

T.C
NEVŞEHİR HACI BEKTAŞ VELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN
MANTARLARA KARŞI BAZI DOĞAL ÜRÜNLERİN
ANTİFUNGAL ETKİLERİ

TEZİ HAZIRLAYAN
Mehmet DORUM

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Şahlan ÖZTÜRK

Biyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Ocak 2016
NEVŞEHİR

Doç. Dr. Şahlan ÖZTÜRK danışmanlığında Mehmet DORUM tarafından hazırlanan “Klinik örneklerden izole edilen mantarlara karşı bazı doğal ürünlerin antifungal etkileri” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

14.01.2016

JÜRİ

Başkan: Doç.Dr. Serkan YILMAZ

Üye: Doç.Dr. Şahlan ÖZTÜRK

Üye: Doç.Dr. Zeliha LEBLEBİCİ

ONAY:

Bu tezin kabulü Yönetim Kurulunun 21./01./2016 tarih ve 2016-02-22..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

21/01/2016
Doç. Dr. Şahlan ÖZTÜRK
Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİM SAYFASI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada yer alan bütün bilgilerin bilimsel ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu ve bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Mehmet DORUM



TEŞEKKÜR

“Klinik örneklerden izole edilen mantarlara karşı bazı doğal ürünlerin antifungal etkileri” konulu tez çalışmamın seçiminde, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında, Yüksek Lisans eğitiminin boyunca ve sosyal yaşamımda fikirlerini, emeğini ve desteğini her zaman üstümde hissettiren ve en önemlisi bir baba, ağabey sıcaklığıyla yaklaşan çok değerli danışmanım ve hocam sayın Doç. Dr. Şahlan ÖZTÜRK’e

Tez çalışmam sırasında yardımlarını gördüğüm değerli hocam Doç. Dr. Zübeyde KUMBIÇAK’a

Tez çalışmam’da deneysel yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Belma ASLIM’a

Çalışmalarına destek olan değerli hocalarım Musa KAR ve Ezgi KESKİN’e

Moral ve yardımlarını asla esirgemeyen arkadaşlarım Emrah ÖZTÜRK, Ferhat DOĞANAY ve Hüseyin AVCI’ya,

Yetişmemde emekleri olan, hayatımın tüm aşamalarında yanımda olan, desteklerini esirgemeyen ve varlıklarıyla mutluluk veren babam Kerim DORUM ve annem Fatma DORUM’a

Yaşamım boyunca kardeşi olmaktan gurur ve onur duyduğum, sevgisini her zaman hissettiğim ve her zaman yanımda olan ablam Kerime DEMİRTAŞ’a

Tüm sıkıntılı zamanlarımda ve sorunlarımda yanımda olan, kendi sıkıntıları ve sorunlarıymış gibi ilgilenen, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen eniştem Erdoğan DEMİRTAŞ’a

Hayatımı daha anlamlı ve renkli hale getiren, varlığıyla mutluluk veren ailemizin yeni üyesi yeğenim Demir DEMİRTAŞ’a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN MANTARLARA KARŞI BAZI DOĞAL ÜRÜNLERİN ANTİFUNGAL ETKİLERİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Mehmet DORUM

NEVŞEHİR HACI BEKTAŞ VELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2016

ÖZET

Mantar enfeksiyonlarında en çok izole edilen türün *Candida albicans* olduğu literatürce tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda en çok izole edilen tür *Cryptococcus laurentii* olmuştur. Son yıllarda tüm dünyada sentetik ilaçların gelişigüzel kullanılması, immün sistemi zayıflatan hastalıkların tedavisinin zorlaşması, sentetik ilaçların yan etkilerinin yeni hastalıklara öncülük etmesi, maya enfeksiyonlarına neden olan etkenlerin insidansının artması ve mevcut antifungal ilaçlara direnç gelişmesi bitkisel kaynaklardan antifungal bileşiklerin araştırılması için bilim adamlarını teşvik etmiştir. Bu nedenle bu çalışmada bitki ekstraktlarının antifungal etkileri araştırılarak mevcut antifungallerden daha etkili yeni antifungallerin bulunması amaçlanmıştır. Mantar enfeksiyonu olan hastalardan alınan kan, idrar, gaita, vajen, serviks, balgam, tırnak ve deri döküntüsü örneklerinden 40 adet izolat elde edilerek API 20C AUX (biomerieux) sistemi ile tanımlanmıştır. Tanımlanan 40 adet maya izolatının %42,5'i *Cryptococcus laurentii*, %32,5'i *Candida albicans*, %15'i *Candida kefir*, %7,5'u *Candida tropicalis*, %2,5'u *Candida lusitaniae* olduğu saptanmıştır. Çalışmamız Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında farklılık göstermektedir. Bu çalışmada %42,5 oranıyla en çok izole edilen tür *Cryptococcus laurentii* olmuştur. *Cryptococcus laurentii*, *Candida albicans*, *Candida kefir*, *Candida tropicalis*, *Candida lusitaniae* izolatlarının oceral ve terbisil antifungal ilaçlarına dirençlilik durumları agar

kuyucuk difüzyon metodu ile belirlenmiştir. Antifungallere en çok direnç gösteren izolatlar *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13, *Candida tropicalis* M15, *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 olduğu saptanmıştır. Ankara Düzen Laboratuvarında MALDI-TOF MS yöntemiyle dirençli izolatların identifikasyonları doğrulanmıştır. Bu dirençli izolatlar üzerinde ülkemizde doğal olarak yetişen *Hibiscus sabdariffa*, *Ceratonia siliqua*, *Origanum minutiflorum*, *Cotinus coggygria* ve *Lavandula stoechas* bitki ekstraktlarının antifungal aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan antifungal denemeler sonunda dirençli izolatlara karşı yüksek antifungal aktivite gösteren ekstraktın *Hibiscus sabdariffa* ve *Ceratonia siliqua* olduğu tespit edilmiştir. *Cryptococcus laurentii* M39 ve *Cryptococcus laurentii* M27 izolatlarının tamamını öldüren *Hibiscus sabdariffa* konsantrasyon miktarları 5 mg/ml'dir. *Hibiscus sabdariffa* ekstraktının *Cryptococcus laurentii* M39 ve *Cryptococcus laurentii* M27 izolatları için LC₅₀ değerleri sırasıyla 0,6 ve 1,0 mg/ml olarak bulunmuştur. *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13 ve *Candida tropicalis* M15 izolatlarının tamamını öldüren *Ceratonia siliqua* konsantrasyon miktarları sırasıyla 10, 7,5, 5 ve 10 mg/ml'dir. *Ceratonia siliqua* ekstraktının *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13 ve *Candida tropicalis* M15 izolatları için LC₅₀ değerleri sırasıyla 2,2, 1,8, 2,0 ve 2,0 mg/ml olarak bulunmuştur. Bu çalışmada *Hibiscus sabdariffa* ekstraktının ve *Ceratonia siliqua* ekstraktının dirençli izolatlara karşı antifungal deneylerde kullanılan ilaçlardan daha yüksek etki gösterdiği saptanmıştır. Özellikle *Cryptococcus laurentii* kaynaklı fungal hastalıkların tedavisi için spesifik inhibitörlerin olmadığından bu çalışmanın yeni antifungallerin üretimine öncülük edeceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: *Cryptococcus laurentii*, Antifungal, *Hibiscus sabdariffa*, Ekstrakt

Tez danışmanı: Doç. Dr. Şahlan ÖZTÜRK

Sayfa Adeti: 104

ANTIFUNGAL EFFECTS OF SOME NATURAL PRODUCTS AGAINST YEASTS ISOLATED FROM CLINICAL SAMPLES

(M. Sc. Thesis)

Mehmet DORUM

**NEVŞEHİR HACI BEKTAŞ VELİ UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF
NATURAL AND APPLIED SCIENCES**

January 2016

ABSTRACT

It has been determined by the mostly isolated species in fungal infections is the *Candida albicans*. In our study the mostly isolated species was *Cryptococcus laurentii*. Recently all around the world indiscriminate usage of synthetic drugs, difficulty in treatment of diseases that weaken the immun system, side effects of synthetics drugs leading to new diseases, the increased incidence of factors that cause yeast infections, development of resistance to current antifungal drugs encourage the scientist to search antifungal compounds from herbal sources. Therefore, in that study by searching antifungal effects of plant extracts it is aimed to find new antifungal drugs that is more effective than current antifungal medicine. 40 new isolates are obtained from blood, urine, faeces, vagina, cervix, sputum, nail and skin rashes of patients with fungal infections and identified with API 20C AUX system. It was determined that 40 yeast isolates are composed of %42,5 *Cryptococcus laurentii*, %32,5 *Candida albicans*, %15 *Candida kefir*, %7,5 *Candida tropicalis* and %2,5 *Candida lusitaniae*. Compared with other studies in Turkey, our study has differences. In our study most isolated species is *Cryptococcus laurentii* with 42,5 percentage. Resistance of *Cryptococcus laurentii*, *Candida albicans*, *Candida kefir*, *Candida tropicalis*, *Candida lusitaniae* isolates to antifungal drugs as oceral and terbisil was determined by agar well diffusion method. It was determined that isolates having more resistance to antifungal drugs are *Candida*

albicans M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13, *Candida tropicalis* M15, *Cryptococcus laurentii* M27 and *Cryptococcus laurentii* M39. The resistant isolates were confirmed with MALDI-TOF MS method in Ankara Düzen Laboratories. The antifungal activity of herbal extracts that grown naturally in our country as *Hibiscus sabdariffa*, *Ceratonia siliqua*, *Origanum minutiflorum*, *Cotinus coggygia* and *Lavandula stoechas* were examined on the resistant isolates. At the result of antifungal assays, the extract which has higher antifungal activity upon resistant isolates are determined as *Hibiscus sabdariffa* and *Ceratonia siliqua*. The minimum concentration of *Hibiscus sabdariffa* that kills *Cryptococcus laurentii* M39 and *Cryptococcus laurentii* M27 isolates is 5 mg/ml. LC₅₀ values of *Hibiscus sabdariffa* extracts for the *Cryptococcus laurentii* M39 and *Cryptococcus laurentii* M27 isolates are 0,6 and 1,0 mg/ml respectively. The minimum concentration of *Ceratonia siliqua* that kills all of the *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13 and *Candida tropicalis* M15 isolates are 10, 7,5, 5 ve 10 mg/ml respectively. LC₅₀ values of *Ceratonia siliqua* extracts for the *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13 and *Candida tropicalis* M15 isolates are 2,2, 1,8, 2,0 and 2,0 mg/ml. In this study it was determined that *Hibiscus sabdariffa* and *Ceratonia siliqua* extracts have greater influence on resistant isolates than drugs used in antifungal experiments, and because there is no specific inhibitors for the treatment of fungal diseases caused by *Cryptococcus laurentii*, that study could be lead to production of new antifungal drugs.

Keywords: *Cryptococcus laurentii*, Antifungal, *Hibiscus sabdariffa*, Extract
Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Şahlan ÖZTÜRK
Page Number: 104

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEZ BİLDİRİM SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
RESİMLER LİSTESİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xvii
1. BÖLÜM	1
GİRİŞ	1
2. BÖLÜM	3
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Mantarların genel özellikleri.....	4
2.3. Mantarlarda üreme.....	5
2.3.1. Eşeysiz üreme.....	5
2.3.1.1. Sporangiospor.....	5
2.3.1.2. Konidiospor.....	5
2.3.2. Eşeyli Üreme	5
2.3.2.1. Zigospor.....	5
2.3.2.2. Askospor.....	5
2.3.2.3. Basidiospor.....	5
2.4. Mantarların sınıflandırılması.....	6
2.5. Candidaların mikrobiyolojik ve biyokimyasal özellikleri	8
2.6. Patogenez ve virulans faktörleri.....	10
2.7. Candida ile oluşan enfeksiyonlar	12
2.7.1. Yüzeysel candida enfeksiyonları	12
2.7.2. İnvazif candida enfeksiyonları	14
2.8. Candida enfeksiyonlarının epidemiyolojisi	15

2.9.	Klinik örnekler için kullanılan antifungal ilaçlar	17
2.9.1.	Oceral.....	17
2.9.2.	Terbicil.....	18
2.10.	Mantarların tanımlanması	18
2.10.1.	Serolojik tanı yöntemleri	18
2.10.2.	Moleküler tanı yöntemleri.....	19
2.11.	Antifungal duyarlılık testleri.....	20
2.11.1.	Dilüsyon yöntemi.....	20
2.11.2.	Difüzyon yöntemi.....	21
2.11.3.	E-Test yöntemi.....	21
2.12.	Çalışmada kullanılan bitkiler.....	22
2.12.1.	Lamiaceae familyası genel özellikleri (Ballıbabagiller)	22
2.12.1.1.	<i>Origanum minutiflorum</i> O. Schwarz. P&H. Davis (Toka kekiği).....	22
2.12.1.2.	<i>Lavandula stoechas</i> L. (Karabaş otu)	23
2.12.2.	Anacardiaceae familyası genel özellikleri (Menengiçgiller).....	24
2.12.2.1.	<i>Cotinus coggygia</i> Scop. (Duman ağacı)	24
2.12.3.	Fabaceae familyası genel özellikleri (Baklagiller).....	25
2.12.3.1.	<i>Ceratonia siliqua</i> L. (Keçiboynuzu)	25
2.12.4.	Malvaceae familyası genel özellikleri (Ebegümeçigiller).....	26
2.12.4.1.	<i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (Kerkede)	27
3.	BÖLÜM.....	28
	MATERYAL VE YÖNTEM.....	28
3.1.	Materyal.....	28
3.1.1.	Çalışmada kullanılan mikroorganizmalar	28
3.1.2.	Maya üretimi ve antifungal aktivite deneylerinde kullanılan besiyerleri	28
3.1.3.	Çalışmada kullanılan bitki ekstraktları	29
3.1.4.	Çalışmada kullanılan antifungal ilaçlar	30
3.1.5.	Çalışmada kullanılan çözücüler	30
3.2.	Yöntem	30
3.2.1.	Çalışma düzeni	30
3.2.2.	Potato dextrose agar'dan maya izolasyonu.....	30

3.2.3.	Gram boyama yöntemi	30
3.2.4.	API 20C AUX (biomerieux) testi ile tanımlama.....	32
3.2.5.	Antifungal duyarlılık testleri	32
3.2.6.	MALDI-TOF MS analizi ile tanımlama	32
3.2.7.	Agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile bitki ekstraktlarının antifungal etkisinin belirlenmesi	33
3.2.8.	Mikrodilüsyon broth tekniğinin uygulanması.....	33
3.2.9.	LC ₅₀ tayin metodu.....	34
3.2.10.	İstatiksel veri.....	34
4.	BÖLÜM	35
	BULGULAR	35
4.1.	Potato dextrose agar'dan maya izolasyonu.....	35
4.2.	İzolatların tanımlamaları.....	36
4.2.1.	Gram boyama ve API 20C AUX (biomerieux) testi ile tanımlama	36
4.3.	Antifungal duyarlılık testleri	39
4.4.	MALDI-TOF MS analizi ile tanımlama	40
4.5.	Bitki ekstraktlarının antifungal etkileri.....	41
4.6.	% Ölüm oranı, MİK ve LC ₅₀ değerleri	42
5.	BÖLÜM	73
	TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER	73
	KAYNAKLAR.....	94
	ÖZGEÇMİŞ	104

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.3.1	Eşeyli ve Eşeysiz spor oluşturan bazı önemli mantar türleri	6
Tablo 2.5.1.	Bazı önemli <i>Candida</i> türlerinin biyokimyasal özellikleri	10
Tablo 2.6.1.	Maya enfeksiyonları gelişmesindeki risk faktörleri	11
Tablo 2.6.2.	Virülans faktörleri	12
Tablo 2.7.1.	Yüzeyel <i>Candida</i> enfeksiyonları görüldüğü yerler ve bulguları	13
Tablo 2.7.2.	<i>Candidozlarda</i> etken olarak saptanan <i>Candida</i> türlerinin sıklığı	13
Tablo 2.7.3.	Kandidemi risk faktörleri.....	14
Tablo 2.7.4.	Kandidemi etkenlerinin dünyadaki dağılımı	15
Tablo 2.10.1.	Serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllük oranları	19
Tablo 2.12.1.	Keçiboynuzunun endüstriyel olarak kullanım alanları	26
Tablo 3.1.1.	Besiyerleri ve karışım oranları.....	29
Tablo 3.1.2.	Ekstraktlar ve konsantrasyonları	29
Tablo 3.2.1.	Gram boyalar ve süreleri	31
Tablo 4.2.1.	İzolatların gram boyama ve API 20C AUX (biomerieux) tanımlama sonuçları	37
Tablo 4.3.1.	Maya izolatlarının agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile yapılan antifungal duyarlılık sonuçları.....	39
Tablo 4.5.1.	Bitki ekstraktlarının, dirençli izolatlara karşı antifungal etkileri	41
Tablo 4.6.1.	Bitki ekstraktlarının, <i>Candida albicans</i> M7 izolatı üzerine % ölüm oranı, LC ₅₀ ve MİK değerleri.....	43
Tablo 4.6.2.	Bitki ekstraktlarının, <i>Candida albicans</i> M10 izolatı üzerine % ölüm oranı, LC ₅₀ ve MİK değerleri	48
Tablo 4.6.3.	Bitki ekstraktlarının, <i>Candida albicans</i> M13 izolatı üzerine % ölüm oranı, LC ₅₀ ve MİK değerleri	53
Tablo 4.6.4.	Bitki ekstraktlarının, <i>Candida tropicalis</i> M15 izolatı üzerine % ölüm oranı, LC ₅₀ ve MİK değerleri	58
Tablo 4.6.5.	Bitki ekstraktlarının, <i>Cryptococcus laurentii</i> M27 izolatı üzerine % ölüm oranı, LC ₅₀ ve MİK değerleri.....	63
Tablo 4.6.6.	Bitki ekstraktlarının, <i>Cryptococcus laurentii</i> M39 izolatı üzerine % ölüm oranı, LC ₅₀ ve MİK değerleri.....	68

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 4.6.1. *Cotinus coggygria* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında
Candida albicans M7 izolatının % ölüm oranları 44
- Şekil 4.6.2. *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında
Candida albicans M7 izolatının % ölüm oranları 45
- Şekil 4.6.3. *Lavandula stoechas* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında
Candida albicans M7 izolatının % ölüm oranları 45
- Şekil 4.6.4. *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında
Candida albicans M7 izolatının % ölüm oranları 46
- Şekil 4.6.5. *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık
konsantrasyonlarında *Candida albicans* M7 izolatının % ölüm oranları 47
- Şekil 4.6.6. *Cotinus coggygria* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında
Candida albicans M10 izolatının % ölüm oranları 49
- Şekil 4.6.7. *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında
Candida albicans M10 izolatının % ölüm oranları 50
- Şekil 4.6.8. *Lavandula stoechas* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında
Candida albicans M10 izolatının % ölüm oranları 50
- Şekil 4.6.9. *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında
Candida albicans M10 izolatının % ölüm oranları 51
- Şekil 4.6.10. *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık
konsantrasyonlarında *Candida albicans* M10 izolatının % ölüm oranları 52
- Şekil 4.6.11. *Cotinus coggygria* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında
Candida albicans M13 izolatının % ölüm oranları 54
- Şekil 4.6.12. *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında
Candida albicans M13 izolatının % ölüm oranları 55
- Şekil 4.6.13. *Lavandula stoechas* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık
konsantrasyonlarında *Candida albicans* M13 izolatının % ölüm oranları 55
- Şekil 4.6.14. *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında
Candida albicans M13 izolatının % ölüm oranları 56
- Şekil 4.6.15. *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık
konsantrasyonlarında *Candida albicans* M13 izolatının % ölüm oranları 56

Şekil 4.6.16. <i>Cotinus coggygia</i> bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında <i>Candida tropicalis</i> M15 izolatının % ölüm oranları	59
Şekil 4.6.17. <i>Ceratonia siliqua</i> bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında <i>Candida tropicalis</i> M15 izolatının % ölüm oranları	60
Şekil 4.6.18. <i>Lavandula stoechas</i> bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında <i>Candida tropicalis</i> M15 izolatının % ölüm oranları	60
Şekil 4.6.19. <i>Hibiscus sabdariffa</i> bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında <i>Candida tropicalis</i> M15 izolatının % ölüm oranları	61
Şekil 4.6.20. <i>Origanum minutiflorum</i> bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında <i>Candida tropicalis</i> M15 izolatının % ölüm oranları	61
Şekil 4.6.21. <i>Cotinus coggygia</i> bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan konsantrasyonlarında <i>Cryptococcus laurentii</i> M27 izolatının % ölüm oranları.....	64
Şekil 4.6.22. <i>Ceratonia siliqua</i> bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında <i>Cryptococcus laurentii</i> M27 izolatının % ölüm oranları.....	65
Şekil 4.6.23. <i>Lavandula stoechas</i> bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında <i>Cryptococcus laurentii</i> M27 izolatının % ölüm oranları.....	65
Şekil 4.6.24. <i>Hibiscus sabdariffa</i> bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında <i>Cryptococcus laurentii</i> M27 izolatının % ölüm oranları.....	66
Şekil 4.6.25. <i>Origanum minutiflorum</i> bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında <i>Cryptococcus laurentii</i> M27 izolatının % ölüm oranları.....	66
Şekil 4.6.26. <i>Cotinus coggygia</i> bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında <i>Cryptococcus laurentii</i> M39 izolatının % ölüm oranları.....	69
Şekil 4.6.27. <i>Ceratonia siliqua</i> bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında <i>Cryptococcus laurentii</i> M39 izolatının % ölüm oranları.....	70
Şekil 4.6.28. <i>Lavandula stoechas</i> bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında <i>Cryptococcus laurentii</i> M39 izolatının % ölüm oranları.....	70

Şekil 4.6.29. <i>Hibiscus sabdariffa</i> bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında <i>Cryptococcus laurentii</i> M39 izolatının % ölüm oranları.....	71
Şekil 4.6.30. <i>Origanum minutiflorum</i> bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında <i>Cryptococcus laurentii</i> M39 izolatının % ölüm oranları.....	72



RESİMLER LİSTESİ

Resim 2.5.1. <i>Candida tropicalis</i> M15 izolatının gram boyaması.....	8
Resim 2.12.1. <i>Origanum minutiflorum</i> O. Schwarz. P & H. Davis (Toka kekiği)	23
Resim 2.12.2. <i>Lavandula stoechas</i> L. (Karabaş otu)	24
Resim 2.12.3. <i>Cotinus coggygia</i> Scop. (Duman ağacı)	25
Resim 2.12.4. <i>Ceratonia siliqua</i> L. (Keçiboynuzu)	26
Resim 2.12.5. <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (Kerkede)	27
Resim 3.2.1. <i>Candida albicans</i> M13 gram boyama mikroskop görüntüsü.....	31
Resim 3.2.2. MALDI-TOF MS analizi ile tanımlanan <i>Candida tropicalis</i> M15	33
Resim 3.2.3. <i>Lavandula stoechas</i> ekstraktının <i>Candida albicans</i> M7 izolatın Mikrodilüsyon Broth tekniği ile etkisinin incelenmesi	34
Resim 4.1.1. <i>Candida albicans</i> M7 izolatının PDA besiyerinde görüntüsü.....	36
Resim 4.2.1. <i>Candida lusitaniae</i> M1 izolatının gram boyası mikroskop görüntüsü.....	37

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

RNA	Ribo nükleik asit
DNA	Deoksiribo nükleik asit
M.Ö	Milattan önce
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
Ab	Antikor
Ag	Antijen
PFLP	Kesim parçası uzunluk çeşitliliği
PCR	Polimerizasyon zincir reaksiyonu
RAPD	Rastgele çoğaltılmış polimorfik DNA
MIK	Minimal inhibitör konsantrasyon
MLK	Minimal letal konsantrasyon
AMM	Anti mikrobiyal madde
PDA	Potato dextrosa agar
SVK	Santral venöz kateter
UBK	Ulusal botanik kongresi
KOH	Potasyum hidroksit
Ca	Kalsiyum
µm	Mikrometre
mg	Miligram
ml	Mililitre
µl	Mikrolitre

mm	Milimetre
m	Metre
cm	Santimetre
g	Gram
NO ₃	Nitrat
NO ₂	Nitrit



1. BÖLÜM

GİRİŞ

Yaşamın ilk çağlarından günümüze kadar tüm tüketiciler hayatlarını sürdürebilmek için ihtiyaç duydukları karbonhidrat, yağ ve proteinler gibi temel besinleri bitkilerden karşılarlar. Tüketicilerin besin ve enerji ihtiyaçlarını karşılamalarının yanında bitkiler yaşamsal değer taşıyan doğal ürünlerdir.

İnsanoğlu'nun varoluşun'dan itibaren hastalık etmenlerinin de ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu nedenle insanlar hastalıklara karşı korunmak amacıyla mikroorganizmaları, hayvanları ve bitkileri tedavi amaçlı kullanmaya başlamışlardır.

İnsanlar ilk çağlardan günümüze kadar bitkileri deneme yanılma yoluyla hangilerinin yenilebileceğini, hangilerinin zehirli veya yararlı olduğunu öğrenmişler ve bu bitkileri hem temel besin kaynağı, hem de üzerinde farklı metotlar deneyerek mikroorganizma öldürücü, yara iyileştirici, rahatlatıcı veya sakinleştirici olarak kullanmışlardır [1,2].

İnsanlığın ilk varoluşun'dan itibaren tedavi amaçlı kullanılan bitkisel ilaç sayısı 250 civarı iken günümüzde bu sayı 20,000'e ulaşmıştır [3].

Son yıllarda bitkiler üzerindeki çalışmaların artmasının sebepleri; kolay ve ucuz tedavi olanağı sağlaması, sentetik ilaçların tehlikeli yan etkilerinin olması ve bitkisel ilaçların birden fazla etkiye sahip olmasıdır [3].

İnsanlarda enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar arasında bakteriler, virüsler ve mayalar bulunmaktadır. Virüsler, protein kılıftan veya RNA ya da DNA gibi genetik bilgi taşıyan bir proteinden oluşurlar. Bakteriler, ince ve sert bir zarla çevrili tek hücreli, kendi kendine çoğalabilen canlılardır. Mayalar, genellikle tek hücreli, bazı türleri ise çok hücreli ökaryotik canlılardır.

Son yıllarda kemoterapi nedeniyle bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların sayısının artması, organ nakli cerrahisinin gelişmesi, geniş spektrumlu

antibiyotiklerin kullanımı, yoğun bakım ünitelerinde yatan hasta sayısının artması nedeniyle maya enfeksiyonlarının görülme sıklığı artmıştır [4].

Mayalar insanlarda görülen en yaygın patojenlerdendir. Doğada geniş bir dağılım gösteren mayalar insan ve hayvanların florasında da bulunmaktadır. Mayalar yüzeysel enfeksiyonlardan derin dokuları tutan enfeksiyonlara kadar geniş hastalık spektrumuna sahiptirler [4].

Maya enfeksiyonlarının artışına karşın bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antifungal ilaç sayısı antibakteriyal ilaçlara göre oldukça azdır [5].

Günümüzde artan maya hastalıklarına karşı sentetik yapılı ilaçların yetersiz kalması ve yan etkilerinin saptanması, doğal ürünlerin kullanılması zorunluluğunu artırmıştır. Bu yüzden birçok bitki mikrobiyolojik ve farmakolojik yönlerden araştırılmaktadır ve birçok bitkinin antifungal aktiviteye sahip olduğu saptanmış olup kullanımı önerilmektedir [6].

Mevcut antifungallere hızla direnç kazanan patojen mikroorganizmalara karşı yapılan yeni antifungallerin keşfi tüm dünyada önem arz eden çalışmaların başında gelmektedir [6].

Son yıllarda tüm dünyada sentetik ilaçların gelişigüzel kullanılması, immün sistemi zayıflatan hastalıkların tedavisinin zorlaşması, sentetik ilaçların yan etkilerinin yeni hastalıklara öncülük etmesi, maya enfeksiyonlarına neden olan etkenlerin insidansının artması ve mevcut antifungal ilaçlara direnç gelişmesi bitkisel kaynaklardan antifungal bileşiklerin araştırılması için bilim adamlarını teşvik etmiştir [3]. Bu nedenle bu çalışmada bitki ekstraktlarının antifungal etkileri araştırılarak mevcut antifungallerden daha etkili yeni antifungallerin bulunması amaçlanmıştır.

2. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Klinik laboratuvarlarda izole edilen mayalar fırsatçı patojen olarak bilinmektedir. Maya enfeksiyonları immün sistemi zayıflamış hastalar için büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Bu enfeksiyonların görülme sıklığının artışına paralel olarak mayalara karşı klinik ve bilimsel ilginin arttığı M.Ö. 4. yüzyıldan günümüze kadar görülmektedir [7].

İlk olarak Galen pamukçuğu tanımlamıştır [8].

1839'da Langanbek bir hastadan maya izole etmiştir [8].

Pamukçuğun hastalık etmeni ise 1841'de Emil Berg tarafından tespit edilmiştir [7].

1843'de Robin ve 1849'da Wilkonson pamukçuğun *Candida* enfeksiyonu ile olan ilişkisini belirtmiştir [7,8].

Candida albicans için günümüze kadar 100 farklı isim kullanılmıştır. 1853'de bu türe ilk olarak *Oidium albicans* ismi, sonraki dönemlerde *Monilia albicans*, 1923'de Berhout tarafından son olarak *Candida albicans* ismi verilmiştir [9].

Candida tropicalis için günümüze kadar 58 farklı isim kullanılmıştır. 1910'da bu türe ilk olarak *Oidium albicans* ismi, sonraki dönemlerde 1923'de Berkhout tarafından son olarak *Candida tropicalis* ismi verilmiştir [9].

1940'lı yıllardan itibaren antibiyotik kullanımının yaygınlaşması ile *Candida* enfeksiyonlarının sıklığı ve konuyla ilgili çalışmalar artmıştır [7,8].

Candida lusitaniae için ilk olarak *Candida parapsilosis* ismi kullanılmış, sonraki yıllarda 1959'da Van Uden ve Do Carmo-Souza birlikte son olarak *Candida lusitaniae* ismini vermişlerdir [9].

1950-1970 yılları arasında maya enfeksiyonlarının kontrol altına alınması, tedavi yöntemlerinin belirlenmesi ve çeşitli çalışmaların yapılabilmesi için ABD'de ve İngiltere'de özel bir komite kurulmuştur [8].

Bu dönemlerden sonra, maya enfeksiyonlarının her çeşidinde önemli bir artış görülmüş, ayrıca daha önce görülmemiş klinik şekilleri ortaya çıkarılmış ve bazı mayaların tam genom çalışmaları yapılmıştır [10]. Örneğin *Saccharomyces cerevisiae*'nin tam genom sekansları elde edilmiştir.

2.2. Mantarların genel özellikleri

Mantarlar doğada yaygın olarak bulunan, fotosentetik olmayan ökaryotik canlılardır [11]. Mantarlar eşeyli ve eşeysiz üreme özelliğine sahiptirler [12]. Mantarlar çok farklı çevre şartlarında üreyebilirler [11]. Mantarları hücre duvarı olmayan hayvanlardan ve bitkilerden ayıran özelliği hücre duvarına sahip olmalarıdır [10].

Morfolojik yapılarına göre 3 farklı yapı gösterirler:

1.Mayalar (Flamensiz)

2.Küfler (Flamentli)

3.Makromantarlar [11].

Mayalar, makroskobik olarak opak veya krem renkte olup, bakterilere benzeyen koloniler oluştururlar ve mikroskobik olarak incelendiklerinde gram pozitif boyanma özelliği gösterirler [11,12].

Maya mantarları tek hücreli olup, tomurcuklanma veya ikiye bölünme şeklinde çoğalırlar [10]. Maya mantarlarının çapları 2-20 µm, boyları 2-50 µm arasında değişir [13]. Bir maya hücresinin bir veya birkaç noktasından tomurcuklanma olur, tomurcuklanan yapı ana hücreden koparak yavru hücreyi oluşturur. Oluşan bu yavru hücreye blastokonidyum denir [10]. Tomurcuklanan maya hücreleri bazen ana hücreden kopmaz ve uzamaya devam ederler. Bu yapıya yalancı hif (pseudohif) adı verilir [11].

Bazı mantarlar ısıya bağı olarak hem maya formu hem de küf formunda olabilirler. Bunlara dimorfik mantarlar ismi verilir. Dimorfik mantarlar dış ortamda küf, insan vücudunda maya şeklindedirler [12].

Mantarlar üreme biçimleri, yapıları, yaşam döngüleri ve bazı fizyolojik özelliklerine göre sınıflandırılırlar. Eşeyli üremesi saptanmayan mantarların tümü, Deuteromycetes (Fungi imperfecti) sınıfında incelenirken, eşeyli üremeleri saptanan mantarlar Zygomycetes, Ascomycetes ve Basidiomycetes sınıflarında incelenirler [8].

2.3. Mantarlarda üreme

Mantarlarda üremeden sorumlu yapılar sporlardır [11]. Mantarlar eşeyli ve eşeysiz olmak üzere iki şekilde çoğalırlar [10].

2.3.1. Eşeysiz üreme

Mantarlarda eşeysiz üreme mitoz bölünme sonucu gerçekleşir. Eşeysiz hücreler; sporangiyosporlar ve konidiyosporlardır.

2.3.1.1. Sporangiyospor

Bu tarz spor Zygomycetes sınıfı mantarlarda görülür. Sporangiyosporlar, bunları taşıyan sporangiofor uçlarında oluşan büyük ve yuvarlak keseler içinde meydana gelirler [14].

2.3.1.2. Konidiyospor

Bu tarz spor Ascomycetes ve Deuteromycetes sınıfı mantarlarda görülür. Konidiyosporlar, konidiofor yanlarında ve uçlarında meydana gelirler [14].

2.3.2. Eşeyli Üreme

Mantarlarda eşeyli üreme mayoz bölünme sonucu gerçekleşir. Eşeyli hücreler; zigosporlar, askosporlar ve basidiosporlardır.

2.3.2.1. Zigospor

Bu tarz spor Zygomycetes sınıfı mantarlarda görülür. Birbirine benzeyen iki cins gametin birleşmesiyle zigosporlar oluşur [14].

2.3.2.2. Askospor

Bu tarz spor Ascomycetes sınıfı mantarlarda görülür. Sporlar askus adı verilen genişlemiş ve uzamış keseler içinde meydana gelirler [14].

2.3.2.3. Basidiospor

Bu tarz spor Basidiomycetes sınıfı mantarlarda görülür. Sporlar basidium adı verilen hifin uç kısmının genişlemesiyle oluşmuş yapılar üzerinde meydana gelirler [14].

Tablo 2.3.1 Eşeyli ve Eşeysiz spor oluşturan bazı önemli mantar türleri

Eşeysiz	Eşeyli
<i>Candida kefyri</i>	<i>Kluyveromyces marxianus</i>
<i>Candida lusitaniae</i>	<i>Clavispora lusitaniae</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Pichia kudriavzevii</i>
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Pichia norvegensis</i>

2.4. Mantarların sınıflandırılması

Mantarlar ilk önce bitkiler içerisinde sınıflandırılmışlar ancak daha sonra hücre yapılarına göre canlıların beşinci alemi olarak kabul edilmiş ve üreme biçimleri, yapıları, yaşam döngüleri ve bazı fizyolojik özelliklerine göre sınıflandırılmışlardır [8,10].

Mantarlar spor yapılarına, hif yapılarına, eşey özelliklerine göre beş taksonomik sınıfa ayrılırlar.

1. Myxomycetes (=Myxomycetae): Cıvık Mantarlar
2. Phycomycetes (=Phycomycetae): Algsi Mantarlar

3. Ascomycetes (=Ascomycetae): Askuslu Mantarlar

4. Basidiomycetes (=Basidiomycetae): Bazidiumlu Mantarlar

5. Deuteromycetes (=Deuteromycetae): Fungi Imperfecti [11,15].

Candidalar, eşeyli ve eşeysiz sporları aracılığıyla ürerler ve bu özellikleri sınıflandırmada önemli bir yer tutar [15].

1987'de Berlin'de 14. Ulusal Botanik Kongresinde (UBK), Dixon ve Fromling tarafından yapılan fungus sınıflandırması esas alınarak, tıbbi önemi olan fungusların bu sınıflama içindeki yeri belirlenmiştir [10]. UBK'e göre Candida; Fungi aleminin Ascomycota bölümüne, Ascomycetes sınıfına, Hemiascomycetes alt sınıfına ait Saccharomycetaceae ailesinin Candida cinsinde sınıflandırılmıştır.

Üst Alem: Eukarya

Alem: Fungi

Şube: Ascomycota

Alt Şube: Ascomycotina

Sınıf: Ascomycetes

Alt sınıf: Hemiascomycetes

Takım: Saccharomycetales

Aile: Saccharomycetaceae

Cins: Candida [16].

Bu cins içerisinde yaklaşık olarak 200 tür bulunmakta olup, en sık karşılaşılan patojen tür *Candida albicans*'tır. Bu 200 tür içerisinde 10 tanesinin insanlarda sıklıkla hastalık etmeni olduğu kabul edilmektedir. *Candida albicans*, *Candida keyfr*, *Candida*

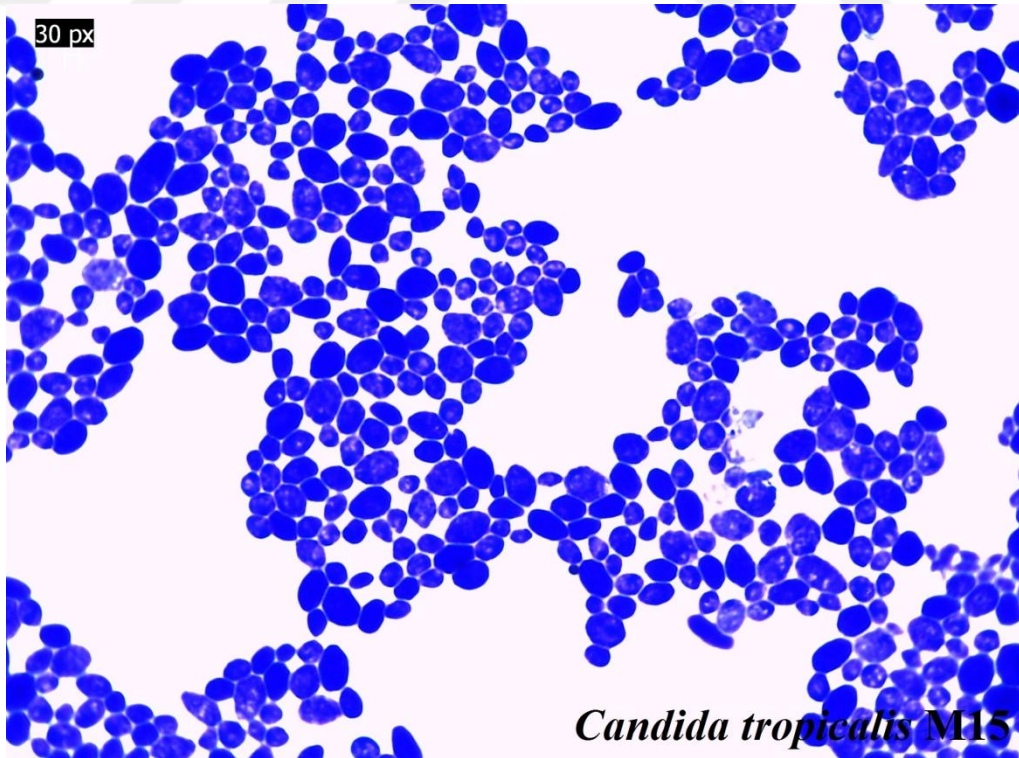
tropicalis, *Candida lusitanae*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii*, *Candida laurentii* ve *Candida glabrata* [4,16].

2.5. Candidaların mikrobiyolojik ve biyokimyasal özellikleri

Candida cinsi 4-6 µm çapında, tek hücreli, tomurcuklanarak çoğalan, gerçek veya yalancı hifler oluşturabilen maya morfolojisinde mantarlardır [17].

Candida türleri, özellikle mantarlar için rutin kullanılan SDA besiyerinde 30 °C’de 24-48 saatte kırık beyaz veya krem renğinde, kıvamlı, genelde düzgün yuvarlak (S koloni tipinde), karakteristik maya kokusu olan koloniler oluştururlar [18].

Gram boyama ile tüm *Candida* türleri gram pozitif boyanır (Resim 2.5.1). Maya elemanlarının klinik örnekler içinde aranmasında potasyum hidroksit (KOH) ve hücre duvarındaki kitin ve selüloza bağlanabilen kalkoflar beyazı boyası kullanılmaktadır [15]. Maya hücre duvarındaki kitin ve selülozla nonspesifik bağlanan kalkoflar beyazı boyası, yeşilden maviye değişen renklerde floresan verir [4].



Resim 2.5.1. *Candida tropicalis* M15 izolatının gram boyaması

Candida albicans üzerinde yapılan glukoz, maltoz, sükröz, trehaloz, galaktoz ve ksiloz biyokimyasal testleri pozitif, sellobiyoz, rafinoz, laktoz, dulsitol, melibiyoz, üreaz ve $\text{NO}_3\text{-NO}_2$ testleri ise negatif vermektedir [19]. Önemli *Candida* türlerinin bu biyokimyasal özellikleri Tablo 2.5.1’de görülmektedir.

Candida guilliermondi üzerinde yapılan glukoz, maltoz, sükröz, trehaloz, galaktoz, sellobiyoz, ksiloz, rafinoz, dulsitol ve melibiyoz biyokimyasal testleri pozitif, laktoz, üreaz ve $\text{NO}_3\text{-NO}_2$ testleri ise negatif vermektedir [19] (Tablo 2.5.1).

Candida parapsilosis üzerinde yapılan glukoz, maltoz, sükröz, trehaloz, galaktoz ve ksiloz biyokimyasal testleri pozitif, sellobiyoz, rafinoz, laktoz, dulsitol, melibiyoz, üreaz ve $\text{NO}_3\text{-NO}_2$ testleri ise negatif vermektedir [19] (Tablo 2.5.1).

Candida tropicalis üzerinde yapılan glukoz, maltoz, sükröz, trehaloz, galaktoz, sellobiyoz ve ksiloz biyokimyasal testleri pozitif, rafinoz, laktoz, dulsitol, melibiyoz, üreaz ve $\text{NO}_3\text{-NO}_2$ testleri ise negatif vermektedir [19] (Tablo 2.5.1).

Candida kefyr üzerinde yapılan glukoz, sükröz, galaktoz, sellobiyoz, ksiloz, rafinoz ve laktoz biyokimyasal testleri pozitif, maltoz, trehaloz, laktoz, dulsitol, melibiyoz, üreaz ve $\text{NO}_3\text{-NO}_2$ testleri ise negatif vermektedir [19] (Tablo 2.5.1).

Candida krusei üzerinde yapılan glukoz, laktoz ve üreaz biyokimyasal testleri pozitif, maltoz, sükröz, trehaloz, galaktoz, sellobiyoz, ksiloz, rafinoz, dulsitol, melibiyoz ve $\text{NO}_3\text{-NO}_2$ testleri ise negatif vermektedir [19] (Tablo 2.5.1).

Candida glabrata üzerinde yapılan glukoz ve trehaloz biyokimyasal testleri pozitif, maltoz, sükröz, galaktoz, sellobiyoz, ksiloz, rafinoz, laktoz, dulsitol, melibiyoz, üreaz ve $\text{NO}_3\text{-NO}_2$ testleri ise negatif vermektedir [19] (Tablo 2.5.1).

Cryptococcus laurentii üzerinde yapılan glukoz, trehaloz, galaktoz, sellobiyoz, ksiloz, rafinoz, laktoz, dulsitol, melibiyoz ve üreaz biyokimyasal testleri pozitif, maltoz, sükröz ve $\text{NO}_3\text{-NO}_2$ testleri ise negatif vermektedir [19] (Tablo 2.5.1).

Tablo 2.5.1. Bazı önemli *Candida* türlerinin biyokimyasal özellikleri [19].

	Glukoz	Maltoz	Sükroz	Trehaloz	Galaktoz	Sellobiyoz	Ksiloz	Rafinoz	Laktoz	Dulsitol	Melibiyoz	Üreaz	NO ₃ -NO ₄
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
<i>Candida guilliermondi</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-
<i>Candida parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
<i>Candida tropicalis</i>	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
<i>Candida kefyr</i>	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
<i>Candida krusei</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
<i>Candida glabrata</i>	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Cryptococcus laurentii</i>	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

+ : etkili, - : etkisiz

2.6. Patogenez ve virulans faktörleri

Kan, idrar, gaita, vajen, serviks, balgam, tırnak ve deri döküntüsü, üst solunum yolları, sindirim sistemleri ve çeşitli mukozalarda normal florada az sayıda bulunan, maya türleri ile konakçı arasında bir ilişki vardır. Normal koşullarda diğer flora elemanları tarafından baskılanan mayalar, konakçının herhangi nedenlerden dolayı zayıflaması sonucu lokal veya sistemik, fırsatçı enfeksiyonlar oluştururlar [20].

Maya türlerinin konakçı hücreye girişine deri, gastrointestinal mukoza ve normal bağırsak bakterileri engel olmaktadır. Fakat derinin çeşitli yollarla zarar görmesi, mayaların ağız yoluyla alınması ve normal bakteri florasının bozulmasıyla maya türleri konakçı hücreye girip çoğalmaya başlar [21]. Maya enfeksiyonları gelişmesindeki risk faktörleri Tablo 2.6.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.6.1. Maya enfeksiyonları gelişmesindeki risk faktörleri [22].

Kemoterapi	Nötropeni (kemik iliği baskılanması)
Radyoterapi	Böbrek yetmezliği/ diyaliz
Üriner katater	Özellikle abdominal cerrahi işlemler
Malign hastalıklar (kötü huylu hastalık)	Diabetes mellitus
Santral venöz katater (SVK)	İmmüsupresif tedavi (aşı vb)
Enteral (sıvı) veya parental (damarıçi) beslenme	Yoğun bakım ünitesin’de 7 günden fazla kalma
Yaş	Yanıklar

Maya virülans faktörleri:

1. Konak hücre yüzeyine tutunma; Maya hücresinin konak hücre yüzeyine tutunmasında, konağın hormonal ve immünolojik koşulların yanı sıra mantarın yüzey özelliklerinin de önemi vardır.
2. Fibronektin reseptörü; Bu reseptörler konak hücreye tutunmada Ca^{++} iyonlarına bağımlılık gösteren moleküllerdir. Bu reseptörler aracılığıyla konak hücreye tutunur.
3. Yapışkan mannoptein; Oral ve vajinal kandidoza eğilim gösterir.
4. Salgısal asit proteinaz; İnfeksiyona yol açan adezyon faktörüdür.
5. Fibrinojen bağlayan proteinler; Böbrek ve üretreal enfeksiyonlarda rol alırlar [19]. Bu virülans faktörleri Tablo 2.6.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.6.2. Virülans faktörleri [19].

Konak hücre yüzeyine tutunma	Konak hücre yüzeyine tutunması, konağın hormonal ve immünolojik koşulları, mantarın yüzey özellikleri
Fibronektin reseptörü	Ca ⁺⁺ iyonları aracılığıyla
Yapışkan mannoprotein	Oral ve vajinal kandidoz
Salgisal asit proteinaz	Adezyon faktör
Fibrinojen bağlayan proteinler	Böbrek ve üretreal enfeksiyonlar

2.7. Candida ile oluşan enfeksiyonlar

2.7.1. Yüzeysel candida enfeksiyonları

Yüzeysel Candida enfeksiyonlarında mikroorganizma sıcak ve nemli vücut bölgelerini tercih eder.

Yeni doğan bebeklerde perianal bölgesinde, terminal dönemdeki malinitesi olan hastalarda, sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotik ve kronik steroid kullanan hastalarda, dil ve damağı tutan ağrılı alanlarda, dudak kenarlarında, doğurganlık çağındaki kadınların vajinasında, erkekte balanit ve peniste, derinin daha çok aksilla, meme altında, anüs çevresinde, el ve ayak parmak aralarında, saçlı deri, ayaklar, yüz, bazen tırnak ve parmak uçlarında görülen enfeksiyonlardır [17,20,23]. Yüzeysel Candida enfeksiyonları görüldüğü yerler ve bulguları Tablo 2.7.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.7.1. Yüzeyel Candida enfeksiyonları görüldüğü yerler ve bulguları

Görülen yerler	Bulgular
Bebeklerde perianal bölge	Yanma, kızarıklık, kaşıntı, krem rengi deri
Geniş spektrumlu antibiyotik ve steroid kullanımı	Bağırsak bakteri florasındaki değişiklikler ve bozulmalar
Dil, damak ve dudak	Yutma güçlüğü, ağrılı yutma, çatlaklar ve kremi beyaz lekeler
Vajina	Kaşıntı, yanma, eritem ve süt benzeri akıntı
Penis	Kaşıntı, yanma, idrar yolu tıkanıklığı ve böbrek apsesi
El, ayak ve parmak araları	Kaşıntı, yanma ve lezyonlar
Saçlı ve sakallı deri	Kaşıntı, yanma, bölgesel kıl dökülmeleri ve lezyonlar

Bu yaygın enfeksiyonda, kaşıntı, yanma hissi, eritem, ödem, süt benzeri akıntı, yutma güçlüğü ve ağrılı yutma, çatlaklar, krem rengi deri, kremi beyaz lekeler, bağırsak florasındaki değişiklikler, idrar yolu tıkanıklığı, böbrek apsesi ve bölgesel kıl dökülmeleri gibi çeşitli bulgular vardır [24]. Candidozlarda etken olarak saptanan candida türlerinin sıklığı Tablo 2.7.2’de gösterilmiştir.

Tablo 2.7.2. Candidozlarda etken olarak saptanan candida türlerinin sıklığı [19].

Türler	Oran %
<i>Candida albicans</i>	52
<i>Candida glabrata</i>	16
<i>Candida tropicalis</i>	8
<i>Candida parapsilosis</i>	4

2.7.2. İnvazif candida enfeksiyonları

İnvazif Candida enfeksiyonları genellikle deri ya da mukoza dışındaki alanları kapsamakta olup, Candida türlerinin hematogen yayılımından kaynaklanmaktadır [7,17].

Klinik olarak enfeksiyonun belirti ve bulguları olan hastada en az bir kan kültüründen Candida türünün izole edilmesine kandidemi denir [10].

İnvazif Candida enfeksiyonlarının yaklaşık %50-70'ini oluşturan kandidemiler, yüksek mortalite oranları nedeniyle mutlaka tedavi edilmelidirler [25].

İnvazif Candida enfeksiyonlarında kandidemi için risk faktörleri; kandida türleri ile kolonizasyon, hastanede kalış süresinde uzama, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral venöz katater kullanımı, lipid içeren solüsyonlar, parantral beslenme, yanık, cerrahi işlemler, onkoloji hastası olup yoğun kemoterapi, diyabetik tedaviler, düşük doğum ve immunosupresif rejimlerdir [12,24]. Kandidemi risk faktörleri Tablo 2.7.3 'de gösterilmiştir.

Tablo 2.7.3. Kandidemi risk faktörleri

Kolonizasyon	Yanık
Hastanede kalış süresinde uzama	Cerrahi işlemler
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı	Yoğun kemoterapi
Santral venöz katater kullanımı	Diyabetik tedaviler
Lipid içeren solüsyonlar	Düşük doğum
Parantral beslenme	İmmunosupresif rejimler

Kandidemi etkenlerinin dağılımında, tüm dünyada ilk sırayı *Candida albicans* alırken; Amerika'da *Candida glabrata*, Avrupa'da ve Türkiye'de *Candida parapsilosis* ve *Candida tropicalis*, *Candida albicans*'tan sonra en sık izole edilen türlerdir [23]. Kandidemi etkenlerinin dünyadaki dağılımı Tablo 2.7.4. 'de gösterilmiştir.

Tablo 2.7.4. Kandidemi etkenlerinin dünyadaki dağılımı [23].

Ülke/ Bölge	Tür
Amerika	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i>
Avrupa	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida tropicalis</i>
Türkiye	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida tropicalis</i>

2.8. Candida enfeksiyonlarının epidemiyolojisi

Candida türleri insanları etkileyen en yaygın fungal patojenlerdir. Normal bireylerin %30-50'sinin ağızda ve gastrointestinal kanalında yer alır. Ayrıca toprakta, hastane ortamında, cansız nesnelere ve yiyeceklerde bulunur. *Candida* türleri gastrointestinal sistem dışında vajina, serviks, idrar, balgam, kan, deri ve tırnak altında kolonize olarak bulunabilir [7,16,26].

Candida enfeksiyonlarında 1990'ların ilk yıllarına kadar *Candida albicans* etken olarak ilk sırada bulunurken, bu yıllardan sonra non-*albicans* *Candida* türlerinin sıklığı artmıştır [9,10].

Yapılan çalışmalar non-*albicans* *Candida* sıklığının zaman içerisinde arttığını gösterse de *Candida albicans* klinik örneklerden izole edilen en sık ajan olma özelliğini korumaktadır [27].

Sağlıklı bireylerde *Candida* taşıyıcılığı %25-50 arasında olmakla beraber, sağlıklı bireylerin ağız florasında da aynı oranlarda bulunmaktadır. Bu oran hastanede yatan hastalarda ve kemoterapi alanlarda daha yüksektir [9,16].

Yapılan çalışmalar sonrasında *Candida* türlerinin nozokomiyal patojenler arasında altıncı, kan dolaşımı enfeksiyonları etkenleri arasında dördüncü sırayı aldığı bildirilmiştir [21].

Candida albicans: mukokütanoz enfeksiyonlar (özefajit, vajinit), derin yerleşimli enfeksiyonlar (piyelonefrit, peritonit) ve hematojen enfeksiyonlar (kandidemi,

menenjit)'a neden olmaktadır. *Candida* türleri ve sık neden olduğu enfeksiyonlar Tablo 2.8.1'de gösterilmiştir.

Candida parapsilosis: kandidemi ve kontamine solusyonlar ile ilişkili enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Candida* türleri ve sık neden olduğu enfeksiyonlar Tablo 2.8.1'de gösterilmiştir.

Candida tropicalis: bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda kandidemi ve sistemik kandidiyaz'a neden olmaktadır. *Candida* türleri ve sık neden olduğu enfeksiyonlar Tablo 2.8.1'de gösterilmiştir.

Candida glabrata: sistemik kandidiyaz, kandidemi ve üriner sistem enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Candida* türleri ve sık neden olduğu enfeksiyonlar Tablo 2.8.1'de gösterilmiştir.

Candida krusei: kandidemi, endoflamit ve yenidoğanda ishal'a neden olmaktadır. *Candida* türleri ve sık neden olduğu enfeksiyonlar Tablo 2.8.1'de gösterilmiştir.

Candida kefyr: cinsel organın dış kısmının tahriş olup şişmesine neden olur, hematolojik malignitesi olan hastalarda enfeksiyona neden olmaktadır (Tablo 2.8.1).

Candida lusitaniae: karın boşluğunda enfeksiyona, beyni saran zarlarda enfeksiyona ve idrar yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır (Tablo 2.8.1).

Cryptococcus laurentii: bağışıklık sistemi bozulmuş hastalarda, deri enfeksiyonu (ayak), göz içi boşluklarda enfeksiyona, akciğer apsesi, karın boşluğunda enfeksiyona neden olmaktadır (Tablo 2.8.1).

Tablo 2.8.1. Candida türleri ve sık neden olduğu enfeksiyonlar [28].

Tür	Enfeksiyonlar
<i>Candida albicans</i>	Özofagus enfeksiyonları, vajinal enfeksiyonlar, üst idrar yolu enfeksiyonları ve karın zarı enfeksiyonları
<i>Candida parapsilosis</i>	Kandidemi, kontamine solusyonlar ile ilişkili enfeksiyonlar, yenidoğan enfeksiyonları
<i>Candida tropicalis</i>	Kandidemi, kandidiyaz, kas ağrısı ve kas enfeksiyonları
<i>Candida glabrata</i>	Kandidemi, kandidiyaz ve üriner sistem enfeksiyonu
<i>Candida krusei</i>	Kandidemi, göz içi doku enfeksiyonları ve yenidoğan ishal
<i>Candida kefyr</i>	Hematolojik malignetelerde
<i>Cryptococcus laurentii</i>	Deri enfeksiyonu (ayak), immunesupresif tedavi altındaki hastalarda, keratit endoftalmi, peritonit
<i>Candida lusitanae</i>	Peritonit, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu

Ülkemizde yapılan kandidemi epidemiyolojisi çalışmasında *Candida albicans* %37,2, *Candida parapsilosis* %32,2 ve *Candida tropicalis* %12,2 oranında görüldüğü ve tüm izolatlarının %66,2'sinin non-albicans Candida türleri olduğu belirlenmiştir [5].

2.9. Klinik örnekler için kullanılan antifungal ilaçlar

2.9.1. Oceral

Dermatofitlerin (*Trichophyton* sp. ve *Microsporum* sp. türleri), maya mantarlarının (özellikle *Candida albicans*), maya benzeri mantarların ve maya mantarlarına bağlı tüm fungal cilt enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır [29].

Etkililenen bölgeye ve çevresine günde 1-2 defa uygulanmalıdır. Tedavi süresi en az 3 haftadır. Enfeksiyonun tekrarlamasına karşı, tamamen iyileşmeden sonra 1-2 hafta daha devam edilmelidir [29].

2.9.2. Terbicil

Deri enfeksiyonlarında ve *Candida* cinsi mantarların neden olduğu maya enfeksiyonlarında kullanılmaktadır [30].

Etkilenen bölgeye ve çevresine günde 1-2 defa uygulanmalıdır. Tedavi süresi 4 haftayı geçmemelidir [30].

Klinik semptomların gerilemesi birkaç günde olur. Düzensiz kullanım veya tedavinin erken kesilmesi hastalığın yinelenme riskini artırır [30].

2.10. Mantarların tanımlanması

2.10.1. Serolojik tanı yöntemleri

Serolojik yöntemler; antikor, antijen ya da her ikisini birden arayan testlerdir [31].

Mantar hastalıklarında belirli bir artışın olması ve yeni mantar antijenlerinin elde edilmesi, teknolojik yönden çalışmaların yoğunlaşmasını sağlamış ve böylelikle serolojik testler kullanıma girmeye başlamıştır [4].

Mantar enfeksiyonlarının, risk faktörlerinin ve etkenlerinin son yıllarda artmasına paralel olarak *Candida* türü mayaların serolojik tanı yöntemleriyle saptanmasına başlanmıştır.

Candida enfeksiyonlarının belirlenmesi için *Candida* spp.'ye özgü antijenler, antikorlar ve metabolitler saptanır. Bu testlerde, hücre duvarı bileşeni olan mannan, 1-3- β -glukan ve d-arabinitol saptanır [32].

Mannan, *Candida* hücre yüzeyinin enfeksiyon sırasında dolaşıma geçen karbonhidratıdır. Dolaşımda çabuk temizlenir ve kandaki düzeyi hızla düşer. Bu nedenle saptanabilmesi için hastadan sık kan örneği almak gerekir [13,33]. Serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllük oranları Tablo 2.10.1'de gösterilmiştir.

Beta-glukan antijeni *Candida* türlerinin içinde bulunduğu bazı mantarlar için spesifiktir. Serumda bulunması mantar invazyonunun göstergesidir [33]. Beta-glukan testi,

hastalarda fungal enfeksiyon bulguları ortaya çıkmadan ortalama 4 gün önce pozitifleşebilmekte ve böylece erken tanı açısından avantaj sağlayabilmektedir. Ancak Candida dışı mantarlarda da pozitif verebilmektedir. Bu sebeple Candida türlerine özgü bir test değildir [4]. Serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllük oranları Tablo 2.10.1'de gösterilmiştir.

D-arabinitol bazı Candida türlerinin metabolik ürünüdür. Sistemik kandidozlu hastaların idrarında düzeyi artar. Test birden çok tekrarlanırsa, duyarlılık ve özgüllük artar. Ancak bazı Candida türlerinde arabinitol üretilmemektedir [4,13,33]. Serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllük oranları Tablo 2.10.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.10.1. Serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllük oranları [13].

Serolojik testler	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Mannan Ab*	40	53
D-arabinitol**	70	86
1-3-β-D-glukan	84,4-100	88

*Ab: Antikor, **Ag: Antijen

Sonuç olarak günümüzde Candida tanısında birinci sırada halen kültür çalışmaları olup, buna alternatif bir serolojik yöntem bulunmamaktadır [31].

2.10.2. Moleküler tanı yöntemleri

Moleküler ve genetik tanı yöntemleri, enfeksiyona neden olan izolatların izolasyonlarında, enfeksiyonların erken tanısında, alışılmış yöntemlerin yetersiz kaldığında ve benzer suşlar arasındaki farklılığı belirlemede kullanılmaktadır [13,34]. Mayalar üzerinde, günümüzde bu amaçla kullanılan teknikler PFLP, RAPD ve PCR'dır [34].

Polimerizasyon zincir reaksiyonları (PCR), maya nükleik asitlerinin derinlemesine analiz edilmesi ve sayısal olarak saptanabilmesi amacıyla kullanılan yöntemdir [35]. Bu testin güvenilirliği Candida enfeksiyonu bulunan hastalarda %78-100'dür [21]. Kan kültürlerinde daha duyarlı olan test, kültür tüplerinden alınan örneklerde negatif olmasına rağmen kan kültürlerinde pozitif olabilmektedir [21].

RFLP (kesim parçası uzunluk çeşitliliği), PCR ile çoğaltılmış DNA bölgelerinin restriksiyon enzimleri ile kesimi ilkesine dayanmaktadır [35].

Rastgele çoğaltılmış polimorfik DNA (RAPD), rastgele primerler kullanılarak türler arasındaki ayrımın belirlenmesidir [35].

PFLP, RAPD ve PCR tanı yöntemleriyle, klinik örneklerde maya varlığının saptanması, izolatlar arasındaki genotipik farklılıkların ortaya konulması ve antifungal dirençliliğin saptanması amaçlanmış olsa da farklı merkezlerde protokoller arasında bir standardizasyon olmaması, uygun örnek türü ve çoğaltılacak gen bölgelerinin farklılık göstermesi maya tanımlamasında moleküler yöntemlerin önemli sorunlarıdır. Bu yüzden alışılmış tekniklerin yerini alması için erken olduğu görülmektedir [13,31].

MALDI-TOF MS analizinde örnek hazırlamak için, üremiş kültür plaklarından tek koloni alınarak, mikroorganizmanın matriks solüsyonu ile karıştırılarak kristalize hale getirilmesi gerekmektedir. Matriks ile karıştırılarak kristalize hale gelen örnekler kuruduktan sonra analiz için hazır hale gelmektedir. Hazırlanan plaklar cihaza yüklenir ve öncelikle bu örnekler manyetik alandan geçirilerek protein profilleri çıkarılır. Bu profil, sistemin veri tabanındaki referans organizmaya uyumuna göre cins ve tür bazında tanımlanabilmektedir.

2.11. Antifungal duyarlılık testleri

2.11.1. Dilüsyon yöntemi

Dilüsyon yöntemleri, tüp dilüsyon ve agar dilüsyon olmak üzere iki kısımda incelenir [36].

Tüp dilüsyon testi, besiyeri miktarına ve yerine bağlı olarak ikiye ayrılır [36]. Sıvı besiyerinde, sulandırma yöntemlerinin tüpte uygulanmasına makrodilüsyon, mikrotitrasyon plakları üzerinde uygulanmasına ise mikrodilüsyon adı verilmektedir [37].

Tüp dilüsyon yöntemiyle, antimikrobiyal maddelerin (AMM) minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) veya minimal letal konsantrasyon (MLK) değerleri belirlenmeye çalışılmaktadır [38].

Agar dilüsyon yöntemi, patojen eklenmiş agarlı petri kutusuna istenilen şekilde eklenen AMM'nin besiyerinde diffüze olması ve diffüze olduğu alanda patojenin gelişimini engelleyip engellemediğinin belirlenmesi prensibine dayanmaktadır [38].

Agar dilüsyon yönteminde, her bir patojen suşuna ait kolonilerin görülmediği en düşük AMM konsantrasyonu, o AMM'nin MİK değeri olarak kabul edilir [39].

2.11.2. Difüzyon yöntemi

Difüzyon yöntemi, disk difüzyon yöntemi (Kirby-Bauner) ve çukur agar difüzyon yöntemi olmak üzere iki alt gruba ayrılır [37].

Disk difüzyon yöntemi, antifungal aktivitenin ölçüsü olan MİK yerine inhibisyon alanının ölçüldüğü yöntemdir [36]. Bu yöntemde 6 mm çapındaki boş steril Whatman kağıtlarından yapılmış disklerle, hazırlanan AMM'den emdirilerek agar yüzeyine yerleştirilmesi prensibine dayanmaktadır [40].

Çukur agar difüzyon yöntemi ise, AMM'nin agarda açılan çukurlara yerleştirilmesi prensibine dayanmaktadır.

2.11.3. E-Test yöntemi

E-test, ticari olarak kullanılan, kantitatif antifungal duyarlılığı belirlemeye yarayan bir testtir [10,41].

Bu test, antifungallerin emdirildiği plastik şeritin, test edilecek mikroorganizmanın yayıldığı plağın yüzeyine yerleştirilmesi ve antifungallerin besiyerine diffüze olmasıyla, agar yüzeyinde mikroorganizma üremesini baskılaması sonucu oluşan zonun okunarak MİK değerinin belirlenmesi prensibine dayanmaktadır [18,42].

2.12. Çalışmada kullanılan bitkiler

2.12.1. Lamiaceae familyası genel özellikleri (Balıbabagiller)

Akdeniz bölgesinde yaygın olarak bulunan, otsu veya çalı formundaki bitkilerdir [37]. Lamiaceae familyasından Türkiye’de 46 cins, 573 tür bulunmaktadır [43]. Bu familyanın çeşitli türlerinden gıda ve tıbbi alanda yararlanılmakta, aynı zamanda çeşitli türlerinin kültürü yapılmaktadır [43]. Lamiaceae familyasının ülkemizde endemizm oranı yaklaşık %44,5 olup, içerdiği takson sayısı bakımından Türkiye’nin en zengin üçüncü familyasıdır [1].

2.12.1.1. *Origanum minutiflorum* O. Schwarz. P & H. Davis (Toka kekiği)

Lamiaceae familyasına aittir. Ülkemizde Isparta ve Antalya arasında yayılış gösteren, çok yıllık, çalimsı, 30-50 cm boylu, gri-yeşil renkli, küçük yapraklı endemik bir bitkidir [44].

Origanum ’lar gıda alanında baharat olarak, kozmetik sanayinde, tıp alanında ağrı kesici, antiseptik, antiviral, antibakteriyal, gaz giderici, kalbi uyarıcı, terletici, sindirime yardımcı, idrar söktürücü, fungisidal, balgam söktürücü, müshil, sakinleştirici, yara iyileştirici, astım, kronik bronşitte, zayıflamada, yüksek tansiyonda, şeker hastalığında, parazit dökmede ve kan dolaşımını uyarmada kullanılmaktadır [45].



Resim 2.12.1. *Origanum minutiflorum* O. Schwarz. P & H. Davis (Toka kekiği) [46]

2.12.1.2. *Lavandula stoechas* L. (Karabaş otu)

Lamiaceae familyasının önemli bir türü olup Akdeniz bölgesi boyunca yayılış gösteren, çok yıllık, 45 cm boylanabilen, koyu renkli, kazık köklü, yaprakları mızrak şeklinde olan bitkidir [47].

Lavandula'lar, akne, astım, ateş düşürücü, bronşit, bitlenme, kepek, romatizma, sinir bozukluğu, sinirsel kalp, mide, ishal, iştahsızlık, solunum sistemi bozuklukları, ağrı kesici, egzama yaralarını iyileştirici, balgam söktürücü, idrar yolu enfeksiyon tedavisinde, uyku verici, regl ağrılarını dindirici ve damar rahatsızlıklarında kullanılmaktadır [47,48].



Resim 2.12.2. *Lavandula stoechas* L. (Karabaş otu) [47]

2.12.2. Anacardiaceae familyası genel özellikleri (Menengiçgiller)

Dünyanın, tropikal veya subtropikal bölgelerinde bulunan, çalı ya da odunsu bitkilerdir [3]. Anacardiaceae familyasında, 70 cins ve 650 tür bulunmaktadır [3]. Bu familyanın çeşitli türleri ticari amaçlı kullanılmakta ve aynı zamanda kültürü yapılmaktadır [3].

2.12.2.1. *Cotinus coggygia* Scop. (Duman ağacı)

Anacardiaceae familyasının önemli bir türü olup, makilik alanlarda ve kızılçam orman içlerinde yetişen, 5 m'ye kadar uzayabilen, sarı renkli, yaprakları birleşik veya basit ağaç şeklindeki bitkilerdir [49].

Cotinus, parfümeri alanında, geleneksel tıpta ishale karşı, mide ekşimesinde, mide ülserinde, böbrek rahatsızlıklarında, nefes darlığında, gargara yapılarak diş etlerinin güçlenmesinde, ergenlik sivilcelerinin giderilmesinde, hemoroid, ayak şişmelerinde, irinli yaralarda ve çıbanların kaybolmasında kullanılmaktadır [49].



Resim 2.12.3. *Cotinus coggygia* Scop. (Duman ağacı) [50]

2.12.3. Fabaceae familyası genel özellikleri (Baklagiller)

Dünyanın hemen hemen her yerinde bulunan, çalı ve ağaç şeklinde bitkilerdir [51]. Fabaceae familyasında, 400 cins ve 10.000 tür bulunmaktadır [51]. Bu familyanın yaklaşık her türü tarımda ve gıda sektöründe kullanılmakta ve kültürü yapılmaktadır [52].

2.12.3.1. *Ceratonia siliqua* L. (Keçiboynuzu)

Fabaceae familyasının önemli bir türü olup, Akdeniz ikliminde yayılış gösteren, maki formasyonunun en tipik tanıtıcısı olan, 10 m'ye kadar yükselebilen, yeşil veya esmer renkli, yaprakları 3-5 çift olan bir ağaçtır [53,54].

Ceratonia, diyare tedavisinde, kolesterol düşürücü olarak, alerjinin neden olduğu nefes darlığını önleyici, bağırsak parazitlerinin yok olması, balgam söktürücü, kemik erimesine karşı, kansızlık giderici, hafıza güçlendirici, sperm sayısı arttırıcı ve akciğer kanseri önleyici olarak kullanılmaktadır [54,55].

Ceratonia, önemli bir endüstriyel hammadde olarak da kullanılmaktadır [55]. Keçiboynuzunun endüstriyel olarak kullanım alanları Tablo 2.12.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.12.1. Keçiboynuzunun endüstriyel olarak kullanım alanları [55].

Eczacılık	Çeşitli ilaçlar, diş macunu
Kozmetik	Emülsiyonlar, traş köpüğü, bryantin
Kimya	Tutkal, boya, parlaticı, kumaş boyası, kibrit, pestisit
İnşaat	Beton sağlamlaştırmak amacıyla katılaştırma, duvar kuvvetlendirici, nem çekici madde
Kağıt	Koyulaştırıcı, parlaticı
Yem	Hayvan yemi
Tekstil ve Deri	Deri ürünlerinin tabaklanması ve parlatılması
Gıda	Pekmez, kıvam artırıcı ve bunlardan üretilen ürünler



Resim 2.12.4. *Ceratonia siliqua* L. (Keçiboynuzu) [56]

2.12.4. Malvaceae familyası genel özellikleri (Ebegümeçigiller)

Kutuplar hariç dünyanın her yerinde yayılış gösteren, çiçekli bitkilerdir [57].

Malvaceae familyasında yaklaşık 1500 tür bulunmaktadır [57]. Bu familyaya ait bitkiler, dünya çapında birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır [57].

2.12.4.1. *Hibiscus sabdariffa* L. (Kerkede)

Malvaceae familyasının önemli bir türü olup, tropikal ve subtropikal bölgelerde yayılış gösteren tek yıllık çalimsı bir bitkidir [58].

Hibiscus, gıda, kozmetik, tıbbi ilaç sanayinde ve hayvan beslenmesinde kullanılmaktadır [58].

Hibiscus, ishal önleyici, kanser tedavisinde, parazit öldürücü, tansiyon düzenleyici olarak, kandaki ürik asitin idrar yoluyla atılımını sağlayıcı, sakinleştirici, kolesterol dengeleyici, damar sertliği önleyici, A ve C vitaminin yerine, boğaz ağrısı giderilmesinde, yaraların iyileştirilmesinde ve yüksek ateş de kullanılmaktadır [57,58].



Resim 2.12.5. *Hibiscus sabdariffa* L. (Kerkede) [59]

3. BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışmada kullanılan mikroorganizmalar

Denizli Devlet Hastanesi ve Acıpayam Devlet Hastanesi, mikrobiyoloji laboratuvarlarına gelen hastalardan elde edilmiş kan, idrar, gaita, vajen, serviks, balgam, tırnak ve deri döküntüsü gibi klinik örneklerinden izole edilen 13 tane *Candida albicans*, 1 tane *Candida lusitanae*, 6 tane *Candida kefyr*, 3 tane *Candida tropicalis* ve 17 tane *Cryptococcus laurentii* izotları kullanılmıştır.

3.1.2. Maya üretimi ve antifungal aktivite deneylerinde kullanılan besiyerleri

Kan, idrar, gaita, vajen, serviks, balgam, tırnak ve deri döküntüsünden izole edilen izolatların tanımlanması ve antifungal aktivitelerin değerlendirilmesi için besiyerleri belirtilen oranlarda hazırlanarak kullanılmıştır.

Nutrient agar (Merck KGaA)

Ticari olarak üretilen ve satın alınan, nutrient agar'ın 20 g'ı 1000 ml distile suda çözülerek 121 °C'de 15 dakika otoklavlanarak steril hale getirilip, steril petri kaplarına dökülmüştür. Besiyerleri ve karışım oranları Tablo 3.1.1'de gösterilmiştir.

Nutrient broth (Merck KGaA)

Ticari olarak üretilen ve satın alınan, nutrient broth'un 8 g'ı 1000 ml distile suda çözülerek 121 °C'de 15 dakika otoklavlanarak steril hale getirilip, 5-10'ar ml şeklinde steril tüplere dağıtılmıştır. Besiyerleri ve karışım oranları Tablo 3.1.1'de gösterilmiştir.

Potato dextrose agar (Merck KGaA)

Ticari olarak üretilen ve satın alınan, potato dextrose agar'ın 39 g'ı 1000 ml distile suda çözülerek 121 °C'de 15 dakika otoklavlanarak steril hale getirilip, steril petri kaplarına dökülmüştür. Besiyerleri ve karışım oranları Tablo 3.1.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1.1. Besiyerleri ve karışım oranları

Besiyerleri	Karışım oranları
Nutrient agar (Merck KGaA)	20 g/1000 ml
Nutrient broth (Merck KGaA)	8 g/1000 ml
Potato dextrose agar (Merck KGaA)	39 g/1000 ml

3.1.3. Çalışmada kullanılan bitki ekstraktları

Çalışmada kullanılan bitki ekstraktları Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Prof. Dr. Belma ASLIM'in laboratuvarından temin edilmiştir.

Ekstraktlar metanol içerisinde son konsantrasyonları 200 mg/ml olacak şekilde çözülerek, koyu renkli şişelerde antifungal aktivite deneylerinde kullanılmaya kadar + 4 °C'de saklanmıştır. Ekstraktlar ve konsantrasyonları Tablo 3.1.2'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1.2. Ekstraktlar ve konsantrasyonları

Ekstraktlar	Konsantrasyon
<i>Origanum minutiflorum</i> O. Schwarz. P & H. Davis	200 mg/ml
<i>Lavandula stoechas</i> L.	200 mg/ml
<i>Cotinus coggygria</i> Scop.	200 mg/ml
<i>Ceratonia siliqua</i> L.	200 mg/ml
<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.	200 mg/ml

3.1.4. Çalışmada kullanılan antifungal ilaçlar

Çalışmamızda, el ve parmak aralarında, kasıklarda, koltuk altlarında, derinin kıvrımlı yerlerinde, tırnaklarda ve iç organlarda görülen mantar hastalıklarının tedavisinde kullanılan terbicil (Santa Farma İlaç San. ve Tic A.Ş.) ve oceral (Saba İlaç San. ve Tic. A.Ş.) antifungal ilaçları kullanılmıştır.

3.1.5. Çalışmada kullanılan çözücüler

Metanol, CH₃OH formülüne sahip olan organik bir bileşiktir [60]. Endüstride çözücü ve motor yakıtlarının bir bileşeni olarak geniş çapta kullanılır [61]. Bütün organik bileşikler için iyi bir çözücü olmasından dolayı bu çalışmada kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışma düzeni

Bu çalışmada kullanılan maya izolatlarının deneylerde kullanılması için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alınmıştır. (2015/583).

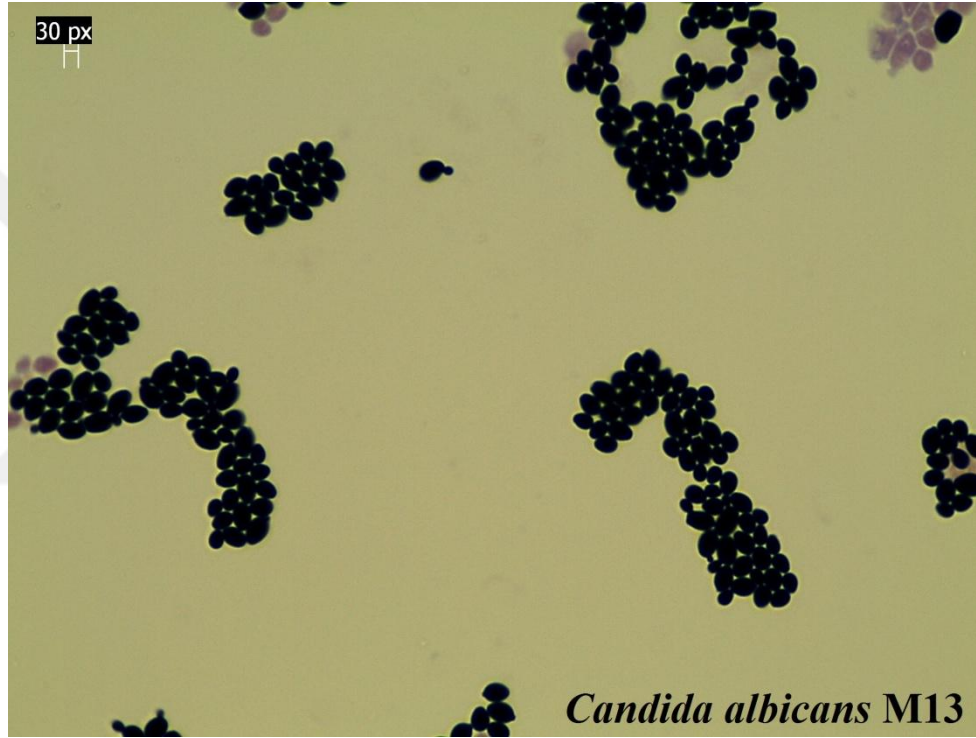
3.2.2. Potato dextrose agar'dan maya izolasyonu

Kan, idrar, gaita, vajen, serviks, balgam, tırnak ve deri döküntüsünden alınan örnekler bekletilmeden öze ile Potato dextrose agar besiyerine ekimi gerçekleştirilmiştir. 30 °C'de etüvde 24 saat inkübe edildikten sonra maya olduğu düşünülen kolonilerden, tek koloni alınarak tekrar ekim yapıp inkübasyona bırakılmıştır. 30 °C'de 24 saat inkübasyondan sonra izolatlar koloni morfolojisi, besiyerindeki morfolojik görünümü, gram boyama ve API 20C AUX (biomerieux) sonuçlarına göre tiplendirilmiştir.

3.2.3. Gram boyama yöntemi

İzole edilen izolatlar öze yardımıyla alınarak bir damla serum fizyolojik içerisinde çözülmüştür. Hazırlanan preparat ateşte fikse edildikten sonra ilk boya olan kristal viyolete uygulanıp 1 dakika sonra sudan geçirilmiştir. Lugol uygulandıktan sonra 1 dakika bekletildikten sonra tekrar sudan geçirilmiştir. Renk giderme işlemi için %

96'lık etil alkol kullanılmıştır ve 30 saniye sonra suyla yıkanmıştır. Son olarak zıt boya olan sulu fuksin ile preparatlar boyanmış, 45 saniye sonra tekrar sudan geçirilmiştir. Gram boyalar ve süreleri Tablo 3.2.1'de gösterilmiştir. Boyaması tamamlanan preparatlar mikroskopta incelenmek üzere kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan preparatlar üzerine 1 damla inversiyon yağı damlatılıp 100X objektifte incelenmiştir, gram pozitif boyanan ve maya olduğunu öngördüğümüz izolatlara API 20C AUX (biomerieux) testi uygulanmıştır (Resim 3.2.1).



Resim 3.2.1. *Candida albicans* M13 gram boyama mikroskop görüntüsü

Tablo 3.2.1. Gram boyalar ve süreleri

Boyalar	Süre
Kristal viyole	1 dk
Lugol	1 dk
%96'lık Etil alkol	30 sn
Sulu fuksin	45 sn

3.2.4. API 20C AUX (biomerieux) testi ile tanımlama

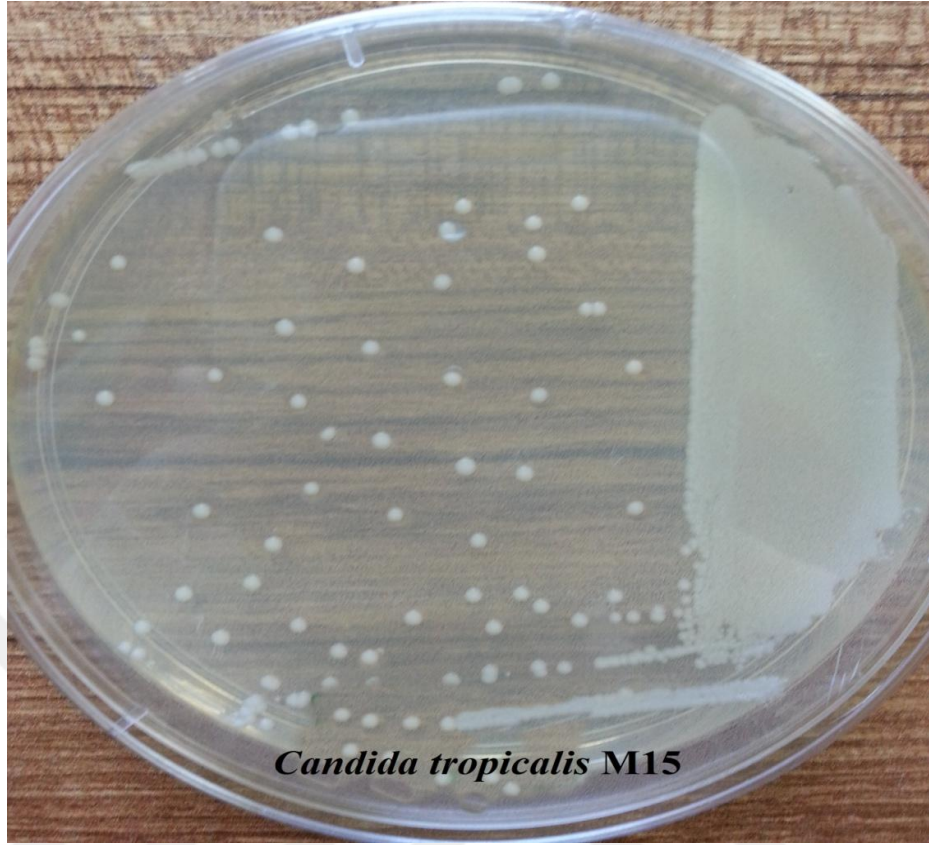
Üremiş izolatlardan tek koloni almarak, API 20C AUX (biomerieux) testi solüsyonunda çözünmesi için bırakılmıştır. API 20C AUX (biomerieux) testi solüsyonunda, koloninin çözünmesi beklenildikten sonra, her bir şerite solüsyondan pipetlenmiştir. 30 °C'de 24 saat inkübasyondan sonra, 19 şeritteki bulanıklık kontrol edilmiştir. Kontrol şeritinden daha bulanık olan şeritler pozitif olarak değerlendirilmiştir ve bilgisayar ortamındaki web programına girilip, sonuçlar alınmıştır.

3.2.5. Antifungal duyarlılık testleri

Tanımlamaları yapılan izolatlar nutrient broth'da 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübe edilen aktif kültürlerden 50 µl alınarak potato dextrose agar'a ekim yapılmıştır. Test izolatıyla aşılınmış olan besiyerlerinde 5 mm çapında kuyular açılmıştır ve bu kuyucuklara terbicil ve oceral ilaçlarından 100 µl aktarılmıştır. 30 °C'de 24 saat inkübasyonu takiben antifungal aktivite, test organizmalarına karşı meydana gelen zon çapları ölçülerek kaydedilmiştir. Testler çift paralel çalışılmış ve sonuçlar zon alanının çapı cinsinden ifade edilmiştir.

3.2.6. MALDI-TOF MS analizi ile tanımlama

API 20C AUX (biomerieux) testi ile tanımlanan izolatlardan antifungal ilaçlara en çok direnç gösteren izolatlar seçilerek, kültür plaklarına tek koloni ekimi yapılarak, Ankara Düzen Laboratuvarlarına gönderilmiştir. İzolatların Ankara Düzen Laboratuvarlarında MALDI-TOF MS analizi ile doğrulaması yapılmıştır (Resim 3.2.2).



Resim 3.2.2. MALDI-TOF MS analizi ile tanımlanan *Candida tropicalis* M15

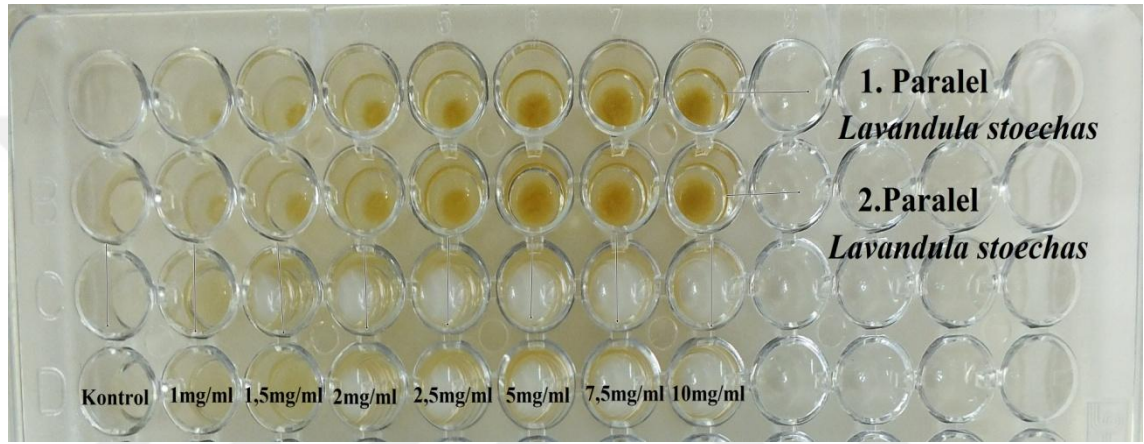
3.2.7. Agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile bitki ekstraktlarının antifungal etkisinin belirlenmesi

Tanımlamaları yapılan izolatlar nutrient broth'da 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübe edilen aktif kültürlerden 50 µl alınarak potato dextrose agar'a ekim yapılmıştır. Test izolatıyla aşlanmış olan besiyerlerinde 5 mm çapında kuyular açılmıştır ve bu kuyucuklara 200 mg/ml konsantrasyonlarındaki bitki ekstraktlarından 100 µl aktarılmıştır. 30 °C'de 24 saat inkübasyonu takiben antifungal aktivite, test organizmalarına karşı meydana gelen zon çapları ölçülerek kaydedilmiştir. Testler çift paralel çalışılmış ve sonuçlar zon alanının çapı cinsinden ifade edilmiştir.

3.2.8. Mikrodilüsyon broth tekniğinin uygulanması

Deney için 24 tane U tipi şeklinde olan mikrotitrasyon kuyucukları (Brand) kullanılmıştır. Stok bitki ekstraktlarından 1. kuyucuktan (1 mg/ml) başlayarak 7. kuyucuğa (10 mg/ml) kadar aktarılmıştır. 1-10 mg/ml aralığında ekstrakt

konsantrasyonu elde edildikten sonra, her bir kuyucuğa 10'ar µl maya kültüründen ilave edilmiştir. Kuyucuklara besiyeri aktararak toplam hacim 1000 µl'ye tamamlanmıştır. Kontrol olarak sadece izolatlar ve besiyeri kullanılmıştır (Resim 3.2.3). Mikrotitrasyon plakları 30 °C'de 24 saat etüvde inkübasyona bırakılmıştır. Testler çift paralel olarak çalışılmıştır. İnkübe edildikten sonra plaklar ELİSA plaka okuyucu ile 630 nm'de okunarak maya yoğunlukları belirlenmiştir. Mayaların üremesini durduran en az antifungal madde miktarı yani MİK değerleri saptanmıştır.



Resim 3.2.3. *Lavandula stoechas* ekstraktının *Candida albicans* M7 izolatının Mikrodilüsyon Broth tekniği ile etkisinin incelenmesi

3.2.9. LC₅₀ tayin metodu

LC₅₀ tayin metodu ile belli bir zamanda, bitkisel ekstrakt içeren ortamda bulunan mayaların %50'sini öldüren miktar hesaplanmıştır. Toplam konsantrasyonları 1, 1,5, 2, 2,5, 5, 7,5 ve 10 mg/ml olacak şekilde hazırlanan konsantrasyonlarda, bitkisel ekstrakt miktarı artıkça ölüm oranı da artmaktadır.

3.2.10. İstatiksel veri

Araştırmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21,0 programı kullanılarak analiz edilmiştir [37]. Analizler, uygun tanımlayıcı istatistiklerle (sayı, yüzde olarak) sunulmuştur [21]. Testler çift paralel çalışılmış ve ortalama sonuçlar verilmiştir.

4. BÖLÜM

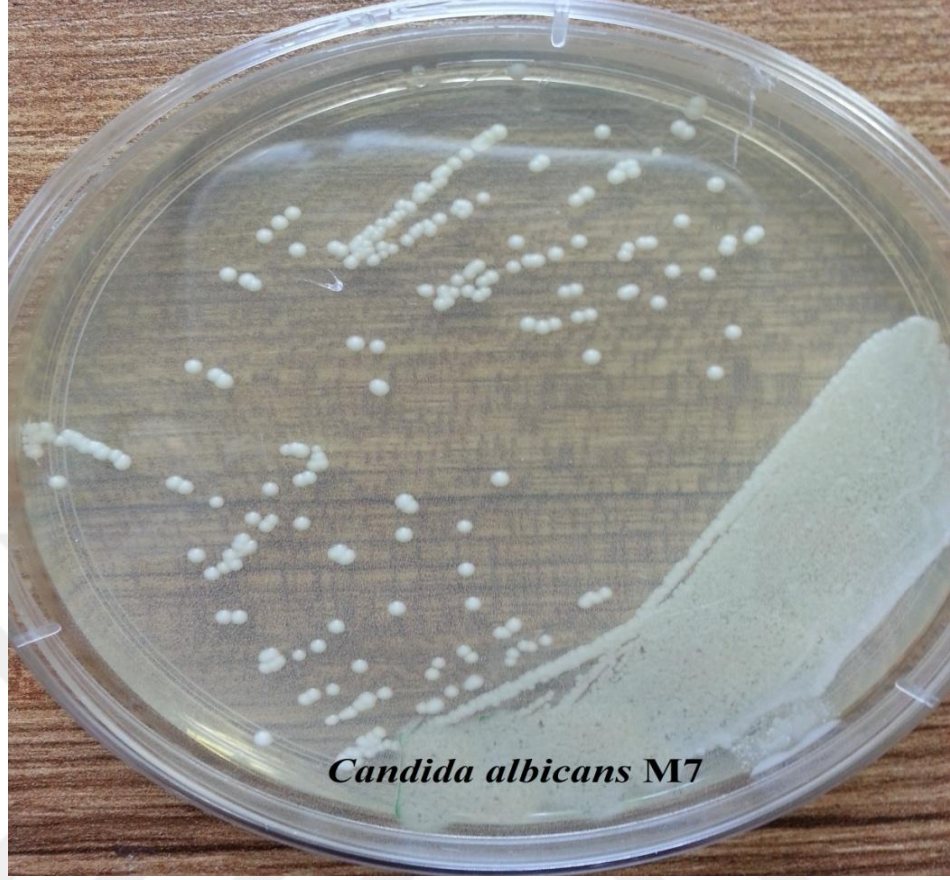
BULGULAR

Bu çalışmamızda günümüzün önemli hastalığı olan maya enfeksiyonlarına neden olan *Candida albicans*, *Candida lusitanae*, *Candida kefyr*, *Candida tropicalis* ve *Cryptococcus laurentii* izolatlarına karşı ülkemizde doğal olarak yetişen *Origanum minutiflorum*, *Lavandula stoechas*, *Cotinus coggygria*, *Ceratonia siliqua* ve *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktlarının etkisi incelenmiştir.

Denizli Devlet Hastanesi ve Acıpayam Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarına, klinik bulgularla kandidemi, kandidiyaz, kandidoz ve mantar enfeksiyonu rahatsızlığı teşhisi konularak gelen hastalara ait kan, idrar, gaita, vajen, serviks, balgam, tırnak ve deri döküntüsü örnekleri Nutrient broth (Merck KGaA) ve Potato dextrose agar (Merck KGaA) besiyerlerine ekilerek 40 adet izolat elde edilmiştir. İzolatların gram boyamalarının ardından API 20C AUX (biomerieux) testi ve MALDI-TOF MS yöntemi ile tanımlamaları yapılmıştır.

4.1. Potato dextrose agar'dan maya izolasyonu

Kan, idrar, gaita, vajen, serviks, balgam, tırnak ve deri döküntüsünden alınan örnekler bekletilmeden nutrient broth besiyerine ekimi gerçekleştirilmiştir. 30 °C'de etüvde 24 saat inkübe edildikten sonra nutrient broth besiyerinde üreme olan örneklerden öze yardımı ile Potato dextrose agar besiyerine ekim gerçekleştirilmiştir. 30 °C'de etüvde 24 saat inkübe edildikten sonra maya olduğu düşünülen kolonilerden, tek koloni alınarak tekrar ekim yapıp inkübasyona bırakılmıştır. 30 °C'de 24 saat inkübasyondan sonra izolatlar değerlendirmeye alınmıştır. *Candida* türleri, özellikle mantarlar için rutin kullanılan PDA besiyerinde 30 °C'de 24-48 saatte kırık beyaz veya krem renginde, kıvamlı, genelde düzgün yuvarlak (S koloni tipinde), karakteristik maya kokusu olan koloniler oluşturmuşlardır. Resim 4.1.1'de PDA besiyerinde koloni morfolojileri gösterilmiştir.



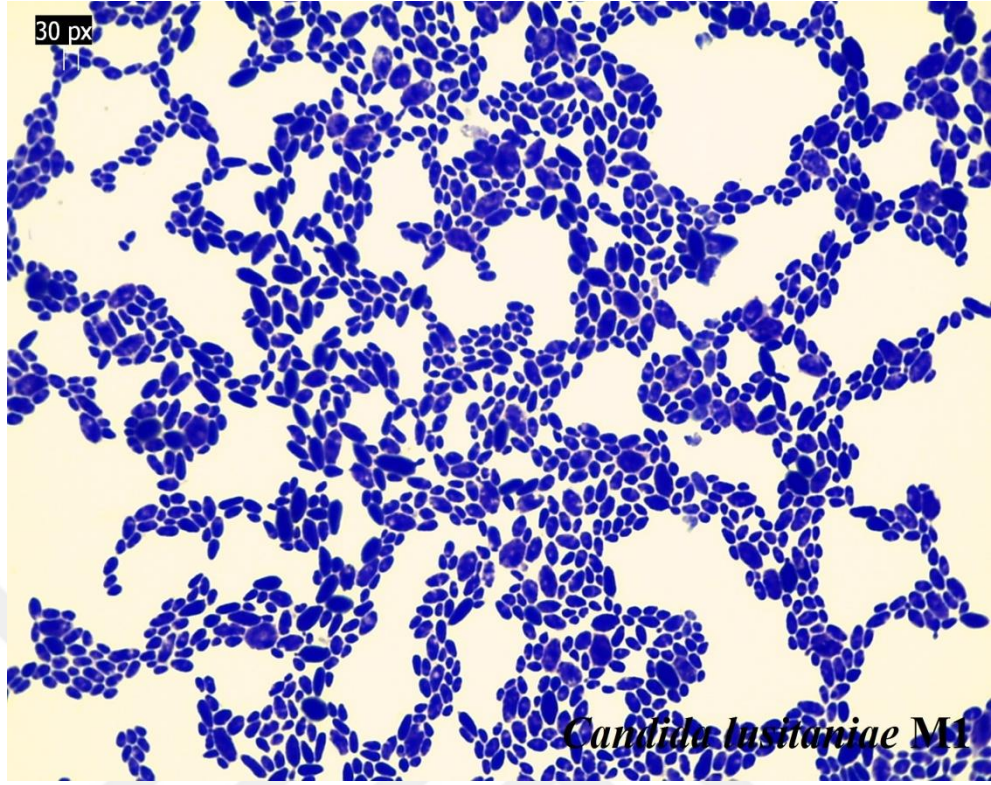
Resim 4.1.1. *Candida albicans* M7 izolatının PDA besiyerinde görüntüsü

4.2. İzolatların tanımlamaları

PDA'da üreyen kolonilerden izole edilen örneklerin önce gram boyaları yapılmıştır. Gram boyama sonucunda maya olduğu düşünülen örneklerden stok kültür için yatık agar besiyerine ekimleri gerçekleştirilmiştir. API 20 C AUX (BIOMERIEUX) testi ve MALDI-TOF MS yöntemi ile tanımlamaları yapılmıştır.

4.2.1. Gram boyama ve API 20C AUX (biomerieux) testi ile tanımlama

PDA'da 30 °C'de 24 saat inkübasyondan sonra izolatların tanımlamaları için gram boyamaları yapılmıştır (Resim 4.2.1). API 20C AUX (biomerieux) testi yapıp, şeritteki bulanıklık durumlarına göre bilgisayar ortamındaki programa girilip, sonuçlar alınmıştır.



Resim 4.2.1. *Candida lusitanae* M1 izolatının gram boyası mikroskop görüntüsü

Kan, idrar, gaita, vajen, serviks, balgam, tırnak ve deri döküntüsü örneklerinden izole edilen izolatların gram boyamalarına göre mavi-mor renkte görüntü verenlerin gram (+) olduğu, API 20C AUX (biomerieux) testi tanımlamalarına göre de *Candida albicans*, *Candida lusitanae*, *Candida kefyr*, *Candida tropicalis* ve *Cryptococcus laurentii* olduğu sonucuna varılmıştır (Tablo 4.2.1).

Tablo 4.2.1. İzolatların gram boyama ve API 20C AUX (biomerieux) tanımlama sonuçları

Örnek	İzolatlar	G. boyama	API 20C AUX (biomerieux) tanımlamaları
İdrar	M1	Gram (+)	<i>Candida lusitanae</i>
Gaita	M2	Gram (+)	<i>Candida albicans</i>
Gaita	M3	Gram (+)	<i>Candida albicans</i>
Gaita	M4	Gram (+)	<i>Candida albicans</i>
Balgam	M5	Gram (+)	<i>Candida albicans</i>
İdrar	M6	Gram (+)	<i>Candida albicans</i>
Balgam	M7	Gram (+)	<i>Candida albicans</i>
Gaita	M8	Gram (+)	<i>Candida albicans</i>

İdrar	M9	Gram (+)	<i>Candida albicans</i>
Kan kültürü	M10	Gram (+)	<i>Candida albicans</i>
Gaita	M11	Gram (+)	<i>Candida kefir</i>
Vajen	M12	Gram (+)	<i>Cryptococcus laurentii</i>
Balgam	M13	Gram (+)	<i>Candida albicans</i>
Gaita	M14	Gram (+)	<i>Candida kefir</i>
İdrar	M15	Gram (+)	<i>Candida tropicalis</i>
Serviks	M16	Gram (+)	<i>Candida albicans</i>
İdrar	M17	Gram (+)	<i>Candida tropicalis</i>
Vajen	M18	Gram (+)	<i>Candida albicans</i>
Serviks	M19	Gram (+)	<i>Candida kefir</i>
Gaita	M20	Gram (+)	<i>Candida kefir</i>
Balgam	M21	Gram (+)	<i>Candida tropicalis</i>
İdrar	M22	Gram (+)	<i>Candida kefir</i>
İdrar	M23	Gram (+)	<i>Candida kefir</i>
Vajen	M24	Gram (+)	<i>Candida albicans</i>
Ayak	M25	Gram (+)	<i>Cryptococcus laurentii</i>
Ayak	M26	Gram (+)	<i>Cryptococcus laurentii</i>
Ayak	M27	Gram (+)	<i>Cryptococcus laurentii</i>
Ayak	M28	Gram (+)	<i>Cryptococcus laurentii</i>
Ayak	M29	Gram (+)	<i>Cryptococcus laurentii</i>
Ayak	M30	Gram (+)	<i>Cryptococcus laurentii</i>
Ayak	M31	Gram (+)	<i>Cryptococcus laurentii</i>
Ayak	M32	Gram (+)	<i>Cryptococcus laurentii</i>
Ayak	M33	Gram (+)	<i>Cryptococcus laurentii</i>
Ayak	M34	Gram (+)	<i>Cryptococcus laurentii</i>
Ayak	M35	Gram (+)	<i>Cryptococcus laurentii</i>
Ayak	M36	Gram (+)	<i>Cryptococcus laurentii</i>
Ayak	M37	Gram (+)	<i>Cryptococcus laurentii</i>
Ayak	M38	Gram (+)	<i>Cryptococcus laurentii</i>
Ayak	M39	Gram (+)	<i>Cryptococcus laurentii</i>
Ayak	M40	Gram (+)	<i>Cryptococcus laurentii</i>

4.3. Antifungal duyarlılık testleri

Candida albicans, *Candida lusitanae*, *Candida kefir*, *Candida tropicalis* ve *Cryptococcus laurentii* izolatlarının oceral (20 ml'lik çözeltide 10 mg oksikonazol) ve terbicil (30 ml'lik çözeltide 300 mg terbinafin hidroklorür) antifungal ilaçlarına duyarlılıkları agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile belirlenmiş ve sonuçlar Tablo 4.3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.1. Maya izolatlarının agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile yapılan antifungal duyarlılık sonuçları.

İzolatlar	Zon çapları*	
	Oceral	Terbisil
<i>Candida lusitanae</i> M1	26 ± 0,8	21 ± 0,6
<i>Candida albicans</i> M2	35 ± 0,3	26 ± 0,9
<i>Candida albicans</i> M3	30 ± 0,7	25 ± 0,5
<i>Candida albicans</i> M4	32 ± 0,6	26 ± 0,4
<i>Candida albicans</i> M5	34 ± 0,5	25 ± 0,7
<i>Candida albicans</i> M6	37 ± 0,7	23 ± 0,8
<i>Candida albicans</i> M7	24 ± 0,9	18 ± 0,8
<i>Candida albicans</i> M8	44 ± 1,1	25 ± 0,5
<i>Candida albicans</i> M9	35 ± 0,5	31 ± 0,7
<i>Candida albicans</i> M10	21 ± 0,9	16 ± 0,9
<i>Candida kefir</i> M11	33 ± 0,4	28 ± 0,7
<i>Cryptococcus laurentii</i> M12	33 ± 0,6	26 ± 0,6
<i>Candida albicans</i> M13	24 ± 0,4	17 ± 0,5
<i>Candida kefir</i> M14	35 ± 0,4	27 ± 0,8
<i>Candida tropicalis</i> M15	21 ± 0,7	15 ± 0,6
<i>Candida albicans</i> M16	44 ± 0,3	28 ± 0,3
<i>Candida tropicalis</i> M17	35 ± 0,9	37 ± 0,6
<i>Candida albicans</i> M18	37 ± 0,4	23 ± 0,6
<i>Candida kefir</i> M19	31 ± 0,8	26 ± 0,6
<i>Candida kefir</i> M20	40 ± 0,5	29 ± 0,3
<i>Candida tropicalis</i> M21	36 ± 0,7	26 ± 0,5

<i>Candida kefir</i> M22	41 ± 1,2	35 ± 0,9
<i>Candida kefir</i> M23	37 ± 0,4	35 ± 0,8
<i>Candida albicans</i> M24	50 ± 0,5	30 ± 0,8
<i>Cryptococcus laurentii</i> M25	34 ± 0,7	19 ± 0,6
<i>Cryptococcus laurentii</i> M26	30 ± 0,7	19 ± 0,4
<i>Cryptococcus laurentii</i> M27	23 ± 0,6	18 ± 0,5
<i>Cryptococcus laurentii</i> M28	35 ± 0,9	26 ± 0,8
<i>Cryptococcus laurentii</i> M29	31 ± 0,6	22 ± 0,4
<i>Cryptococcus laurentii</i> M30	29 ± 0,4	22 ± 0,7
<i>Cryptococcus laurentii</i> M31	33 ± 0,5	22 ± 0,6
<i>Cryptococcus laurentii</i> M32	28 ± 0,7	23 ± 0,5
<i>Cryptococcus laurentii</i> M33	32 ± 0,9	24 ± 1,1
<i>Cryptococcus laurentii</i> M34	32 ± 0,7	24 ± 0,5
<i>Cryptococcus laurentii</i> M35	30 ± 0,9	22 ± 0,4
<i>Cryptococcus laurentii</i> M36	29 ± 0,5	23 ± 0,8
<i>Cryptococcus laurentii</i> M37	27 ± 0,5	20 ± 0,8
<i>Cryptococcus laurentii</i> M38	28 ± 0,4	24 ± 0,5
<i>Cryptococcus laurentii</i> M39	22 ± 0,4	20 ± 0,8
<i>Cryptococcus laurentii</i> M40	30 ± 0,6	21 ± 0,8

*Zon çapları mm cinsinden verilmiştir

Bu çalışmada, kullanılan antifungal ilaçlara karşı *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13, *Candida tropicalis* M15, *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 izolatları yüksek oranda direnç göstermişlerdir.

4.4. MALDI-TOF MS analizi ile tanımlama

API 20C AUX (biomerieux) testi ile tanımlanan ve antifungal ilaçlara en çok direnç gösteren *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13, *Candida tropicalis* M15, *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 izolatlarından, kültür plaklarına tek koloni ekimi yapılarak, Ankara Düzen Laboratuvarlarına gönderilmiştir. İzolatların Ankara Düzen Laboratuvarlarında MALDI-TOF MS analizi ile doğrulaması yapılmıştır.

4.5. Bitki ekstraktlarının antifungal etkileri

Bu çalışmada, kullanılan antifungal ilaçlara en çok direnç gösteren *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13, *Candida tropicalis* M15, *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 izolatlarına karşı *Origanum minutiflorum*, *Lavandula stoechas*, *Cotinus coggygria*, *Ceratonia siliqua* ve *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktlarının antifungal etkisi incelenmiş ve oluşan zon çapları milimetre cinsinden ifade edilmiştir (Tablo 4.5.1).

Tablo 4.5.1. Bitki ekstraktlarının, dirençli izolatlara karşı antifungal etkileri

İzolatlar	Zon çapları*				
	<i>Cotinus coggygria</i>	<i>Ceratonia siliqua</i>	<i>Lavandula Stoechas</i>	<i>Hibiscus sabdariffa</i>	<i>Origanum minutiflorum</i>
M7	16 ± 0,8	25 ± 0,7	14 ± 0,9	17 ± 0,8	21 ± 0,6
M10	14 ± 0,6	30 ± 0,5	18 ± 0,4	14 ± 0,4	11 ± 0,6
M13	16 ± 0,9	25 ± 0,7	20 ± 0,8	23 ± 0,5	14 ± 0,5
M15	14 ± 0,5	26 ± 0,8	18 ± 0,6	14 ± 0,7	22 ± 0,8
M27	28 ± 1,0	35 ± 0,5	32 ± 0,7	43 ± 0,9	41 ± 0,8
M39	30 ± 0,9	39 ± 0,7	36 ± 1,1	45 ± 0,9	32 ± 0,7

*Zon çapları mm cinsinden verilmiştir.

Çalışmada çözücü olarak kullanılan metanolün oluşturduğu zon çapları çıkarılarak ekstraktların gerçek zon değerleri verilmiştir.

Antifungal deneylerin sonucuna göre; *Candida albicans* M7 izolatına en çok etki eden bitki ekstraktının *Ceratonia siliqua*, en az etki eden bitki ekstraktlarının ise *Lavandula stoechas* ve *Cotinus coggygria* olduğu tespit edilmiştir.

Antifungal deneylerin sonucuna göre; *Candida albicans* M10 izolatına en çok etki eden bitki ekstraktının *Ceratonia siliqua*, en az etki eden bitki ekstraktlarının ise *Origanum minutiflorum* ve *Cotinus coggygria* olduğu tespit edilmiştir.

Antifungal deneylerin sonucuna göre, *Candida albicans* M13 izolatına en çok etki eden bitki ekstraktının *Ceratonia siliqua*, en az etki eden bitki ekstraktlarının ise *Origanum minutiflorum* ve *Cotinus coggygria* olduğu tespit edilmiştir.

Antifungal deneylerin sonucuna göre, *Candida tropicalis* M15 izolatına en çok etki eden bitki ekstraktının *Ceratonia siliqua*, en az etki eden bitki ekstraktlarının ise *Cotinus coggygia* ve *Hibiscus sabdariffa* olduğu tespit edilmiştir.

Antifungal deneylerin sonucuna göre, *Cryptococcus laurentii* M27 izolatına en çok etki eden bitki ekstraktının *Hibiscus sabdariffa*, en az etki eden bitki ekstraktlarının ise *Cotinus coggygia* ve *Lavandula stoechas* olduğu tespit edilmiştir.

Antifungal deneylerin sonucuna göre, *Cryptococcus laurentii* M39 izolatına en çok etki eden bitki ekstraktının *Hibiscus sabdariffa*, en az etki eden bitki ekstraktlarının ise *Cotinus coggygia* ve *Origanum minutiflorum* olduğu tespit edilmiştir.

4.6. % Ölüm oranı, MİK ve LC₅₀ değerleri

Candida albicans M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13, *Candida tropicalis* M15, *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 izolatlarına karşı denenen *Origanum minutiflorum*, *Lavandula stoechas*, *Cotinus coggygia*, *Ceratonia siliqua* ve *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktlarının 1-10 mg/ml aralığında yer alan konsantrasyonlarında % ölüm oranları, LC₅₀ ve MİK değerleri hesaplanmıştır.

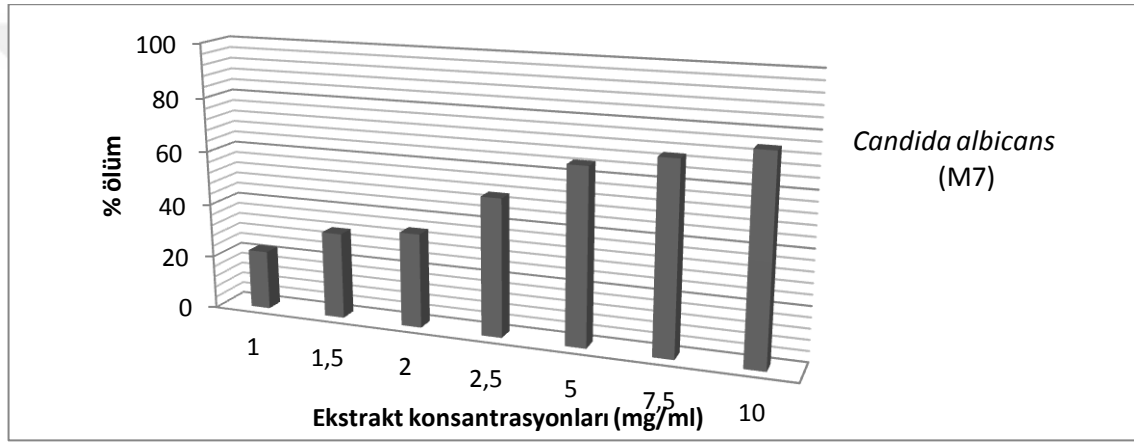
Yedi (1-10 mg/ml) farklı konsantrasyonda hazırlanan bitki ekstraktlarının, *Candida albicans* M7 izolatı üzerine % ölüm oranı, LC₅₀ ve MİK değerleri Tablo 4.6.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6.1. Bitki ekstraktlarının, *Candida albicans* M7 izolatı üzerine % ölüm oranı, LC₅₀ ve MİK değerleri

<i>Candida albicans</i> M7				
Bitkiler	Konsantrasyon mg/ml	% ölüm	LC ₅₀ değeri mg/ml	MİK değerleri mg/ml
<i>Cotinus coggygria</i>	1	22	4,7	>10
	1,5	32		
	2	35		
	2,5	51		
	5	65		
	7,5	70		
	10	75		
<i>Ceratonia siliqua</i>	1	41	2,2	>10
	1,5	45		
	2	48		
	2,5	55		
	5	69		
	7,5	82		
	10	95		
<i>Lavandula stoechas</i>	1	14	5,9	>10
	1,5	21		
	2	29		
	2,5	33		
	5	39		
	7,5	63		
	10	76		
<i>Hibiscus sabdariffa</i>	1	23	4,3	>10
	1,5	29		
	2	36		
	2,5	38		
	5	43		
	7,5	62		
	10	77		
<i>Origanum minutiflorum</i>	1	33	2,9	>10
	1,5	42		
	2	47		
	2,5	57		
	5	62		
	7,5	72		
	10	73		

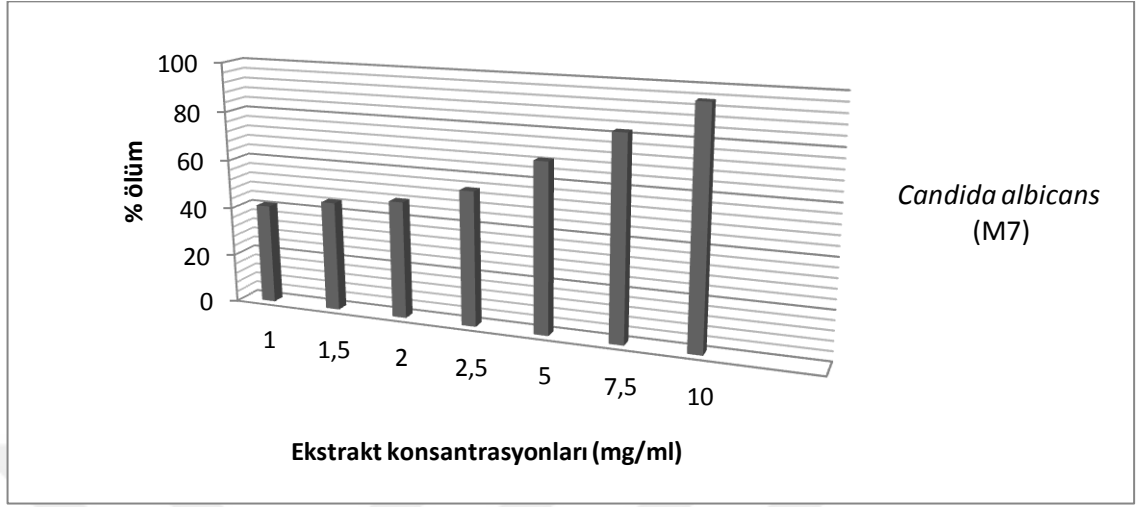
Candida albicans M7 izolatına karşı denenen *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının 10 mg/ml konsantrasyonundaki ölüm oranının %100'e yakın olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.1).

Candida albicans M7 izolatına uygulanan, *Cotinus coggygia* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan 7 konsantrasyonda % ölüm oranı %100'lük değere ulaşamamıştır. 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarda % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek % ölüm oranı 10 mg/ml ile %75 olduğu, en düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %22 olduğu Şekil 4.6.1'de görülmektedir.



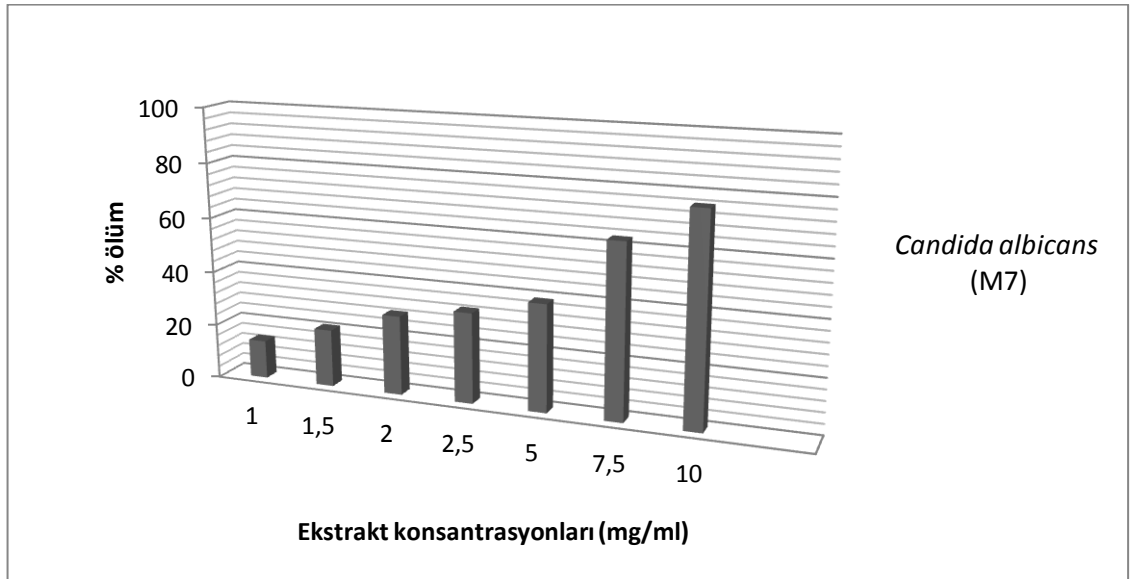
Şekil 4.6.1. *Cotinus coggygia* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Candida albicans* M7 izolatının % ölüm oranları

Candida albicans M7 izolatına uygulanan, *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan 7 konsantrasyonda % ölüm oranı %100'lük değere ulaşamamıştır. 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarda % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek % ölüm oranı 10 mg/ml ile %95 olduğu, en düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %41 olduğu Şekil 4.6.2'de görülmektedir.



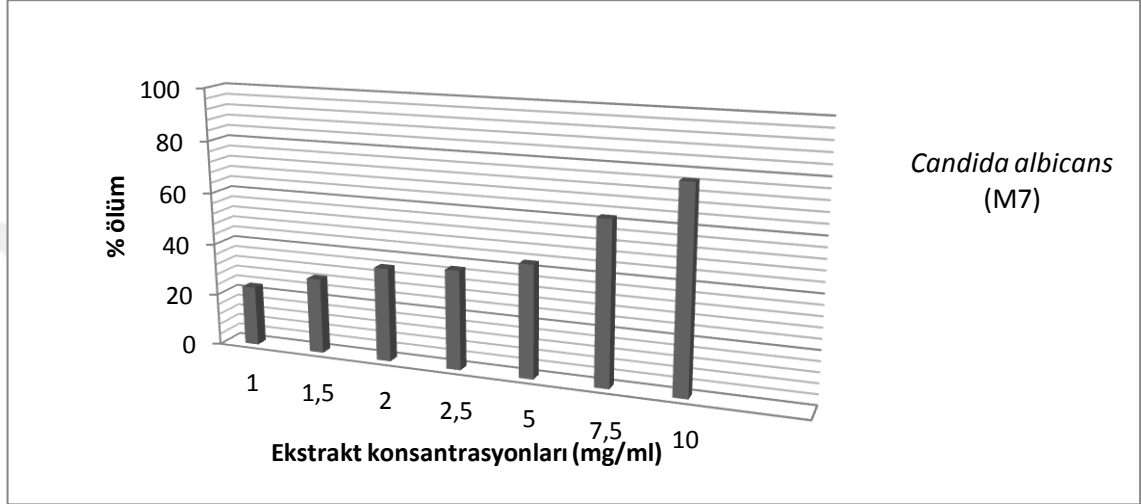
Şekil 4.6.2. *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Candida albicans* M7 izolatının % ölüm oranları

Candida albicans M7 izolatına uygulanan, *Lavandula stoechas* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan 7 konsantrasyonda % ölüm oranı %100'lük değere ulaşamamıştır. 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarda % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek % ölüm oranı 10 mg/ml ile %76 olduğu, en düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %14 olduğu Şekil 4.6.3'de görülmektedir.



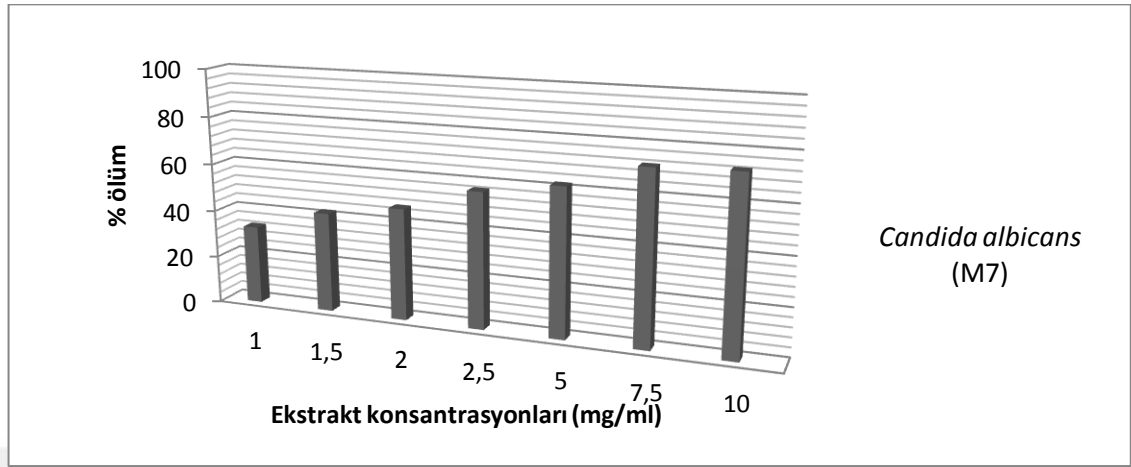
Şekil 4.6.3. *Lavandula stoechas* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Candida albicans* M7 izolatının % ölüm oranları

Candida albicans M7 izolatına uygulanan, *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan 7 konsantrasyonda % ölüm oranı %100'lük değere ulaşamamıştır. 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarda % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek % ölüm oranı 10 mg/ml ile %77 olduğu, en düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %23 olduğu Şekil 4.6.4'de görülmektedir.



Şekil 4.6.4. *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Candida albicans* M7 izolatının % ölüm oranları

Candida albicans M7 izolatına uygulanan, *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan 7 konsantrasyonda % ölüm oranı %100'lük değere ulaşamamıştır. 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarda % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek % ölüm oranı 10 mg/ml ile %73 olduğu, en düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %33 olduğu Şekil 4.6.5'de görülmektedir.



Şekil 4.6.5. *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında *Candida albicans* M7 izolatının % ölüm oranları

Candida albicans M7 izolatı için, *Cotinus coggygria*, *Ceratonia siliqua*, *Lavandula stoechas*, *Hibiscus sabdorriffa* ve *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktlarının, LC₅₀ değerlerinin 2,2-5,9 mg/ml aralığında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.1).

Candida albicans M7 izolatı için, en düşük LC₅₀ değerine sahip bitki ekstraktının *Ceratonia siliqua*, en yüksek LC₅₀ değerine sahip bitki ekstraktının ise *Lavandula stoechas* olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.1).

Candida albicans M7 izolatı için, *Cotinus coggygria*, *Ceratonia siliqua*, *Lavandula stoechas*, *Hibiscus sabdorriffa* ve *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktlarının MİK değerlerinin >10 mg/ml olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.1).

MİK değerleri aynı olan bitki ekstraktlarının, LC₅₀ değerinin en düşük olduğu bitkinin *Ceratonia siliqua* olduğu Tablo 4.6.1'de görülmektedir.

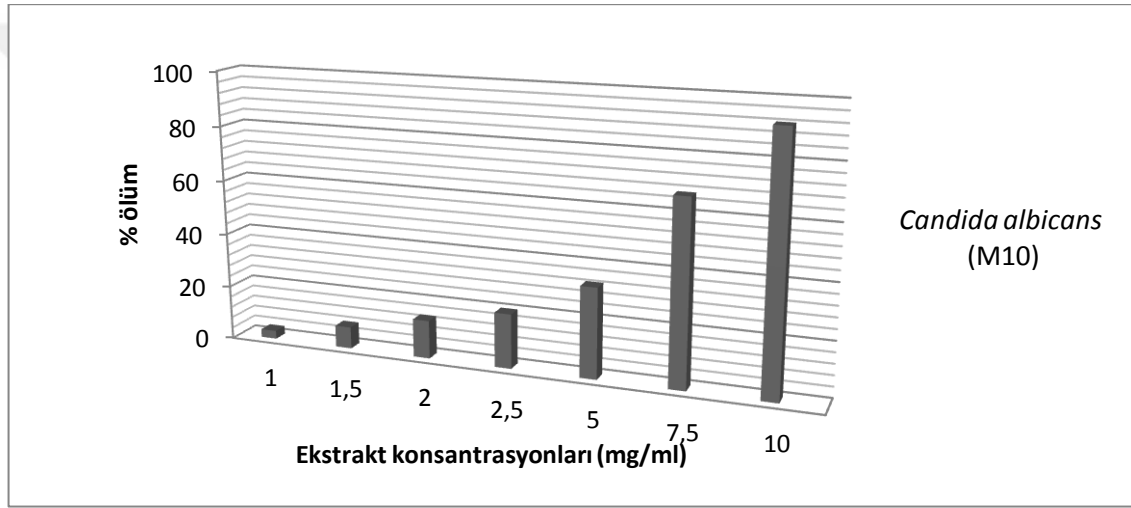
Yedi (1-10 mg/ml) farklı konsantrasyonda hazırlanan bitki ekstraktlarının, *Candida albicans* M10 izolatı üzerine % ölüm oranı, LC₅₀ ve MİK değerleri Tablo 4.6.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6.2. Bitki ekstraktlarının, *Candida albicans* M10 izolatı üzerine % ölüm oranı, LC₅₀ ve MİK değerleri

<i>Candida albicans</i> M10				
Bitkiler	Konsantrasyon mg/ml	% ölüm	LC ₅₀ değeri mg/ml	MİK değerleri mg/ml
<i>Cotinus coggygria</i>	1	3	5,9	>10
	1,5	8		
	2	14		
	2,5	20		
	5	33		
	7,5	67		
	10	92		
<i>Ceratonia siliqua</i>	1	48	1,8	5
	1,5	50		
	2	65		
	2,5	82		
	5	89		
	7,5	100		
	10	100		
<i>Lavandula stoechas</i>	1	1	3,4	>10
	1,5	13		
	2	30		
	2,5	45		
	5	56		
	7,5	74		
	10	90		
<i>Hibiscus sabdariffa</i>	1	22	5,3	>10
	1,5	29		
	2	36		
	2,5	40		
	5	55		
	7,5	70		
	10	83		
<i>Origanum minutiflorum</i>	1	8	7,1	>10
	1,5	16		
	2	19		
	2,5	21		
	5	45		
	7,5	56		
	10	62		

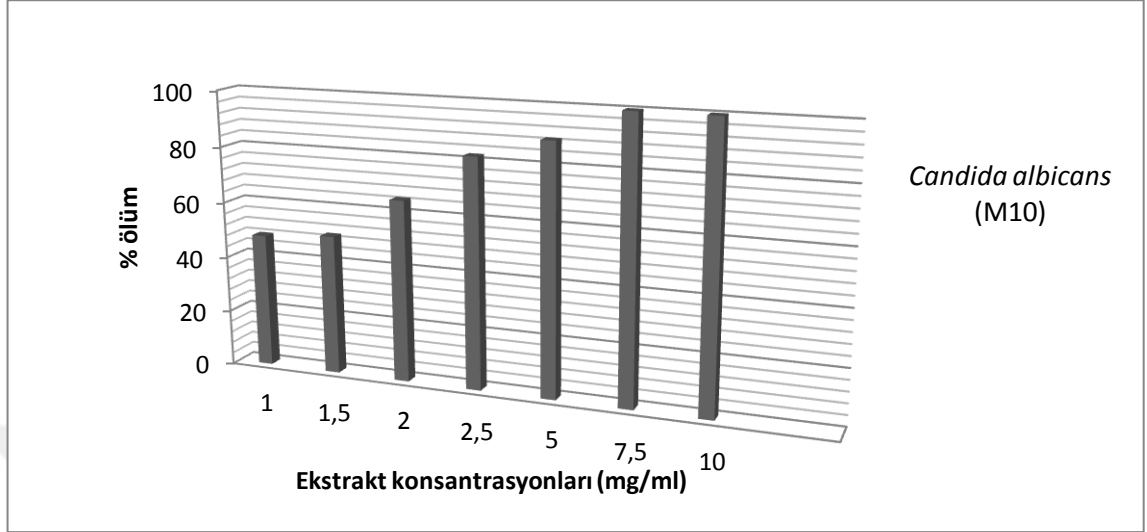
Candida albicans M10 izolatına karşı denenen *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının 7,5 ve 10 mg/ml aralığında yer alan konsantrasyonlarında % ölüm oranlarının %100 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.2).

Candida albicans M10 izolatına uygulanan, *Cotinus coggygia* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan 7 konsantrasyonda % ölüm oranı %100'lük değere ulaşamamıştır. 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarda % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek % ölüm oranı 10 mg/ml ile %92 olduğu, en düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %3 olduğu Şekil 4.6.6'de görülmektedir.



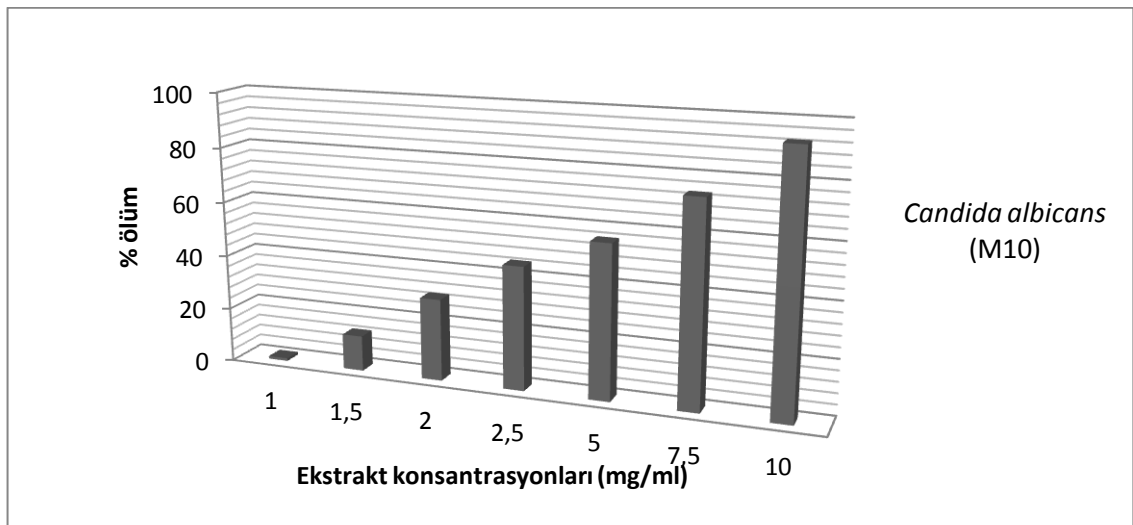
Şekil 4.6.6. *Cotinus coggygia* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Candida albicans* M10 izolatının % ölüm oranları

Ceratonia siliqua bitki ekstraktının 7,5 ve 10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Candida albicans* M10 izolatının %100 öldüğü tespit edilmiştir. 1-5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %48 olduğu Şekil 4.6.7'de görülmektedir.



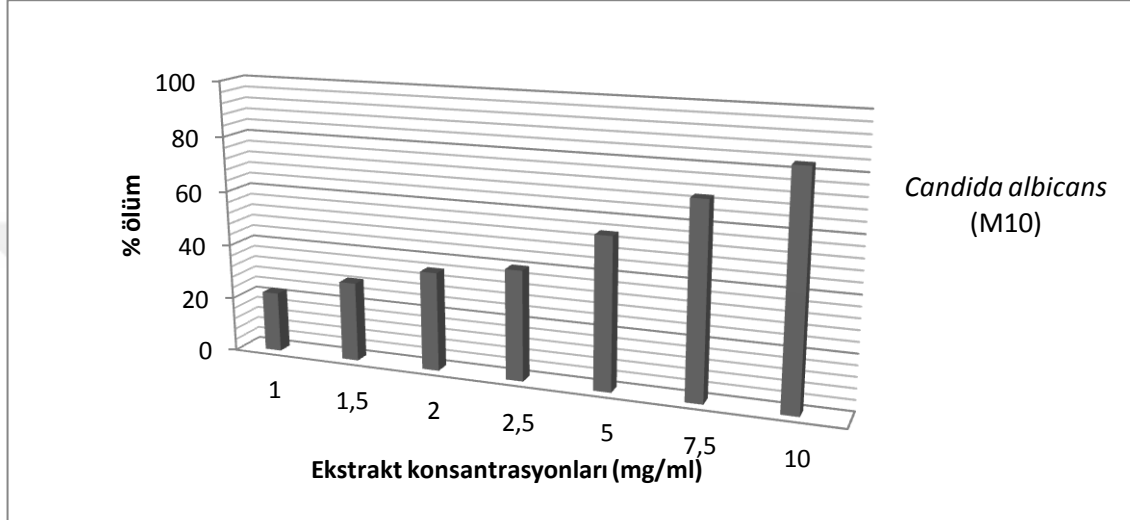
Şekil 4.6.7. *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında *Candida albicans* M10 izolatının % ölüm oranları

Candida albicans M10 izolatına uygulanan, *Lavandula stoechas* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan 7 konsantrasyonda % ölüm oranı %100'lük değere ulaşamamıştır. 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarda % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek % ölüm oranı 10 mg/ml ile %90 olduğu, en düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %1 olduğu Şekil 4.6.8'de görülmektedir.



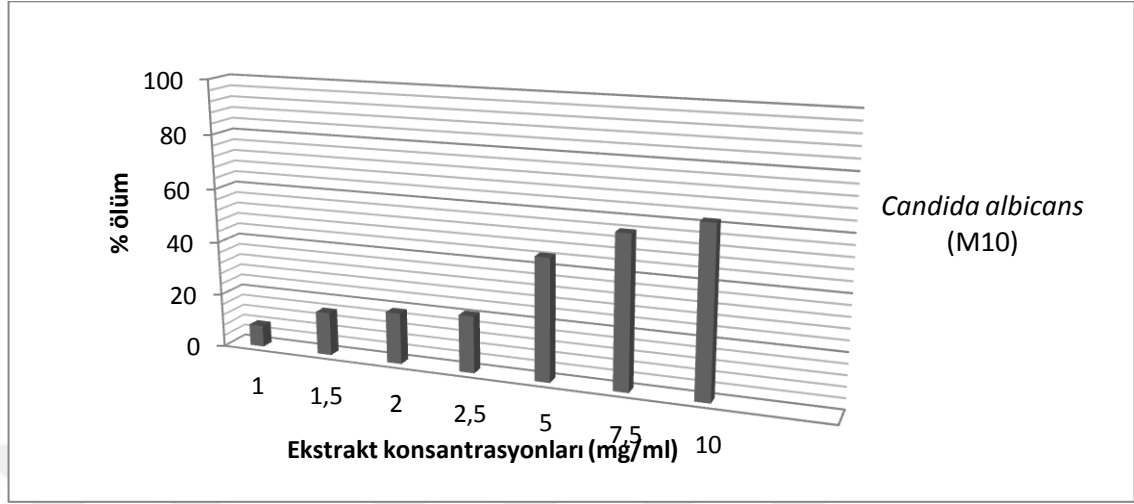
Şekil 4.6.8. *Lavandula stoechas* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında *Candida albicans* M10 izolatının % ölüm oranları

Candida albicans M10 izolatına uygulanan, *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan 7 konsantrasyonda % ölüm oranı %100'lük değere ulaşamamıştır. 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarda % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek % ölüm oranı 10 mg/ml ile %83 olduğu, en düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %22 olduğu Şekil 4.6.9'da görülmektedir.



Şekil 4.6.9. *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Candida albicans* M10 izolatının % ölüm oranlar

Candida albicans M10 izolatına uygulanan, *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan 7 konsantrasyonda % ölüm oranı %100'lük değere ulaşamamıştır. 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarda % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek % ölüm oranı 10 mg/ml ile %62 olduğu, en düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %8 olduğu Şekil 4.6.10'da görülmektedir.



Şekil 4.6.10. *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında *Candida albicans* M10 izolatının % ölüm oranları

Candida albicans M10 izolatı için, *Cotinus coggygria*, *Ceratonia siliqua*, *Lavandula stoechas*, *Hibiscus sabdorriffa* ve *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktlarının, LC₅₀ değerlerinin 1,8-7,1 mg/ml aralığında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.2).

Candida albicans M10 izolatı için, en düşük LC₅₀ değerine sahip bitki ekstraktının *Ceratonia siliqua*, en yüksek LC₅₀ değerine sahip bitki ekstraktının ise *Origanum minutiflorum* olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.1).

Candida albicans M10 izolatı için, *Cotinus coggygria*, *Lavandula stoechas*, *Hibiscus sabdorriffa* ve *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktlarının MİK değerlerinin >10 mg/ml olduğu, *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının MİK değerinin 5 mg/ml olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.2).

MİK değeri en düşük olan *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının LC₅₀ değerinin de en düşük olduğu Tablo 4.6.2'de görülmektedir.

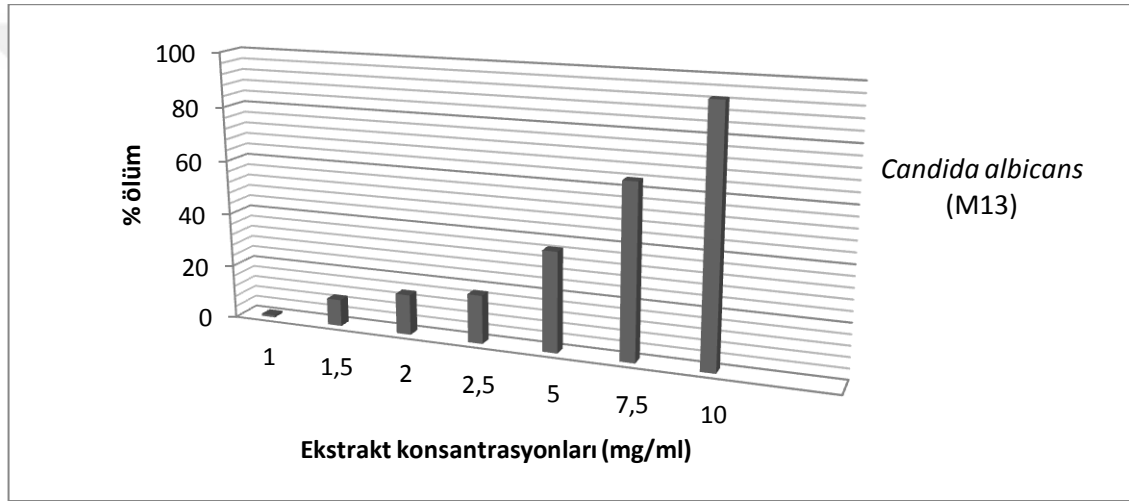
Yedi (1-10 mg/ml) farklı konsantrasyonda hazırlanan bitki ekstraktlarının, *Candida albicans* M13 izolatı üzerine ölüm oranı, LC₅₀ ve MİK değerleri Tablo 4.6.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6.3. Bitki ekstraktlarının, *Candida albicans* M13 izolatı üzerine % ölüm oranı, LC₅₀ ve MİK değerleri

<i>Candida albicans</i> M13				
Bitkiler	Konsantrasyon mg/ml	% ölüm	LC ₅₀ değeri mg/ml	MİK değerleri mg/ml
<i>Cotinus coggygria</i>	1	0,8	5,0	>10
	1,5	10		
	2	15		
	2,5	18		
	5	37		
	7,5	64		
	10	93		
<i>Ceratonia siliqua</i>	1	34	2,0	2,5
	1,5	55		
	2	76		
	2,5	95		
	5	100		
	7,5	100		
	10	100		
<i>Lavandula stoechas</i>	1	16	4,6	>10
	1,5	22		
	2	33		
	2,5	40		
	5	52		
	7,5	80		
	10	88		
<i>Hibiscus sabdariffa</i>	1	38	3,8	>10
	1,5	40		
	2	42		
	2,5	43		
	5	53		
	7,5	67		
	10	80		
<i>Origanum minutiflorum</i>	1	20	6,1	>10
	1,5	25		
	2	31		
	2,5	33		
	5	50		
	7,5	61		
	10	64		

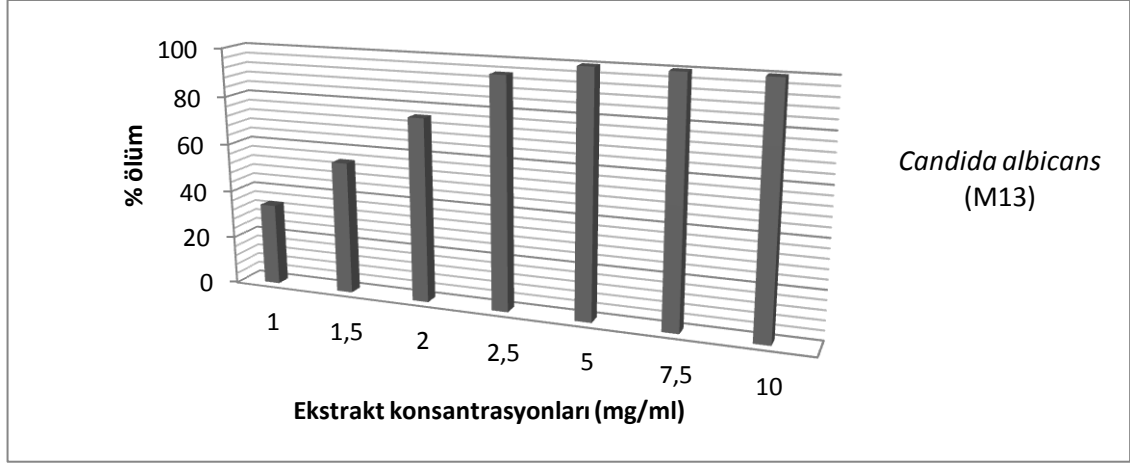
Candida albicans M13 izolatına karşı denenen *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının 5, 7,5 ve 10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında % ölüm oranlarının %100 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.3).

Candida albicans M13 izolatına uygulanan, *Cotinus coggygia* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan 7 konsantrasyonda % ölüm oranı %100'lük değere ulaşamamıştır. 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarda % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek % ölüm oranı 10 mg/ml ile %93 olduğu, en düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %0,8 olduğu Şekil 4.6.11'de görülmektedir.



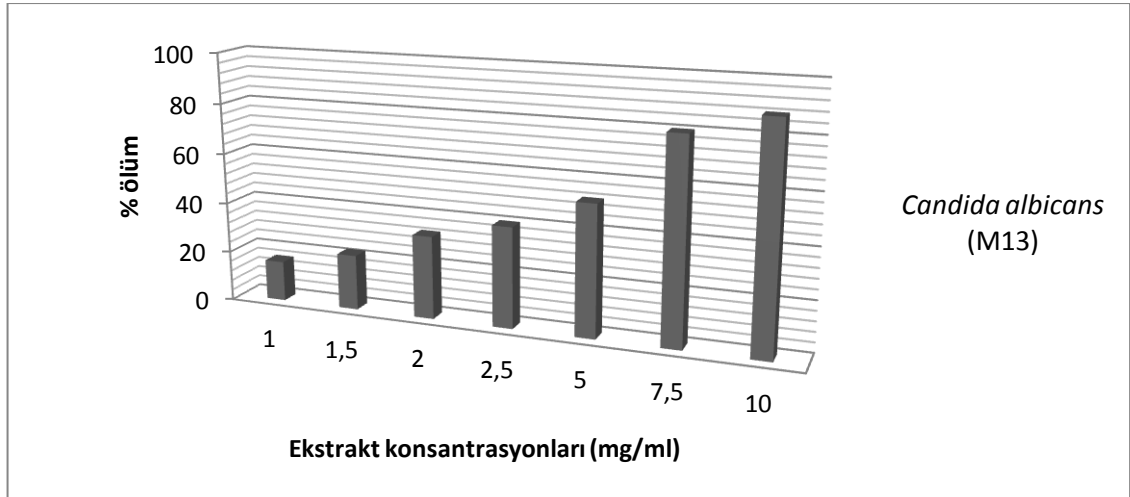
Şekil 4.6.11. *Cotinus coggygia* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Candida albicans* M13 izolatının % ölüm oranları

Ceratonia siliqua bitki ekstraktının 5, 7,5 ve 10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Candida albicans* M13 izolatının %100 öldüğü tespit edilmiştir. 1-2,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %34 olduğu Şekil 4.6.12'de görülmektedir.



Şekil 4.6.12. *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Candida albicans* M13 izolatının % ölüm oranları

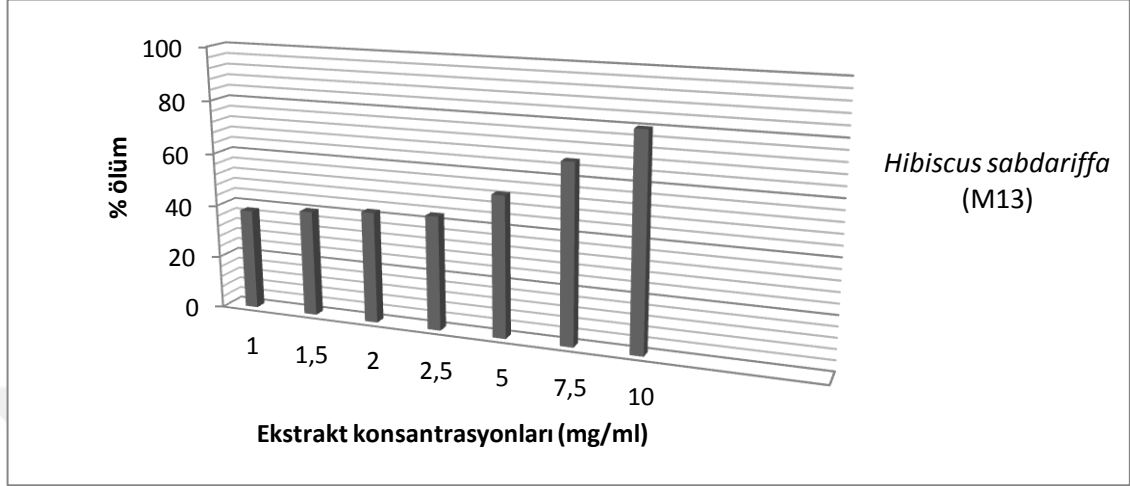
Candida albicans M13 izolatına uygulanan, *Lavandula stoechas* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan 7 konsantrasyonda % ölüm oranı %100'lük değere ulaşamamıştır. 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarda % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek % ölüm oranı 10 mg/ml ile %88 olduğu, en düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %16 olduğu Şekil 4.6.13'de görülmektedir.



Şekil 4.6.13. *Lavandula stoechas* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Candida albicans* M13 izolatının % ölüm oranları

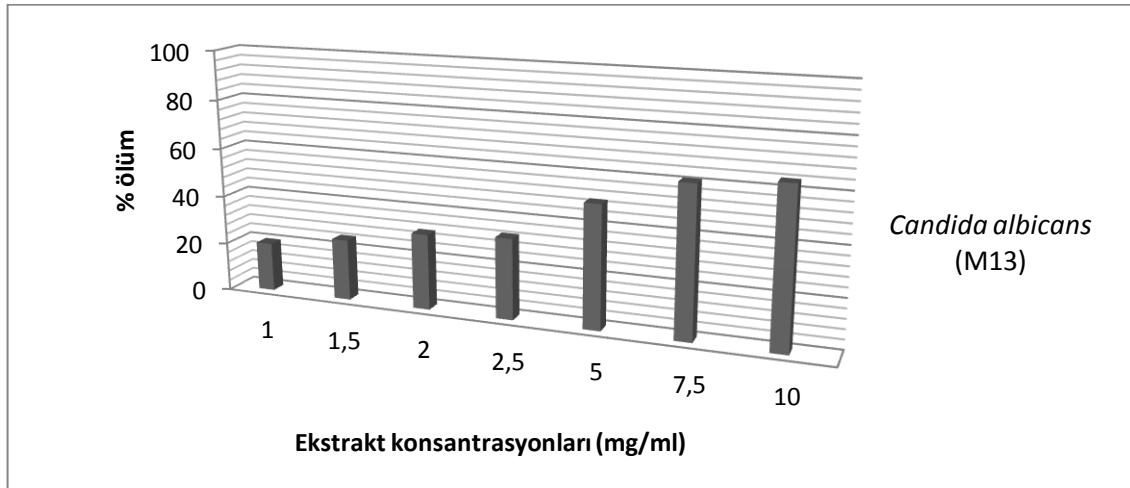
Candida albicans M13 izolatına uygulanan, *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan 7 konsantrasyonda % ölüm oranı %100'lük değere ulaşamamıştır. 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarda % ölüm oranlarında doğru orantılı

bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek % ölüm oranı 10 mg/ml ile %80 olduğu, en düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %38 olduğu Şekil 4.6.14’de görülmektedir.



Şekil 4.6.14. *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml’lık konsantrasyonlarında *Candida albicans* M13 izolatının % ölüm oranları

Candida albicans M13 izolatına uygulanan, *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan 7 konsantrasyonda % ölüm oranı %100’lük değere ulaşamamıştır. 1-10 mg/ml’lik konsantrasyonlarda % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek % ölüm oranı 10 mg/ml ile %64 olduğu, en düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %20 olduğu Şekil 4.6.15’de görülmektedir.



Şekil 4.6.15. *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml’lık konsantrasyonlarında *Candida albicans* M13 izolatının % ölüm oranları

Candida albicans M13 izolatı için, *Cotinus coggygia*, *Ceratonia siliqua*, *Lavandula stoechas*, *Hibiscus sabdoriffa* ve *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktlarının, LC₅₀ değerlerinin 2,0-6,1 mg/ml aralığında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.3).

Candida albicans M13 izolatı için, en düşük LC₅₀ değerine sahip bitki ekstraktının *Ceratonia siliqua*, en yüksek LC₅₀ değerine sahip bitki ekstraktının ise *Origanum minutiflorum* olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.3).

Candida albicans M13 izolatı için, *Cotinus coggygia*, *Lavandula stoechas*, *Hibiscus sabdoriffa* ve *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktlarının MİK değerlerinin >10 mg/ml olduğu, *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının MİK değerinin 2,5 mg/ml olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.3).

MİK değeri en düşük olan *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının LC₅₀ değerinin de en düşük olduğu Tablo 4.6.3'de görülmektedir.

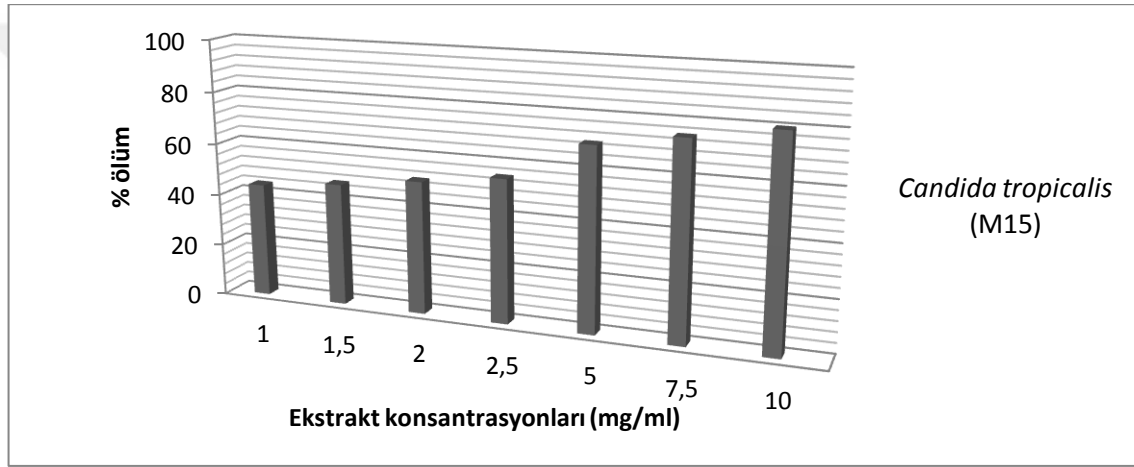
Yedi (1-10 mg/ml) farklı konsantrasyonda hazırlanan bitki ekstraktlarının, *Candida tropicalis* M15 izolatı üzerine % ölüm oranı, LC₅₀ ve MİK değerleri Tablo 4.6.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6.4. Bitki ekstraktlarının, *Candida tropicalis* M15 izolatı üzerine % ölüm oranı, LC₅₀ ve MİK değerleri

<i>Candida tropicalis</i> M15				
Bitkiler	Konsantrasyon mg/ml	% ölüm	LC ₅₀ değeri mg/ml	MİK değerleri mg/ml
<i>Cotinus coggygia</i>	1	44	5,9	>10
	1,5	47		
	2	51		
	2,5	55		
	5	70		
	7,5	75		
	10	80		
<i>Ceratonia siliqua</i>	1	36	2,0	7,5
	1,5	41		
	2	54		
	2,5	66		
	5	83		
	7,5	85		
	10	100		
<i>Lavandula stoechas</i>	1	17	4,6	>10
	1,5	29		
	2	32		
	2,5	35		
	5	50		
	7,5	79		
	10	86		
<i>Hibiscus sabdariffa</i>	1	19	5,4	>10
	1,5	24		
	2	27		
	2,5	30		
	5	48		
	7,5	66		
	10	82		
<i>Origanum minutiflorum</i>	1	37	3,0	>10
	1,5	42		
	2	48		
	2,5	49		
	5	64		
	7,5	71		
	10	74		

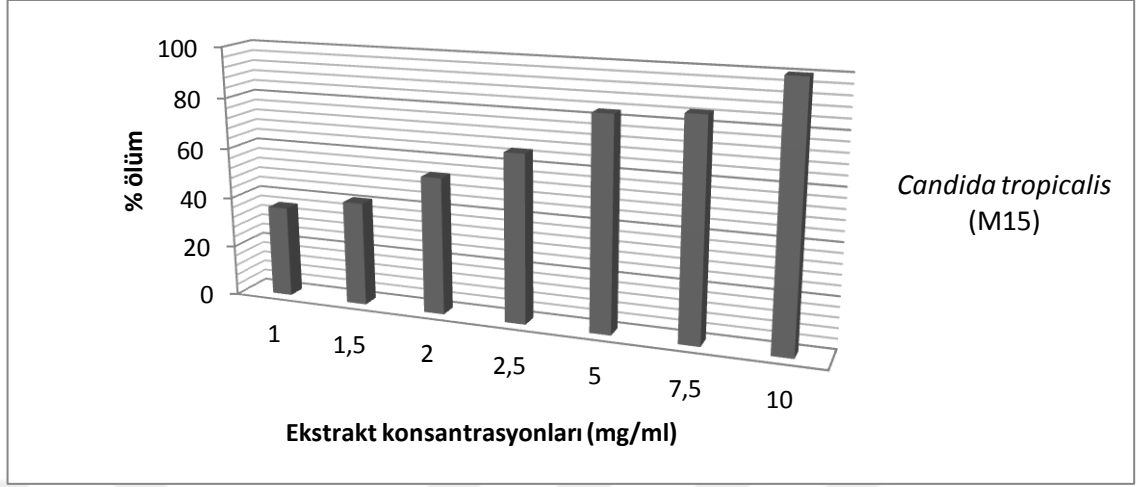
Candida tropicalis M15 izolatına karşı denenen *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının 10 mg/ml'lik konsantrasyonunda % ölüm oranının %100 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.4).

Candida tropicalis M15 izolatına uygulanan, *Cotinus coggygia* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan 7 konsantrasyonda % ölüm oranı %100'lük değere ulaşamamıştır. 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarda % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek % ölüm oranı 10 mg/ml ile %80 olduğu, en düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %44 olduğu Şekil 4.6.16'de görülmektedir.



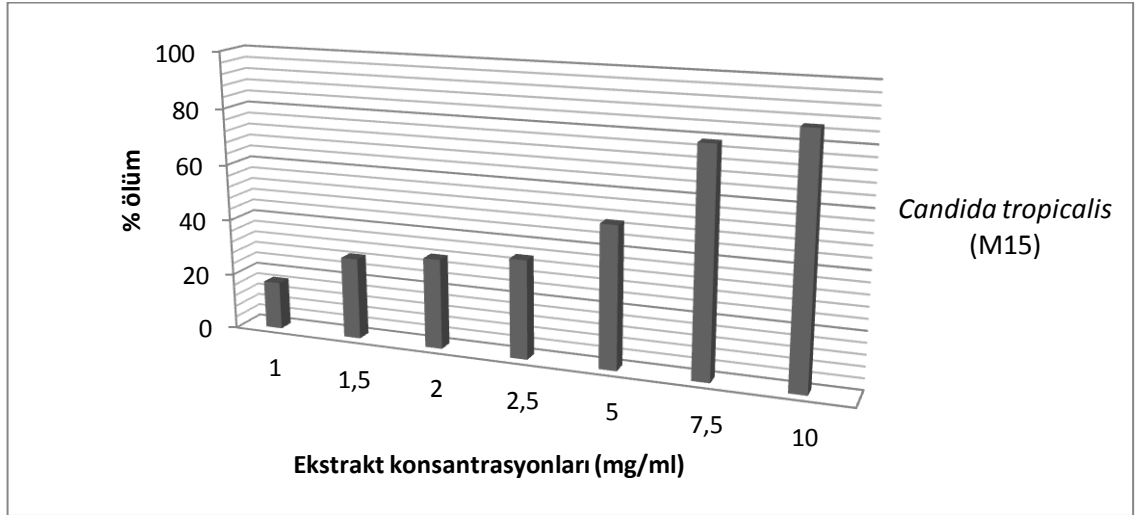
Şekil 4.6.16. *Cotinus coggygia* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Candida tropicalis* M15 izolatının % ölüm oranları

Ceratonia siliqua bitki ekstraktının 10 mg/ml'lik konsantrasyonunda *Candida tropicalis* M15 izolatının %100 öldüğü tespit edilmiştir. 1-7,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %36 olduğu Şekil 4.6.17'de görülmektedir.



Şekil 4.6.17. *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Candida tropicalis* M15 izolatının % ölüm oranları

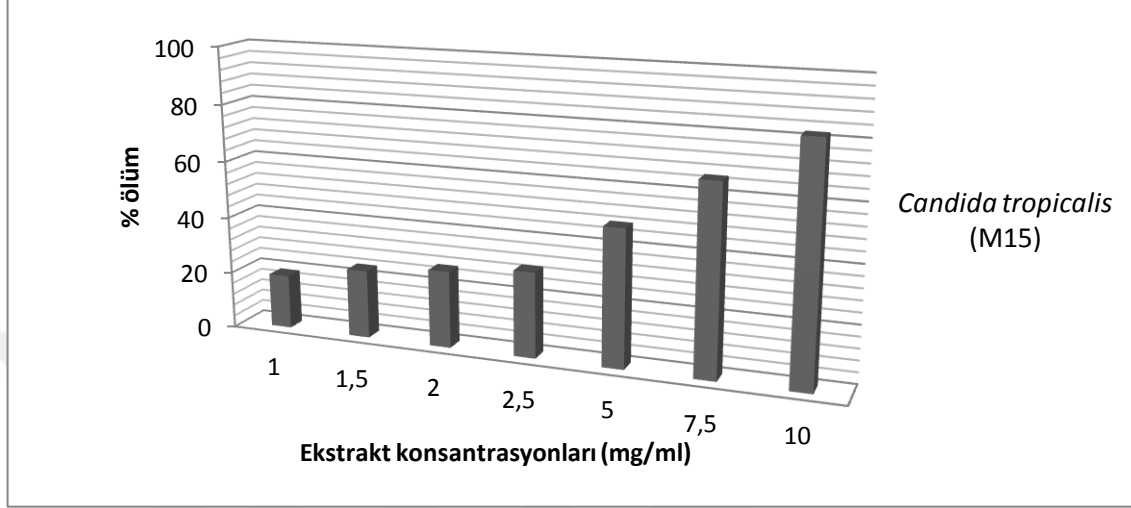
Candida tropicalis M15 izolatına uygulanan, *Lavandula stoechas* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan 7 konsantrasyonda % ölüm oranı %100'lük değere ulaşamamıştır. 1-10 mg/ml' lik konsantrasyonlarda % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek % ölüm oranı 10 mg/ml ile %86 olduğu, en düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %17 olduğu Şekil 4.6.18'de görülmektedir.



Şekil 4.6.18. *Lavandula stoechas* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Candida tropicalis* M15 izolatının % ölüm oranları

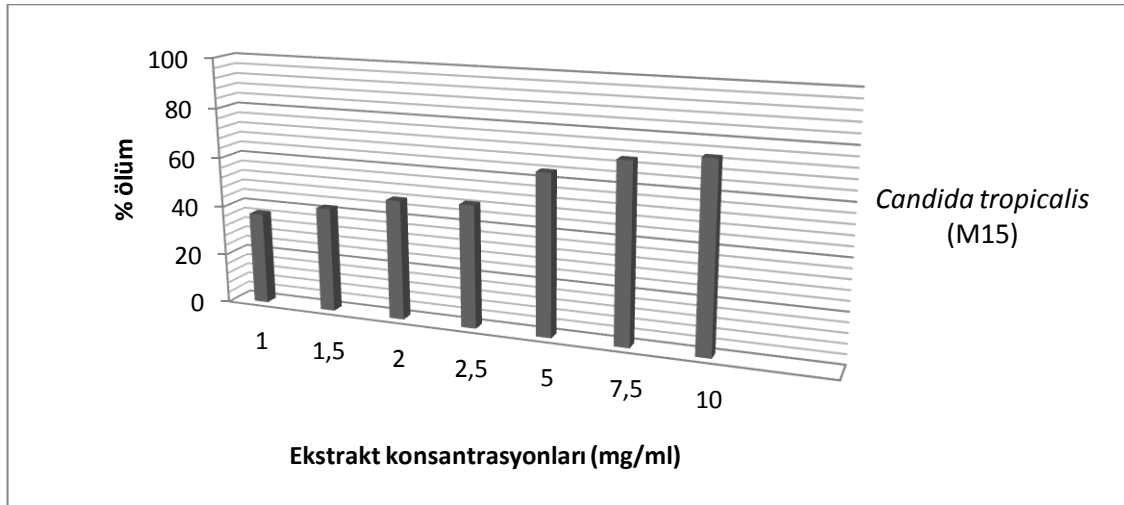
Candida tropicalis M15 izolatına uygulanan, *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan 7 konsantrasyonda % ölüm oranı %100'lük değere

ulaşamamıştır. 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarda % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek % ölüm oranı 10 mg/ml ile %82 olduğu, en düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %19 olduğu Şekil 4.6.19'da görülmektedir.



Şekil 4.6.19. *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Candida tropicalis* M15 izolatının % ölüm oranları

Candida tropicalis M15 izolatına uygulanan, *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan 7 konsantrasyonda % ölüm oranı %100'lük değere ulaşamamıştır. 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarda % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış olduğu gözlenmiştir. En yüksek % ölüm oranı 10 mg/ml ile %74 olduğu, en düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %37 olduğu Şekil 4.6.20'de görülmektedir.



Şekil 4.6.20. *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Candida tropicalis* M15 izolatının % ölüm oranları

Candida tropicalis M15 izolatı için, *Cotinus coggygia*, *Ceratonia siliqua*, *Lavandula stoechas*, *Hibiscus sabdorriffa* ve *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktlarının, LC₅₀ değerlerinin 2,0-5,9 mg/ml aralığında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.4).

Candida tropicalis M15 izolatı için, en düşük LC₅₀ değerine sahip bitki ekstraktının *Ceratonia siliqua*, en yüksek LC₅₀ değerine sahip bitki ekstraktının ise *Cotinus coggygia* olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.1).

Candida tropicalis M15 izolatı için, *Cotinus coggygia*, *Lavandula stoechas*, *Hibiscus sabdorriffa* ve *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktlarının MİK değerlerinin >10 mg/ml olduğu, *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının MİK değerinin 7,5 mg/ml olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.4).

MİK değeri en düşük olan *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının LC₅₀ değerinin de en düşük olduğu Tablo 4.6.4'de görülmektedir.

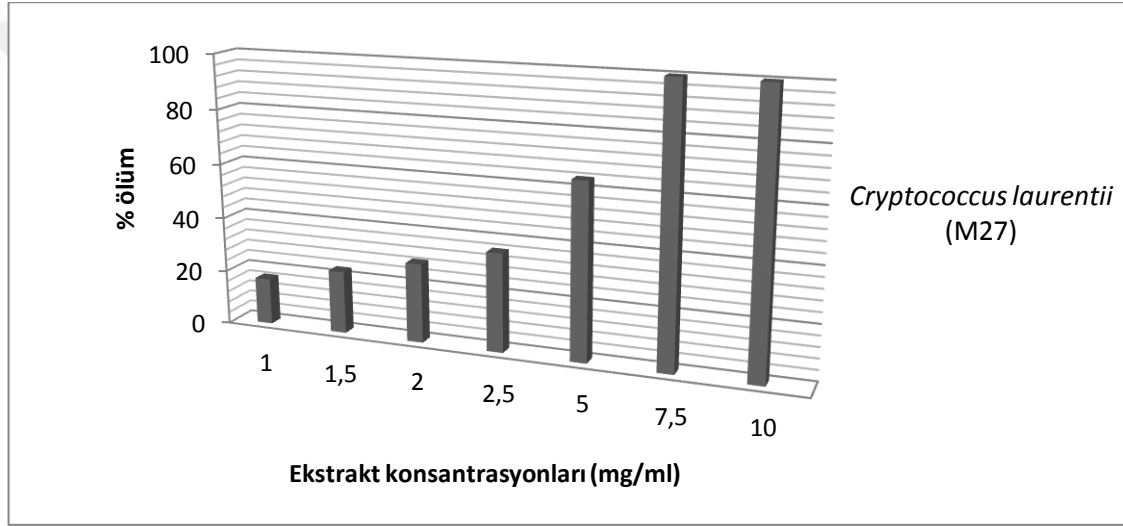
Yedi (1-10 mg/ml) farklı konsantrasyonda hazırlanan bitki ekstraktlarının, *Cryptococcus laurentii* M27 izolatı üzerine % ölüm oranı, LC₅₀ ve MİK değerleri Tablo 4.6.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6.5. Bitki ekstraktlarının, *Cryptococcus laurentii* M27 izolatı üzerine % ölüm oranı, LC₅₀ ve MİK değerleri

<i>Cryptococcus laurentii</i> M27				
Bitkiler	Konsantrasyon mg/ml	% ölüm	LC ₅₀ değeri mg/ml	MİK değerleri mg/ml
<i>Cotinus coggygia</i>	1	17	4,0	5
	1,5	23		
	2	29		
	2,5	36		
	5	64		
	7,5	100		
	10	100		
<i>Ceratonia siliqua</i>	1	55	1,6	5
	1,5	59		
	2	68		
	2,5	73		
	5	85		
	7,5	100		
	10	100		
<i>Lavandula stoechas</i>	1	11	2,3	2,5
	1,5	27		
	2	46		
	2,5	49		
	5	100		
	7,5	100		
	10	100		
<i>Hibiscus sabdariffa</i>	1	55	1,0	2,5
	1,5	56		
	2	58		
	2,5	62		
	5	100		
	7,5	100		
	10	100		
<i>Origanum minutiflorum</i>	1	58	1,4	2,5
	1,5	63		
	2	69		
	2,5	71		
	5	100		
	7,5	100		
	10	100		

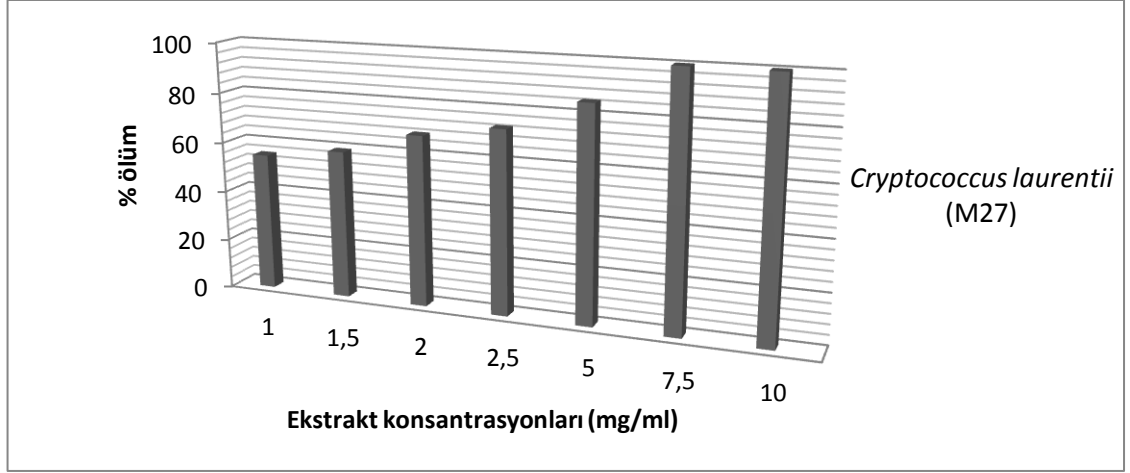
Cryptococcus laurentii M27 izolatına karşı denenilen *Cotinus coggygia*, *Ceratonia siliqua*, *Lavandula stoechas*, *Hibiscus sabdorriffa* ve *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktlarının 5-10 mg/ml aralığında yer alan konsantrasyonlarında % ölüm oranlarının %100 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.5).

Cotinus coggygia bitki ekstraktının 7,5 ve 10 mg/ml' lik konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M27 izolatının %100 öldüğü tespit edilmiştir. 1-5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %17 olduğu Şekil 4.6.21'de görülmektedir.



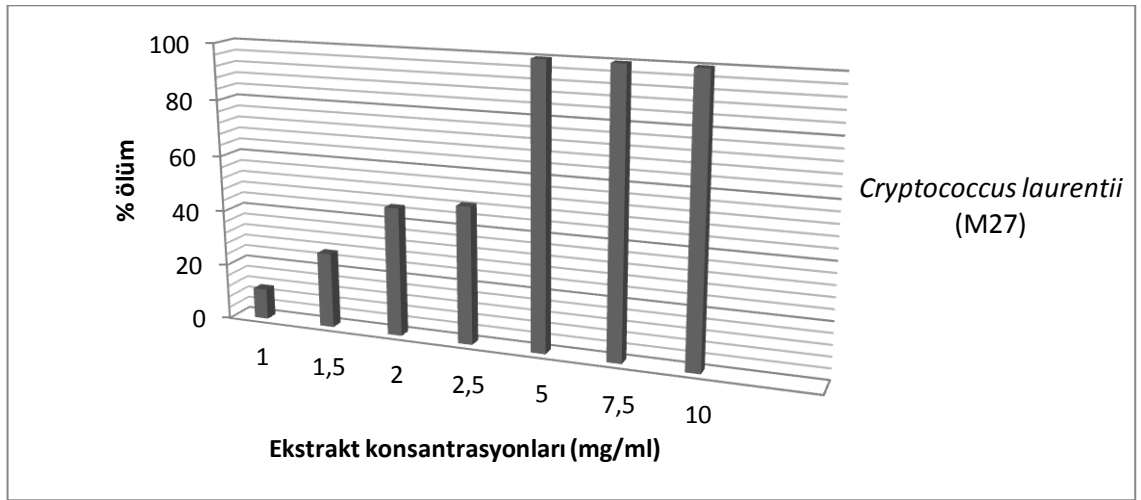
Şekil 4.6.21. *Cotinus coggygia* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml aralığında yer alan konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M27 izolatının % ölüm oranları

Ceratonia siliqua bitki ekstraktının 7,5 ve 10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M27 izolatının %100 öldüğü tespit edilmiştir. 1-5 mg/ml' lik konsantrasyonlarda ise % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %55 olduğu Şekil 4.6.22'de görülmektedir.



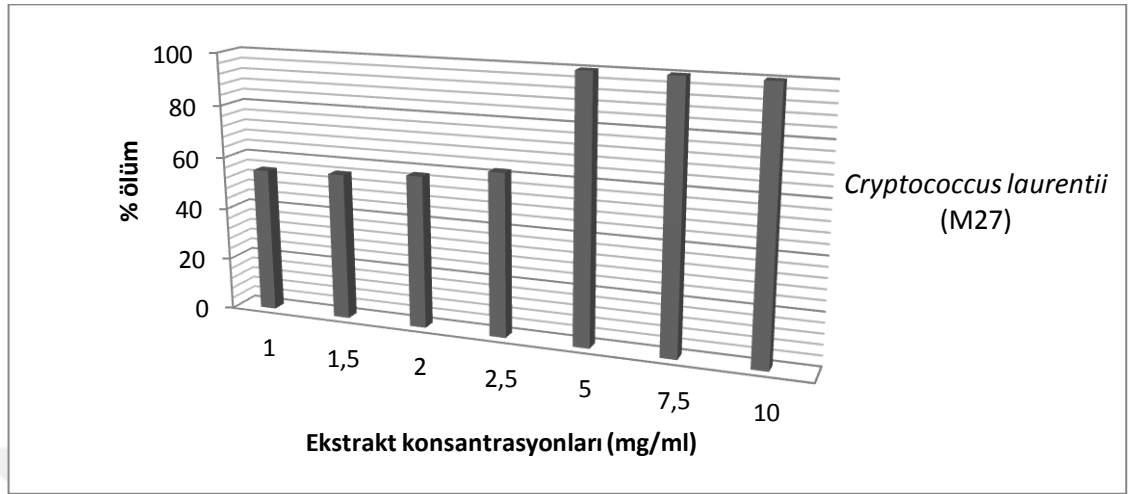
Şekil 4.6.22. *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M27 izolatının % ölüm oranları

Lavandula stoechas bitki ekstraktının 5, 7,5 ve 10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M27 izolatının %100 öldüğü tespit edilmiştir. 1-2,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %11 olduğu Şekil 4.6.23'de görülmektedir.



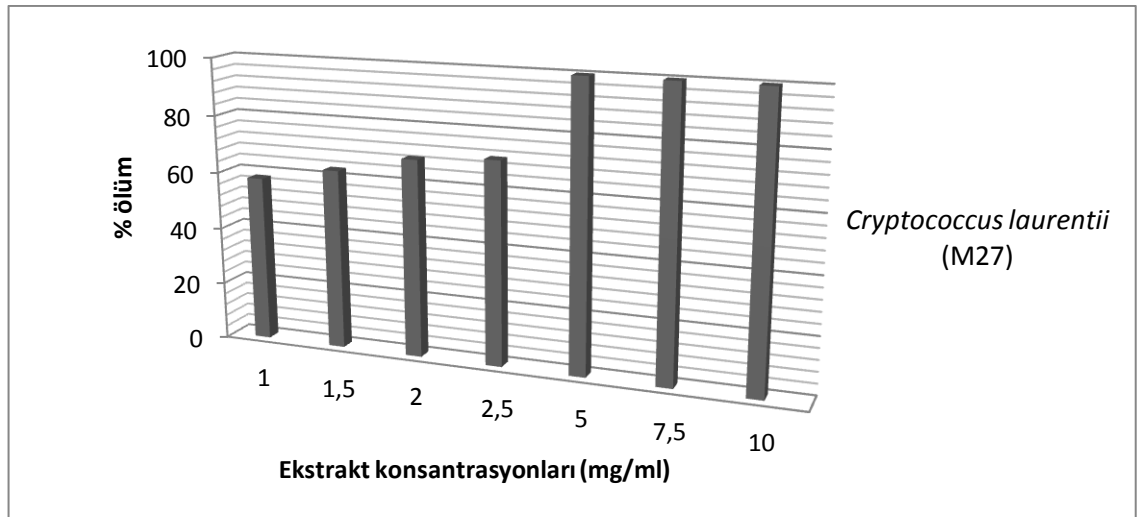
Şekil 4.6.23. *Lavandula stoechas* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M27 izolatının % ölüm oranları

Hibiscus sabdariffa bitki ekstraktının 5, 7,5 ve 10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M27 izolatının %100 öldüğü tespit edilmiştir. 1-2,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %55 olduğu Şekil 4.6.24'de görülmektedir.



Şekil 4.6.24. *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M27 izolatının % ölüm oranları

Origanum minutiflorum bitki ekstraktının 5, 7,5 ve 10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M27 izolatının %100 öldüğü tespit edilmiştir. 1-2,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %58 olduğu Şekil 4.6.25'de görülmektedir.



Şekil 4.6.25. *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M27 izolatının % ölüm oranları

Cryptococcus laurentii M27 izolatı için, *Cotinus coggygia*, *Ceratonia siliqua*, *Lavandula stoechas*, *Hibiscus sabdariffa* ve *Origanum minutiflorum* bitki

ekstraktlarının, LC₅₀ değerlerinin 1,0-4,0 mg/ml aralığında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.5).

Cryptococcus laurentii M27 izolatı için, en düşük LC₅₀ değerine sahip bitki ekstraktının *Hibiscus sabdariffa* en yüksek LC₅₀ değerine sahip bitki ekstraktının ise *Cotinus coggygia* olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.1).

Cryptococcus laurentii M27 izolatı için *Cotinus coggygia*, *Lavandula stoechas*, *Hibiscus sabdariffa* ve *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktlarının MİK değerlerinin sırasıyla 5, 5, 2,5, 2,5 ve 2,5 mg/ml olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.5).

MİK değeri düşük olan *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktının LC₅₀ değerinin de en düşük olduğu Tablo 4.6.5'de görülmektedir.

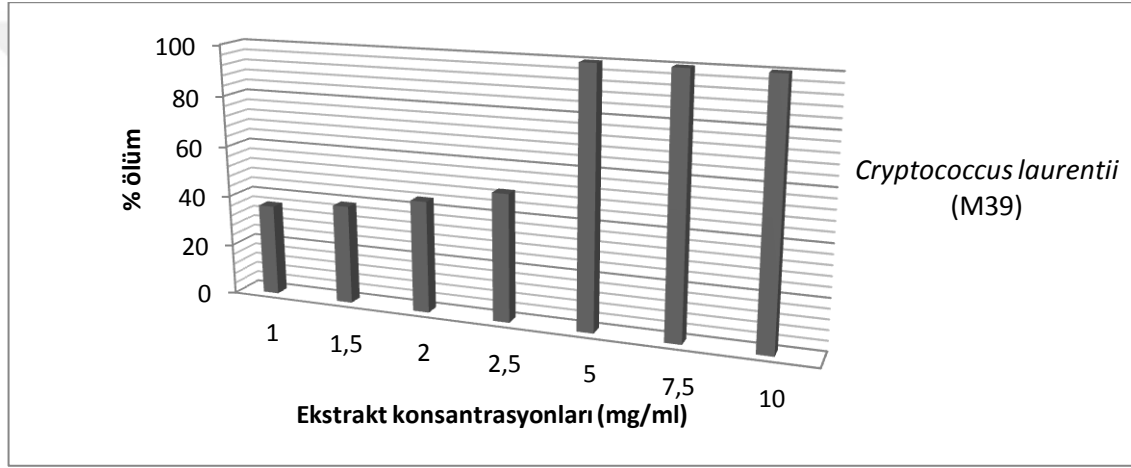
Yedi (1-10 mg/ml) farklı konsantrasyonda hazırlanan bitki ekstraktlarının, *Cryptococcus laurentii* M39 izolatı üzerine % ölüm oranı, LC₅₀ ve MİK değerleri Tablo 4.6.6'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6.6. Bitki ekstraktlarının, *Cryptococcus laurentii* M39 izolatı üzerine % ölüm oranı, LC₅₀ ve MİK değerleri

<i>Cryptococcus laurentii</i> M39				
Bitkiler	Konsantrasyon mg/ml	% ölüm	LC ₅₀ değeri mg/ml	MİK değerleri mg/ml
<i>Cotinus coggygria</i>	1	36	2,1	2,5
	1,5	39		
	2	44		
	2,5	50		
	5	100		
	7,5	100		
	10	100		
<i>Ceratonia siliqua</i>	1	78	1,3	2,5
	1,5	81		
	2	82		
	2,5	83		
	5	100		
	7,5	100		
	10	100		
<i>Lavandula stoechas</i>	1	62	1,2	2,5
	1,5	66		
	2	72		
	2,5	77		
	5	100		
	7,5	100		
	10	100		
<i>Hibiscus sabdariffa</i>	1	71	0,6	2,5
	1,5	73		
	2	79		
	2,5	82		
	5	100		
	7,5	100		
	10	100		
<i>Origanum minutiflorum</i>	1	26	1,8	5
	1,5	51		
	2	53		
	2,5	57		
	5	74		
	7,5	100		
	10	100		

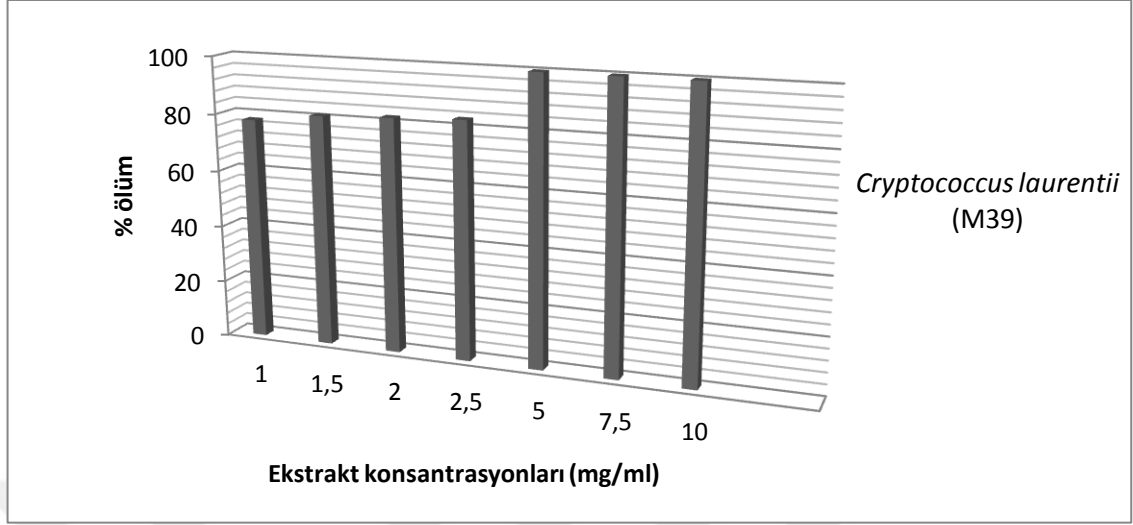
Cryptococcus laurentii M39 izolatına karşı denenilen *Cotinus coggygia*, *Ceratonia siliqua*, *Lavandula stoechas*, *Hibiscus sabdorriffa* ve *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktlarının 5-10 mg/ml aralığında yer alan konsantrasyonlarında % ölüm oranlarının %100 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.6).

Cotinus coggygia bitki ekstraktının 5, 7,5 ve 10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M39 izolatının %100 öldüğü tespit edilmiştir. 1-2,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %36 olduğu Şekil 4.6.26'de görülmektedir.



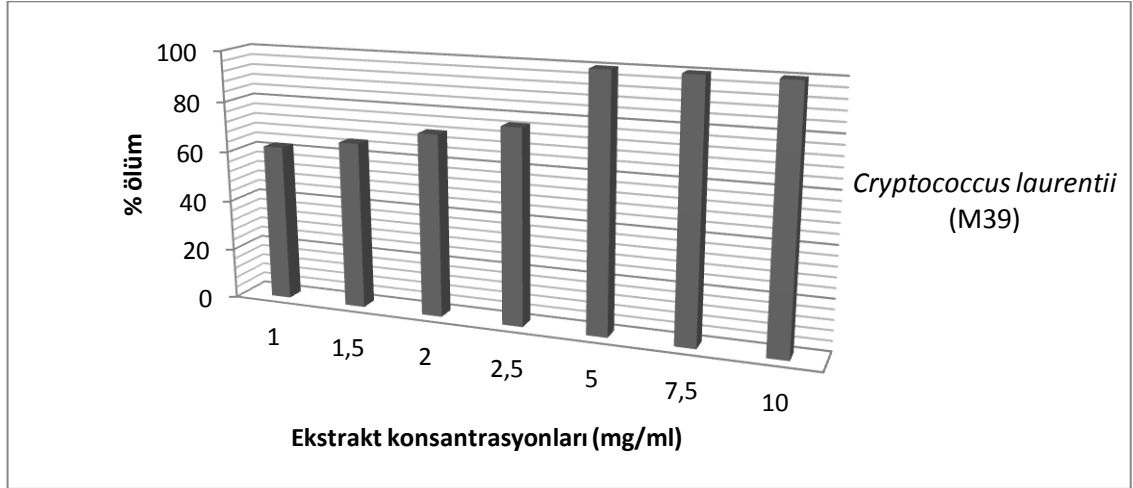
Şekil 4.6.26. *Cotinus coggygia* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M39 izolatının % ölüm oranları

Ceratonia siliqua bitki ekstraktının 5, 7,5 ve 10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M39 izolatının %100 öldüğü tespit edilmiştir. 1-2,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %78 olduğu Şekil 4.6.27'de görülmektedir.



Şekil 4.6.27. *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M39 izolatının % ölüm oranları

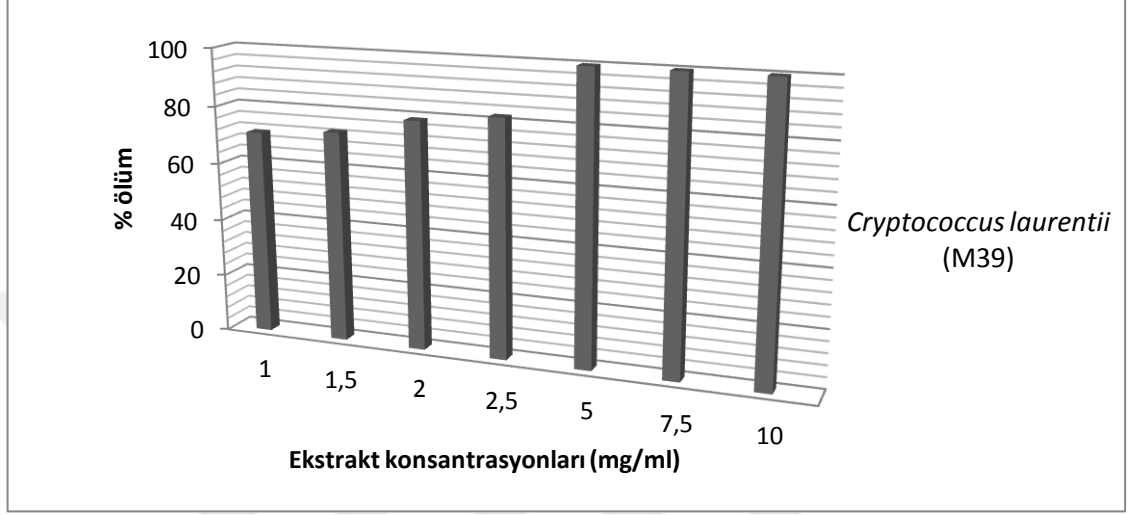
Lavandula stoechas bitki ekstraktının 5, 7,5 ve 10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M39 izolatının %100 öldüğü tespit edilmiştir. 1-2,5 mg/ml'lik konsantrasyonlarda ise % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %62 olduğu Şekil 4.6.28'de görülmektedir.



Şekil 4.6.28. *Lavandula stoechas* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M39 izolatının % ölüm oranları

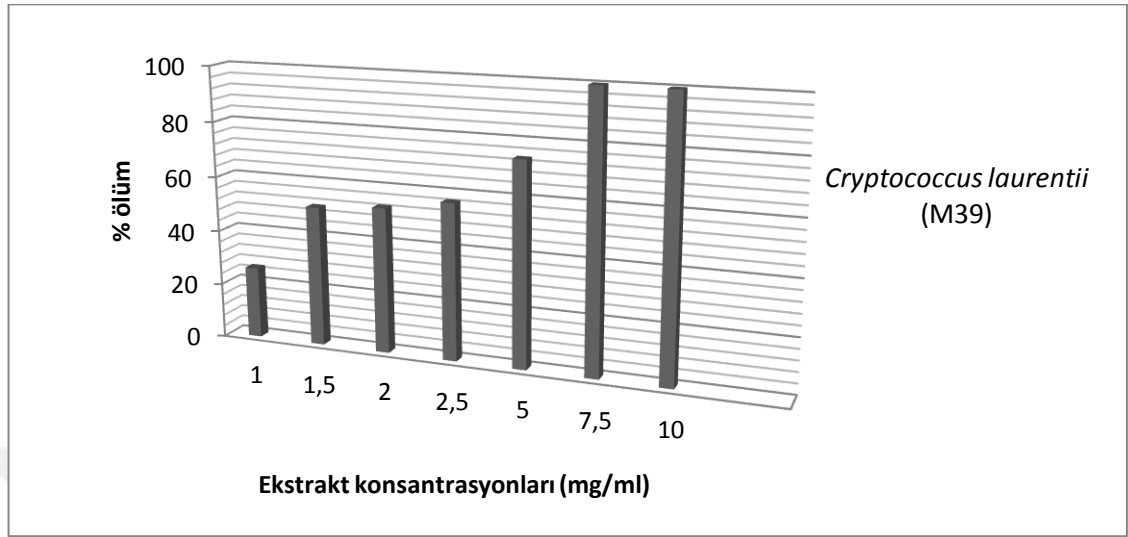
Hibiscus sabdariffa bitki ekstraktının 5, 7,5 ve 10 mg/ml'lik konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M39 izolatının %100 öldüğü tespit edilmiştir. 1-2,5 mg/ml'lik

konsantrasyonlarda ise % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %71 olduğu Şekil 4.6.29’de görülmektedir.



Şekil 4.6.29. *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml’lik konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M39 izolatının % ölüm oranları

Origanum minutiflorum bitki ekstraktının 7,5 ve 10 mg/ml’lik konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M39 izolatının %100 öldüğü tespit edilmiştir. 1-5 mg/ml’lik konsantrasyonlarda ise % ölüm oranlarında doğru orantılı bir artış gözlenmiştir. En düşük % ölüm oranı 1 mg/ml ile %26 olduğu Şekil 4.6.30’da görülmektedir.



Şekil 4.6.30. *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktının 1-10 mg/ml'lık konsantrasyonlarında *Cryptococcus laurentii* M39 izolatının % ölüm oranları

Cryptococcus laurentii M39 izolatı için, *Cotinus coggygria*, *Ceratonia siliqua*, *Lavandula stoechas*, *Hibiscus sabdariffa* ve *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktlarının, LC₅₀ değerlerinin 0,6-2,1 mg/ml aralığında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.6).

Cryptococcus laurentii M39 izolatı için, en düşük LC₅₀ değerine sahip bitki ekstraktının *Hibiscus sabdariffa* en yüksek LC₅₀ değerine sahip bitki ekstraktının ise *Cotinus coggygria* olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.1).

Cryptococcus laurentii M39 izolatı için *Cotinus coggygria*, *Lavandula stoechas*, *Hibiscus sabdariffa* ve *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktlarının MİK değerlerinin sırasıyla 2,5, 2,5, 2,5, 2,5 ve 5 mg/ml olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6.6).

MİK değeri düşük olan *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktının LC₅₀ değerinin de en düşük olduğu Tablo 4.6.6'da görülmektedir.

5. BÖLÜM

TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

WHO (Dünya sağlık örgütü)'nun 91 ülkede yaptığı araştırmaya göre, tıbbi amaçlı kullanılan bitki sayısının yaklaşık 20,000 olduğu ve dünyada bu tıbbi bitkilerin yaklaşık 500 kadarının üretiminin ve kültürünün yapıldığı, Türkiye'de ise tıbbi amaçlı kullanılan bitki sayısının çok olmasına rağmen kayıtlı tıbbi bitki sayısının yaklaşık 140 kadar olduğu bilinmektedir [1].

Türkiye'nin üç fitocoğrafik bölgenin kesiştiği bir alanda bulunması, çeşitli iklim tiplerinin etkisi altında kalması ve Güney Avrupa ile Güney Batı Asya arasında köprü oluşturması, Anadolu'nun orjin farklılaşma merkezi olmasına, flora çeşitliliği bakımından zengin olmasına ve birçok endemik bitkinin yetişmesine olanak sağlamıştır [1,2,3]. Anadolu'da tarih boyunca bitki özütlerinin çıkartılarak çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmasında bu özellikler en önemli etkidir [2].

Günümüzde, özellikle gelişmekte olan ülkelerde nüfusun %80'i sağlık ihtiyaçlarını ilk aşamada tıbbi bitkilerden sağlamaktadır. Gelişmiş ülkelerde reçete ile satılan ilaçların %25'i bitkisel kökenli ilaçlardır. Bitkiler, bu nedenle ilaç endüstrisinin AR-GE programlarında ciddi bir öneme sahiptir ve yan etkisi en az olabilecek doğal ilaçların ham maddelerine yönelik çalışmalar yapılmaktadır [2]. Bu çalışmada mantar enfeksiyonlarına yol açan ve mevcut antifungal ilaçlara direnç kazanma yeteneğindeki mayalara karşı bitkisel ekstraktların etkileri incelenerek yeni bitkisel antifungallerin keşfi amaçlanmıştır. Denizli Devlet Hastanesi ve Acıpayam Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarından izole edilen 40 izolatin oceral ve terbisel'e duyarlılıkları belirlenmiştir ve ilaçlara direnç gösteren izolatlar üzerinde bitkisel ekstraktlar denenmiştir. 2013-2015 yıllarında yapılan bu çalışmamızda izole edilen 40 adet maya izolatinin %42,5'i *Cryptococcus laurentii*, %32,5'i *Candida albicans*, %15'i *Candida kefyr*, %7,5'u *Candida tropicalis*, %2,5 *Candida lusitaniae* olduğu saptanmıştır. Çalışmamız Türkiyede yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında farklılık göstermektedir. Bu çalışmada %42,5 oranıyla en çok izole edilen tür *Cryptococcus laurentii* olmuştur.

Bu izolatlardan balgam, kan ve vajen orjinli olanların geneli *Candida albicans*, gaita orjinli olanların geneli *Candida kefyur*, idrar orjinli olanların geneli *Candida albicans* ve *Candida tropicalis*, deri orjinli olanların geneli *Cryptococcus laurentii* olduğu tespit edilmiştir. Aynali'in 2010 yılında yaptığı çalışmada izole edilen izolatların idrar kökenli olanlarının %22'in *Candida albicans* ve %10'un *Candida tropicalis*, vajen kökenli olanların %2'in *Candida albicans*, balgam kökenli olanların %11'in *Candida albicans* ve kan kökenli olanların %6'nın *Candida albicans* olduğu saptanmıştır [62]. Yücesoy ve arkadaşlarının 1998 yılında 67 sağlıklı ve 23 yoğun bakım hastalarının gaitalarını inceleyerek yaptıkları çalışmada *Candida kefyur* %5,4 enfeksiyon etkeni olarak saptanmıştır [63]. Kantarcıoğlu ve arkadaşının 2003 yılında yaptığı çalışmada Türkiye'de geçtiğimiz 50 yılda bildirilmiş 41 kriptokokkoz olgusunun %2,4'ün deri kaynaklı olduğu belirtilmiştir [64].

Nozokomiyal ve toplumsal kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmalar arasında maya türleri %8-10 oranında görünürken, kan dolaşımı enfeksiyonlarında en çok izole edilen 4. etken olarak bildirilmektedir [4,13].

Dünyanın her tarafında sık olarak görülen yüzeysel mantar enfeksiyonları tüm deri hastalıklarının %4-8'ini oluşturmaktadır [65].

Nozokomiyal ve toplumsal kaynaklı maya enfeksiyonlarına neden olan türlerin dağılımı ve antifungal ilaçlara direnç profilleri ülkeden ülkeye, şehirden şehire hatta aynı şehrin farklı sağlık kuruluşları arasında bile farklılıklar gösterebilmektedir [9].

Coğrafi ve mevsimsel özelliklere bağlı olarak dünyanın değişik bölgelerinde farklı dermatofit florası bulunur ve zamanla bu flora değişkenlik gösterebilir. Bu epidemiyolojik değişim Türkiyede'de gözlenmektedir [65].

Tümer tarafından 2009-2011 yıllarında yapılan çalışmada: Harran Üniversitesi Araştırma Hastanesi'nin değişik kliniklerinden Mikrobiyoloji laboratuvarı' na gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 175 *Candida* izolatu germ tüp testi, mısır unu tween 80 agar, API 20C AUX maya identifikasyon sistemi ve VITEK 2 compact sistem kullanılarak tiplendirilmiştir. Çalışmaya alınan 175 *Candida* izolatının 114'ü (%65,1) idrar, 42'si (%24) kan, 8'si (%4,6) balgam, 7'si (%4) endotrakeal, 4'ü

(%2,3) yaradan izole edilmiştir. Klinik örneklerden izole edilen *Candida* izolatu arasında en sık saptanan tür 102 izolatla (%58,2) *Candida albicans* olup bunu sırasıyla 31 *Candida tropicalis* (%17,6), 17 *Candida parapsilosis* (%9,6), 13 *Candida glabrata* (%7,4), 3 *Candida kefir* (%1,8), 3 *Candida krusei* (%1,8), 2 *Candida lusitanae* (%1,2), 1 *Candida famata* (%0,6) izolatu izlemiştir [10].

Özperçin tarafından 2007-2011 yıllarında yapılan çalışmada: İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilimdalı, Mikoloji Bilim Dalı'na rutin inceleme amacıyla gönderilen sistemik mikoz kuşkulu hasta örneklerinden izole edilen 100 adet *Candida* izolatu geleneksel yöntemler ve API 20C AUX maya identifikasyon sistemi ile tiplendirilmiştir. İzole edilen 100 *Candida* izolatının %54'ü *Candida albicans*, %21'i *Candida parapsilosis*, %12'si *Candida glabrata*, %7'si *Candida tropicalis*, %3'ü *Candida krusei*, %1'i *Candida lusitanae*, %1'i *Candida kefir*, %1'i *Candida pelliculosa* olduğu saptanmıştır [16].

Tunçoğlu tarafından 2009 yılında yapılan çalışmada: Tokat bölgesinde görülen dermatofoz etkenlerinin tür dağılımının belirlenmesi ve bu izolatların antifungal ilaçlara karşı in vitro etkinliğinin araştırıldığı çalışmada izole edilen 195 izolat çeşitli kimyasal testlerle tiplendirilmiştir. İzole edilen 195 izolatın %71,3'ü *Tinea unguim*, %11,3'ü *Tinea pedis*, %8,7'i *Tinea corporis*, %4,1'i *Tinea inguinalis*, %3,6'ı *Tinea manuum*, %1'i *Tinea faciei* olduğu saptanmıştır [66].

Melikoğlu tarafından 2007-2009 yıllarında yapılan çalışmada: Dermatofitozlu hastalarda bu enfeksiyonların özelliklerini ve etkenlerini tespit etmek ve son yıllarda Erzurum ve çevresinde dermatofitoz etkenleri hakkında fikir sahibi olmak amacıyla yapılan çalışmaya 367 dermatofozlu hasta dahil edilmiştir ve dermatofitler çeşitli kimyasal ve fizyolojik testlerle tiplendirilmiştir. İzole edilen örneklerin %41,5'i *Tinea pedis*, %29,2'i *Tinea unguim*, %9,9'u *Tinea capitis*, %7,2'i *Tinea inguinalis*, %6,1' i *Tinea corporis*, %3,6'ı *Tinea manum*, %2'i *Tinea facialis*, %0,5'i *Tinea barta* olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada 15-30 yıl öncesine göre Erzurum ve bölgesinde dermatofozlar ve etkenlerinde değişiklikler olduğu sonucuna varılmıştır [67].

Maya enfeksiyonlarında hastalarda saptanan risk faktörleri arasında antibiyotik kullanımı, kronik hastalık, parenteral beslenme, santral venöz kateter, üriner kateter,

malinite, cerrahi girişimler, hemodiyaliz, immünsupresif tedavi, stereroid kullanımı, mekanik ventilasyon, diyabetes mellitus, hiv enfeksiyonu, sigara, ilerleyen yaş, genetik faktörler, anormal tırnaklar, daha önce mantar enfeksiyonu hikâyesi, hastanede yatış süresinin uzaması, travmatik kanama, çevreden kaynaklı, askerlik, erkek cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, toplu yaşam ve hayvan beslemek olduğu düşünülmektedir.

Şen tarafından 2010 yılında yapılan çalışmada: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nin çeşitli kliniklerinde yatarak tedavi gören hastaların, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan kültürü örneklerinden izole edilen toplam 50 suş YST identifikasyon kartları ve VITEK 2 otomatize sistemi ile tiplendirilmiştir. İzole edilen örneklerin gelişiminde en sık görülen risk faktörlerinin geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%97,9), idrar katateri (%75,5), santral venöz kateter varlığı (%69,4), cerrahi girişimler (%63,3), parenteral beslenme (%55,1) olarak saptanmıştır [4].

Karakadioğlu tarafından 2012-2013 yıllarında yapılan çalışmada: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesin'de yatarak tedavi alan 18 yaş üstü hastalardan izole edilen 100 izolat germ tüp, mısır unu-tween 80 agar, yalancı hif ve API 20C AUX sistemi ile tiplendirilmiştir. İzole edilen örneklerin gelişiminde en sık görülen risk faktörlerinin antibiyotik kullanımı (%99), kronik hastalık (%94), üriner katater (%90), parenteral beslenme (%45), santral venöz kateter (%39), mekanik ventilasyon (%38), üriner sistem anomolisi (%34), diyabetes mellitus (%33), malinite (%32), cerrahi girişimler (%27), kronik böbrek yetmezliği (%23), hemodiyaliz (%14), immünsupresif tedavi (%12), steroid kullanımı (%10) olarak saptanmıştır [68]

Bu çalışmada izole edilen örneklerin gelişiminde görülen risk faktörlerinin toplumsal yaşam (%40), antibiyotik kullanımı (%35), kronik hastalık (%12,5) ve üriner sistem anomolisi (%12,5) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamız Türkiyede yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında risk faktörlerinde benzerlikler görülmüştür.

Üçkan tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada: Başta en yakın sağlık danışmanı olan eczacılar olmak üzere tüm sağlık personeline yüzeysel mikoz etkenleri, klinik ve morfolojik özellikleri açıkça belirtilerek tanıya yönelik ipuçları verilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada dermatofit gelişiminde en sık görülen risk faktörlerinin askerlik, tekstil

fabrikasında çalışma, çiftçilik, orman işçiliği, diyabet, HIV enfeksiyonu, romatoid artrit düzeyi, yaşlılık, erkek cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, yatakhane yaşam ve hayvan besleme olarak bildirilmiştir [65].

Melikoğlu tarafından 2007-2009 yıllarında yapılan çalışmada: 367 dermatofozlu hastada dermatofit gelişiminde en sık rastlanan risk faktörlerinin %38,8'i ileri yaş, %23,7'sinde hayvan teması ve %21,2'inde ise kırsal yaşam anamnezisi olduğu saptanmıştır [67].

Uslu ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan çalışmada: *Tinea pedis* enfeksiyonlarından sorumlu etken patojenlerin sıklığını ve üç farklı klinik tipteki dağılımlarını belirlemeye çalışmışlardır. Bu çalışmada dermatofit gelişiminde en sık görülen risk faktörlerinin iklim koşulları ve giyim tarzı ve alışkanlıklarının ilişkili olduğu saptanmıştır [69].

Bizim çalışmamızda da en çok ayak kökenli mayalardan *Cryptococcus laurentii* izole edilmiştir ve gelen hastaların yüksek oranda öğrencilerden oluştuğu görülmüştür. Bu durumdan yola çıkarak öğrencilerin büyük bir kısmının yurtlarda yaşadığı öngörüldüğünden giyim tarzı ve alışkanlıklarıyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir.

Antifungallerin tedavi amaçlı uygulanmaları 1950 yıllarında başlamıştır ancak sayıca artışları antifungal enfeksiyonun hızı ile aynı orantıda olmamıştır [70].

İlk olarak azol ve polyen izole edilmiştir [71]. 1959 yılında klasik-amfoterisin-B, 1969 yılında mikonazol ve klotrimazol, 1970'li yılların sonunda mikonazol intravenöz ve 1980'li yılların başında ise flukonazol, itrakonazol ve terbinafin kullanıma girmiştir [71]. Geliştirilen bu antifungal ilaçların etki spektrumlarındaki yetersizlik, ilaç direnci, toksisite ve ilaç etkileşimleri maya enfeksiyonlarında bu ilaçların kullanımı kısıtlamıştır ve araştırmacıları mevcut ilaçlarda yeniliklere ve farklı mekanizmaları kullanan yeni antifungal ilaçların keşfine yöneltmiştir [71,72]. 1996 yılında amfoterisin-B (lipozomal), 2000'lerde kaspofungin, anidulafungin ve mikafungin, 2002 yılında vorikonazol ve 2006 yılında posakonazol yeni antifungaller olarak kullanılmaya başlanmıştır [71,72].

Amfoterisin-B geniş spektrumlu antifungal bir ilaçtır [73]. İnvazif mantarların tedavisinde altın standart olarak kullanılan, toksik etkilerinden dolayı yan etkileri

azaltılmış lipozomal amfoterisin-B, amfoterisin-B lipid kompleksi ve amfoterisin-B kolloidal dispersiyon olmak üzere 3 farklı gelişmiş formu bulunmaktadır [70]. Son yıllarda geliştirilmiş vorikonazol, posakonazol, kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin antifungalleri amfoterisin-B'nin etkisiz olduğu zamanlarda kullanılmaktadır ve vorikonazol azol grubu antifungaller arasında etki spektrumu en geniş ilaçtır [71,73]. Vorikonazol ve posakonazol flukonazole dirençli *Candida albicans* ve *Candida krusei* dâhil *Candida* spp., itrakonazole ve amfoterisin-B'ye dirençli *Aspergillus* spp., *Scedosporium* spp. ve *Fusarium* spp. gibi patojenlerde etkili geniş spektrumlu bir antifungaldir [73].

Candida enfeksiyonlarının direncindeki artış karşısında Amerika, Avrupa ve Japonyadan 22 bilim insanının katılımıyla, kandidemi, kandidüri, kronik sistemik kandida hastalıklarıyla ilgili kandida enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi konulu bir konferans gerçekleştirilmiştir [74]. Bu konferansta bazı çalışmalarda flukonazolün profilaksi amacıyla kullanımın derin mikoz enfeksiyonlarında etkili olduğu ancak başka bir çalışmada non-*albicans* *Candida* türleriyle ve *Aspergillus* grubu mantarlardan oluşan enfeksiyonlarda etkisiz olduğu bildirilmiştir [71,74]. Itrakonazol profilaksi ile ilgili araştırmalarda ise, *Candida albicans* ve *Aspergillus* enfeksiyonlarını azaltırken, non-*albicans* olan *Candida glabrata*, *Fusarium* ve *Mucorales* ve bazı *Aspergillus* türleri enfeksiyonlarında artış olduğu görülmüştür [73,74]. Nötropenik hastalarda yüzeysel ve sistematik enfeksiyonu önlemek için flukonazol etkili bulunmakta fakat flukonazol profilaksisi almışsa veya flukonazol uzun süreli kullanılmışsa tedavi için amfoterisin-B lipozomal veya kaspofungin kullanılmalıdır çünkü flukonazol hastada daha az duyarlı ya da dirençli *Candida* enfeksiyonları gelişmesine yol açmaktadır [73,74,75].

Kuzey ve Latin Amerika'da kandidemi hastalarından 3 yıllık bir çalışmanın sonucunda izole edilen mayaların %54'ün *Candida albicans*, %16'nın *Candida glabrata*, %15'in *Candida parapsilosis*, %8'in *Candida tropicalis*, %1,6'nın *Candida krusei* ve %4,6'nın diğer *Candida* türleri olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda azol grubu antifungallere *Candida albicans* ve *Candida dubliniensis*'in en duyarlı iki tür, *Candida parapsilosis*, *Candida lusitaniae* ve *Candida quilliermondi*'in genellikle duyarlı, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*'in duyarlılıklarının azaldığı, *Candida krusei*'in ise dirençli olduğu bildirilmiştir [70].

Uchida ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada: Çeşitli patojenik mantarlara (*Aspergillus* sp., *Fusium* sp.) karşı itrakonazol, flukonazol ve amfoterisin-B'nin posakonazole karşılaştırılması yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda tüm ilaçların patojen üremesini durdurduğu ve en etkili antifungalın posakonazol olduğu saptanmıştır [76].

Mora-Duarte ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmada: İnvazif *Candida* enfeksiyonlarında kaspofungin ve amfoterisin-B antifungallerini karşılaştırmışlardır. Çalışmaya 239 hasta dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda kaspofungin ile tedavi edilen hastalarda %73,4 başarı, amfoterisin-B ile tedavi edilen hastalarda ise %61,7 başarı elde edilmiştir [77].

Walsh ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmada: Nötropeni ve kalıcı ateş bulunan hastalarda amprik antifungal tedavi için lipozomal amfoterisin-B ile kaspofungini karşılaştırmak amacıyla 1095 hastayı çalışmaya almışlardır. Bu hastalardan 556'na lipozomal amfoterisin-B, 539'na kaspofungin verilmiştir. Lipozomal amfoterisin verilen hastalarda %33,7, kaspofungin verilen hastalarda %33,9 başarı elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre kaspofunginin, lipozomal amfoterisin-B ile tedavi edilen hastalara göre daha başarılı olduğu saptanmıştır [78].

Cornely ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada: Nötropenili hastalarda flukonazol, itrakonazol ve posakonazolü profilaksi olarak araştırmışlar ve çalışmalarına 304 hastayı dâhil etmişlerdir. Kemoterapi alan bu hastalarda çalışma sonunda invazif fungal enfeksiyonu gelişmesi engellenmiştir [79].

Dünya genelinde antifungal hastalıklar ve tedavilerinde kullanılan ilaçlar incelendiğinde en çok karşılaşılan hastalıkların nötropeni kaynaklı mantar enfeksiyonları, *Aspergillus* sp. ve *Candida* sp. neden olduğu enfeksiyonlar, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ve invazif mantar enfeksiyonları olduğu dikkat çekmektedir. Bu hastalıkların tedavisinde en çok tercih edilen antifungal ilaçların flukonazol, itrakonazol, posakonazol, kaspofungin, amfoterisin-B ve vorikonazol olduğu yapılan çalışmalardan belirlenmiştir. Bu antifungallerin içinde en başarılı olanların posakonazol, kaspofungin ve vorikonazol olduğu düşünülmektedir.

Kuzucu ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada: Yoğun bakım hastalarında invazif kateter, endotrakeol tüp uygulaması sebebiyle maya enfeksiyonu gelişmiştir. Hastalardan %52 ile en çok *Candida albicans* izole edilmiştir. Tedavide amfoterisin-B ve flukonazol kullanılmıştır. Amfoterisin-B'nin MİK değeri oldukça düşük bulunmuş ve flukonazolün duyarlılığı %96 olarak bulunmuştur [80].

Özbek ve arkadaşlarının 2009-2010 yılında yaptıkları çalışmada: Dicle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi Yoğun Bakım ve Reanimasyon Kliniğ'in'den gelen hasta örneklerinden izole edilen 55 izolat incelemeye alınmıştır. Çalışmada izole edilen izolatların %56,36'sı *Candida albicans*, %30,9'u *Candida parapsilosis*, %5,45'i *Candida tropicalis*, %3,63'ü *Candida dupliniensis*, %1,81'i *Candida glabrata* ve %1,81'i *Candida guilliermondi* olarak saptanmıştır. Antifungal duyarlılık testlerinde ise amfoterisin-B ve flusitozine direnç gözlenmezken, flukonazole %1,81, vorikonazole %3,63 oranında direnç gözlenmektedir [81].

Öztürk ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada: Kan kültürlerinden izole edilen Candidaların tür düzeyinde tanımlanarak antifungal duyarlılıklarının araştırılması hedeflenmiştir. İzole edilen 36 izolatın %53'ü *Candida albicans*, %30'u *Candida parapsilosis*, %5,5'i *Candida tropicalis*, %3'ü *Candida krusei* ve %3'ü *Candida kefyr* olarak saptanmıştır. İzolatların tamamı amfoterisin-B'e duyarlı olarak test edilmiş, flusitozin için *Candida glabrata* izolatında %3'lük direnç gözlenmiştir. Vorikonazole *Candida albicans*'ların %8'lik direnç oluşturduğu, diğer tüm türlerin ise duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Flukonazol için *Candida krusei* %3'lük, *Candida albicans* %20'lik direnç gözlenmiştir. İtrakonazol için ise *Candida glabrata* ve *Candida krusei* izolatlarının tamamında direnç gözlenirken, *Candida tropicalis* için %50'lik, *Candida albicans* için %58'lik bir direnç tespit edilmiştir [82].

Bilgili ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada: *Tinea pedis* tedavisinde oral terbinafin ve itrakonazolün etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla *Tinea pedis* tanısı konan 60 hastayı çalışmaya aldılar. Hastaları iki guruba ayırıp, birinci guruba terbinafin, ikinci guruba itrakonazol tedavisi verdiler. Tedavi sonunda terbinafin gurubunda başarı oranı %89,3, itrakonazol gurubunda başarı oranı %84,6 olarak saptanmıştır [83].

Türkiye genelinde antifungal hastalıklar ve tedavilerinde kullanılan ilaçlar incelendiğinde en çok karşılaşılan hastalıkların hematolojik malignite, akut lösemi, akut myeloid lösemi, nötropeni, kronik hastalıklar geçmişlerinde antifungal tedavi alma, ileri yaş ve yatış sürelerinde uzama yatmakta olduğu dikkat çekmektedir. Bu hastalıkların tedavisinde en çok tercih edilen antifungallerin amfoterisin-B, vorikonazol, kaspofungin, posakonazol, flukonazol, terbinafin, itrakonazol ve flusitozin olduğu yapılan çalışmalardan belirlenmiştir. Bu antifungallerden en başarılı olanların amfoterisin-B, kaspofungin, terbinafin, flusitozin olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada antifungal duyarlılık testleri için Türkiyede yaygın kullanılan ve etki mekanizması geniş olan oceral (20 ml'lik çözeltide 10 mg oksikonazol) ve terbicil (30 ml'lik çözeltide 300 mg terbinafin hidroklorür) antifungal ilaçları kullanılmıştır.

Terbisil *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea kruris*, kandidiasis ve çeşitli mantarların tedavisinde kullanılır. Dermatiaceous fungi, *Aspergillus* sp. , *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, Trichophyton, Epidermophyton ve Candida cinsi patojen mayalara ve birçok küf ve dimorfik mantarlara karşı etkilidir [84].

Terbisil etkilenen bölgeye ve çevresine günde 1-2 defa uygulanmalıdır. Tedavi süresi, enfeksiyonun yeri ve yaygınlık derecesine göre değişebilir. Tedavi süresi 4 haftayı geçmemelidir [30].

Terbisil antifungal ilacında görülen yan etkiler tahriş edici, deride iritasyon ve hassasiyet, kabuklanma, deri rengi bozukluğu, cilt kuruluğu, kaşınma, mide bulantısı, diyare ve karın ağrısı'dır [85,86].

Karaciğer ve böbrek bozukluğu olan hastalarda terbisil antifungal ilacı kullanılırken daha dikkatli olunmalıdır [86].

Oceral imidazol türevi olan azol grubu bir antifungaldir [91]. Triazol türevi ilaçlarla aynı antifungal etki alanına ve aynı etki mekanizmasına sahiptir [91]. Mantar enfeksiyonun bulunduğu ekstremitelere, vücut ve başın saçlı kısımları, dış genital organlarda ve kıvrımlı cilt bölgelerinde kullanılır [87].

Oceral etkilenen bölgeye ve çevresine günde 1-2 defa uygulanmalıdır. Tedavi süresi en az 3 haftadır. Enfeksiyonun tekrarlamasına karşı, tamamen iyileşmeden sonra 1-2 hafta daha devam edilmelidir [29].

Oceral antifungal ilacında görülen yan etkiler bölgesel kızarıklık, kaşıntı, yanma hissi, nefes darlığı, boğaz ve gırtlak bölgesinde şişkinlik hissi, göğüste sıkışma, burun ve gözde kaşıntı, karın ağrısı, bulantı, kusma ve baş dönmesidir [87].

Rossella ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmada: Antifungal aktivite ve moleküler modelleme çalışmalarında oksikonazol ve oksim eterleriyle yaptıkları yeni antifungal ilaç türevleri *Candida* izolatları üzerinde iyi bir antifungal öldürücü özellik gösterdiği saptanmıştır [88].

Gupta ve arkadaşının 2003 yılında yaptıkları çalışmada: Dermatofitlere ve nondermatofitlere karşı sipropiroks, terbinafin, ketokonazol ve itrakonazol in vitro duyarlılık testi çalışmalarında 133 izolat izole edilmiştir. Çalışma sonucunda terbinafin dermatofitlere karşı son derece güçlü antifungal aktivite göstermiştir [89].

Solgun ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada: Hastalardan alına saç, deri ve tırnak örneklerinden izole edilen 79 *Trichophyton rubrum* izolatının hemolitik aktivitesi ve ketokonazol, itrakonazol, sulkonazol, ekonazol ve terbinafine karşı in vitro duyarlılıkları belirlenmeye çalışılmıştır. Sonuç olarak çalışmada, klinik *Trichophyton rubrum* izolatlarına karşı en etkili ilacın terbinafin olduğu saptanmıştır [90].

Beltraminelli ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmada: Avuç içi ve ayakaltı enfeksiyonlarına karşı terbinafinin antifungal aktivitesi ve literatürden geçirildiği çalışma sonucunda terbinafine karşı %1-8 hassasiyet sendromu, toksik epidermal nekroliz ve anafilaksi yan etkilerinin geliştiği saptanmıştır [91].

Bülbül ve arkadaşlarının 2003-2008 yıllarında yaptıkları çalışmada: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalında topikal ilaç kullanıma bağlı kontakt dermatit geliştiğinden düşünülen 129 hasta çalışmaya alınmıştır. Bu çalışma sonucunda topikal olarak uygulanan ilaçlardan oceral ve terbisil ilaçlarında deride hassasiyet geliştirdiği saptanmıştır [92].

Son yıllarda mayalarda epidemiyolojik değişimin yanı sıra maya türlerinin tedavilerinde kullanılan antifungallere direnç gelişiminde önemli artışlar olduğu bildirilmektedir [9]. *Candida albicans* en sık izole edilen kandidemi etkeni olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda non-albicans türlerin oranının arttığı gösterilmiştir [4]. Yıllara göre Candidaların dağılımına bakıldığında son dört yılın toplam verilerinde albicans oranı % 51,1, non-albicans oranı %48,9 olarak hesaplanmıştır [27]. Bu artışın en önemli nedenlerinin antifungal ilaçların yoğun kullanımı olduğu bildirilmiştir [12]. Diğer birçok çalışmaya bakıldığında yüzeysel mantar enfeksiyonlarına ve invazif mantar enfeksiyonlarına neden olan türlerin geçmiş yıllara göre epidemiyolojisinde önemli değişiklikler olduğu gözlenmiştir.

Günümüzde kullanılan antifungal ilaçların yetersiz etkinlik göstermesi, yoğun kullanıma bağlı direnç gelişmesi ve ilaçların yan etkilerinin fazla olması maya enfeksiyonlarının tedavisinde yeni antifungallere gereksinim duyulmasını sağlamıştır.

Bu çalışmada kan, idrar, gaita, vajen, serviks, balgam, tırnak ve deri kökenli 40 izolatin antifungal duyarlıklarını belirlemek ve aralarından en dirençli izolatları tespit edebilmek için hekimlerin en çok önerdiği oceral ve terbisil ilaçları kullanılmıştır.

Oceral ve terbisil'in *Candida albicans*, *Candida lusitanae*, *Candida tropicalis*, *Candida kefir* ve *Cryptococcus laurentii* izolatları üzerindeki antifungal etkileri incelendiğinde izole edilen izolatlara karşı oceral'in daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Hazırolan ve arkadaşlarının 2013-2014 yılında yaptıkları çalışmada izole edilen 187 *Candida* izolatına karşı azol türevi (oksikonazol) ilaçların ortalama duyarlılık oranının %97,1 olduğu saptanmıştır [86]. Bunun nedeni oceral'in *Candida* kökenli mantar enfeksiyonlarında daha etkili olmasıdır. Ertaş ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada *Tinea capitis* ve *Tinea unguim* izolatlarının enfeksiyona neden olduğu 51 hastanın tedavisinde hastaların %58'i topikal antimikotik (oksikonazol), %42'i terbinafin ve itrakonazol ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir [93].

Bu çalışmada Oceral ve terbisil ilaçlarının izolatlar arasındaki antifungal etkilerini incelendiğinde, *Candida albicans*, *Candida lusitanae*, *Candida tropicalis* ve *Candida kefir* izolatları *Cryptococcus laurentii* izolatlarına nazaran daha duyarlı olduğu ve daha büyük zon çaplarının elde edildiği tespit edilmiştir.

Oceral'in *Candida* türleri üzerinde daha etkili olmasının nedeni etki mekanizmasından kaynaklanmaktadır. Oceral benzeri azol türevli ilaçların etki mekanizması mantar hücrelerinin DNA, RNA, protein, ergosterol ve sterol sentezini bozarak hücrelerin ölmesi prenbine dayanmaktadır [94]. Bu ilaç hekimler tarafından genellikle *Candida* türlerinin neden olduğu mantar enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Vazques ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada ağız ve yutakta *Candida* enfeksiyonu gelişen 178 hastanın tedavisinde kullanılan azol türevi ilaçların ortalama başarı oranının %86,55 olduğu saptanmıştır [95].

Terbisil genellikle ayak ve tırnak kökenli mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada *Cryptococcus laurentii* izolatları ayak orjinli enfeksiyon etkeni olarak izole edilmiştir. Terbisil'in *Cryptococcus laurentii* izolatları üzerinde Oceral'e nazaran yüksek etki göstermemesinin nedeni literatüre göre çok yakın zamanda keşfedilmiş *Cryptococcus laurentii* enfeksiyonunun tedavisinde spesifik ilaçların olmaması ve terbisil ilacının etki spektrumundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Terbisil benzeri allylamin bileşiklerinin etki mekanizması, mantarın başlangıç aşamasındaki sterol biyosentezini spesifik olarak engelleyerek ergosterol eksikliğine ve intraselüler skuala birikimine yol açarak mantar hücrelerinin ölümüne dayanmaktadır [94]. Şenol ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları çalışmada dermatofitik onikomikozlarda aralıklı ve devamlı terbinafin tedavisi çalışmalarının sonucunda terbinafinin azol türevi ilaçlar kadar geniş etki spektrumuna sahip olmadığı tespit edilmiştir [96]. Schutzbatch ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada *Cryptococcus laurentii* kaynaklı insan enfeksiyonlarının antimikotik ilaçlarla kontrol edilmesinin zor olduğu ve *Cryptococcus* kaynaklı hastalıkların tedavisi için spesifik inhibitörlerin olmadığından söz edilmiştir [97]. Leyva ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları çalışmada vücut direnci yeterli 8 yaşındaki bir hastada *Cryptococcus laurentii* kaynaklı deri enfeksiyonu rahatsızlığı flukonazol ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir [98].

Bu çalışmada kan, idrar, gaita, vajen, serviks, balgam, tırnak ve deri döküntüsü örneklerinden izole edilen 40 izolatın oceral ve terbisil'e karşı antifungal duyarlılıkları belirlenmiş ve aralarından en dirençli izolatlar tespit edilmiştir. Antifungal deneylerin sonucuna göre *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13,

Candida tropicalis M15, *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 izolatlarının diğerklerine nazaran daha dirençli olduğu saptanmıştır.

Oceral'in çalışılan mantar izolatları üzerindeki etkileri incelendiğinde en dirençli izolatların sırasıyla *Candida albicans* M10 ve *Candida tropicalis* M15, *Cryptococcus laurentii* M39, *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Candida albicans* M7 ile *Candida albicans* M13 olduğu saptanmıştır.

Terbisil'in çalışılan mantar izolatları üzerindeki etkileri incelendiğinde en dirençli izolatların sırasıyla *Candida tropicalis* M15, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13, *Candida albicans* M7, *Cryptococcus laurentii* M27, *Cryptococcus laurentii* M39 izolatlarının olduğu saptanmıştır. Sonuçlarda görüldüğü üzere her iki ilaca karşı aynı izolatlar yüksek oranda dirençlilik göstermiştir.

Çalışmada kullanılan terbisil ve oceral'in antifungal etkisine göre *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13, *Candida tropicalis* M15, *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 izolatları arasından en dirençli iki izolatın *Candida albicans* M10 ve *Candida tropicalis* M15 olmasının nedeni bu iki izolatın da yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilmesi, kan kültüründe üreyen *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinin zor olması, tekrarlayan ve direnç kazanmakta olan enfeksiyon olması, antifungal ilaçların profilaksi olarak kullanımı, ek hastalıkların tedavide direnç oluşturması, biyofilm oluşumu ve doğru tedavi için antifungal duyarlılık testlerinin yapılmadan ilaç kullanılmasından kaynaklandığı düşünölmektedir. Çiftçinin 2011 yılında yaptığı hastanede yatan hastalarda kandidemi, risk faktörleri ve epidemiyolojisi çalışmasında izole edilen *Candida* türlerin antifungal duyarlılıklarını incelediğinde flukonazol ve itrakonazol ilaçlarına yüksek oranda direnç saptamıştır. Çalışmasında hastanelerinde azol direncinin yüksek olduğundan, yaygın kullanılan ilaçlarda dikkatli olunmasından, tür tanımlaması ve antifungal duyarlılık testlerinin yapıldıktan sonra tedaviye başlanması gerektiğinden bahsetmiştir [21]. Tümerin 2011 yılında yaptığı çeşitli klinik örneklerden izole ettiği 175 izolat üzerindeki çalışmasında antifungal duyarlılık testleri sonucunda flusitozin ve amfoterisin-B'e %0,6, flukonazole %1,8 direnç saptanmıştır. İzole edilen albicans izolatlarının non-albicans izolatlara göre az da olsa daha duyarlı olduğu bulunmuştur [10]. Özperçinin 2011 yılında yaptığı *Candida* türleri üzerinde biyofilm oluşumu ve antifungal duyarlılık çalışmasında

Candida albicans'ın flukonazole ve vorikonazole %25, *Candida tropicalis*'in flukonazole %18,75, vorikonazole %25 direnci saptanmıştır. Biyofilm oluşturan *Candida* türlerindeki direncin bundan kaynaklı ve anlamlı olabileceği belirtilmiştir [16]. Şenin 2010 yılında kan kültürlerinden izole ettiği *Candida* izolatlarının tanımlanması ve antifungal duyarlılıkları çalışmasında, son yıllarda *Candida* enfeksiyonlarının insidasındaki artışa paralel olarak yeni antifungal ilaçların profilaksi olarak kullanıldığından ve sık kullanılan bu ilaçların *albicans* ve non-*albicans* türlerde direnç gelişimini arttırdığından bahsetmiştir [4]. Karadabanın 2011 yılında yaptığı çalışmada hastanede yatan ve 14 günden fazla üriner kateter takılı olan hastalarda kandidüri sık görüldüğünden ve yoğun bakım ünitesi hastalarında kandidüri oranının %22 olduğundan, özellikle üriner sistemde tıkanıklık olan hastalarda kandidüriye bağlı kandidemi riskinin artmakta olduğundan bahsetmiştir [13]. Yenigün Kocakın 2010 yılında yaptığı kandidemi olgularının epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörleri belirlenmesi çalışmasında, santral venöz kateteri olan veya hastanede uzun süre yatışı olan hastalarda kandidemi riskinin yüksek ve beraberinde ciddi ek hastalığı olan hastalarda tedavide yanıtın güçleştiğinden ve mortalitenin arttığından söz etmiştir [28].

Bu çalışmada, kırk izolat üzerinde yapılan oceral ve terbisil antifungal duyarlılık sonuçlarına göre *Cotinus coggygia*, *Ceratonia siliqua*, *Lavandula stoechas*, *Hibiscus sabdariffa* ve *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktlarının dirençli *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13, *Candida tropicalis* M15, *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 izolatları üzerindeki antifungal etkileri çalışılmıştır. Agar kuyucuk yöntemiyle yapılan antifungal etkinin incelenmesi ile dirençli izolatlara karşı en etkili bitki ekstraktları tespit edilmiştir.

Hibiscus sabdariffa bitki ekstraktının *Cryptococcus laurentii* M39 izolatı üzerinde $45\pm 0,9$ mm'lik, *Cryptococcus laurentii* M27 izolatı üzerinde $43\pm 0,9$ mm'lik zon çapları oluşturarak diğer bitki ekstraktlarından daha yüksek antifungal etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca 1-10 mg/ml aralığındaki bitki ekstrakt konsantrasyonlarının dirençli maya izolatları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Tüm izolatlara uygulanan, bitki ekstrakt konsantrasyonlarıyla izolatların % ölüm oranları arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Bitki ekstraktlarının *Candida albicans* M7 izolatı üzerindeki antifungal etkisi incelendiğinde en iyi etkiyi *Ceratonia siliqua* ekstraktının gösterdiği saptanmıştır. 10 mg/ml'lik konsantrasyonda %95 ölüm oranıyla en yüksek ölüm oranına, 2,2 mg/ml LC₅₀ değeriyle en düşük değere sahip olduğu tespit edilmiştir. *Ceratonia siliqua*'ın aynı zamanda 25±0,7 mm'lik zon çapıyla çalışmada kullanılan diğer bitki ekstraktlarından daha yüksek etkiye sahip olması % ölüm ve LC₅₀ sonuçlarını doğrulamaktadır.

Bitki ekstraktlarının *Candida albicans* M10 izolatı üzerindeki antifungal etkisi incelendiğinde en iyi etkiyi *Ceratonia siliqua* ekstraktının gösterdiği saptanmıştır. 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonda %100 ölüm oranına ulaştığı, 1,8 mg/ml LC₅₀ değeriyle ve 5 mg/ml MİK ile en düşük değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. *Ceratonia siliqua*'ın aynı zamanda 30±0,5 mm'lik zon çapıyla çalışmada kullanılan diğer bitki ekstraktlarından daha yüksek etkiye sahip olması % ölüm, LC₅₀ ve MİK sonuçlarını doğrulamaktadır.

Bitki ekstraktlarının *Candida albicans* M13 izolatı üzerindeki antifungal etkisi incelendiğinde en iyi etkiyi *Ceratonia siliqua* ekstraktının gösterdiği saptanmıştır. 5 mg/ml'lik konsantrasyonda %100 ölüm oranına ulaştığı, 2 mg/ml LC₅₀ değeriyle ve 2,5 mg/ml MİK ile en düşük değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. *Ceratonia siliqua*'ın aynı zamanda 25±0,7 mm'lik zon çapıyla çalışmada kullanılan diğer bitki ekstraktlarından daha yüksek etkiye sahip olması % ölüm, LC₅₀ ve MİK sonuçlarını doğrulamaktadır.

Bitki ekstraktlarının *Candida tropicalis* M15 izolatı üzerindeki antifungal etkisi incelendiğinde en iyi etkiyi *Ceratonia siliqua* ekstraktının gösterdiği saptanmıştır. 10 mg/ml'lik konsantrasyonda %100 ölüm oranına ulaştığı, 2 mg/ml LC₅₀ değeriyle ve 7,5 mg/ml MİK ile en düşük değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. *Ceratonia siliqua*'ın aynı zamanda 26±0,8 mm'lik zon çapıyla çalışmada kullanılan diğer bitki ekstraktlarından daha yüksek etkiye sahip olması % ölüm, LC₅₀ ve MİK sonuçlarını doğrulamaktadır.

Bitki ekstraktlarının *Cryptococcus laurentii* M27 izolatı üzerindeki antifungal etkisi incelendiğinde en iyi etkiyi *Hibiscus sabdariffa* ekstraktının gösterdiği saptanmıştır. 5 mg/ml'lik konsantrasyonda %100 ölüm oranına ulaştığı, 1 mg/ml LC₅₀ değeriyle ve 2,5

mg/ml MİK ile en düşük değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. *Hibiscus sabdariffa*'ın aynı zamanda $43\pm 0,9$ mm'lik zon çapıyla çalışmada kullanılan diğer bitki ekstraktlarından daha yüksek etkiye sahip olması % ölüm, LC₅₀ ve MİK sonuçlarını doğrulamaktadır.

Bitki ekstraktlarının *Cryptococcus laurentii* M39 izolatı üzerindeki antifungal etkisi incelendiğinde en iyi etkiyi *Hibiscus sabdariffa* ekstraktının gösterdiği saptanmıştır. 5 mg/ml'lik konsantrasyonda %100 ölüm oranına ulaştığı, 0,6 mg/ml LC₅₀ değeriyle ve 2,5 mg/ml MİK ile en düşük değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. *Hibiscus sabdariffa*'ın aynı zamanda $45\pm 0,9$ mm'lik zon çapıyla çalışmada kullanılan diğer bitki ekstraktlarından daha yüksek etkiye sahip olması % ölüm, LC₅₀ ve MİK sonuçlarını doğrulamaktadır.

Bu çalışmada, kırk izolat üzerinde denenen *Cotinus coggygia*, *Ceratonia siliqua*, *Lavandula stoechas*, *Hibiscus sabdariffa* ve *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktlarının antifungal duyarlılık sonuçlarına göre en iyi etki gösteren ekstraktın *Hibiscus sabdariffa*, en kötü etki gösteren ekstraktın *Origanum minutiflorum* olduğu tespit edilmiştir.

Cotinus coggygia bitki ekstraktının *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13, *Candida tropicalis* M15, *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 izolatları üzerindeki antifungal etkileri incelendiğinde *Cryptococcus laurentii* M39 izolatının diğer izolatlara nazaran daha duyarlı olduğu saptanmıştır. 5 mg/ml'lik konsantrasyonda %100 ölüm oranına ulaştığı, 2,1 mg/ml LC₅₀ değeriyle ve 2,5 mg/ml MİK ile en düşük değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. *Cotinus coggygia*'ın aynı zamanda $30\pm 0,9$ mm'lik zon çapıyla *Cryptococcus laurentii* M39 izolatı üzerinde yüksek etkiye sahip olması % ölüm, LC₅₀ ve MİK sonuçlarını doğrulamaktadır. Novakovic ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada *Cotinus coggygia* bitkisinin genç yapraklarından elde ettikleri uçucu yağların antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda *Cotinus coggygia* bitkisinin *Aspergillus* sp., *Trichoderma virida* ve *Candida albicans* üzerinde yüksek antifungal etkilerini saptamışlardır [99]. Bu çalışmada *Cotinus coggygia* bitkisinden elde edilen ekstraktın *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 izolatları üzerindeki antifungal sonuçları, çalışmada kullandığımız ilaçlarla

karşılaştırıldığında *Cotinus coggygia* bitkisinden elde edilen ekstraktın etkisi daha yüksek bulunmuştur. Bektaş'ın 2011 yılında yaptığı çalışmada *Cotinus coggygia* bitkisinin esansiyel yağları ile yapılan ekstraktın *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecialis* ve *Candida albicans* izolatları üzerinde antimikrobiyal aktivitesi olduğunu saptamıştır. *Cotinus coggygia* bitkisinin esansiyel yağ içeriğini ayırttığına fenolik madde içeriğinin yüksek olduğunu ve içerisinde disulfuretin, sulfuretin, sulfurein, gallik asit, metil galat ve pentagallayl glukoz gibi antioksidan bileşikler bulunduğunu belirtmiştir. Fenolik bileşiklerin antioksidan etkilerinin incelenmesinin önem kazandığından ve fenolik bileşiklerin antialerjik, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antipatojenik ve antiviral etkiye sahip olduğunu belirtmiştir [3]. Bu çalışmada *Cotinus coggygia* bitki ekstraktının yüksek antifungal etkisinin içeriğinde bulunan fenolikten kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ceratonia siliqua bitki ekstraktının *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13, *Candida tropicalis* M15, *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 izolatları üzerindeki antifungal etkileri incelendiğinde *Cryptococcus laurentii* M39 izolatının diğer izolatlara nazaran daha duyarlı olduğu saptanmıştır. 5 mg/ml'lik konsantrasyonda %100 ölüm oranına ulaştığı, 1,3 mg/ml LC₅₀ değeriyle ve 2,5 mg/ml MİK ile en düşük değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. *Ceratonia siliqua*'ın aynı zamanda 39±0,7 mm'lik zon çapıyla *Cryptococcus laurentii* M39 izolatı üzerinde yüksek etkiye sahip olması % ölüm, LC₅₀ ve MİK sonuçlarını doğrulamaktadır. Kıvçak ve arkadaşlarının 2002 yılında *Ceratonia siliqua* bitkisinden elde ettikleri su, metanol ve etanol ekstraktlarının antimikrobiyal ve sitotoksik aktiviteleri çalışmalarında çeşitli patojenlerin disk difüzyon yöntemiyle duyarlılıkları belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda bu ekstraktların *Candida albicans* izolatı üzerinde sitotoksik aktivitesi olduğu saptanmıştır [100]. Bu çalışmada *Ceratonia siliqua* bitkisinden elde edilen ekstraktın *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10 ve *Candida albicans* M13 izolatları üzerindeki antifungal sonuçları, çalışmada kullandığımız ilaçlarla karşılaştırıldığında *Ceratonia siliqua* bitkisinden elde edilen ekstraktın etkisi daha yüksek bulunmuştur. Aissani ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada *Ceratonia siliqua* bitkisinden elde edilen ekstraktın *Listeria monocytogenes* büyümesini inhibe ettiğini saptamışlardır. *Ceratonia siliqua* bitkisinin kimyasal bileşimini araştırdıklarında isoquercitrin, catechin, epigalokateçin-3-gallat,

myricitrin, klorojenik asit ve malik asit bakımından zengin olduğuna ve antimikrobiyal etkisinin bu flavonoidler sayesinde yüksek olabileceğini belirtmişlerdir [101]. Rahmoun ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları dört şifalı bitkinin antibakteriyel ve antifungal aktivitesi çalışmasında *Ceratonia siliqua* bitkisinin alternatif bir antifungal olarak kullanılabileceğini saptamışlardır [102]. Bu çalışmada *Ceratonia siliqua* bitkisinin yüksek olan antifungal aktivitesini ve alternatif bir antifungal olabileceğini doğrulamaktadır. Yaptığımız çalışmada *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktının yüksek antifungal etkisinin içeriğinde bulunan flavonoidlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Lavandula stoechas bitki ekstraktının *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13, *Candida tropicalis* M15, *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 izolatları üzerindeki antifungal etkileri incelendiğinde *Cryptococcus laurentii* M39 izolatının diğer izolatlara nazaran daha duyarlı olduğu saptanmıştır. 5 mg/ml'lik konsantrasyonda %100 ölüm oranına ulaştığı, 1,2 mg/ml LC₅₀ değeriyle ve 2,5 mg/ml MİK ile en düşük değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. *Lavandula stoechas*'in aynı zamanda 36±1,1 mm'lik zon çapıyla *Cryptococcus laurentii* M39 izolatı üzerinde yüksek etkiye sahip olması % ölüm, LC₅₀ ve MİK sonuçlarını doğrulamaktadır. Estevinho ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada *Lavandula* sp. çiçeklerinden elde edilen lavanta balının *Candida albicans*, *Candida krusei* ve *Cryptococcus neoformans* türleri üzerindeki antifungal etkilerini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda lavanta balının yüksek antifungal etkilerini saptamışlar ve artan antifungal dirence karşı doğal bir ilaç olabileceğinden söz etmişlerdir. *Lavandula stoechas* bitkisinden elde edilen balın yüksek antifungal etkisinin fenolik bileşikler, flavonoidler ve diğer bileşenlerden kaynaklandığı ve patojenlerin protein yapısını denatüre ettiklerini belirtmişlerdir [103]. Bu çalışmada *Lavandula stoechas* bitkisinden elde edilen ekstraktın *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 izolatları üzerindeki antifungal sonuçları, çalışmada kullandığımız ilaçlarla karşılaştırıldığında etkisi daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada *Lavandula stoechas* bitki ekstraktının yüksek antifungal etkisinin içeriğinde bulunan fenolik bileşikler ve flavonoidlerden (kafur, fenkon, borneol ve sineol) kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hibiscus sabdariffa bitki ekstraktının *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13, *Candida tropicalis* M15, *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 izolatları üzerindeki antifungal etkileri incelendiğinde *Cryptococcus laurentii* M39 izolatının diğer izolatlara nazaran daha duyarlı olduğu saptanmıştır. 5 mg/ml'lik konsantrasyonda % 100 ölüm oranına ulaştığı, 0,6 mg/ml LC₅₀ değeriyle ve 2,5 mg/ml MİK ile en düşük değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. *Hibiscus sabdariffa*'ın aynı zamanda 45±0,9 mm'lik zon çapıyla *Cryptococcus laurentii* M39 izolatı üzerinde yüksek etkiye sahip olması % ölüm, LC₅₀ ve MİK sonuçlarını doğrulamaktadır. Muhsin ve arkadaşlarının 2009 yılında dermatofit ve fırsatçı mantarlara karşı bazı bitki özlerinin antifungal duyarlılıklarını belirledikleri çalışmalarında *Hibiscus sabdariffa* bitkisinden elde edilen ekstraktın *Trichophyton mentagrophytes*, *Tinea rubrum* ve *Tinea fulvum* üzerinde yüksek etki gösterdiği ve *Hibiscus sabdariffa* bitkisinden elde edilen ekstraktın yeni alternatif antifungal olabileceğinden bahsetmişlerdir. *Hibiscus sabdariffa* bitkisinin antifungal etkisini fitokimyasal maddelerin varlığıyla, flavonoidler, alkaloidler, tanen ve diğer uçucu maddelerle açıklamışlardır [104]. Bu çalışmada *Hibiscus sabdariffa* bitkisinden elde edilen ekstraktın *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 izolatları üzerindeki antifungal sonuçları, çalışmada kullandığımız ilaçlarla karşılaştırıldığında *Hibiscus sabdariffa*'ın etkisi daha yüksek bulunmuştur. Tırta'nın 2010 yılında yaptığı çalışmada *Hibiscus sabdariffa*'dan etil asetat ile elde ettiği ekstraktın *Propionibacterium akne*, *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* üzerinde antimikrobiyal etkilerini araştırmıştır. Çalışma sonucunda *Hibiscus sabdariffa*'ın antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu saptamıştır. *Hibiscus sabdariffa* bitkisinin bileşenlerini araştırıp flavonoidler, saponinler ve alkaloidler sayesinde antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu açıklamıştır [105]. Alshami ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada *Hibiscus sabdariffa* bitkisiyle vorikonazol ve flukonazol ile yaptıkları kombinasyonla dirençli *Candida albicans* izolatları üzerindeki duyarlılıklarını belirlemişlerdir. Çalışma sonucunda *Hibiscus sabdariffa*'nın vorikonazol ve flukonazol ile yapılan kombinasyonun daha yüksek aktivite gösterdiği saptanmıştır [106]. Bu çalışmada *Hibiscus sabdariffa* bitkisinden elde edilen ekstraktın *Candida albicans* M13 izolatları üzerindeki antifungal sonuçları, çalışmada kullandığımız oceral ve terbisil'in antifungal sonuçlarıyla karşılaştırıldığında etkilerinin birbirlerine yakın olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada *Hibiscus sabdariffa* bitkisinin yüksek olan antifungal

aktivitesini ve alternatif bir antifungal olabileceğini doğrulamaktadır. Yaptığımız çalışmada *Hibiscus sabdariffa* bitki ekstraktının yüksek antifungal etkisinin içeriğinde bulunan flavonoidler, saponinler ve alkaloidlerden (stigmasterol, ergosterol ve alfa-spinosterol) kaynaklandığı düşünülmektedir.

Origanum minutiflorum bitki ekstraktının *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13, *Candida tropicalis* M15, *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 izolatları üzerindeki antifungal etkileri incelendiğinde *Cryptococcus laurentii* M27 izolatının diğer izolatlara nazaran daha duyarlı olduğu saptanmıştır. 7,5 mg/ml'lik konsantrasyonda %100 ölüm oranına ulaştığı, 1,8 mg/ml LC₅₀ değeriyle ve 5 mg/ml MİK ile en düşük değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir. *Origanum minutiflorum*'un aynı zamanda 41±0,8 mm'lik zon çapıyla *Cryptococcus laurentii* M27 izolatı üzerinde yüksek etkiye sahip olması % ölüm, LC₅₀ ve MİK sonuçlarını doğrulamaktadır. Abdulmajeed'in 2015 yılında yaptığı çalışmada Oral *Candida* türlerini belirlemiş ve *Origanum* uçucu yağıyla *Candida* aktivitesini değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda *Origanum vulgare*'in *Candida albicans* ve *Candida tropicalis* üzerinde güçlü antifungal etkinlik gösterdiğini saptamıştır. Güçlü antifungal etkinin *Origanum vulgare* uçucu yağlarından kaynaklandığını düşünmektedir [107]. Bu çalışmada *Origanum minutiflorum* bitkisinden elde edilen ekstraktın *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 ve *Candida tropicalis* M15 izolatları üzerindeki antifungal sonuçları, çalışmada kullandığımız ilaçlarla karşılaştırıldığında etkisi daha yüksek bulunmuştur. *Candida albicans* M7 izolatıyla ise antifungal etkilerin birbirlerine yakın olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada *Origanum minutiflorum* bitki ekstraktının yüksek antifungal etkisinin içeriğindeki uçucu yağlardan (ferulik asit ve apigenin) kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bitki ekstraktlarının *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13, *Candida tropicalis* M15, *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 izolatları üzerinde antifungal etkileri agar kuyucuk difüzyon yöntemiyle ve MİK yöntemiyle tespit edilmiştir. *Candida albicans* M7, *Candida albicans* M10, *Candida albicans* M13, *Candida tropicalis* M15, *Cryptococcus laurentii* M27 ve *Cryptococcus laurentii* M39 izolatları üzerinde *Hibiscus sabdariffa* ve *Ceratonia siliqua* bitki ekstraktlarının etkili olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada mantar enfeksiyonlarında en sık rastlanan etkenin *Cryptococcus laurentii* olduğu saptanmıştır. Çalışmada kullanılan antifungaller arasında terbisil'e en yüksek direnç, oceral'e ise en yüksek duyarlılık tespit edilmiştir. Kullanılan bitki ekstraktları arasından *Ceratonia siliqua*'ın altı dirençli izolat içinden dördünde en etkili ekstrakt olduğu ve en yüksek etkili sonuçları ise *Hibiscus sabdariffa*'ın gösterdiği saptanmıştır. Tüm ekstraktlar çalışmada ve günümüzde kullanılan antifungal ilaçlarla karşılaştırıldığında daha iyi etki gösterdikleri tespit edilmiştir.

Cryptococcus laurentii kaynaklı insan enfeksiyonlarının antimikotik ilaçlarla kontrol edilmesinin zor olduğu ve *Cryptococcus* kaynaklı hastalıkların tedavisi için spesifik inhibitörlerin olmadığı bilinmektedir. *Hibiscus sabdariffa* ve *Ceratonia siliqua*'ın *Cryptococcus laurentii*, *Candida albicans* ve *Candida tropicalis* kaynaklı mantar enfeksiyonlarında oceral ve terbisil antifungal ilaçlarından daha yüksek etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bu açıdan *Hibiscus sabdariffa* ve *Ceratonia siliqua* bitkilerinden elde edilecek aktif etken maddelerin izolasyonu ve preparat haline getirilmesi *Cryptococcus laurentii*, *Candida albicans* ve *Candida tropicalis* kaynaklı mantar enfeksiyonlarının tedavisinde antifungal ajan olarak kullanılabilenliği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akgül, Y., “İdrar yolu enfeksiyonlarına neden olan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae* izolatlarına karşı bazı bitki ekstraktlarının antibakteriyel aktiviteleri”,*Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s. 1-2, Nevşehir, 2014.
2. Bektaş, E., “Üç *Thymus L.* türüne ait özüt ve uçucu yağların biyolojik aktivitelerinin araştırılması”,*Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s. 1-4, Trabzon, 2010.
3. Bektaş, E., “*Cotinus coggygria* (Scop.) bitkisinin antioksidan ve antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi”,*Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s. 1-68, Edirne, 2011.
4. Şen, H., “Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının tanımlanması ve E-test yöntemi ile antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi”,*İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s. 1-23, İstanbul, 2010.
5. Belet, N., ”Çocuklarda steril bölge kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının tiplendirilmesi ve antifungallere duyarlılıklarının araştırılması”,*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yandal Uzmanlık Tezi*, s. 1-2, Ankara, 2010.
6. Elibol, B., “Bazı akrokorpik karayosunlarının antifungal ve antibakteriyel etkilerinin belirlenmesi”,*Niğde Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s. 1-2, Niğde, 2010.
7. Şahin, N., “Antifungal ajanların *Candida* türleri ile uyarılmış periferik kan mononükleer hücrelerinden sitokin salınımına etkisi” ,*Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.3-11, Ankara, 2012.
8. Uzunoğlu, E., “*Candida* türleri üzerine bir borik asit analogu olan Z-Leu-Leu-Leu-B(OH₂) (ZL₃B)’nin in-vitro etkinliğinin araştırılması” ,*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi*, s.4-5, Ankara, 2012.
9. Bayraktar, H S., “Klinik örneklerden izole edilen *Candida* suşlarının PCR-RFLP yöntemiyle identifikasyonu” ,*Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s. 4-6, Hatay, 2013.
10. Tümer, S., “Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları” ,*Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, s. 4-33, Şanlıurfa, 2011.

11. Karaltı, İ., “Candida ve Aspergillus enfeksiyonlarının real-time PCR yöntemi ile hızlı tanısının kültür yöntemi ile karşılaştırılması antifungal direncin kolorimetrik yöntemler tayini” ,*Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, s. 4-8, İstanbul, 2011.
12. Aydın, S., “Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji ve Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda invazif fungal enfeksiyonların epidemiyolojik, klinik, mikrobiyolojik yönleriyle incelenmesi” ,*Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi*, s. 2-8, İstanbul, 2011.
13. Karadaban, K., “Hastanede yatan hastalardan enfeksiyon etkeni olarak soyutlanan Candida suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal ilaçlara karşı duyarlılıklarının E-test yöntemiyle araştırılması” ,*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, s. 3-34, Elazığ, 2011.
14. <http://www.mikrobiyoloji.org/tr/genel/belgekardeş.aspx?F6E10>
15. Özcan, E.T., “Candida türlerinin tanımlanmasında 26s rDNA dizi analizi temel alınarak ‘API ID 32C‘ ve ‘MALDI TOF MS‘ yöntemlerinin duyarlılık ve maliyet etkinliklerinin araştırılması” ,*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, s.4-5, İstanbul, 2013.
16. Özperçin, D., “Klinik örneklerden soyutlanan Candida türlerinde biyofilm oluşumu ve bazı antifungallere duyarlılıklarının incelenmesi” ,*İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.5-27, İstanbul, 2011.
17. Bulut, N., “Candida albicans izolatlarının antifungal duyarlılık durumlarının E-test yöntemi ile araştırılması” ,*GaziOsmanPaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, s.5-11, Tokat, 2013.
18. Şen, S., “Bazı antifungal ilaçların Candida spp. türlerine karşı in vitro aktiviteleri üzerine Quorum sensing molekülüm olan farnesolün etkisinin araştırılması” ,*İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.5-6, İstanbul, 2013.
19. Üstündağ, M.B., “U-937 İnsan makrofajlarının Candida albicans ile enfekte edilmesi sonrası uygulanan levamizolün immün yanıt ve oksidatif strese etkisinin araştırılması” ,*Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.5-6, Kayseri, 2010.

20. Yıldız, F., “Diyabetli hastalarda yüzeysel mantar enfeksiyon etkeni olarak saptanan dermatofit ve mayaların tiplendirilmesi, mayaların antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi” ,*Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, s.19-27, Elazığ, 2010.
21. Çiftçi, A., “Hastanede yatan hastalarda kandidemi, risk faktörleri ve epidemiyolojisi” ,*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, s.14-49, Ankara, 2011.
22. Tan, A., “Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan Candida albicans izalasyonu ve izolatların flukonazole duyarlılığının mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmesi” ,*Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans Tezi*, s.16-17, Kars, 2014.
23. Barış, A., “Klinik örneklerden izole edilen albicans dışı Candida türlerinin tanımlanmasında konvansiyonel yöntemler, maldı-tof-ms ve dizi analizi yöntemlerinin araştırılması” ,*İstanbul Üniversitesi Cerrah Paşa Tıp Fakültesi, Yandal Uzmanlık Tezi*, s.25-27, İstanbul, 2014.
24. Öz, Y., “Vorikonazol, Amfoterisin B ve Kaspofungisin tek başına ve kombinasyonda Candida krusei izolatlarına karşı in vitro farmakodinamik etkinliği” ,*Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yan Dal Uzmanlık Tezi*, s.9-10, Eskişehir, 2010.
25. Turan. D., “Klinik örneklerden izole edilen Candida albicans türlerinde virülans faktörlerinin fenotipik ve genotipik olarak araştırılması” ,*İstanbul Üniversitesi, Cerrah Paşa Tıp Fakültesi Yan Dal Uzmanlık Tezi*, s.21-23, İstanbul, 2014.
26. Ünal, D., “Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas, Klebsiella, Staphylococcus ve Candida cinsi mikroorganizmalarda biyofilm varlığının araştırılması” ,*Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.66-67, Ankara, 2011,
27. Çiçek, B., “Kandida epidemiyolojisindeki değişikliklerin araştırılması” ,*Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, s.6-7, Samsun, 2013.
28. Koçak Yenigün, B., “Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde izlenen kandidemi olgularının epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörlerinin belirlenmesi” ,*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, s.5-6, Edirne, 2010.
29. <http://www.1ilac.com/ilaclar/Roche/OCERAL.htm>

30. <http://www.santafarma.com.tr/pdf-files/Terbisil-Sprey-KT.pdf>
31. Kalkandelen, K.T., “Atılım pompalarını fazla eksprese eden flukonazol dirençli/doza bağımlı duyarlı Candida albicans suşlarında bu genlerin transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonların araştırılması” ,*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, s.16-19, İzmir, 2013.
32. Er, B., “Flukonazolun Candida cinsi mayalar üzerine etkisinin disk difüzyon yöntemi ile araştırılması” , *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.10-11, İstanbul, 2011,
33. Oktay, E., “Kateterize hastalardan izole edilen Candida suşlarının olası mini epidemiler açısından araştırılması” ,*Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.32-35, Mersin, 2013.
34. Jabban, I.İ.K., “Klinik örneklerden izole edilen Candida albicans kökenleri arasında antifungal direnç genleri aktarımı” ,*Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, s.17-18, Ankara, 2012.
35. Gencer Karaca, H., “Bazı maya türlerinde trehaloz ve glikojen metabolizmasına etki eden faktörlerin analizi” ,*Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, s.14-15, Eskişehir, 2012.
36. Eren, S.E., “1-Aril-2-Morfolinometil-2-Propen-1-On yapısındaki bileşiklerin sentezi ve antifungal etkilerinin araştırılması” ,*Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.31-32, Erzurum, 2010.
37. Yalçın, M., “İdrar yolu enfeksiyonlarına neden olan E.coli izolatlarına karşı bazı bitki ekstraktlarının antibakteriyel aktiviteleri” ,*Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.19-40, Nevşehir, 2014.
38. DüNDAR, Ö., “Belirli fungus türlerinin bazı bakteri türleri üzerinde antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması” ,*Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.2-3, Edirne, 2011.
39. Altun, F., “Van ve yöresinde sığır sütlerinden izole edilen bazı kontagiyöz ve çevre patojenlerinin antibiyotiklere duyarlılıklarının disk difüzyon ve agar dilüsyon yöntemi ile belirlenmesi” ,*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.30-31, Van, 2010.

40. Şimşek, İ.Y., “Kilis yöresinde yetişen bazı tıbbi bitki ekstralarının antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi” ,*Kilis 7 Aralık Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.20-21, Kilis, 2013.
41. Direkel, Ş., “Klinik örneklerde küf mantarlarının klasik ve moleküler yöntemlerle araştırılması ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi” ,*Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, s.49-50, Mersin, 2010.
42. Er, B., “Flukonazolun Candida cinsi mayalar üzerine etkisinin disk difüzyon yöntemi ile araştırılması” ,*İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.28-29, İstanbul, 2011.
43. Sadıkoğlu, N., “Kekik olarak kullanılan türler üzerinde farmasötik botanik araştırmalar” ,*İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, s.11-12, İstanbul, 2005.
44. Bayramoğlu, E.E.E., “Deri işlentisinde bazı esansiyel yağların fungusid olarak kullanım özelliklerinin araştırılması” ,*Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, s.30-31, İzmir, 2004.
45. Özkum, D., “Kekik (*Origanum minutiflorum*) ve Adaçayı (*Sideritis stricta*)’ nın doku kültürü yoluyla çoğaltımı üzerinde araştırmalar” ,*Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, s.9-10, Ankara, 2006.
46. [http:// www.alibaba.com](http://www.alibaba.com).
47. Şığva Doğan, Z.Ö., “Prostat kanseri hücre hatlarında paklitaksel ile bitkisel etken maddelerinin ve endemik bitki ekstralarının sinerjistik etkisinin hücre döngüsü ve apoptoz sinyal iletim yolları üzerine etkisinin araştırılması” ,*Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, s.43-44, İzmir, 2012.
48. Turan, Ş., “Ülkemizde yaygın olarak kullanılan bazı tıbbi bitkilerin yapraklarında ağır metal ve mineral besin element içeriklerinin tayini” ,*Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.75-76, İstanbul, 2014.
49. Güneş, B., “Cotinus coggygia bitkisinin antibakteriyal özelliğinin araştırılması” ,*Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.6-10, Sakarya, 2010.
50. [http:// www.group3forlife.weebly.com](http://www.group3forlife.weebly.com)
51. [http:// tr.wikipedia.org/wiki/Baklagiller](http://tr.wikipedia.org/wiki/Baklagiller)
52. [http:// www.azbitki.com/fabaceae-baklagiller](http://www.azbitki.com/fabaceae-baklagiller)

53. Pırlak, İ.T., “Defne (*Laurus nobilis* L.) ve Keçiboynuzu (*Ceratonia siliqua* L.) türlerinin büyüme ve gelişme üzerine ortam ve mikoriza aşılmasının etkisi” , *Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.9-10, Adana, 2012.
54. Yavaş, M.C., “Bazı fitoterapik bitkilerin, farklı dozlarda gama radyoslarına maruz bırakılan *E. coli* spp üzerindeki etkileri” ,*Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.28-29, Diyarbakır, 2010.
55. Aydın, S., “Keçiboynuzu meyvesinden sürülebilir bir ürün üretimi” ,*Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.4-11, Mersin, 2011.
56. [http:// www.reherb.eu/en/content/ceratonia-siliqua](http://www.reherb.eu/en/content/ceratonia-siliqua)
57. Şen, C., “*Hibiscus sabdariffa* L. bitkisinin antimikrobiyal ve antioksidan aktivitesinin araştırılması” ,*Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.4-5, Edirne, 2011.
58. Gedik, S., “Çukurova koşullarında farklı ekim zamanlarında kekrede (*Hibiscus sabdariffa* L.) bitkisinin çanak yaprak verimi ve kalitesine etkisi” ,*Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.1-3, Adana, 2012.
59. [http:// www.flickrriver.com/photos/336](http://www.flickrriver.com/photos/336)
60. [http:// www.arsivbelge.com/yaz.php?sc=1146](http://www.arsivbelge.com/yaz.php?sc=1146)
61. Toymaz, İ., Benli, M., “Metanolün taşıtlarda enerji kaynağı olarak farklı kullanım yöntemlerinin incelenmesi” , *Mühendis ve makine*, 50, 21-26, 2009.
62. Aynalı, A., ”Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde izole edilerek tiplendirilen *Candida*larda virülans faktörlerinin araştırılması ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi” ,*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, s.57, Isparta, 2010.
63. Yücesoy, M., Yuluğ, N., “Sağlıklı bireylerde ve yoğun bakım hastalarında maya kolonizasyonu” , *Mikrobiyol Bült.* , 32, 241-247, 1998.
64. Kantarcıoğlu, A.S., Yücel, A., “Türkiye’de insan kriptokokkozunun epidemiyolojisi” , *Cerrahpaşa J. Med.* , 34, 95-109, 2003.
65. Üçkan, Ş., “Derinin yüzeysel mantar enfeksiyonları” , *Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı Bitirme Ödevi*, s.1-23, Kayseri, 2012.
66. Tunçoğlu, E., “Dermatofit izolatlarının antifungal duyarlılık durumları” , *GaziosmanPaşa Üniveritesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, s.33, Tokat, 2009.

67. Melikoğlu, M., “Dermatofoz tanılı hastalarda dermatofit etkenlerinin araştırılması” ,*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, s.63-87, Erzurum, 2009.
68. Karakadioğlu, S., “Kandida türlerine bağlı üriner sistem enfeksiyonlarında risk faktörleri ve antifungal duyarlılık araştırılması” ,*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, s. 37-64, Manisa, 2013.
69. Uslu, H., Aktaş, A. E., Ayyıldız, A., Melikoğlu, M., “Farklı klinik tanılı hastalardaki dermatofitik ayak etkenleri” , *Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi*, 36, 83-87, 2004.
70. Yeğenoğlu, Y., “Antifungal direnci gösteren mantarlar” , *Ankem Dergi*, 26(2), 254-260, 2012.
71. Tekin, E.E., “Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Hematoloji servisi ve kemik iliği transplantasyon ünitesinde yatmakta olan hastalarda invaziv fungal enfeksiyonların tedavi maliyeti” ,*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, s.16-20, Denizli, 2014.
72. Dalgıç, N., İnce, E., “Sistemik etkili antifungal ilaçlar” ,*Klinik pediatri*, 4(3), 90-98, 2005.
73. Küçükoğlu, K., “Antifungal tedavide son gelişmeler” ,*Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 37(1), 63-90, 2008.
74. Kantarcıoğlu, A.S., “Derin mikozların epidemiyolojisi; antifungal profilaksi ile ilgili görüşler ve antifungal duyarlılık deneyleri” ,*Cerrahpaşa J. Med.* , 32(3), 184-199, 2001.
75. Willke, A., “Kandidemi: Nasıl değerlendirilmeli ne yapılmalı” ,*Simpozyum: Maya enfeksiyonlarından seçkiler*, 117-122, İzmit, 2007.
76. Uchida, K., Yokota, N., Yamaguchi, N., “In vitro antifungal activity of posaconazole against various pathogenic fungi” ,*Int. J. Antimicrob Agents*, 18(2), 167-172, 2001.
77. Mora-Duarte, J., Betts, R., Rotstein, C., Colombo, A.L., Thompson-Moya, L., Smetana, J., Lupinacci, R., Sable, C., Kortsonis, N., Perfect, J., “Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis” ,*New England Journal of Medicine*, 347, 2020-2029, 2002.
78. Walsh, T.J., Tepler, H., Donowitz, G.R., Maertens, J.A., Baden, L.R., Dmoszynska, A., Cornely, O.A., Bourgue, M.R., Lupinacci, R.J., Sable, C.A.,

- “Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever” ,*New England Journal of Medicine*, 351(14), 1391-1402, 2004.
79. Cornely, O.A., Maertens, J., Winston, D.J., Perfect, J., Ullmann, A.J., Walsh, T.J., Helfgott, D., Stockelberg, D., Goh, Y.T., Petrini, M., Hordelo, C. ,Suresh, R., Gonzales, D.A., “Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia” ,*New England Journal of Medicine*, 356, 348-359, 2007.
80. Kuzucu, Ç., Yetkin, G., Çalışkan, A., “Bir yıl içerisinde kan kültürlerinden izole edilen Candida türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları” ,*Erciyes Tıp Dergisi*, 29(2), 115-119, 2007.
81. Özbek, E., Tekay, F., Pirinçioğlu Çolak, H., “Yoğun bakım hastalarına ait çeşitli örneklerden izole edilen Candida izolatlarından antifungal direnç” ,*Dicle Tıp Dergisi*, 39(2), 207-212, 2012.
82. Öztürk, T., Özseven, A.G., Sesli Çetin, E., Kaya, S., “Kan kültürlerinden izole edilen Candida suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması” ,*Kocatepe Tıp Dergisi*, 14, 17-22, 2013.
83. Bilgili, M.E., Saraçoğlu, Z.N., Yıldız, H., Aslan, A., Sabuncu, İ., “Tinea pedis tedavisinde oral terbinafin ve itrakonazolün karşılaştırılması” ,*J. Clin. Anol. Med.* , 6(1), 37-40, 2015.
84. Ermiş, S., “Terbinafin yarı katı ilaç şekilleri üzerinde çalışmalar” ,*Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, s.38, Ankara, 2007.
85. Kantarcıoğlu, A.S., Yücel, A., “Antifungallerin sistemik mantar enfeksiyonlarında kullanımı ve duyarlılık deneyleri: Genel yönlendirme” ,*Cerrahpaşa J. Med.* , 33, 261-280, 2002.
86. İlkit, M., “Yüzeyel mikozların tedavisinde kullanılan antifungal ilaçlar” ,*Ankem Dergi*, 14(3), 280-285, 2000.
87. <http://files.vademecumonline.com.tr/InstructionsFile/oceral-sprey-solusyon-1-20-mllik-sise--kt-29012015.pdf>
88. Rossella, A., Bertini, S., Lappucci, A., Macchia, M., Martinelli, A., Rapposelli, S., Herresos, E., “Synthesis, antifungal activity and molecular modeling studies of new inverted oxime ethers of oxiconazole” ,*American chemical society*, 45(22), 4903-4912, 2002.

89. Gupta, A.K., Kohli, Y., “In vitro susceptibility testing of ciclopirox, terbinafin, ketoconazole and itraconazole against dermatophytes and nondermatophytes, and in vitro evaluation of combination antifungal activity” ,*British Journal of dermatology*, 149(2), 296-305, 2003.
90. Solgun, G., Fındık, D., Dağı Türk, H., Arslan, U., “Trichopyton rubrum klinik izolatlarının hemolitik aktivitesi ve antifungal ilaçlara in vitro duyarlılığının saptanması” ,*Mikrobiyol Bul.* , 45(1), 159-167, 2011.
91. Beltraminelli, H.S. , Lerch, M., Arnold, A., Bircher, A.J., Housermaun, P., “Acute generalized exanthematous pustulosis induced by the antifungal terbinafin: case report and review of the literature” ,*British Journal of dermatology*, 152(4), 780-783, 2005.
92. Bülbül Şen, B., Akyol, A., Boyvat, A., “Kontakt dermatitli olgularda topikal ilaçlara bağlı kontakt duyarlılığın değerlendirilmesi” ,*Türkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi*, 47, 19-25, 2013.
93. Hazırolan, G., Yıldırım, D., Boran, I., Mumcuoğlu, İ., Aksu, N., “Yatan hasta örneklerinden izole edilen Candida izolatlarının tür dağılımları ve antifungal duyarlılık profillerinin değerlendirilmesi” ,*Türk hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 72(1), 17-26, 2015.
94. Aşçı, Z., “Elazığ yöresinde izole edilen dermatofit etkenleri ve in vitro duyarlılıklarının araştırılması” ,*Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, s.20-21, Elazığ, 1992.
95. Vazquez, J.S., Skiest, D.J., Nietro, L., Northland, R., Sanne, L., Gogate, J., Greaves, W., Isaacs, R., “A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus flukonazole for the treatment of oropharyngeal Candidiasis in subjects with hiv/aids” ,*Clinical Infectious Diseases*, 42(8), 1179-1186, 2006.
96. Şenol, M., Özerel, H., Şaşmaz, S., Özcan, A., Soytürk, D., “Treatment of dermatophytic onychomycosis with intermittent and continuous terbinafine regimens” ,*Journal of Turgut Özal Medical Center*, 4(2), 135-138, 1997.
97. Schutzbach, J., Ankel. , H., Brockhausen, I., “Synthesis of cell envelope glycoproteins of *Cryptococcus laurentii*” ,*Carbohydr Res.* , 342(7), 881-893, 2007

98. Leyva, A.M., Carrascosa, J.C.R., Garcia, A.L., Elahmed. , H.H., “Cutaneous *Cryptococcus laurentii* infection in on immunocompetent child” ,*Int. J. Infect Dis.* , 17(12),1232-1233, 2013.
99. Novakovic, M., Vuckovic. I., Jonackovic, P., Sokovic, M., Tesevic, P., Filipovic, A., Milosavijevic, S., “Chemical composition antibacterial and antifungal activity of the essential oils of *Cotinus coggygria* from serbia” ,*J. Serb. Chem. Soc.* , 72(11), 1045-1051, 2007.
100. Kırçak, B., Mert, T., Öztürk, T.T., “Antimicrobial and cytotoxic activities of *Ceratonia siliqua* L. extracts” ,*Türk J. Biol.* , 26, 197-200, 2002.
101. Aissani, N., Coranes, V., Fattouch, S., Caboni, P., “Inhibitory effect of *Ceratonia siliqua* leaves methanolic extract on *Listeria monocytogenes*” ,*American Chemical Society*, 60(40), 9954-9958, 2012.
102. Rahmoun, N. M., Ziane, H., Otmani, Z. B., “Antibacterial and antifungal screening of four medicinal plants” ,*Journal of coastal life medicine*, 2(12), 975-979, 2014.
103. Estevinho, M.L., Afonso, S.E., Feas, X., “Antifungal effect of lavender honey against *Candida albicans*, *Candida krusei* and *Cryptococcus neoformans*” , *Journal of Food Science and Technology*, 48(5), 640-643, 2011.
104. Muhsin, T. M., Hammadi, K. J., Farhan, F. J., “In vitro antifungal bioactivities of some plant extracts against dermatophytic and opportunistic fungi” ,*Journal of Basrah Researches*, 35(6), 104-110, 2009.
105. Tirta, A.S.M., “Uji aktivitas antibakteri ekstrak etil asetat kelopak rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) terhadap *Propionibacterium acne*, *Staphylococcus aureus*, dan *Escherichia coli* serta uji bioautografi” ,*Universitas Muhammadiyah Surokarta Fakultas Farmasi*, s.1-21, Surokarta, 2010.
106. Alshami, I., Alharni, A. E., “Antibacterial effect of *Hibiscus sabdariffa* (Roselle) extract in synergism with voriconazole and fluconazole against fluconazole-resistant *Candida albicans* isolates: An in vitro study” ,*Biomedical Research*, 25(3), 401-404, 2014.
107. Abdulmajeed, S.M., “Detection of oral *Candida* species and investigation from anti- *Candida* activity of *Origanum vulgare* L. essential oil” ,*Middle-East Journal of Scientific Research*, 23(1), 18-25, 2015.

ÖZGEÇMİŞ

Mehmet DORUM Denizli'nin Acıpayam ilçesinde doğdu. Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü derece ile bitirdi. 2012 yılında Nevşehir Özel Versa Hastanesinde Biyolog olarak 3 yıl, 2015 yılında Denizli Özel Sağlık Hastanesinde Biyolog olarak 6 ay görev yaptıktan sonra ayrıldı.

Adres: Yeni Mah. Sanayi Bul. Bozdağ Yap. Kop. 1 Blok No: 72/2 İç KapıNo:1
ACIPAYAM/DENİZLİ
Telefon: 0543-775-00-87
e-posta: dorum.mehmet@hotmail.com