *J Med Sci.* 2016;58-68.
177. Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2003; 67(3):400-28.
178. Borst A, Fluit AC. High levels of hydrolytic enzymes secreted by *Candida albicans* isolates involved in respiratory infections. *J Med Microbiol.* 2003;52(Pt 11):971-4.
179. Monroy-Pérez E, Paniagua-Contreras G, Vaca-Paniagua F, Negrete-Abascal E, Vaca S. SAP expression in *Candida albicans* strains isolated from Mexican patients with vaginal candidosis. *Int J Clin Med.* 2013; 4(1):25-31.

180. Fisher JF, Kavanagh K, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. Candida urinary tract infection: pathogenesis. *Clin Infect Dis*. 2011;52 Suppl6:437-51.
181. Samaranayake YH, Dassanayake RS, Cheung BP, Jayatilake JA, Yeung KW, Yau JY, et al. Differential phospholipase gene expression by *Candida albicans* in artificial media and cultured human oral epithelium. *APMIS*. 2006;114(12):857-66.
182. Almeida RS, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* iron acquisition within the host. *FEMS Yeast Res*. 2009;9(7):1000-12.
183. Rossoni RD, Barbosa JO, Vilela SF, Jorge AO, Junqueira JC. Comparison of the hemolytic activity between *C. albicans* and NAC species. *Braz Oral Res*. 2013;27(6):484-9.
184. Rosa EA, Rached RN, Ignacio SA, Rosa RT, da Silva WJ, Yau JY, et al. Phenotypic evaluation of the effect of anaerobiosis on some virulence attributes of *Candida albicans*. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt 10):1277-81.
185. Wibawa T, Praseno, Aman AT. Virulence *Candida albicans* isolated from HIV Infected and non infected individuals. *SpringerPlus*. 2015;4:408.
186. Molero G, Díez-Orejas R, Navarro-García F, Monteoliva L, Pla J, Gil C, et al. *Candida albicans*: genetics, dimorphism and pathogenicity. *Internat Microbiol*. 1998;1(2):95-106.
187. Kumamoto CA, Vences MD. Contributions of hyphae and hypha-co-regulated genes to *Candida albicans* virulence. *Cel Microbiol*. 2005;7(11):1546-54. Han TL, Cannon RD, Villas-Bôas SG. The metabolic basis of *Candida albicans* morphogenesis and quorum sensing. *Fungal Genet Biol* 2011; 48(8):747-63
188. Morschhäuser J. Regulation of white-opaque switching in *Candida albicans*. *Med Microbiol Immunol*. 2010; 199(3):165-72....., Ramage G, Rajendran R, Sherry L, Williams C. Fungal biofilm resistance. *Int J Microbiol* 2012; 2012:528521.
189. Wibawa T, Nurrokhman, Baly I, Daeli PR, Kartasmita G, Wijayanti N. Cyclosporine a decreases the fluconazole minimum inhibitory concentration of *Candida albicans* clinical isolates but not biofilm formation and cell growth. *Trop Biomed*. 2015;32(1): 76-182.

190. Bayram Y, Gültepe B, Özlük S, Güdücüoğlu H. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Kökenlerinin İdentifikasyonu ve Antifungal Duyarlılıklarının Araştırılması. Van Tıp Dergisi. 2012;19 (4): 177-181.
191. Ener B. Fungal hastane infeksiyonları, epidemiyoloji ve kontrol. Hast. İnf. Derg. 1998;2: 150-155.
192. Kiraz N, Erturan Z, Uzun M, Durmaz G, Us T, Akgün Y, Anđ Ö. Üç yüz Candida albicans suşunun amfoterisin B, Flusitozin, flukonazol ve mikonazole duyarlılıklarının araştırılması. Klimik Dergisi. 1988;11: 116-118.
193. Yücesoy M. Hastane infeksiyonları ve funguslar, In: Hastane infeksiyonları. Edited by Yüce A. İzmir, Güven Kitabevi, 2003, pp: 135-140., Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. Clin Infect Dis. 22: 89-94, 1996.
194. Koçoğlu E, Bayram A, Balcı İ. Klinik Örneklerden İzole Edilen Kandida Türleri ve Antifungal Duyarlılıkları. Van Tıp Dergisi. 2005;12 (3):195-200.
195. Çıkman A, Parlak M, Reşat Ceylan M, Güdücüoğlu H, Berktaş M. Çeşitli Klinik Örneklerden Soyutlanan Kandidaların Tür Dağılımı ve Antifungal Direnci. Van Tıp Dergisi. 2014.21(1): 1-5.
196. Adiloğlu AK, Şirin MC, Cicioglu-Arıdoğan B, Can R, Demirci M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Candida kökenlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. ADÜ Tıp Fak Derg. 2004;5(3):33-36. 7.
197. Machado AG, Komiyama EY, Santos SS, Jorge AO, Brighenti FL, Kogalito CY. In vitro adherence of Candida albicans isolated from patients with chronic periodontitis. J Appl Oral Sci. 2011;19: 384-7.
198. Noumi E, Snoussi M, Hentati H, Mahdouani K, del Castillo L, Valentin E, et al. Adhesive properties and hydrolytic enzymes of oral Candida albicans strains. Mycopathologia. 2010;169: 269-78.
199. Agrawal S, Brown CT, Miller S, Grundy C, Kulkarni R. Upper urinary tract fungal infections. J.C.U. 2010;3:18 189.
200. Kauffman CA. Cadiduria. Clin. Infect. Dis. 2005;41: 371 376.

201. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington S, et al. Incidence of bloodstream infections due to *Candida* species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population based active surveillance program. *J. Clin. Microbiol.* 2004;42: 1519-1527.
202. Mohandas V, Ballal M. Distribution of *Candida* species in different clinical samples and their virulence: Biofilm formation, proteinase and phospholipase production: A study on hospitalized patients in Southern India. *J. Glob. Infect. Dis.* 2011;3(1): 4-8.
203. Borst A, Fluit AC. High levels of hydrolytic enzymes secreted by *Candida albicans* isolates involved in respiratory infections. *J. Med. Microbiol.* 2003;52: 971-974.
204. Bhat V, Sharma SM, Shetty V, Shastry CS, Rao V. Extracellular enzymes of *Candida albicans* and their role in development of denture stomatitis: a review. *J.I.A.D.S.* 2011;2(1): 26-30.
205. Sanaa MA, Zeinab MK, Soheir SM, Manar RA, Sanaa SZ. Relationship between virulence factors of *Candida* species with candiduria and myeloperoxidase concentrations. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci.* 2015;4(1): 108-123.
206. Concetta DC, Maria G, Antonella F, Maria C, Erminia C. Candidemia: species involved, virulence factors and antimycotic susceptibility. *New Microbiologica.* 2012;35:459-468.
207. Ozhak-Baysan B, Ogunc D, Colak D, Ongut G, Donmez L, Vural T, et al. Distribution and antifungal susceptibility of *Candida* species causing nosocomial candiduria. *Med Mycol.* 2012;50(5):529-32.
208. Kauffman CA, Fisher JF, Sobel JD, Newman CA. *Candida* urinary tract infections--diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2011;52Suppl6:S452-6.
209. Singla N, Gulati N, Kaistha N, Chander J. *Candida* colonization in urine samples of ICU patients: determination of etiology, antifungal susceptibility testing and evaluation of associated risk factors. *Mycopathologia.* 2012;174(2):149-55.

210. Seifi Z, Azish M, Salehi Z, Zarei Mahmoudabadi A, Shamsizadeh A. Candiduria in children and susceptibility patterns of recovered *Candida* species to antifungal drugs in Ahvaz. *J Nephropathol.* 2013;2(2):122–8.
211. Tobudic S, Kratzer C, Lassnigg A, Graninger W, Presterl E. In vitro activity of antifungal combinations against *Candida albicans* biofilms. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(2):271–4.
212. DiDone L, Oga D, Krysan DJ. A novel assay of biofilm antifungal activity reveals that amphotericin B and caspofungin lyse *Candida albicans* cells in biofilms. *Yeast.* 2011;28(8):561–8.
213. Thompson GR, Wiederhold NP, Vallor AC, Villareal NC, Lewis JS, Patterson TF. Development of caspofungin resistance following prolonged therapy for invasive candidiasis secondary to *Candida glabrata* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(10):3783–5.
214. Fisher JF, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* urinary tract infections--treatment. *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 6:S457–66.
215. Ali Zarei M, Ali Rezaei M, Fataemeh G. The Susceptibility Patterns of *Candida* Species Isolated From Urine Samples to Posaconazole and Caspofungin. *Jundishapur J Microbiol.* 2015; 8(3): e24298.
216. Bryan O, Pérez-Alemán E, Galoa C, Fontecha G. Molecular identification of *Candida* species from urinary infections in Honduras. *Rev Iberoam Micol.* 2018;35(2):73-77.
217. Şay Coşkun US, Aksu N, Kurşun Ş, Mumcuoğlu İ. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Suşlarında Virulans Faktörlerinin ve Antifungal Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2018;10(3): 110-122.
218. ETİZ P, KİBAR F, EKENOĞLU Y, YAMAN A. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımının Ve Antifungal Duyarlılıklarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *ANKEM Derg.* 2015;29(3):105-113.
219. Susever S, Yeğenoğlu Y. İmmün sistemi baskılı hastaların klinik örneklerinden soyutlanan *Candida* türlerinin PCR ile belirlenmesi ve antifungal direnç genlerinin RFLP ve sekans analizi ile saptanması. *Dicle Tıp Dergisi.* 2012;39 (2): 242-250.

ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Hatay'ın Samandağ ilçesinde doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimini Hatay'da aldıktan sonra 2007 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2014 yılında fakülteden mezun oldum. Kızıltepe Devlet Hastanesi'ndeki 5 aylık mecburi hizmetimden sonra 2015'te Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü'nde asistanlığa başladım.

