

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. H. Murat TUĞRUL

**CANDIDA İNFEKSİYONLARINA DUYARLI
HASTALARDAN SOYUTLANAN
CANDIDA'LARIN VE VİRULANS
FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ,
ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ
ARAŞTIRILMASI**

(Doktora Tezi)

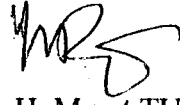
Dr. Gazanfer AY

Tez No: 26

Edirne-2004

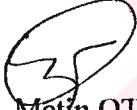
Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Doktora Programı
Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki Jüri tarafından
DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınav Tarihi:.....02.07.2004



Prof. Dr. H. Murat TUĞRUL

JURİ BAŞKANI



Prof. Dr. A. Metin OTKUN

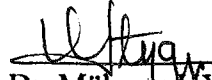
ÜYE



Doç. Dr. Süheyla HİLMİOĞLU POLAT

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.



Prof. Dr. Müberra ÜYGUN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



TEŐEKKÜR

Tıp Fakóltesi ve doktora eğitimim sırasında çok değerli bilgilerinden yararlandđım tez danıőmanım sayın Prof. Dr. H. Murat TUĐRUL'a, doktora eğitimim ve tez çalıőmam sırasında yardımlarını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. A. Metin OTKUN, Prof. Dr. Filiz AKATA, Yard. Doç. Dr. Műőerref TATMAN OTKUN ve Yard. Doç. Dr. Őaban GÜRRCAN, Doç. Dr. Galip EKUKLU'ya, tezimde emeği geçen laboratuvar teknisyenleri Aysel GÜNEŐ ve Metin ALKAN'a teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Sınıflandırma	3
Tarihçe	4
Ekoloji ve Dağılım	5
Morfoloji	5
Kültür Özellikleri	7
Biyokimyasal Özellikler	8
Tanı	8
Antijen Yapısı	9
Epidemiyoloji	10
Patogenez	11
Virulans Faktörleri	13
Klinik Özellikler	15
Tedavi	16
Kimyasal Maddelere Duyarlılık	18
Konak Savunması	18
GEREÇ ve YÖNTEM	21
Candida Kökenleri ve Tür Belirlenmesi	21
Virulans Deneyleri	25
Antifungal Duyarlılık Deneyleri	28
BULGULAR	30
Boğaz Kültüründen Ayrılan Kökenlerle İlgili Bulgular	30
Kan Kültüründen Ayrılan Kökenlerle İlgili Bulgular	38
TARTIŞMA	57
SONUÇLAR	68
TÜRKÇE ÖZET	70
İNGİLİZCE ÖZET	72
KAYNAKLAR	74
RESİMLER	82
ÖZGEÇMİŞ	83

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Acquired Immundeficiency Syndrome
ALL	: Akut Lenfoid Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
SVH	: Serebro vasküler hastalık
CR	: Kompleman reseptörü
DH	: Devlet Hastanesi
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksi ribonükleik asit
GHH	: Göğüs Hastalıkları Hastanesi
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MIK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
MOPS	: Morfolino propan sülfonik asit
NCCLS	: National Committee for Clinical Laboratory Standards
NK	: Natural killer
RNA	: Ribonükleik asit
SDA	: Sabouraud dekstroz agar
TÜTFH	: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Modern tıptaki gelişmeler sonucunda kanserli olgular, organ nakli ve diğer cerrahi girişimler artmış, bağışıklık bozukluğu veya kronik hastalıklar nedeni ile tedavi gören hastaların yaşam ve buna bağlı olarak da kortikosteroid, sitotoksik ilaçlar, radyasyon tedavisi ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanma süreleri uzamıştır. Belirtilen bu hastalık ve tedaviler, hastaların hücrel bağışıklığını azaltmakta ve fagosit fonksiyon bozukluğuna yol açmakta, böylece fırsatçı mantar infeksiyonlarına zemin hazırlamaktadır (1). Fırsatçı mantarlar arasında en sık soyutlanan Candida'lar akut, subakut ve kronik infeksiyonlara yol açarlar. Candida'lar ağız, boğaz, deri, saçlı deri, vagina, tırnak, bronş, akciğer, barsak lokalize infeksiyonlarının yanı sıra septisemi, endokardit ve menenjit gibi sistemik infeksiyon etkeni de olabilirler ve başta gastrointestinal kanal olmak üzere, deri ve vagina florasında bulduklarından, yaptıkları endojen infeksiyonlardan antifungal tedavi olmaksızın kaçınmak neredeyse olanaksızdır (1, 2).

Son on yılda genel olarak hastane infeksiyonlarının artması yanında mantar infeksiyonları oran olarak daha çok artmıştır (3, 4).

Virulansı yüksek olmayan mikroorganizmalar olan Candida'ların infeksiyon oluşturabilmesinde yukarıda sayılan konağa bağlı faktörlerin yanı sıra etkene ait olan virulans faktörlerinin de rolü olduğu bildirilmekte, bu iki faktörün uygun olduğu durumlarda infeksiyon oluştuğu belirtilmektedir (5).

Günümüzde hastane infeksiyonlarının yaklaşık % 10'unu oluşturan Candida'lara yönelik tedavilerin yoğunlaşması ile birlikte, bu ilaçlara karşı direnç gelişimi dikkat çekmeye başlamıştır (6).

Bu çalışmanın amacı kanser, travma veya cerrahi girişim, lösemi-lenfoma, kronik hastalık nedeni ile hastanede yatan ve kortikosteroid, kemoterapi, antibiyotik, antidiyabetik tedavilerinden bir ya da birkaç tanesini bir arada gören hastalardan alınan boğaz ve kan kültürü örneklerinde üretilen Candida'ların tür dağılımı, virulans özellikleri ve antifungal ilaçlara karşı direnç durumlarını belirlemektir.



GENEL BİLGİLER

Mikoloji sözcüğü Yunanca “Mykes” sözcüğünden türetilmiştir. Mikoloji; mayalar, küfler, makromantarlar ve mantara benzer mikroorganizmalarla uğraşan bilim dalıdır.

Doğada 250.000 tür mantar saptanmasına karşılık 150 tür insan ve hayvanlar için primer patojendir. Mantarlar içinde yalnız dermatofitler ve bazen de Candida türleri konaktan konağa bulaşabilirler. Mantar infeksiyonlarının insidansı konusunda kesin bir bilgi yoktur. Önceden kontaminan olarak bilinen mantarlar bağışıklığı baskılanmış hastalarda patojen olabilmektedir ve son yıllarda mantar infeksiyonlarının sayısında hızlı bir artış vardır.

Mantarlar ökaryotik canlılar olup canlıların beşinci alemini oluştururlar. Mantar hücresinin temel özellikleri; gerçek bir çekirdeğe sahip olmaları, spor/konidiyum oluşturmaları, klorofil içermemeleri, eşeysiz ve/veya eşeyli üremeleri, filamantöz yapılar oluşturmaları ve hücre duvarlarının olmasıdır. (7)

SINIFLANDIRMA

Mantarlar seksüel oluşumlarına göre dört sınıfa ayrılırlar. Bunlar; Zygomycotina, Ascomycotina, Basidiomycotina ve Deuteromycotina (Fungi imperfecti)'dir. Hekimlikte önemli olan maya mantarları deuteromycotina sınıfında bulunurlar. Bu sınıf seksüel fazları henüz gözlemlenmemiş olan mantarların toplandığı yapay bir sınıftır. Deuteromycotina sınıfı içindeki Cryptococcaceae familyasının 12 cinsi vardır. Bu cinslerden insanda hastalık oluşturabilen en önemlileri Candida, Cryptococcus, Malassezia, Rhodotorula, Trichosporon cinsleridir.

Tablo 1. Mantarların Sınıflandırılması (7)

Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Sınıf 4
Zygomycotina	Ascomycotina	Basidiomycotina	Deuteromycotina (Fungi imperfecti)
			+ Cryptococcaceae ailesi
			- Candida
			- Cryptococcus
			- Malassesia
			- Rhodotorula
			- Trichosporon

Candida türleri, maya formunda mantarlardır. Eşeyli ve eşeysiz sporları aracılığı ile üreyen Candida'lar, türeme şekilleri baz alınarak sınıflandırılırlar (8).

Yüzden fazla üyesi bulunan Candida türlerinin, ancak bazıları insanda infeksiyon etkenidir (1, 3, 9). En sık görülen kandidoz etkeni *C. albicans*'tır. İnsanda hastalık oluşturan diğer önemli türler; *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei* ve *C. glabrata*'dır. Ancak bunların dışında *C. lusitaniae*, *C. norvegensis*, *C. famata*, *C. zeynaloides*, *C. rugosa*, *C. lipolytica*, *C. famata*, *C. baemuloni*, *C. pelliculosa*, *C. wiswanati*, *C. dubiniensis* ve *C. utilis* gibi bazı türler de sık olmamakla birlikte infeksiyon etkeni olarak görülebilmektedirler (10).

TARİHÇE

Candida'larla ilgili ilk bilgiler Hipokrat'a kadar uzanır (1, 7). Hipokrat, debil kimselerde aft ve ağızda pamukçuğu tanımlamıştır. Galen ve Pepy 1665 yılında pamukçuğu tanımladıktan sonra küçük çocuklarda sık rastlandığını, Veron 1835'te hastalığın doğum kanalından bulaştığını ortaya koymuştur. Berg aynı hastalığın sağlıklı koşullarda bebekler arasında kullanılan biberon gibi gereçlerle bulaştığını bildirmiştir. Pamukçuğun mantar niteliğinde bir etyolojiye bağlı olduğunu ilk olarak 1841 yılında Berg ve 1844 yılında Bennet ortaya koymuşlardır. Robin 1853 yılında pamukçuk etkeninin sistemik infeksiyonlar da yapabildiğini gözlemiş ve etkene ilk olarak "Oidium albicans" ismini vermiştir. Candida infeksiyonlarının erişkinlerde endokrin disfonksiyonu; diabet, steroid, immunosupresif ve sitotoksik ilaç kullanımı; immun defektli durumlarla ilişkili olduğu 1940'ların sonlarından

itibaren ortaya konmuştur. Bu tarihten sonra antibiyotiklerin de kullanıma girmesiyle Candida infeksiyonlarında patlama sayılabilecek bir artış meydana gelmiştir.

EKOLOJİ VE DAĞILIM

Candida'lar doğada yaygın olarak bulunan mantarlardır. Bunlardan bir bölümü insan ve hayvanlarda flora üyesi olarak bulunurken, bazıları da bitkilerde ve nemli toprakta yaşamlarını sürdürebilir hatta çoğalabilirler. C. guilliermondii, C. parapsilosis, C. krusei bunlara örnektir. C. albicans ise hemen tüm memelilerin ve kuşların sindirim sistemi florasında bulunurken dışarıda uzun süre yaşayamaz. Özellikle ıslak plaj kumu ve sütlü yiyecekler gibi besinlerde Candida'lar uzun süre canlı kalabilirler (7).

Candida türleri normalde insanın deri ve mukoza floralarında bulunan mikroorganizmalardır. Doğum sırasında veya doğumdan kısa bir süre sonra yenidoğana bulaşarak flora içindeki yerlerini alırlar. Normal bireylerin % 30-50'sinin ağızda ve gastrointestinal kanalında bulunurlar. Bazı hazırlayıcı faktörlerin varlığında kandidoz olarak tanımlanan yüzeysel veya derin, akut veya kronik infeksiyonlara neden olurlar. Florada buldukları için çoğunlukla endojen infeksiyonlara yol açar. Kandidoz, sistemik mikozlar içinde en sık görülenidir (10).

MORFOLOJİ

Candida'lar tek hücreli, hücre duvarında kitin ve/veya sellüloz içeren ökaryotik kemoheterotrof mikroorganizmalardır. Tomurcuklanma (blastospor) veya ortadan ikiye bölünme ile çoğalırlar. Candidalar genellikle çapları 4-6 µm arasında değişen yuvarlak veya yuvarlağımsı, tomurcuklanan maya mantarlarıdır.

Her Candida hücresinin hücre duvarı, sitoplazmik zarı ve bazı organelleri içeren sitoplazmaları vardır.

Hücre duvarı yapısı Candida türlerinde çok katlıdır. Mannoproteinler, glukan, kitin, protein ve lipid bu yapıda bulunur. İnce bir tabaka olan proteinler konak hücreye adezyondan, asit fosfataz ve N-asetil-glukozamin gibi enzimlerin salgılanmasından sorumludurlar. Eriyebilir mannoproteinler Candida aglütininleri ile ilişkilidir ve bunlara karşı antikor yanıtı oluşur. Osmotik basınca karşı korunmayı sağlayan, hücreye şeklini ve sağlamlığını veren kitin tabakası ayrıca maya şeklinden hif şekline dönüşümden sorumludur ki mayadan daha ince yapı olan hif şeklinde 4-5 kat daha fazla kitin bulunur (11).

Candida'ların hücre zarlarında sterol esterleri (zimosterol), serbest steroller (ergosterol), trigliseridler ve fosfolipidler bulunur (11).

Sitoplazmalarındaki mitokondri sayısı solunum ile ilişkilidir. Tomurcuklanma sırasında enerji gereksinimi arttığı için mitokondri sayısı da artar. Hücrelerin endoplazmik retikulumu, golgi aparatı, 80 S ribozomu, mikrotübül ve mikrovezikülleri, lipid ve glikojen granülleri, membrana bağlı çok sayıda vakuelleri bulunur. Vakuoller iyon ve metabolit deposu olarak iş görürler ve bazıları da enzim üretirler (12). Candida'ların nükleusu, nükleus zarı ile çevrilidir. Hücresel DNA lineerdir. Nükleolusları RNA'dan zengindir (13).

Candida'larda oluşan blastokonidyumlar ana hücreden ayrılmadan, birbirinin peşi sıra uzayarak yalancı (pseudo) hif, hücre duvarları birbirine paralel gerçek hif ve bu hifin ucunda veya arada bulunan tek hücreli, kalın duvarlı, oval geniş yapı olan klamidospot oluşturabilirler. Blastokonidyumlar, yalancı hif, klamidospot ve çimlenme borusu oluşumu tür tanımında önemlidir. Yalancı hif, arka arkaya tomurcuklanan blastokonidyumların birbirinden ayrılmayıp uzayarak ve aralarında boğumlar oluşturarak yaptıkları bir hücreler zinciridir. Candida türleri arasında C. albicans blastokonidyum ve yalancı hif yanında gerçek hifler de oluşturarak dimorfik özellik gösterir (14).

Candidaların ayırımında kullanılan iki önemli morfolojik test vardır;

Çimlenme Deneyi

C. albicans'ın tanımlanmasında kullanılan en önemli deneydir. Klinik örneklerden saptanan C. albicans izolatlarının % 90'ından fazlası serumda 37 °C'de 2-3 saat inkübe edildiklerinde boru oluşturmaktadırlar. Son yıllarda C. dubiliensis'in de C. albicans gibi boru oluşturduğu bulunmuştur, bu iki türün ayrımı başka deneylerle yapılabilir (15). Maya hücrelerinden direkt olarak oluşan ve kısa bir hif başlangıcı olan çimlenme boruları, septumlarında boğumlanmanın olmamasıyla yalancı hiflerden ayrılırlar. Bakteri ile kontaminasyon çimlenme borusu oluşumunu bozduğu için, bu deney saf olmayan kültürlerde yapılmamalıdır. Çimlenme deneyi insan veya hayvan serumlarıyla yapılabilir ancak insan serumunun Hepatit virüsleri taşıma ihtimali nedeniyle fetal dana serumu veya at serumu kullanılması önerilmektedir. İnsan serumu kullanılması söz konusu ise serum önceden tinalizasyon işleminden geçirilmelidir. Boru oluşturma kapasitesi inokulumun ml'sinde 10^5 - 10^6 maya hücresi bulunduğunda en yüksek olmakta, maya konsantrasyonu arttıkça boru oluşturma kapasitesi de azalmaktadır.

Klamidospor Oluşumu

C. albicans kökenlerinin % 90'ından fazlası besinden fakir olan mısırunu- Tween 80 agarda kültürü yapıldığında klamidospor oluştururlar. Bu özellik *C. albicans* için boru oluşturmak kadar önemlidir. Klamidospor oluşumu için en sık kullanılan yöntem mısırunu – Tween 80 lam kültürü veya Dalmau tekniğidir. Test sonucunda *C. albicans* kalın duvarlı, yuvarlak, genellikle tek duran klamidospor oluşturur. *C. dubliniensis*'in oluşturduğu klamidosporlar da *C. albicans*'inkilere benzer ancak bunlar tek değil 2-3 tanesi bir arada bulunurlar. *C. tropicalis* ise inkübasyondan sonra bir hafta 4 °C'de bekletildiğinde ince duvarlı, ovalimsi klamidosporlar oluşturur. Mısırunu- Tween 80 agarda hif oluşturmeyen tek tür *C. glabrata*'dır (15). Diğer türlerin tamamı değişik şekillerde yalancı hif ve blastokonidiyum oluşturur.

Gram boyası ile boyandıklarında *Candida* türleri Gram olumlu karakter gösterirler.

KÜLTÜR ÖZELLİKLERİ

Candida türlerinin çoğu yaygın kullanılan mikolojik ve bakteriyolojik besiyerlerinde iyi ürer. Koloniler, Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) gibi rutin kullanılan besiyerlerinde genellikle 24 saatte ortaya çıkmasına rağmen, belirgin üreme 48-72 saat arasında oksijenli/oksijensiz ortamda gerçekleşir. Mayaların 37 °C'de üremeleri önemli özelliklerindedir. Özellikle patojen olan türler 25-37 °C'de, saprofitler ise daha düşük ısıda üreyebilirler. Mayaların üreyebilmesi için besiyeri ortamında glukoz, amonyum tuzu, fosfat, biotin ve serbest metallerin (Fe, Zn, Ca gibi) bulunması, ortam pH'sının 2-8 arasında olması yeterlidir. *Candida* türleri kemoheterotrof olduklarından organik bir azot ve bir karbon kaynağına gereksinimleri vardır. Besinleri absorpsiyon yolu ile buldukları ortamdan kolayca sağlayabilmeleri için ortamın nem oranının % 95-100 arasında olması gereklidir.

Candida türleri düzgün veya buruşuk kenarlı, nemli, krem rengi götümünde, yumuşak, orta büyüklükte, maya kokan koloni oluştururlar (1, 8). Ekim yapılan besiyerini bakteriyel kontaminasyondan korumak için kloramfenikol veya gentamisin eklemek yerinde olur.

Çoğu *Candida* türleri siklohegzimide dirençli oldukları halde *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* duyarlıdır (15).

BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLER

C. albicans'ın tanımlanmasında boru ve klanidospor oluşturma özellikleri genellikle yeterlidir. Ancak diğer *Candida* türlerini tanımlamak için biyokimyasal deneyler gereklidir. Biyokimyasal deneyler karbonhidrat asimilasyon, fermentasyon ve üreaz deneyleridir.

Asimilasyon ve Fermentasyon Deneyleri

Mikroorganizmanın besiyerindeki karbonhidratı oksijen varlığında, tek karbon kaynağı olarak kullanımı temeline dayanır. Bu amaçla glukoz, galaktoz, sukroz, laktoz, maltoz, sakkaroz, threaloz vb. karbonhidratlar kullanılır. Wickerham'ın klasik yönteminin yerini günümüzde API 20 C, ID 32 C ve Uni- Yeast- Tek gibi ticari sistemler almıştır.

Christensen'in Üre Agarında Üreaz Deneyi

Mayadaki üreaz enzimini açığa çıkarmak için yapılır. Besiyerinin rengi sarıdan pembeye dönerse üreaz enzimi ile üreden açığa çıkan amonyak besiyeri ortamını alkali pH'ya getirmiş anlamına gelir. Candidalar genellikle üreaz negatif olmakla birlikte, *C. krusei* üreaz pozitifdir (15).

Candida'ların morfolojik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

TANI

Candida infeksiyonlarında serolojik deneylerin tanıdaki değeri sınırlı olup, direkt tanı önemlidir.

Mikroskopik İnceleme

Deri ve tırnak kazıntısı gibi sert örneklerden % 15'lik potasyum hidroksit veya kalkoflor beyazı preparatları yapılır. BOS, idrar gibi sıvı örnekler 1500 devirde 10 dakika santrifüje edildikten sonra sedimentlerinden ve diğer yumuşak doku örneklerinden direkt preparat Gram boyası ile boyanır. Preparatlarda tomurcuklanan hücreler ve yalancı hifler aranır. Yalancı hif görülmesi infeksiyon işareti olarak kabul edilir (1).

Kültür

Örnekler Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) besiyerine ekilerek oda ısısında (22-26 °C) ve 37 °C'de inkübe edilirler. Oluşan kolonilerden Gram boyama yapılarak maya olup olmadığı incelenir. Daha sonra tür ayrımı için deneylere geçilir. Candida'ların florada bulunduğu balgam, dışkı gibi örnekler incelenirken yorum dikkatli yapılmalıdır (1, 10).

Serolojik Deneyler

Derin Candida infeksiyonu kuşkusunda serolojik deneyler kullanılmaktadır. Ancak bunların özgüllük ve duyarlılıkları sınırlıdır. Presipitin testi ile mannan ve somatik antijenler kullanılarak antikor aranır fakat tek bir deney ile mukozadaki kolonizasyon veya yüzeysel infeksiyona bağlı olarak oluşmuş antikorlardan ayırt edilemezler. Ayrıca bağışıklığı baskılanmış hastalarda antikor yanıtı zayıf olduğundan yanlış olumsuz sonuç çıkabilir. Bundan dolayı presipitin deneyi belirli sürelerle yenilenmeli, yüksek veya artan antikor titreleri derin kandidoz açısından kuşkulu kabul edilmelidir. Özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda kanda dolaşan C. albicans mannan antijeni aranabilir. Hücre duvarı maddesi mannan derin Candida infeksiyonlu hastaların serumunda lateks partikülü aglütinasyon deneyi ile düşük düzeyde saptanmaktadır. Ancak bu deneyin de çok sayıda tekrarlanması gerekebilir (10).

ANTİJEN YAPISI

Candida türleri monospesifik absorbe tavşan serumları kullanılarak yapılan lam aglütinasyon deneyleri ile altı grup içine yerleştirilmişlerdir. Yirmi iki tür Candida, ısıya dayanıklı 7 ve ısıya duyarlı 3 antijenin yardımı ile gruplandırılırlar. C. tropicalis antijenik olarak C. albicans'a çok yakındır. C. krusei, C. parapsilosis ve C. guilliermondii C. albicans'tan kesin olarak farklıdır. Candida'ların önemli antijenik yapıları mannan ve glukan gibi yüzey polisakkaritleridir. Mannan, mannozun polimeri olup C. albicans'ın hücre duvarının dış tabakasını, glukan ise iç tabakasını oluşturur. Mannanların antijenik bakımdan özgül oluşu bunlarda bulunan glikozidik zincirlerin tipi ve polisakkarid yan dallarının uzunluğuna bağlıdır (15, 16).

Tablo 2. Candida Türlerinin Ayırıcı Tanısı (15, 17)

Özellik/ Köken	C. albicans	C. tropicalis	C. kefyr	C. krusei	C. parapsilosis	C. glabrata	C. guilliermondii
Sabouraud agarda koloni görüntümü	Krem gibi	Karakteristik değil	Karakteristik değil	Kuru, düz	Krem gibi	Krem gibi	Krem gibi
Buro oluşumu	+	-	-	-	-	-	-
42°C'de treme	+						
Üreaz	-	-	-	+/-	-	-	-
Sabouraud buyyon	Yüzeyde treme yok	Yüzeyde ince zar, gaz kabarık	Yüzeyde treme yok	Yüzeyde ince zar	Yüzeyde treme yok	Yüzeyde treme yok	Yüzeyde treme yok
Mısırunu agarda koloni görüntümü	Klamido- spor, dallanmış miçelyum- lar	Blastospor, dallanmış miçelyumlar	Zayıf miçel- yum gelişimi	Oval uzun hücreler	İyi gelişmiş miçelyumlar	Maya hücreleri	İyi gelişmiş miçelyumlar
Siklohegzimid direnci	+	+/-	+	-	-		+
Dekstroz ferm	AG	AG	AG	AG	A	AG	A/AG
Maltoz "	AG	AG	-	-	-	-	-
Sukroz "	A veya (-)	AG	AG	-	-	-	A/AG
Laktoz "	-	-	AG	-	-	-	-
Galaktoz "	D	+ /D	+	-	D	-	+ /Z
Sellobioz "	-	-	-	-	-	-	-
Threaloz "	D	+ /D	-	-	-	- /D	+ /Z
Dekstroz asml	+	+	+	+	+	+	+
Galaktoz "	+	+	+	-	+	-	+
Laktoz "	-	-	+	-	-	-	-
Maltoz "	+	+	-	-	+	-	+
Rafinoz "	-	-	+	-	-	-	+
Sukroz "	+	+	+	-	+	-	+
Sellobioz "	-	+	+	-	-	-	+

(+)= Olumlu, (-)= Olumsuz, AG= Asit ve gaz oluşumu, A= Asit oluşumu, D= Değişken, Z= Zayıf reaksiyon, Ferm= Fermentasyon, Asml= Asimilasyon

EPİDEMİYOLOJİ

Candida türleri insan ve hayvanların normal gastrointestinal sistem florasında bulunmaktadır. Ağızdan anüse kadar her yerde yerleşmekle beraber en fazla boğaz ve kalın barsaklarda bulunurlar. Vagina ve deri ise daha az sıklıkla görülen normal flora yerleridir. Olguların yaklaşık % 80'inde, bu anatomik bölgelerde hastalık görülmeden kolonizasyon olmakta ancak gastrointestinal örneklerde çok daha az soyutlanması açıklanamamaktadır (5).

Hastanede yatan hastaların çoğu mantar infeksiyonlarının tehtidi altındadır (18). 1980 yılında tüm hastane infeksiyonları içinde % 2'sinden Candida'lar sorumlu iken bu oran 1989 yılında % 5'e, günümüzde ise % 15 civarına yükselmiştir (2, 3). Yaşam kalitesinin yükselmesine bağlı olarak, son yıllarda pamukçuk, pişik, paronişya gibi yüzeysel Candida

infeksiyonlarında azalma olmakla beraber, modern tıptaki ilerlemeye paralel olarak ölümcül seyreden ciddi derin infeksiyonların sayısı artmaktadır. Günümüzde hematolojik maligniteli ve organ transplantasyonu geçirmiş hastalarda dahili, cerrahi ve pediyatrik yoğun bakımlar ve yanık ünitelerindeki hastaların yaşam süreleri, gelişmiş tedavi protokolleri nedeni ile uzamış ve hastalarda mantar enfeksiyonu görülme olasılığı artmıştır (5).

Sistemik Candida infeksiyonlarının % 50'sinden fazlasında etken *C. albicans*'tır. *C. tropicalis* ikinci sıradaki etken olup, % 20 civarındaki infeksiyondan sorumludur. Ancak *C. tropicalis* bağışıklık sistemi baskılanmış (kemik iliği transplantasyonu yapılmış) hastalarda *C. albicans*'tan daha virulandır ve daha sık görülmektedir. *C. parapsilosis* deri florasının üyesi olarak, damar yolu kateterleri yolu ile kandidemi etkeni olabilmekte ve hastane infeksiyonu salgınlarına yol açabilmekte, sistemik Candida infeksiyonlarının % 7'sinden sorumlu tutulmaktadır. Flukonazol direnci gün geçtikçe artan *C. krusei* ise sistemik infeksiyonların % 4'ünden sorumlu tutulmaktadır. *C. lusitaniae*'nin amfoterisin B direnci dikkat çekmektedir (6). Son yıllara kadar mukozaların flora üyesi olarak kabul edilen *C. glabrata* bağışıklığı baskılayıcı tedavilerin artması sonucu günümüzde Candida infeksiyonları arasında üçüncü sıraya yükselmiştir (19).

ABD'de 1997-2001 arasında infeksiyon etkeni Candida'lar içinde *C. albicans*'ın oranının azaldığı buna karşılık *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis*'in arttığı bildirilmiştir (20).

C. albicans dışındaki türlerin son on yılda artan insidansinin; geniş etki alanlı antibiyotik, steroid ve antikarsinojen ilaçların yaygın kullanımı, immunosupresif hasta gruplarının (özellikle AIDS) artması, organ transplantasyonları, kateterizasyon, fazla flukonazol kullanımı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (9).

PATOGENEZ

Başta gastrointestinal kanal olmak üzere, normal florada bulunan Candidaların infeksiyonları çoğunlukla endojen kaynaklıdır ancak insandan insana da bulaşabilirler (21). İnfeksiyondan önce florada bulunan mantar sayıca artış gösterir (kolonizasyon) ve kolonizasyonu infeksiyon izler (10).

Candida'lar fırsatçı patojendir. İnfeksiyon oluşumunda en önemli unsur konağa ait uygunsuz ve kolaylaştırıcı faktörlerin olmasıdır. Uygunsuz ve kolaylaştırıcı faktörler düzelmedikçe tedaviye rağmen hastanın iyileşmesi oldukça güçtür (9, 22, 23).

Candida infeksiyonlarına zemin hazırlayan faktörler genellikle iyatrojeniktir. Destek tedavileri infeksiyona zemin hazırlar. Bunların en önemlileri antibiyotik kullanımı ve damar içi kataterlerdir. Antibiyotikler bakteriyel florayı baskılayıp Candida'ların gelişmesine yol açarken, bir yandan da nötrofil fagositozunu azaltır (21).

Candida İnfeksiyonlarında Kolaylaştırıcı Faktörler (9, 21)

Deride maserasyon,
Diabetes Mellitus,
Hücresel immun yetmezlik durumları,
Geniş etkili antibiyotik kullanımı,
Kortikosteroid gibi immun sistemi baskılayıcı ilaçlar,
Organ nakli başta olmak üzere bazı cerrahi girişimler,
Malignite veya malignite tedavisine bağlı nötropeni,
Geniş yanıklar,
Damar kateterleri,
AIDS,
Kronik yatağa bağlayıcı hastalıklar,
Damardan narkotik kullanımı,
Damar yoluyla beslenme.

Çok önemli olan konağa ait faktörlerin yanında, patojene ait birtakım virulans faktörlerinin de patogeneizde rolü vardır. Bu virulans faktörleri; aderans, slime yapımı, ekstrasellüler enzimler, morfolojik dimorfizm, antijenik çeşitlilik, hücre yüzey hidrofobisitesi, moleküler benzerlik, hücre duvarı komponentleridir.

Genel durumu bozuk, yoğun geniş etkili antibiyotik kullanan hastalarda florada bakterilerin uzaklaştırılmasına bağlı olarak deri veya mukozada maya yoğunluğu hızla artar ve adezyon gerçekleşir. Eğer travma, cerrahi, kateter, kemoterapi, radyoterapi sonucunda deri veya mukoza bütünlüğünde de bir bozulma varsa, kolaylıkla invazyon gelişir. İnvazyonun gelişmesinde maya virulans faktörlerinin de ayrıca rolü bulunmaktadır (5). Kan yolu ile yayılma böbrek, karaciğer, dalak, deri, merkez sinir sistemi ve akciğerlere olabilir ve mikroabselerle özellenen granümatöz iltihap oluşur (13).

Bazı C. albicans kökenlerinin fenotipik değişiklik gösterdiği özgül sentetik besiyerlerinde değişik görünümde koloniler (örneğin çevresinde kısmen "kırma" bulunan

koloniler) oluşturdıkları, bu değişikliğin virulans ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Fenotipik değişikliklerin invazif infeksiyon yapan kökenlerde, kommensal kökenlere göre daha sık olduğu ve kökenin invazyon için optimal olan fenotipi seçtiği sonucuna varılmıştır. Bunun dışında *C. albicans*'ın epitel yüzeylerine yapışmasını sağlayan en az üç yüzey adezyon molekülü taşıdığı, aspartil proteinaz ve hif oluşumu ile keratinize epiteli delerek, içine girdiği bilinmektedir (13).

VİRULANS FAKTÖRLERİ

Hücre Duvarı ve Zarı

Hücre duvar ve zarının hücreye şekil vermesi, dış ortamdan koruması ve madde alışverişini sağlaması gibi önemli işlevlerinin yanında “maya şeklinden hif şekline geçmede”, “adezyonda” ve “immunomodere edici” rol oynaması gibi virulansı arttıran işlevleri de vardır. Hücre duvarı ve zarının virulansta oynadığı en önemli rol adezyonu arttırmasıdır (24). Candidalar slime faktör üretmekle adezyon ve kolonizasyonlarını kolaylaştırabilmekte, ayrıca konağın savunma mekanizmalarından kaçabilmektedirler. Hücre duvarı ve zarının adezyonda oynadığı diğer bir rol de yüzey hidrofobisitesi ile ilişkilendirilir. Negatif hücre yüzeyi yüklü *Candida* hücreleri ile yine negatif hücre yüzeyi yüklü insan epitel veya endotel hücreleri birbirlerini iterken, *Candida* hücre duvarında bulunan mannoptein gibi moleküller bu itme gücüne karşı gelerek, mantar hücresi ile konak epitel hücresinin bağlanmasını sağlar (22).

Fosfolipaz Enzimi

C. albicans'ın fosfolipaz enzimi salgıladığı ilk kez 1966 yılında Werner tarafından gösterilmiştir. Daha sonra Price ve arkadaşları 1982 yılında yumurta sarısı içeren katı besiyerinde fosfolipaz aktivitesi gösterilmiştir. Maya- hif dönüşümü sırasında hif şekillerinin daha yoğun fosfolipaz salgıladığı bildirilmektedir (25, 26). Hücre zarındaki fosfolipidlerin yıkımında rol oynayan fosfolipaz enzimleri *R. prowazekii*, *R. rickettsii*, *T. gondii*, *E. histolytica*, *S. aureus*, *L. monositogenez* gibi birçok mikroorganizmada zara bağlı veziküllerde bulunur. Bu enzimlerin aktivasyonu ile yıkılan fosfolipidlerden, lizofosfolipidler oluşur ve bunlar biyolojik membranların bütünlüğünün bozulmasına neden olarak mayanın dokuya invazyonunu sağlar (26). A, B, C, D olmak üzere dört tür fosfolipaz enzimi vardır (22, 25). C.

albicans'ın fosfolipaz enzimi salgılama özelliği albicas dışı Candida'lardan anlamlı şekilde yüksektir. Ancak C. parapsilosis, C. krusei, C.tropicalis ve daha az olmak üzere diğer bazı türler de bu enzimi salgırlar (26).

Proteinaz Enzimi

İlk kez Staib tarafından 1964 yılında tanımlanmıştır. Amonyum içermeyen, azot kaynağı olarak sadece protein bulunduran besiyerlerinde üretilen C. albicans ve diğer bazı Candida türlerinin (C. tropicalis, C. parapsilosis, C. kefir gibi) bu enzimi salgıladıkları tespit edilmiştir. Asit pH'da aktivasyon göstermesi nedeni ile asit proteinaz olarak da adlandırılır (26). Bu enzim albumin, immunoglobulin, laktoferrin, laktoperoksidaz, musin gibi maddeleri sindirmenin yanı sıra, epidermin üst tabakasında yer alan ve eksojen patojenlere karşı savunma görevi gören sistein proteinaz inhibitörünün (sistatin A) yıkımında görev alır. Yapılan çalışmalar potansiyel nekrotik faktör olan proteinaz enziminin vücutta bulunan pek çok koruyucu proteini parçalayarak Candida'ların daha kolay invaze olduğunu göstermektedir (27).

Morfolojik Değişim (Dimorfizm)

Çoğu mantarda olduğu gibi C. albicans da dimorfiktir. Yani maya ve hif şekilleri arasında geri dönüşümlü olarak geçiş yapabilme yeteneğindedir. Bu değişim çeşitli koşullara bağlı olarak sırasıyla maya (blastospor), çimlenme borusu, yalancı hif ve gerçek hif oluşumunu kapsamaktadır. Hif oluşumu 37 °C'de nötral pH ve serum varlığında uyarılmaktadır. Bu koşullar konak koşullarını taklit etmektedir. Çimlenme borusu olarak adlandırılan hif şekilleri C. albicans'ın konak dokusuna penetrasyonunu ve derin dokularda kan dolaşımına yayılımını sağlar. Makrofajlar tarafından tutulan maya hücreleri hif oluşturarak makrofajı eritir. Bu fagolizozom içinde oluşan proteinazın mikrobisidal oksijen radikallerinin oluşumunu sağlayan proteince saldırmasından ileri gelir ve C. albicans'ın virulansında önem taşır (14).

Candidaların patogeneğinde hiçbir virulans faktörünün tek başına infeksiyon oluşturmaya yeterli olmadığı, bu mikroorganizmaların mükemmel genetik yapıları ile çevre uyarılarına göre virulans faktörlerini harekete geçirerek hastalık oluşturdıkları anlaşılmıştır (22).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Kandidozlar; Kutanöz, mukokutanöz, sistemik infesiyonlar ve alerjik hastalıklar şeklinde gruplandırılabilir (13, 21).

Kutanöz İnfeksiyonlar

a) İntertrigo ve generalize kandidoz: Özellikle diyabetik şişman kadınlarda, nemli deri kıvrımlarının olduğu bölgelerde sık görülür.

b) Paronişya ve onikomikoz: Bulaşıkçı ve çamaşırıcı gibi eli çok ıslak kalan kişilerde görülür.

c) Pişik: Bebeklerde görülen klinik tablodur. Gastrointestinal sistemden kaynaklanan Candida'ların neme bağlı olarak perianal bölgeye yayılması ile oluşur.

d) Kandidal granülom: Çocuk ve gençlerde hormonal bozukluğa bağlı, ağızdan başlayıp deri ve tırnaklara yayılan klinik tablodur.

Mukokutanöz İnfeksiyonlar

a) Oral: Pamukçuk, glossit, stomatit, şelit ve perleş en çok görülen ağız mukozası tutuluşlarıdır. Pamukçukta mukozalarda kazınınca kanayan beyaz plaklar oluşur.

b) Vaginit ve balanit: Vaginit tablosu diyabetiklerde ve gebelerde sık görülür. Kadınların % 75'i hayatlarında en az bir kez vaginal kandidoz geçirmiştir (13). İnfeksiyonların % 90'ında etken C. albicans, % 5'inde C. glabrata, kalan % 5'inde ise diğer türlerdir.

c) Orofarenjit, özofajit, enterik ve perianal hastalıklar: AIDS olgularında en sık görülen iki mantar infesiyonu candida orofarenjiti ve özofajitidir.

d) Kronik granüloamatöz kandidoz: Timus displazisi, agammaglobulinemi, Di George sendromu, timoma sonucu oluşan hücresel bağışıklık yetmezliğine bağlı olarak gelişir.

Sistemik İnfeksiyonlar

a) Üriner sistem infesiyonu: En sık görülen etken C. albicans'tır. Candida'lara bağlı üriner sistem infesiyonu için üç predispozan faktör söz konusudur. Bunlar, üriner kateter kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve diyabettir.

b) Endokardit: En sık etken *C. albicans* olsa da, özellikle iv ilaç bağımlılarında *C. parapsilosis* başta gelir. Bu olgularda kan kültürleri negatif olarak bulunabilir.

c) Menenjit: Özellikle travma geçirmiş, nöroşirürjik girişim uygulanmış, kronik otitis media tanılı ve intraventriküler şant takılmış olgularda görülen bir tablodur.

d) Sepsis: Malignite ve yanık tedavisi yapılan, cerrahi girişim (özellikle organ nakli, kalp ve gastrointestinal sistem ameliyatları) uygulanan hastalarda görülen ciddi klinik tablodur.

e) Osteomyelit: Sıklıkla vertebra tutulumu söz konusudur. Kan kültürleri negatif bulunabilir.

f) Artrit: Eklemlerde travma, cerrahi girişim, eklem içi kortikosteroid enjeksiyonu sonrasında görülür.

g) Oküler infeksiyonlar: Sıklıkla endoftalmit şeklinde seyreden dissemine kandidozun yayılımı sonucu görülür ancak cerrahi ya da travma yolu ile direkt inokülasyona bağlı olarak da ortaya çıkabilir.

h) Periton infeksiyonları: Barsak ameliyatı geçirmiş veya sürekli periton diyalizine giren hastalarda görülür.

i) Pnömoni: Sık rastlanmayan bir tablodur. Bağışıklık yetmezliği olan hastalarda görülür.

j) Septik tromboflebit: Endotel hasarına neden olur, v. cava superior tutulumu ciddi klinik tablo oluşturur.

Allerjik Hastalıklar

a) Kandidid

b) Egzema

c) Astım

TEDAVİ

Fırsatçı mantar infeksiyonlarının artması ile bunların tedavisinde kullanılacak sistemik etkili çeşitli antifungal ilaçlar geliştirilmeye başlanmakla birlikte, günümüzde sistemik mantar infeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak antifungal ilaçlar az sayıdadır.

Bu ilaçlar; poliyen grubundan amfoterisin B, imidazollerden ketokonazol ve mikonazol, triazollerden flukonazol ve itrakonazol, pirimidin sentez inhibitörü flusitozindir.

Başta azol türevlerine karşı olan çoklu ilaç direnci en fazla *C. albicans*'ta olmak üzere, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei*'de de görülmektedir (28).

Son yıllarda antifungal ilaçların kullanımındaki artış sonucunda bu ilaçlara karşı direnç gelişimi invitro duyarlılık deneylerinin önemini arttırmıştır.

İn vitro duyarlılık testleri; iki ya da daha fazla ilacın aktivitesinin güvenilir olarak ölçülmesini, ilaçların invitro aktiviteleri ile uyumlu ve tedavi sonuçlarını ölçebilmeyi, normal olarak duyarlı organizma topluluğu içindeki direncin gelişiminin izlenmesini, yeni geliştirilen ilaçların tedavideki başarısını ölçebilmeyi amaçlamaktadır (29).

Candida'lara karşı yapılan invitro duyarlılık testleri arasında buyon dilüsyon, kalorimetrik buyon, agar dilüsyon ve agar difüzyon yöntemleri sayılmakta ise de makro ve mikro dilüsyon yöntemleri standardize edilmiş en çok tercih edilen yöntemlerdir.

Mantarların ökaryotik yapıda olmalarından dolayı, kullanılan ilaçların seçici toksik etkide olmaları gerekir. Memeli hücre membranındaki temel sterollerin kolesterol, mantarlarda ise ergosterol yapısında olması, temel seçici toksik etkisinin esasını oluşturur. Oral *Candida* infeksiyonlarında topikal nistatin tedavisi genellikle yeterli olur. Deri ve tırnaktaki infeksiyonlarda tedavi topikal nistatin ve mikonazol, klotrimazol ve flukonazol kullanımı ile yapılabilir. Kronik mukokutanöz kandidozlarda topikal nistatin kullanılabilir. Ancak tablonun ilerlediği durumlarda kısa süreli amfoterisin B ve ketakonazol kullanılmalıdır. Sistemik kandidoz olgularında, tablo "potansiyel fatal" olarak kabul edilmeli, öncelikle mümkün olduğu kadar altta yatan neden ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır. Daha sonra özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış olgularda tedaviye tek başına amfoterisin B veya flusitozin ile kombine olarak başlanmalıdır. Flukonazol, amfoterisin B kadar etkili olmasına karşın, özellikle *C. krusei* ve *C. glabrata* infeksiyonlarında etkisi çok sınırlıdır. Bu iki etkenin yaygın olduğu hastanelerde tedaviye amfoterisin B ile başlanmalı, mantar tür tayini ve duyarlılık sonuçlarına göre gerekirse flukonazole geçilmelidir (13).

Sık Kullanılan Antifungal İlaçların Etki Mekanizmaları ve Kullanım Dozları

1- Amfoterisin B: 1956'da Venezuela'da bir nehirin sularından izole edilen polienik makrolid yapılı bir antimikotiktir (30). Amfoterisin B, duyarlı mantar hücrelerinin membranındaki ergosterol üzerine bağlanır ve sitoplazmadan çıkan potasyum gibi katyonlara geçirgen kanallar ya da porlar oluşturarak hücrede irreversibl yıkıma neden olur. Hif

oluşumunu da baskılayan amfoterisin B, eritrositler gibi bazı hücrelerin membran kolesterolüne bağlanarak bazı istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olur (30). Nefrotoksisite en önemli yan etkisidir. Mantar hücre membranındaki ergosterol miktarının veya yapısının değişmesiyle amfoterisin B'ye karşı direnç oluşabilir (28). Tedavi dozu 0.3-1 mg/kg/gün'dür.

2- Azol Türevleri: Bu grupta imidazol ve triazol türevleri bulunur. Mantarın sitoplazmik membran yapısındaki bütünlüğün korunmasında gerekli ergosterol sentezi yapan sitokrom P-450'ye bağımlı bir enzim olan sterol 14-demetilazı inhibe ederler. Bunun sonucu fosfolipidlerin açıl zincir kilidini koparan 14 α -metil steroller birikir ve membrana bağlı enzimatik sistemle etkileşerek büyümeyi inhibe ederler. Triazol türevleri içinde flukonazol ve itrakonazol; imidazol türevleri içinde ise klortrimazol, mikonazol, ketokonazol, sokanazol, ekonazol ve tiokonazol sayılabilir. Flukonazolün dozu 200-1200 mg/gün, ketokonazolün ise 50-400 mg/gün şeklindedir (30).

KİMYASAL MADDELERE DUYARLILIK

Candidalar klorun etkisine duyarlı olduklarından (4 ppm'de 30 dakikada harap olurlar), uygun şekilde klorlanan yüzme havuzlarında barınamazlar. Diğer antiseptiklerden iyot, kuartarner amonyum bileşikleri, klorhegzimid de Candida'ları inhibe ederler (7).

KONAK SAVUNMASI

C. albicans, insan deri ve mukoza yüzeylerinde normal floranın bir üyesi olarak, diğer Candida'lar ise geçici olarak bulunabilirler. İnsanların çoğunda yaşamları boyunca kandidoza karşı "doğal direnç" vardır. Candida'ya karşı ortaya konulan direnç konağın doğal savunma yapıları ve kazanılmış özgül bağışıklığın birlikteliği şeklindedir.

C. albicans normal bağışık cevabı olan bireylerde ender, zayıflamış bağışık cevabı olan kişilerde ise daha sık konak hasarına yol açar. Genel olarak Candida infeksiyonlarının patogeneğinde konağın rolünü belirleyen savunma mekanizmalarında yer alan hücreler, faktörler, yapılar ve bunların işlevlerindeki bozukluklardır.

Doğal Engeller

Candida infeksiyonu patogenezinde ilk aşama mantarın konak dokusuna aderensidir. Mantarın, konağın yapılarına ve hücre yüzeylerine tutunmasını sağlayan çeşitli yapıları vardır. Mantarın epitel hücresi yüzeyindeki bağlanma alanlarına tutunması lektin-laminin ve fibronektin-vitrolektinle ilişkilidir. Bütünlüğü tam korunmuş deri ve mukozanın Candida kolonizasyonunu önleyen özelliği vardır. Deri ve mukoza epitel üzerinde flora üyesi olarak bulunan mikroorganizmalar da mantarların çoğalmasını antagonizma yoluyla önleyebilirler. Salgısal Ig A, antilökoproteaz, intestinal peptit, defensinler, pulmoner surfaktan gibi lokal enzimler ve mediatörler de Candida'lara karşı savunmada rol alırlar. Defensinler mikroorganizma hücre zarının işlevini veya yapısını bozarak etkili olan küçük antimikrobiyal peptitlerdir. Başta surfaktan olmak üzere kollektin ailesinin diğer yapıları fagositlerin aktivasyonu ve mantarın opsonizasyonunu sağlayan doğal bağışıklığın birer parçasıdır (14).

Kompleman

Kompleman sistemi ve lökositler üzerinde bulunan kompleman reseptörleri (CR) hem mikroorganizmalara karşı ilk basamak savunmasında rol alır, hem de doğal bağışıklığı uyarır ve düzenler. Kompleman sistemi mantarlara karşı bağışıklıkta nötrofiller tarafından sitokinlerin salınmasına da aracılık eden bir yapıdır. Kompleman sistemindeki C 3 ve C 5 eksikliği ise konağın C. albicans'a direncini azaltır (14).

Antikorlar ve Pasif Bağışıklık

İnsanda pasif bağışıklıktan sorumlu Candida reaktif antikorlar vardır. Toksin özelliği gösteren anti-ııı şok proteini 90, antimannan ve mantarın hücre dışı matriks proteinlerine tutunmasını önleyen C. albicans hidrofobik hücre duvarı antikorları ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmıştır. Antikorlar mantara karşı korunmada, aderensin engellenmesi, hücre dışı enzim ve/veya toksinlerin nötrolizasyonu, maya hif dönüşümünün inhibisyonu, infeksiyöz birimlerin aglütinasyonla azalması, kompleman aktivasyonu, antikorların Fc kısmına özgü olan Fc reseptörü taşıyan efektör hücrelerin aktivasyonu yolu ile etkili olurlar. Antikorlara

bağlı bağışıklık, antikora tolerans ve yanıtışlılık, proteazların antikorları yıkması, antijenik değişkenlik gibi nedenlerden etkilenir (2).

Fagositer Hücresler

Mantarların morfogenezi sırasındaki yüzeysel değişikleri konak fagositik cevabı belirler. İnsanlarda mantarlara karşı rol alan fagosit hücreleri nötrofil, eozinofil, monosit ve makrofajlardır. Oponize edilen ve edilmeyen mantarları makrofajlar/monositler ve nötrofiller, mannoz, kompleman, immunoglobulin Fc reseptörleri aracılığı ile tanır ve içlerine alırlar. Nötrofiller mantarın blast ve hif yapılarına karşı önemli savunma hücreleridir. Nötrofillerin öldürtücü etkisi daha önceden sitokinler tarafından aktive edilirse artar. Nötrofillerin Candida'ları öldürme yeteneğini bazı durumlar sınırlar. Bunlar; hücre içine alınmış yapıların çimlenme borusu oluşturması, fagolizozomların salınımındaki defekt, mantar yapılarının nötrofil degranülasyonuna baskılayıcı etkisidir.

Makrofajlar, mantarın dokulara yayılmasını önleyen bir ortam oluştururlar. Makrofajların Candida'ları fagosite etmesi ve öldürmesi mannoz reseptörleri ile doğru orantılıdır. En yüksek öldürme yeteneği oponize edilen mayalara karşı gözlenmiştir (14).

Fagositik Olmayan Hücresler

Natural killer (NK) hücreleri, aktive edilen fagositik hücrelerden sitokin salınması ve infekte hücreleri öldürme yetenekleri ile bazı hücre içi patojenlere karşı erken savunma sağlarlar. Ayrıca NK ve T hücreleri aktive edilen fagositlerden sitokinlerin salınımı ve doğrudan antimikrobiyal etki ile mantarlara karşı doğal bağışıklıkta rol oynarlar. NK hücreleri mantara bağlanır ve fungisidal etki için aktive olmuş fagositlerden sitokinlerin salınmasını düzenleyip bu yolla mantarın çoğalmasını baskırlar (14).

GEREÇ ve YÖNTEM

CANDIDA KÖKENLERİ ve TÜR BELİRLENMESİ

Edirne’de, 2002-2003 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (TÜTFH), Devlet Hastanesi (DH) ve Göğüs Hastalıkları Hastanesinin (GHH); göğüs hastalıkları, iç hastalıkları, nöroloji, nöroşirürji, genel cerrahi, infeksiyon hastalıkları, çocuk hastalıkları ve yoğun bakım kliniklerinde yatarak; antibiyotik, kortikosteroid, kemoterapi, diyabet tedavilerinden bir ya da birkaç tanesini alan; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), malignite, lösemi, lenfoma, travma ve/veya cerrahi girişim, serebrovasküler hastalık (CVH), tüberküloz plörezi, pnömoni, bağ dokusu ve otoimmün hastalık, prematüre, koroziv madde içilmesi tanısı konmuş hastaların boğaz ve kan kültürlerinden soyutlanan Candida kökenleri çalışmaya alındı.

Boğaz sürüntüleri SDA besiyerine ekilerek 25 °C’de 72 saat bekletildi. Kan kültürleri ise TÜTFH’nde yatan hastalarda Bactec kan kültürü sistemi (Becton Dickson, ABD) ile yapıldı.

Besiyerinde üreme olan kökenlerin koloni görünümüne bakılarak, Gram boyaması yapıldı. Mayaların tür belirleme deneyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı.

Sabouraud Dekstroz Agar Besiyeri (31)

Dekstroz 40 g

Pepton	10 g
Agar	15 g
Gentamisin	25.6 mg
Distile Su	1000 ml

Agar, pepton ve dekstroz distile suya eklenip sıcak su banyosunda eritildi. pH 5.5-6.0 ya ayarlandı. Otoklavda 121 °C'de 15 dakikada steril edildi. Tüp veya petrilere dağıtılarak katılaştırıldı.

Tür ayırımı için SDA besiyerinde, 37 °C'de 24 saatte beliren maya kolonilerinden alınan kökenlerin boru oluşumu, mısırunu Tween 80 agar besiyerinde klamidospore oluşumu, siklohegzimid direnci, üreaz salgılaması, 42 °C'de üremesi, sıvı Sabouraud besiyerinde yüzey üremesi ve fermentasyon özellikleri araştırıldı.

Çimlenme Borusu Deneyi (15)

Kökenler çimlenme borusu oluşturma özelliklerinin incelenmesi amacı ile 0.5 ml tinalize edilmiş insan serumu içine inoküle edilerek, 37 °C'de 2 saat inkübe edildi. Bu sürenin sonunda mikroskopta x 40 büyütme altında lam-lamel arasında maya hücreleri incelendi. Çimlenme borusu oluşturanlar *C. albicans* ve/veya *C. dubliniensis* olarak kabul edildi.

Mısırunu Tween 80 Agar Besiyerinde Mikroskopik Görünümün Araştırılması (31)

Mısırunu Tween 80 agar besiyeri:

Mısırunu	40 g
Agar	20 g
Tween 80	10 ml
Distile Su	1000 ml

Mısırunu 500 ml distile su içine konarak 65 °C'de bir saat bırakıldı. Önce gazlı bezden sonra süzgeç kağıdından süzülerek berraklaştırıldı. Bu arada 20 gr agar 500 ml distile suda eritildi, içine 10 ml Tween 80 eklendikten sonra iki çözelti karıştırıldı ve pH 6.6-6.8'e ayarlandı. Besiyeri 121 °C'de 15 dakika otoklavda steril edildikten sonra petrilere dağıtıldı.

Mısırunu Tween 80 agara düz bir hat üzerinde ekimi yapılan maya kolonisinin üzeri steril lamel ile kaplandı. 25 °C'de 72 saat inkübe edilen besiyeri bu sürenin sonunda mikroskop altında x 40 büyütme ile incelendi. Klamidospor, yalancı hif ve blastospor oluşumları değerlendirildi.

Siklohegzimid Direnci (31)

Siklohegzimidli Sabouraud dekstroza agar besiyeri

Dekstroz	20	g
Pepton	10	g
Agar	20	g
Siklohegzimid	500	mg
Gentamisin	25.6	mg
Distile Su	1000	ml

Dekstroz, pepton, distile su ve agar karıştırılıp 65 °C sıcak su banyosunda eritildi. 10 ml asetonda eritilen 500 mg siklohegzimid eklendi. pH 6.8-7 ye ayarlandı. Otoklavda 121 °C'de 15 dakika steril edilerek petrilere dağıtıldı.

Siklohegzimid eklenen SDA besiyerine ekimi yapılan mayalar, 25 °C'de 72 saat inkübe edildi. Koloni oluşumu değerlendirildi. Besiyerinde üreyen kökenler siklohegzimide dirençli kabul edildi.

Üreaz Salgılanması (32)

Üre agar besiyeri

a) Üre baz eriyiği:

Pepton	1	g
NaCl	5	g
KH ₂ PO ₄	2	g
Glukoz	1	g
Üre	20	g
Fenol Kırmızısı	12	mg
Distile su	100	ml

pH 6.8'e ayarlandı.

b) Agar eriyiği

Agar	15 g
Distile Su	900 ml

Üre baz eriyiği hazırlandı, süzgeçten geçirilerek steril edildi. Bu arada agar eriyiği hazırlanarak otoklavda 121 °C'de 15 dakika steril edildi. 55 °C'ye soğutulup üzerine steril koşullarda üre baz eriyiği eklenip, tüplere dağıtıldı. Yatık durumda katılaştırıldı.

Christensen üre agar besiyerine ekimi yapılan mayalar 25 °C'de yedi gün inkübe edildi. Bu sürenin sonunda besiyeri renginin sarıdan pembeye dönüşmesi üreaz olumlu olarak değerlendirildi.

42 °C'de Üreme (15)

Germ tüp oluşturan suşları *C. albicans* veya *C. dubliniensis* yönünden ayırımı için, SDA besiyerine ekimi yapılan mayalar 42 °C'de 24 saat bekletilerek üreme olup olmadığına bakıldı.

Sıvı Sabouraud Besiyerinde Yüzey Üremesi (31, 15)

Sıvı Sabouraud besiyeri

Pepton	10 g
Glikoz	40 g
Distile Su	1000 ml

Eriyik hazırlanarak, tüplere 10'ar ml dağıtıldı. Otoklavda 121 °C'de 15 dakika steril edildi.

Sıvı Sabouraud besiyerine ekilen mayalar 37 °C'de 48 saat inkübe edildi. Besiyeri yüzeyinde film tabakası ve gaz kabarcık oluşumu incelendi.

Fermentasyon Deneyleri (31)

Fermentasyon deneylerinde kullanılan karbonhidrat besiyerleri

Nutrient Broth Özü	8 g
--------------------	-----

Karbonhidrat	10	g
NaOH'li Bromtimol mavisi	10	ml
Distile Su	1000	ml

Önce NaOH'li bromtimol mavisi hazırlandı. Bu amaçla 0.1 g NaOH 50 ml distile su içinde eritilerek 0.005 N'lik NaOH eriyiği hazırlandı. 0.4 gr bromtimol mavisi yukarıdaki eriyikten alınan 12 ml sıvı içinde eritildi ve üzerine distile su eklenerek 100 ml'ye tamamlandı. Bu eriyikten 10 ml alınarak besiyerinin ana eriyiğine kondu. pH 7.2'ye getirilerek, yavru tüp konmuş tüplere 5'er ml dağıtıldı. Otoklavda 100 °C'de 30 dakika steril edildi.

İçine yavru tüp konmuş sıvı karbonhidrat besiyerine ekimi yapılan maya kolonileri 37 °C'de 72 saat inkübe edildi. Besiyeri rengini mavi-yeşilden sarıya dönüştüren ve yavru tüpte gaz kabarcığı oluşturan kökenlerin karbonhidratı fermente ettiği kabul edildi.

VİRULANS DENEYLERİ

Fosfolipaz Aktivitesi (34)

% 8 Yumurta sarısı içeren besiyeri

a) Sitrik asit disodyum fosfat tampon çözeltisi:

0.1 M $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ 5.25 g/125 ml Distile Su

0.2 M $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ 8.9 g/125 ml Distile Su

İki çözelti hafif ısıtıcıda karıştırılarak, toplam miktar 125 ml olacak şekilde hazırlandı ve pH 4.2 ye ayarlandı.

b) % 8 Yumurta sarısı ve sitrik asit disodyum fosfat tampon solüsyonu içeren besiyeri:

Sabouraud Dekstroz Broth Özü 7.5 g

1 M $NaCl_2$ 14.625 g

0.005 M $CaCl_2$ 0.14 g

Distile Su 105 ml

İçerik beherde ısıtılarak karıştırıldı. Üzerine 125 ml sitrik asit disodyum fosfat tampon çözeltisi konarak pH 4.3'e ayarlandı. % 1.5 oranında agar eklenerek otoklavda steril edildi. Yumurta sarısı konmadan önce donmaması için steril olan ana besiyeri 60 °C'lik su

banyosunda tutuldu. Steril koşullarda alınmış yumurta sarısı boncuklu balonda iyice karıştırılarak 500 devirde 15 dk çevrildi. Üst kısmından 20 ml alınarak besiyerine katıldı. Dokuz mm çaplı petrilere 10'ar ml dökülerek donduruldu.

Fosfolipaz aktivitesinin belirlenmesinde, Price ve arkadaşlarının yöntemi kullanıldı. SDA'da 37 °C'de 24 saat inkübe edilen Candidalar steril serum fizyolojik içinde 0.5 Mc Farland yoğunlukta süspanse edildi ve % 8 yumurta sarısı içeren besiyerine öze (0.01 ml) ile yüzeye değecek şekilde ekim yapıldı. Nemli ortamda, 37 °C'lik etüvde dört gün inkübe edildikten sonra fosfolipaz aktivitesi incelendi. Koloni etrafında presipitasyon zonu olan kökenler fosfolipaz pozitif olarak değerlendirilerek, koloni ve presipitasyon zonu (Pz) çapları ölçüldü ve Pz değeri hesaplandı (Resim 1).

$$Pz = \frac{\text{Koloni çapı}}{\text{Presipitasyon zonu çapı}}$$

Proteinaz Aktivitesi (34)

% 1 Sığır serum albumini içeren besiyeri

Dekstroz	20 g
KH ₂ PO ₄	1 g
MgSO ₄	0.5 g
Agar	20 g
Distile Su	900 ml

Karışım pH 5'e ayarlanıp otoklavda 121 °C'de 15 dakikada steril edildi. Donmaması için 60 °C ısıya ayarlanmış su banyosuna kondu. Sığır serum albumini por çapı 0.4 µm çaplı membran filtreden geçirilerek steril edildikten sonra ana besiyerine % 1 olacak şekilde eklendi. Yedi mm çapında petrilere 10'ar ml dökülerek donduruldu.

Yeast ekstrakt pepton dekstroz (YEPD) sıvı besiyeri

Pepton	20 g
Maya Özeti	10 g
Dekstroz	20 g
Distile Su	1000 ml

Hazırlanan karışım tüplere 10'ar ml dağıtılarak 121 °C'de 15 dakika steril edildi.

Protein boyama ve yıkama çözeltisi

a- Boyama çözeltisi:

Metanol	45 ml
Asetik asit	10 ml
Distile Su	45 ml
Amido Black	0.6 g

b- Yıkama çözeltisi: Boyama çözeltisinin Amido Black içermeyeni yıkama çözeltisi olarak kullanıldı.

Proteinaz aktivitesinin belirlenmesinde tek azot kaynağı olarak % 1'lik sığır serum albumini içeren katı besiyeri kullanıldı. Bu amaçla SDA'da 37 °C'de, 24 saat inkübe edilen Candidalar, Yeast Ekstrat Pepton Dekstroz (YEPD) besiyerinde 30 °C'lik etüvde 4 saat tutuldu ve böylece yaklaşık 0.5 Mc Farland yoğunluğu elde edildi. Bu süspansiyondan 10 µl alındı ve % 1 sığır serum albumini içeren katı besiyerinde önceden dizilmiş 6 mm çapındaki steril kağıt disklerle (Vatmann no 7) damlatıldı. Petriler yedi gün 30 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kültürler amido black içeren protein boyası ile yıkanarak renk giderildi. Proteinin parçalandığı bölgeler renk giderme sırasında boyayı geri verdiği için lizis zonları oluştuğu görüldü. Etrafında lizis zonu oluşan disklerde bulunan Candidaların proteinaz aktivitesi olumlu olarak değerlendirildi (Resim 2).

Slime Faktörü (33)

% 8 Glikoz içeren sıvı Sabouraud besiyeri

Pepton	10 g
Glikoz	80 g
Distile Su	1000 ml

Eriyik hazırlanarak, tüplere 10'ar ml dağıtıldı. Otoklavda 121 °C'de 15 dakika steril edildi.

Slime faktörü üretimi modifiye tüp aderans testi ile araştırıldı. Bu amaçla mantarlar % 8 glukoz içeren 10 ml sıvı Sabouraud besiyerinde 37 °C'de 48 saat inkübe edildi. Safraninin (Merck, Almanya) % 1'lik eriyiği ile boyandıktan sonra, iki kez distile su ile yıkandı ve havada kurutulduktan sonra slime faktörü üretimi incelendi. Tüplerin iç çeperinde gözle

görlür ince bir film tabakası varlığı “ slime pozitif” olarak değerlendirilerek, oluşan tabakanın kalınlığına göre sonuçlar zayıf (+), orta (++) , fazla (+++) ve çok fazla (++++) olumlu olarak kaydedildi (Resim 3).

ANTİFUNGAL DUYARLILIK DENEYİ

Bu amaçla buyon mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı. Deney NCCLS tarafından belirlenen M 27-A belgesine göre yapıldı (36). Bu amaçla Glutamin ve pH indikatörü içeren, bikarbonatsız RPMI 1640 besiyeri (Merck, Almanya), 0.165 M MOPS (3-N-morfolinopropan sulfonik asit) (Merck, Almanya) ile tamponlanarak kullanıldı.

RPMI Besiyeri

10.4 g toz RPMI besiyeri 900 ml distile suda eritildi, 34.53 g MOPS eklendi. Eriyene kadar karıştırıldı. PH'sı 25 °C'de 7 olana kadar 1 mol/lit NaOH eklendi ve distile su ile 1 litreye tamamlandı. Kullanılana kadar 4 °C'de saklandı (29).

İlaç Solüsyonları

Antifungal olarak ketokonazol, flukonazol ve amfoterisin B kullanıldı. Flukonazol için 640-1.25 µg/ml, amfoterisin B ve ketokonazol için 160-0.313 µg/ml arasındaki seri konsantrasyonlar hazırlandı. Suda çözünmeyen amfoterisin B ve ketokonazol için çözücü olarak DMSO (dimetil sülfat) (Merck, Almanya) kullanıldı.

Maya İnokulumu

SDA'da 35 °C'de mayaların 24 saatlik kültürleri yapıldı. Üreyen ≥ 1 mm çapındaki kolonilerden beş adet alınarak, 5 ml steril serum fizyolojik içinde (% 0.85) 15 saniye vorteksenerek, 0.5 Mc Farland bulanıklık ölçüsüne ayarlandı. Bu maya süspansiyonu test besiyeri ile 1/100 oranında sulandırılarak 2x test inokulumu ($1-5 \times 10^3$ cfu/ml) elde edildi.

Deneyin Yapılması

Deney U tabanlı 96 çukurlu mikrodilüsyon plaklarında yapıldı. Çukurlara 2x ilaç son konsantrasyonlarından 100 µl kondu. Üzerine 2x deney inokulumundan 100 µl eklendi. Böylece 1/1 oranında seyrelmiş olan ilaç ve inokulum konsantrasyonları arzu edilen son konsantrasyon 64-0.125 µg/ml ilaç ve $0.5-2.5 \times 10^3$ cfu/ml maya süspansiyonu elde edilmiş oldu.

Üreme, sterilite ve kalite kontrolleri yapıldı. Kontrol için C. albicans ATTC 22019, C. albicans ATTC 90028 ve C. krusei ATTC 6258 kökenleri kullanıldı. Mikrodilüsyon plakları 35 °C'de 24 saat inkübe edildi.

Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Deney çukurları üreme kontrol çukuru ile görsel olarak karşılaştırıldı. Değerlendirilme 0-4 arasında yapıldı (29, 37).

0 : Hiç bulanıklık yok.

1 : Bulanıklıkta çok azalma (kontrole göre % 0-25 bulanıklık)

2 : Bulanıklıkta belirgin azalma (kontrole göre % 50-75 bulanıklık)

4 : Bulanıklıkta hiç azalmama (kontrole göre % 75-100 bulanıklık)

Amfoterisin B için MİK-0, flukonazol ve ketokonazol için MİK-2 skorunu veren konsantrasyonlar MİK değeri olarak alındı. Bu skorlama sonucunda amfoterisin B için 2 µg/ml, flukonazol için 64 µg/ml ve ketokonazol için ise 8 µg/ml MİK değeri olarak kaydedildi.

İstatistik analiz MİNİTAB versiyon 13.1 (wcp 1331.00197) ile yapıldı.

BULGULAR

BOĞAZ KÜLTÜRÜNDEN AYRILAN KÖKENLERLE İLGİLİ BULGULAR

Edirne’de, TÜTFH, DH ve GHH’nde yatarak, Candida infeksiyonlarını kolaylaştırıcı faktörlere sahip 285 hastadan alınan boğaz sürüntüsü örneklerinin 182’sinde (% 63) Candida kökenleri soyutlandı.

TÜTFH’nde yatarak tedavi gören hastalarda 73 örneğin 52’sinde (% 71), DH’nden alınan 167 örneğin 109’unda (% 65), GHH’nden alınan 45 örneğin 21’inde (% 46) Candida cinsi mantar soyutlandı (Tablo 3). GHH’nden alınan boğaz sürüntüsü örneklerinde üreme oranı diğer iki hastaneye göre anlamlı olarak düşük bulundu ($\chi^2=7.627$; $p=0.022$).

Hastaların en genci 7, en yaşlısı 93 yaşında olup, yaş ortalaması 61.2 ± 13.9 idi. Candida türleri soyutlanan grubun yaş ortalaması 61.2 ± 14.5 , soyutlanmayan grubun yaş ortalaması ise 61.2 ± 12.9 olarak bulundu. Alınan örneklerde soyutlanma oranları ile yaş arasında anlamlı fark bulunamadı ($t= 0.004$; $p= 0.997$).

Tablo 3. Boğaz Kültürü Örneklerinin Hastanelere Göre Dağılımı

Hastane	Örnek Sayısı	Üreme Sayısı (%)
Trakya U. Tıp Fakültesi Hastanesi	73	52 (65)
Devlet Hastanesi	167	109 (71)
Göğüs Hastalıkları Hastanesi	45	21 (46)
Toplam	285	182 (64)

Tablo 4. Boğaz Kültürü Örneklerinin Altta Yatan Hastalığı Olanlara Göre Dağılımı

Hastalık	Alınan Örnek Sayısı	Üreme Sayısı (%)
KOAH	158	98 (62)
Malignite	61	39 (63)
Lösemi-Lenfoma	21	19 (90)
Travma-Cerrahi	17	12 (70)
SVH	17	9 (53)
Tbc plörezi	6	3 (50)
Bağ dokusu hastalığı	5	2 (40)

Bu hastalardan 17'sine travma ve/veya cerrahi girişim uygulanmış, 158'ine KOAH, 61'ine malignite, 21'ine lösemi-lenfoma, 17'sine SVH, altısına tüberküloz plörezi, beşinede bağ dokusu ve otoimmün hastalık tanısı konmuştu. KOAH tanısı konmuş hastaların dördünde, lösemi tanısı konmuş hastaların da birinde ayrıca diabetes mellitus (DM) hastalığı vardı. KOAH'lı hastalarda 98 (% 62), malignite tedavisi görenlerde 39 (% 63), lösemi-lenfoma nedeni ile tedavi görenlerde 19 (% 90), travma ve cerrahi girişim nedeni ile yatan hastalarda 12 (% 70), SVH tedavisi görenlerde 9 (% 53), tüberküloz plörezi nedeni ile tedavi görenlerde 3 (3/6) ve bağ dokusu otoimmün hastalık tedavisi görenlerde ise 2 (2/5) adet Candida kökeni soyutlandı (Tablo 4). Altta yatan hastalık ile üreme oranı arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($\chi^2=9.503$; $p=0.091$).

Hastanede yatılan süre en kısa dört, en uzun 87, ortalama 10.7 gün şeklindeydi. Candida soyutlananlarda ortalama hastanede yatış süresi 11.6 ± 10.6 , soyutlanmayanlarda 8.9 ± 6.9 gün idi. Hastanede yatış süresi ile Candida soyutlanması arasında anlamlı ilişki bulundu. Hastanede uzun süre yatanlarda Candida daha yüksek oranda soyutlandı ($t=2.528$; $p=0.012$).

Boğaz sürüntüsü örneği alınan hastalardan 125'i kortikosteroid ve antibiyotik; 91'i sadece kortikosteroid; 52'si kemoterapi ve kortikosteroid; 10'u kemoterapi, kortikosteroid ve antibiyotik; beşi kortikosteroid ve antidiyabetik; biri sadece antibiyotik ve biri de kemoterapi, kortikosteroid ve antibiyotik kullanıyordu. Bu hastalar içinde kortikosteroid ve antibiyotik kullananların 80'inde (% 64); kemoterapi ve kortikosteroid kullananların 36'sında (% 69); sadece kortikosteroid kullananların 51'inde (% 56); kemoterapi, kortikosteroid ve antibiyotik kullananların dokuzunda (% 90); kortikosteroid ve antidiyabetik kullananların dördünde (4/5); kemoterapi, kortikosteroid ve antidiyabetik kullananların birinde (1/1) ve sadece antibiyotik kullananların bir tanesinde (1/1) Candida kökenleri soyutlandı (Tablo 5).

Tablo 5. Boğaz Kültüründen Soyutlanan Candida'ların, Hastaların Kullanılan İlaçlara Göre Dağılımı

Hastalık	Alınan Örnek Sayısı	Üreme Sayısı (%)
Ks + Ab	125	80 (64)
Kt + ks	52	36 (69)
Ks	91	51 (56)
Kt + Ks + Ab	10	9 (90)
Ks + Ad	5	4 (4/5)
Ab	1	1 (1/1)
Kt + Ks + Ad	1	1 (1/1)

Ks= Kortikosteroid, Ab= Antibiyotik, Kt= Kemoterapötik, Ad= Antidiyabetik

Tür Belirlenmesi İle İlgili Bulgular

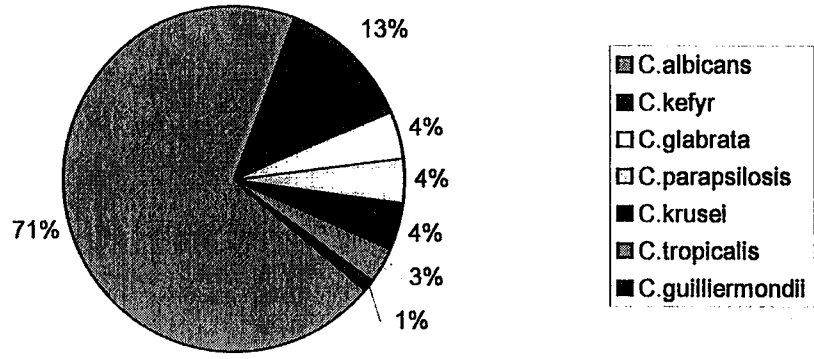
Soyutlanan Candidaların 127'si (% 71) *C. albicans*, 23'ü (% 13) *C. kefyr*, sekizer tanesi (% 4) *C. krusei*, *C. glabrata* ve *C. parapsilosis*, altı tanesi (% 3) *C. tropicalis*, iki tanesi *C. guilliermondii* (% 1) olarak belirlendi (Tablo 6, Grafik 1).

Yüz yirmiyedi *C. albicans*'ın 44'ü (% 34) TÜTFH'nden, 69'u (% 55) DH'nden, 14'ü (% 11) GHH'nden; 23 *C. kefyr*'in tamamı DH'nden; sekiz *C. krusei*'nin biri (1/8) TÜTFH'nden, beşi (5/8) DH'nden, ikisi (2/8) GHH'nden; sekiz *C. glabrata*'nın ikisi (2/8) TÜTFH'nden, dördü (4/8) DH'nden, ikisi (2/8) GHH'nden; sekiz *C. parapsilosis*'in üçtümün (3/8) TÜTFH'nden, dördü (4/8) DH'nden, biri (1/8) GHH'nden; altı *C. tropicalis*'in ikisi (2/6) TÜTFH'nden, dördü (4/6) DH'nden; iki *C. guilliermondii* de GHH'nden soyutlandı.

C. albicans tüm kökenler içinde TÜTFH'den % 60.3, DH'den % 41.3, GH'nden % 31.1 oranında soyutlandı ve *C. albicans* oranı TÜTFH'nden soyutlanan *albicans* dışı *Candida*'lara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($\chi^2=42.213$; $p=0.001$).

Tablo 6. Boğaz Kültüründen Soyutlanan Candida'ların Türlerine Göre Dağılımı

Tür	Sayı	Yüzde
<i>C. albicans</i>	127	71
<i>C. kefyr</i>	23	13
<i>C. krusei</i>	8	4
<i>C. glabrata</i>	8	4
<i>C. parapsilosis</i>	8	4
<i>C. tropicalis</i>	6	3
<i>C. guilliermondii</i>	2	1
Toplam	182	100



Grafik 1. Boğaz Kültüründen Soyutlanan Candida'ların Türlerine Göre Dağılımı

Virulans Deneyleri İle İlgili Bulgular

Yüzsekseniki kökenden 119'unun (% 65.4) fosfolipaz enzimi salgıladıkları bulundu. Pz değeri 0.68 ± 0.1 idi. Yüzyirmiyedi C. albicans kökeninin 108'i (% 85) fosfolipaz enzimi salgılıyordu. C. albicans'ı, sekiz C. parapsilosis'in beşi (5/8), altı C. tropicalis'in üçü (3/6), ve sekiz C. krusei'nin ikisinde (2/8) fosfolipaz enzimi salgılama özelliği olumlu bulundu. C. kefyr, C. glabrata ve C. guilliermondii kökenlerinin fosfolipaz enzimi salgılamadıkları belirlendi. C. albicans'ın fosfolipaz enzimi salgılama özelliği albicans dışı Candidalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($\chi^2=72.065$; $p=0.001$).

Kökenlerden proteinaz enzimi salgılayanların sayısı 121 (% 66.5) olarak belirlendi ve tamamı bir pozitif olarak değerlendirildi. Yüzyirmiyedi C. albicans'ın 115'i (%91.3), iki C. guilliermondii'nin biri (1/2), sekiz C. glabrata'nın ikisi (2/8), sekiz C. parapsilosis'in biri (1/8), sekiz C. krusei'nin biri (1/8), 23 C. kefyr'in biri (% 4.3) kökeni proteinaz olumlu bulundu. C. tropicalis kökenlerinde proteinaz enzimi salgılama özelliğine rastlanmadı. Proteinaz salgılayan kökenler içinde de C. albicans, albicans dışı Candida'lara göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($\chi^2=112.583$; $p=0.001$).

Slime faktör oluşturan köken sayısı 72 (% 39.5) olarak bulundu. C. tropicalis'in altı kökeninin tamamı, C. parapsilosis'in sekiz kökeninden beşi (5/8), 127 C. albicans'ın 47'si (% 36.3), sekiz C. krusei'nin üçü (3/8), 23 C. kefyr'in sekizi (% 34.8), sekiz C. glabrata'nın ikisi (2/8) ve iki C. guilliermondii'nin biri (1/2) slime faktör oluştuyordu. Elli üç kökende slime faktör zayıf pozitif tespit edilirken, 12 köken orta, üç köken kuvvetli ve üç köken de çok kuvvetli slime faktör görüldü. Slime faktör oluşturan kökenler içinde C. albicans dışı kökenler, C. albicans'a göre anlamlı şekilde yüksekti ($\chi^2=58.770$; $p=0.001$) (Tablo 7).

Tablo 7. Boğaz Kültüründen Soyutlanan Candida'ların Virulans Özellikleri

Köken	Fosfolipaz		Proteinaz		Slime	
	Pozitif	(%)	Pozitif	(%)	Pozitif	(%)
C. albicans (127)	108/127	85	115/127	91.3	P1= 38 P2= 7 P3= 2 47/127	36.2
C. kefyr (23)	0	0	1/23	4.3	P1= 6 P2= 2 8/23	34.8
C. krusei (8)	2/8	25	1/8	12.5	P1= 1 P2= 1 P3= 1 3/8	37.5
C. glabrata (8)	0	0	2/8	25	P1= 2 2/8	25
C. parapsilosis (8)	5/8	62.5	1/8	12.5	P1= 2 P4= 3 5/8	62.5
C. tropicalis (6)	3/6	50	0	0	P1= 4 P2= 2 6/6	100
C. guilliermondii (2)	1/2	50	1/2	50	P1= 1 ½	50
Toplam (182)	119/182	65.4	121/182	66.5	P1= 53 P2= 12 P3= 3 P4= 3 71/182	39

Candida kökenlerinin, kortikosteroid ve antibiyotik kullanan 80 hastanın 50'sinden (% 62.5) fosfolipaz, 50'sinde (% 62.5) proteinaz, 28'inde (% 35) slime faktörü oluşturma özelliği olumlu; kemoterapi ve kortikosteroid kullanan 36 hastanın 24'ünde (% 67) fosfolipaz, 26'sında (% 72) proteinaz, 13'ünde (% 36) slime faktör oluşturma özelliği olumlu; kortikosteroid kullanan 51 hastanın 38'inde (% 74.5) fosfolipaz, 37'sinde (% 72.5) proteinaz, 22'sinde (% 43) slime faktör oluşturma özelliği olumlu; Kemoterapi, kortikosteroid ve antibiyotik kullanan dokuz hastanın üçünde (% 33) fosfolipaz, altısında (% 67) proteinaz, altısında (% 67) slime faktör oluşturma özelliği olumlu; kortikosteroid ve antidiyabetik kullanan dört hastanın üçünde (% 75) fosfolipaz, birinde (% 25) proteinaz, ikisinde (% 50) slime faktör oluşturma özelliği olumlu; antibiyotik kullanan bir hastanın fosfolipaz ve proteinaz salgılama özellikleri olumlu, slime faktör oluşturma özelliği olumsuz; kemoterapi, kortikosteroid ve antidiyabetik kullanan bir hastanın fosfolipaz salgılama özelliği olumsuz, proteinaz ve slime faktör oluşturma özelliği olumsuz olarak bulundu. Kullanılan ilaç ile soyutlanan Candida türleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı (t=0.004; p=0.997).

Kökenlerin birden fazla virulans faktörü salgılama özelliklerinde, 127 *C. albicans*'ın 32'sinin (% 25.2) ve sekiz *C. krusei*'nin birinin (1/8) üç virulans faktörü olumlu; 80 *C. albicans*'ın (% 63.5), sekiz *C. parapsilosis*'in beşinin (5/8), altı *C. tropicalis*'in üçünün (3/6), 23 *C. kefyr*'in birinin (% 4.5), iki *C. guilliermondii*'nin birinin (1/2) iki virulans faktörü olumlu; 14 *C. albicans* (% 11), yedi *C. kefyr* (% 30.4), dört *C. glabrata* (4/8), üç *C. krusei* (3/8), bir *C. parapsilosis* (1/8) ve bir *C. guilliermondii* (1/2) kökeninin bir virulans faktörü olumlu ve 15 *C. kefyr* (% 62.5), dört *C. krusei* (4/8), dört *C. glabrata* (4/8), iki *C. parapsilosis* (2/8) ile bir *C. albicans* (% 0.8) üç virulans faktörü de olumsuz olarak belirlendi. Üç virulans faktörü de olumlu kökenler içinde *C. albicans*, *C. albicans* dışı *Candida*'lara göre anlamlı şekilde fazla iken ($\chi^2=41.494$; $p=0.001$); üç virulans faktörü de olumsuz kökenler içinde *C. albicans* dışı *Candida*'lar, *C. albicans*'a göre anlamlı olarak yüksekti ($\chi^2=19.198$; $p=0.001$).

Candida'ların oluşturduğu çoğul virulans faktörlerinde, TÜTFH'nden soyutlanan 52 kökenin yedisinde (% 13.5) üç virulans faktörü olumlu, 31'inde iki virulans faktörü (% 60), 11 tanesinde (% 21) bir virulans faktörü olumlu ve üçünün (% 5.5) üç virulans faktörü de olumsuz; DH'nden izole soyutlanan 109 kökenin 21'inde (% 19) üç virulans faktörü olumlu, 48'inde (% 44) iki virulans faktörü olumlu, 19'unda (% 17.5) bir virulans faktörü olumlu ve 21'inde (% 19.5) üç virulans faktörünün de olumsuz; GHH'nden soyutlanan 21 kökenin beşinde (% 23) üç virulans faktörünün olumlu, 11'inin (% 53) iki virulans faktörünün olumlu, üçünün (% 14) bir virulans faktörünün olumlu ve ikisinde de (% 10) üç virulans faktörünün de olumsuz olduğu görüldü. Hastaneler ile *Candida*'ların virulans faktörleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($\chi^2=2.858$; $p=0.091$) (Tablo 8).

Tablo 8. Boğaz Kültüründen Soyutlanan Candida'ların Çoğul Virulans Durumları

Fosfolipaz Proteinaz Slime			C. albicans	C. kefy	C. krusei	C. glabrata	C. parapsilosis	C. tropicalis	C. guilliermondii	Toplam
P	P	P	32	0	1	0	0	0	0	33
N	N	N	1	15	4	4	2	0	0	26
P	P	N	70	0	0	0	1	0	1	72
P	N	P	1	0	0	0	4	3	0	8
N	P	P	9	1	0	0	0	0	0	10
P	N	N	5	0	1	0	0	0	0	6
N	P	N	5	0	0	2	0	0	0	7
N	N	P	4	7	2	2	1	3	1	20
Toplam			127	23	8	8	8	6	2	182

P= Olumlu reaksiyon, N= Olumsuz reaksiyon

Antifungal Duyarlılık Deneyleri İle İlgili Bulgular

Antifungal duyarlılık deneyinde amfoterisin B'ye karşı direnç gözlenmedi. Flukonazole dirençli 17 (% 9.3) ve ketokonazol'e dirençli 21 köken (%11.5) belirlendi.

Amfoterisin B'nin MİK aralığının 0.06-1 µg/ml arasında bulundu.

Flukonazolün MİK aralığının 0.06-64 µg/ml arasında idi. Flukonazole dirençli kökenlerden 12' si C. albicans (% 9.4), üç tanesi C. tropicalis (% 50), ikisi de C. parapsilosis (% 25) olarak tespit edildi ve bu kökenlerden bir tanesi TÜTFH, 10 tanesi DH, altı tanesi GHH'nden soyutlandı. Flukonazol direnci bakımından C. albicans ile albicans dışı Candida'lar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($\chi^2=0.006$; $p=0.939$).

Ketokonazolün MİK sınırları 0.06-32 µg/ml arasında idi. Ketokonazole dirençli 21 kökenini 18'i C. albicans (%14.2), ikisi C. krusei (2/8) ve biri de C. kefy (%4.3) olarak belirlendi. Kökenlerin dört tanesi TÜTFH, 16 tanesi DH ve bir tanesi de GHH'nden soyutlandı. Kökenler içinde C. albicans'lar ile C. albicans dışı Candida'lar arasında ketokonazol direnci bakımından anlamlı fark belirlenmedi ($\chi^2=2.858$; $p=0.091$) (Tablo 9).

Tablo 9. Boğaz Kültüründen Soyutlanan Candida'ların MİK Aralıkları

Köken	Amfoterisin B (µg/ml)			Flukonazol (µg/ml)			Ketokonazol (µg/ml)		
	MIK sınırı	MIK50	MIK90	MIK sınırı	MIK50	MIK90	MIK sınırı	MIK50	MIK90
<i>C. albicans</i>	0,06-1	0,25	0,5	0,06-64	0,125	32	0,06-64	0,25	4
<i>C. kefy</i>	0,125-1	0,5	1	0,06-4	0,125	0,5	0,06-32	0,06	0,125
<i>C. krusei</i>	0,125-0,5	0,125	0,5	0,06-1	0,06	0,25	0,06-32	0,06	8
<i>C. glabrata</i>	0,25-1	0,5	1	0,06-0,5	0,5	1	0,06-0,125	0,06	0,125
<i>C. parapsilosis</i>	0,125-0,5	0,25	0,5	0,06-64	0,25	0,5	0,06-2	0,06	2
<i>C. tropicalis</i>	0,125-1	0,25	1	0,06-64	0,25	1	0,06-4	0,25	4
<i>C. guilliermondii</i>	0,5-1			0,06			0,06-4		

Virulans Faktörleri İle Antifungal Deney Sonuçları Arasındaki İlişki

Fosfolipaz salgılayanların % 12.6'sı, salgılamayanların % 3.2'si flukonazole dirençli bulundu. Fosfolipaz salgılayan kökenlerin flukonazol direnci, salgılamayanlara göre anlamlı olarak yüksekti ($\chi^2=4.326$; $p=0.038$). Ketokonazole, fosfolipaz salgılayan kökenlerin %12.6'sı, salgılamayanların % 9.5'i dirençli idi ve aralarında direnç bakımından anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2=0.383$; $p=0.536$) (Tablo 10).

Tablo 10. Kökenlerin Fosfolipaz Salgilama Durumları İle Antifungal İlaçlara Direnç Arasındaki İlişki

Antifungal İlaç	Fosfolipaz (+)	Fosfolipaz (-)	χ^2	P
Flukonazole Dirençli	% 12.6	% 3.2	4.326	0.038
Ketokonazole Dirençli	% 12.6	% 9.5	0.383	0.536

Proteinaz salgılayan kökenlerin % 9.8'i, salgılamayanların % 8.3'ü flukonazole karşı dirençli bulunurken aralarında anlamlı fark yoktu ($\chi^2=0.107$; $p=0.743$). Aynı şekilde proteinaz salgılayan kökenlerin % 13.1'i, salgılamayanların ise % 8.3'ü ketokonazole dirençli bulundu ve aralarında anlamlı fark yoktu ($\chi^2=0.901$; $p=0.343$) (Tablo 11).

Tablo 11. Kökenlerin Proteinaz Salgilama Durumları İle Antifungal İlaçlara Direnç Arasındaki İlişki

Antifungal İlaç	Proteinaz (+)	Proteinaz (-)	χ^2	P
Flukonazole Dirençli	% 9.8	% 8.3	0.107	0.743
Ketokonazole Dirençli	% 13.1	% 8.3	0.901	0.343

Tablo 11. Kökenlerin Slime Faktör Oluşturma Durumları İle Antifungal İlaçlara Direnç Arasındaki İlişki

Antifungal İlaç	Slime (+)	Slime (-)	χ^2	P
Flukonazole Dirençli	% 8.5	% 9.9	0.109	0.741
Ketokonazole Dirençli	% 8.5	% 13.5	1.087	0.297

Slime faktör üreten kökenlerin % 8.5'i, üretmeyenlerin % 9.9'u flukonazole dirençli iken ($\chi^2=0.109$; $p=0.741$); slime faktör üretenlerin % 8.5'i, üretmeyenlerin ise % 13.5'i ketokonazole dirençli ($\chi^2=1.087$; $p=0.297$) bulundu ve iki grup arasında da anlamlı fark bulunmadı (Tablo12).

KAN KÜLTÜRÜNDEN AYRILAN KÖKENLERLE İLGİLİ BULGULAR

Kan kültüründe Candida soyutlanan hastaların tamamı TÜTFH'nde yatmakta idi. Bu hastalardan soyutlanan Candida'lar, kandidemi etkeni olarak tanımlandı. Kandidemi etkeni Candida'lar sayılarının az olmasından dolayı istatistik değerlendirme yapılmadı.

Kan kültürü yapılan 1658 olgunun 29'unda (% 1.75) Candida soyutlandı. Hastalar yenidoğan ile 80 yaşları arasında olup ortalama yaş 38.5 ± 5.4 idi. Hastaların hastanede yatış süreleri dört ile 75 gün arasında değişiyordu ve ortalama 29.4 ± 4 idi.

Kan kültüründe Candida soyutlanan hastalardan beşine cerrahi girişim uygulanmış, dördüne pnömoni veya serebrovasküler hastalık, üçüne malignite, ikisine lösemi veya karaciğer parenkim hastalığı, birer tanesine respiratuar distres sendromu, kistik fibrozis, crohn hastalığı, ülseratif kolit tanısı konmuş, dört hasta prematüre doğum, bir hasta da korozif içme nedeniyle hastaneye yatırılmıştı. Hastaların 16'sı antibiyotik; sekizi kortikosteroid ve antibiyotik; dördü kemoterapi, kortikosteroid ve antibiyotik; biri de kemoterapi ve antibiyotik kullanıyordu.

Tür Ayrımı İle İlgili Bulgular

Çalışmaya alınan 29 Candida kökeninden 17'si C. albicans (% 59), altısı C. parapsilosis (% 21), üçü C. krusei (% 10), ikisi C. kefyr (% 7) ve biri de C. glabrata (% 3) olarak tespit edildi (Tablo 13, Grafik 2).

Tablo 13. Kan Kültüründen Soyutlanan Candida Kökenlerinin Tür Dağılımı

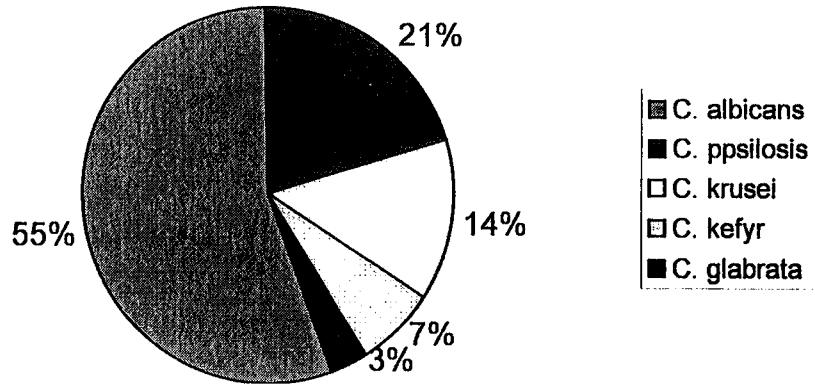
Tür	Sayı (%)
C. albicans	17 (59)
C. parapsilosis	6 (21)
C. krusei	3 (10)
C. kefyr	2 (7)
C. glabrata	1 (3)

Virulans Deneyleri İle İlgili Bulgular

Fosfolipaz enzimi salgılayan köken sayısı 17 (% 58.6) olarak bulundu. Pz değeri ortalaması 0.7 ± 0.1 idi. Onyeddi C. albicans kökeninin 15'i (% 88), altı C. parapsilosis kökeninin ikisinin (2/6) fosfolipaz salgılama özelliği pozitif olarak bulundu. C. krusei, C. kefyr ve C. glabrata kökenlerinde fosfolipaz negatif bulundu.

Kökenler içinde proteinaz enzimi salgılayanların sayısı 17 olarak tespit edildi (% 58.6). Onyeddi C. albicans'ın 15'inin (% 88), altı C. parapsilosis'in birinin (1/6) ve üç C. krusei'nin birinin (1/3) proteinaz enzimi salgıladığı belirlendi.

Sekiz Candida kökeninin slime tabakası oluşturduğu saptandı (% 27.5). C. albicans kökenlerinden beş (% 29), C. krusei kökenlerinden bir (1/3) ve C. parapsilosis kökenlerinden ikisi (2/6) slime tabakası oluştururken, C. kefyr ve C. glabrata kökenlerinde bu özelliğe rastlanmadı. Candida kökenlerinin tamamında slime faktör üretimi zayıf olumlu olarak tespit edildi (Tablo 14).



Grafik 2. Kan Kültüründen Soyutlanan Candida Kökenlerinin Tür Dağılımı

Tablo 14. Kan Kültüründen Soyutlanan Candida Kökenlerinin Virulans Özellikleri

Köken	Fosfolipaz		Proteinaz		Slime	
	Pozitif	(%)	Pozitif	(%)	Pozitif	(%)
C. albicans (17)	15/17	88	15/17	88	5/17	29
C. parapsilosis (6)	2/6	33	1/6	16	2/6	33
C. krusei (3)	0	0	1/3	33	1/3	33
C. kefyır (2)	0	0	0	0	0	0
C. glabrata (1)	0	0	0	0	0	0
Toplam (29)	17/29	59	17/29	59	8/29	27.5

Kan kültüründen soyutlanan Candida'ların birden fazla virulans faktörü salgılama özelliklerinde, 17 C. albicans'ın dördünün (% 23.5) üç virulans faktörünün olumlu; 11 C. albicans'ın (% 64.7), bir C. parapsilosis'in iki virulans faktörü olumlu (1/6), üç C. parapsilosis (3/6) ve iki C. krusei'nin (2/3) bir virulans faktörü olumlu; bir C. albicans (% 11.8), iki C. parapsilosis (2/6), bir C. krusei (1/3), iki C. kefyır (0/2) ile bir C. glabrata'nın üç virulans faktörü de olumsuz olarak bulundu (Tablo 15).

Tablo 15. Kan Kültüründen Soyutlanan Candida'ların Çoğul Virulans Durumları

Fosfolipaz	Proteinaz	Slime	C. albicans	C. parapsilosis	C. krusei	C. kefyır	C. glabrata	Toplam
P	P	P	4	0	0	0	0	4
N	N	N	1	2	1	2	1	7
P	P	N	11	1	0	0	0	12
P	N	P	0	0	0	0	0	0
N	P	P	0	0	0	0	0	0
P	N	N	0	1	0	0	0	1
N	P	N	0	0	1	0	0	1
N	N	P	1	2	1	0	0	4
Toplam			17	6	3	2	1	29

Boğaz ve kan kültürü alınan hastalara ait bilgiler Tablo 17 ve 18’de, soyutlanan kökenlere ait bilgiler Tablo 19, 20, 21 ve 22’de verilmiştir.

Antifungal Duyarlılık Deneyleri İle İlgili Bulgular

Antifungal duyarlılık deneylerinde amfoterisin B ve ketokonazol’e karşı direnç gözlenmedi. Amfoterisin B’nin MİK aralığı 0.125-1 µg/ml, ketokonazol’ün ise 0.06-4 µg/ml arasında bulundu. MİK aralığı 0.06-128 µg/ml arasında değişen flukonazole karşı ise sekiz köken (% 27.5) dirençli olarak tespit edildi ve bunların yedi tanesi *C. albicans*, bir tanesi *C. parapsilosis* idi. (Tablo 16).

Tablo 16. Kan Kültüründe Üretilen Candida’ların MİK Aralıkları.

Köken	Amfoterisin B (µg/ml)			Flukonazol (µg/ml)			Ketokonazol (µg/ml)		
	MİK sınırı	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MİK sınırı	MİK ₅₀	MİK ₉₀	MİK sınırı	MİK ₅₀	MİK ₉₀
<i>C. albicans</i>	0,125-1	0,25	0,5	0,06-128	16	64	0,06-4	2	4
<i>C. parapsilosis</i>	0,125-0,25	0,25	0,25	0,06-128	0,5	32	0,06-2	0,06	2
<i>C. krusei</i>	0,25-0,5	0,25	0,5	0,06-2	0,125	2	0,06	0,06	0,06
<i>C. kefyi</i>	0,5	0,5	0,5	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
<i>C. glabrata</i>	0,5			0,5			0,5		

Tablo 17. Boğaz Kültürlerinin Alındığı Hastaların Özellikleri ve Soyutlanan Kökenler

No	İsim/Yaş	Hastane	Tanı	Y. gün*	K. İlaç **	Köken
1	MK / 69	GHH	KOAH	8	Ks, Ab	C. albicans
2	RD / 75	GHH	KOAH	5	Ks, Ab	C. guilliermondii
3	RK / 60	GHH	KOAH	5	Ks	C. albicans
4	ZY / 68	GHH	KOAH	7	Ks, Ab	C. glabrata
5	FK / 43	DH	Malignite	9	Ab	C. albicans
6	RC / 60	DH	Malignite	26	Ks	C. albicans
7	MY / 65	GHH	KOAH	12	Ks	C. albicans
8	SP / 57	DH	KOAH	8	Ks, Ab	C. albicans
9	HC / 63	DH	Cerrahi girişim	16	Ks, Ab	C. kefyf
10	RK / 89	DH	Cerrahi girişim	10	Ks, Ab	C. kefyf
11	ZE / 63	DH	Cerrahi girişim	10	Ks, Ab	C. albicans
12	FC / 58	DH	Cerrahi girişim	6	Ks, Ab	C. kefyf
13	AK / 54	TÜTFH	Malignite	8	Kt, Ks	C. albicans
14	HF / 69	TÜTFH	Malignite	27	Kt, Ks	C. albicans
15	SD / 78	TÜTFH	Malignite	23	Kt, Ks	C. albicans
16	MS / 64	TÜTFH	Malignite	13	Kt, Ks	C. glabrata
17	FM / 75	DH	Serebro vasküler hast.	5	Ks	C. albicans
18	LS / 68	DH	Serebro vasküler hast.	7	Ks	C. albicans
19	MÖ / 73	DH	KOAH	4	Ks, Ab	C. albicans
20	SG / 72	DH	KOAH	6	Ks	C. albicans
21	HA / 54	DH	KOAH	11	Ks, Ab	C. albicans
22	İK / 68	DH	KOAH	6	Ks	C. albicans
23	AB / 82	DH	KOAH	4	Ks, Ab	C. albicans
24	FA / 59	DH	Serebro vasküler hast.	4	Ks	C. parapsilosis
25	NK / 64	GHH	KOAH	4	Ks	C. albicans
26	AN / 66	DH	KOAH	6	Ks, Ad	C. parapsilosis
27	ZÖ / 60	DH	KOAH	17	Ks	C. albicans
28	NÖ / 47	DH	Cerrahi girişim	6	Ks	C. parapsilosis
29	HB / 61	TÜTFH	Malignite	7	Kt, Ks	C. albicans
30	ŞÖ / 74	TÜTFH	Malignite	9	Kt, Ks	C. albicans
31	AM / 59	TÜTFH	Malignite	24	Kt, Ks	C. albicans
32	FC / 76	DH	KOAH	14	Ks, Ad	C. kefyf
33	SG / 34	DH	Cerrahi girişim	17	Ks, Ab	C. tropicalis
34	Öİ / 47	DH	Cerrahi girişim	9	Ks	C. albicans
35	SV / 62	GHH	Malignite	5	Ks	C. albicans
36	FZ / 55	DH	KOAH	11	Ks	C. albicans
37	MC / 47	DH	KOAH	5	Ks, Ab	C. albicans
38	MA / 63	DH	KOAH	9	Ks	C. glabrata
39	NK / 48	DH	Cerrahi girişim	5	Ks	C. albicans
40	FK / 76	DH	Cerrahi girişim	5	Ks, Ab	C. albicans
41	SV / 62	GHH	Malignite	6	Kt, Ks	C. glabrata
42	AT / 88	DH	KOAH	6	Ks, Ab	C. tropicalis
43	PI / 76	DH	Serebro vasküler hast.	6	Ks	C. glabrata
44	EB / 50	TÜTFH	Malignite	11	Kt, Ks	C. albicans
45	AS / 64	TÜTFH	Malignite	17	Kt, Ks	C. albicans

Tablo 17. Devam

No	İsim/Yaş	Hastane	Tanı	Y. gün	K. İlaç	Köken
46	VC / 73	TÜTFH	Malignite	9	Kt, Ks	C. albicans
47	MK / 60	TÜTFH	Malignite	21	Kt, Ks	C. albicans
48	NK / 65	GHH	KOAH	16	Ks	C. albicans
49	EY / 19	DH	KOAH	3	Ks	C. albicans
50	İA / 81	DH	KOAH	5	Ks	C. kefyır
51	GT / 71	DH	Serebro vasküler hast.	10	Ks	C. kefyır
52	MY / 80	GHH	KOAH	5	Ks, Ab	C. albicans
53	RÖ / 77	DH	Malignite	6	Ks	C. albicans
54	İÇ / 62	DH	Malignite	18	Ks, Ab	C. albicans
55	SG / 66	DH	Serebro vasküler hast.	7	Ks, Ab	C. kefyır
56	GÇ / 63	DH	Serebro vasküler hast.	7	Ks, Ab	C. albicans
57	HS / 66	DH	Malignite	7	Ks	C. kefyır
58	GÇ / 88	DH	Malignite	5	Ks	C. kefyır
59	HK / 63	DH	Cerrahi girişim	8	Ks	C. kefyır
60	MÇ / 53	DH	Malignite	5	Kt, Ks	C. albicans
61	Hİ / 61	DH	Malignite	5	Kt, Ks	C. kefyır
62	FY / 60	DH	Cerrahi girişim	19	Ks, Ab	C. albicans
63	ES / 43	DH	KOAH	19	Ks, Ab	C. kefyır
64	MÇ / 50	DH	KOAH	6	Ks	C. albicans
65	ŞG / 74	DH	KOAH	8	Ks, Ab	C. albicans
66	BC / 68	DH	KOAH	8	Ks, Ab	C. albicans
67	RK / 43	DH	Malignite	14	Ks	C. albicans
68	HK / 67	GHH	KOAH	11	Ks	C. albicans
69	NI / 44	TÜTFH	Malignite	19	Kt, Ks	C. albicans
70	OM / 62	TÜTFH	Malignite	11	Kt, Ks	C. albicans
71	İR / 70	DH	Cerrahi girişim	5	Ks	C. tropicalis
72	HÇ / 58	DH	KOAH	6	Ks, Ab	C. albicans
73	HT / 67	GHH	KOAH	4	Ks, Ab	C. albicans
74	MY / 68	GHH	KOAH	8	Ks	C. albicans
75	ŞA / 29	DH	Bağ dokusu hast.	12	Ks	C. albicans
76	RO / 69	DH	KOAH	21	Ks, Ab	C. tropicalis
77	HY / 73	DH	KOAH	16	Ks, Ad	C. albicans
78	SS / 71	DH	KOAH	7	Ks	C. parapsilosis
79	ŞK / 67	DH	KOAH	5	Ks	C. kefyır
80	AH / 78	DH	KOAH	8	Ks	C. albicans
81	SK / 63	DH	KOAH	5	Ks, Ab	C. kefyır
82	MS / 75	DH	KOAH	6	Ks, Ab	C. kefyır
83	OK / 40	DH	KOAH	5	Ks	C. albicans
84	RA / 78	DH	KOAH	9	Ks, Ab	C. albicans
85	RN / 93	DH	Serebro vasküler hast.	4	Ks	C. krusei
86	HT / 57	DH	Serebro vasküler hast.	4	Ks	C. kefyır
87	TD / 74	DH	KOAH	6	Ks	C. albicans
88	AS / 73	TÜTFH	KOAH	6	Ks, Ab	C. albicans
89	FB / 74	TÜTFH	KOAH	14	Ks, Ab	C. albicans
90	HN / 70	TÜTFH	KOAH	34	Ks, Ab	C. albicans
91	HS / 46	GHH	Tüberküloz plörezi	10	Ks, Ab	C. guilliermondii

Tablo 17. Devam

No	İsim/Yaş	Hastane	Tanı	Y. gün	K. İlaç	Köken
92	ÖÖ / 81	DH	KOAH	8	Ks, Ab	C. krusei
93	SS / 71	DH	KOAH	8	Ks, Ab	C. albicans
94	RA / 58	DH	KOAH	17	Ks, Ab	C. albicans
95	FB / 65	DH	KOAH	13	Ks, Ab	C. albicans
96	HA / 65	DH	KOAH	12	Ks, Ab	C. albicans
97	Nİ / 63	GHH	KOAH	10	Ks, Ab	C. albicans
98	HÇ / 58	DH	KOAH	5	Ks, Ab	C. albicans
99	AG / 55	DH	KOAH	6	Ks	C. albicans
100	BM / 53	DH	KOAH	5	Ks, Ab	C. albicans
101	HE / 82	GHH	KOAH	7	Ks, Ab	C. albicans
102	CK / 63	DH	KOAH	9	Ks, Ab	C. albicans
103	VB / 71	DH	KOAH	11	Ks, Ab	C. albicans
104	HA / 54	DH	KOAH	7	Ks, Ab	C. albicans
105	ZB / 56	DH	KOAH	5	Ks, Ab	C. albicans
106	FA / 70	DH	KOAH	4	Ks, Ab	C. albicans
107	MŞ / 66	GHH	KOAH	23	Ks	C. albicans
108	NA / 56	DH	KOAH	10	Ks, Ab	C. albicans
109	ZB / 64	DH	KOAH	10	Ks, Ab	C. albicans
110	RO / 69	DH	KOAH	5	Ks, Ab	C. kefyır
111	FA / 76	DH	KOAH	11	Ks, Ab	C. albicans
112	YB / 55	DH	Malignite	11	Ks	C. albicans
113	HD / 59	DH	Malignite	8	Kt, Ks, Ab	C. albicans
114	FY / 72	DH	KOAH	6	Ks, Ab	C. albicans
115	FÇ / 71	DH	KOAH	5	Ks, Ab	C. krusei
116	FS / 52	DH	KOAH	14	Ks, Ab	C. albicans
117	SY / 68	DH	KOAH	6	Ks, Ab	C. kefyır
118	ZM / 69	DH	KOAH	6	Ks, Ab	C. albicans
119	ED / 73	DH	KOAH	8	Ks	C. albicans
120	ŞT / 42	DH	Malignite	6	Kt, Ks	C. albicans
121	ND / 63	DH	KOAH	6	Ks	C. albicans
122	MA / 67	DH	KOAH	9	Ks, Ab	C. albicans
123	HM / 63	DH	KOAH	6	Ks	C. albicans
124	NK / 64	GHH	KOAH	5	Ks	C. albicans
125	MN / 53	TÜTFH	Malignite	3	Kt, Ks	C. albicans
126	MT / 56	TÜTFH	Malignite	7	Kt, Ks	C. albicans
127	LD / 38	TÜTFH	Bağ dokusu hast.	53	Ks, Ab	C. albicans
128	AÖ / 83	DH	KOAH	5	Ks, Ab	C. albicans
129	FY / 72	DH	KOAH	19	Ks, Ab	C. albicans
130	RŞ / 52	TÜTFH	KOAH	30	Ks	C. albicans
131	EB / 54	TÜTFH	Malignite	4	Kt, Ks, Ab	C. albicans
132	NA / 72	TÜTFH	Malignite	16	Kt, Ks, Ab	C. albicans
133	FA / 59	DH	KOAH	10	Ks, Ab	C. albicans
134	MS / 68	DH	KOAH	9	Ks, Ab	C. albicans
135	FA / 59	DH	KOAH	6	Ks, Ab	C. albicans
136	SÇ / 66	DH	KOAH	5	Ks, Ab	C. albicans

Tablo 17. Devam

No	İsim/Yaş	Hastane	Tanı	Y. gün	K. İlaç	Köken
137	CA / 67	DH	KOAH	6	Ks, Ab	C. kefyf
138	ŞT / 68	DH	KOAH	5	Ks, Ab	C. glabrata
139	ŞG / 74	DH	KOAH	4	Ks	C. albicans
140	ŞÖ / 70	TÜTFH	Malignite	4	Kt, Ks	C. albicans
141	RA / 65	TÜTFH	KOAH	5	Ks	C. albicans
142	OK / 67	TÜTFH	KOAH	5	Kt, Ks	C. albicans
143	ŞD / 74	TÜTFH	KOAH	5	Ks, Ab	C. albicans
144	HÇ / 58	TÜTFH	Bağ dokusu hast.	9	Ks, Ab	C. albicans
145	MT / 55	GHH	KOAH	10	Ks, Ab	C. krusei
146	ZÖ / 60	DH	KOAH	7	Ks, Ad	C. albicans
147	SÇ / 67	DH	KOAH	10	Ks, Ab	C. albicans
148	ÖÖ / 81	DH	KOAH	10	Ks, Ab	C. glabrata
149	NA / 57	DH	KOAH	10	Ks, Ab	C. albicans
150	SA / 75	DH	KOAH	8	Ks, Ab	C. kefyf
151	MŞ / 70	DH	KOAH	5	Ks	C. krusei
152	MB / 65	DH	KOAH	9	Ks, Ab	C. krusei
153	ND / 70	TÜTFH	Malignite	10	Kt, Ks	C. albicans
154	İÇ / 55	TÜTFH	Malignite	4	Kt, Ks	C. albicans
155	ES / 43	TÜTFH	KOAH	8	Ks, Ab	C. albicans
156	ZA / 42	GHH	Tüberküloz plörezi	6	Ks, Ab	C. krusei
157	NÇ / 56	GHH	Tüberküloz plörezi	17	Ks, Ab	C. ppsilosis
158	ZK / 69	DH	KOAH	5	Ks, Ab	C. kefyf
159	RK / 70	DH	KOAH	4	Ks, Ab	C. kefyf
160	AG / 35	DH	Malignite	4	Ks, Ab	C. kefyf
161	SÇ / 45	TÜTFH	Malignite	15	Kt, Ks	C. albicans
162	AS / 35	TÜTFH	Lösemi	7	Kt, Ks, Ab	C. albicans
163	HS / 31	TÜTFH	Lösemi	27	Kt, Ks	C. albicans
164	Kİ / 58	TÜTFH	Lösemi	87	Kt, Ks, Ab	C. albicans
165	SK / 43	TÜTFH	Malignite	27	Kt, Ks	C. albicans
166	AK / 60	TÜTFH	Malignite	6	Kt, Ks, Ab	C. albicans
167	KG / 77	TÜTFH	Lenfoma	4	Kt, Ks	C. krusei
168	SK / 22	TÜTFH	Lösemi	41	Kt, Ks, Ab	C. parapsilosis
169	RÇ / 73	TÜTFH	Lösemi	33	Kt, Ks, Ab	C. albicans
170	RA / 30	TÜTFH	Lösemi	32	Kt, Ks	C. glabrata
171	BY / 74	TÜTFH	Lösemi	15	Kt, Ks, Ab	C. albicans
172	KM / 58	TÜTFH	Lösemi	13	Kt, Ks, Ad	C. albicans
173	YG / 7	TÜTFH	Lösemi	20	Kt, Ks	C. albicans
174	EB / 9	TÜTFH	Lösemi	24	Kt, Ks	C. parapsilosis
175	NH / 40	TÜTFH	Lenfoma	35	Kt, Ks	C. tropicalis
176	CG / 22	TÜTFH	Lenfoma	22	Kt, Ks	C. tropicalis
177	SZ / 31	TÜTFH	Lenfoma	25	Kt, Ks	C. albicans
178	AÖ / 40	TÜTFH	Lösemi	29	Kt, Ks	C. albicans
179	ŞE / 45	TÜTFH	Lösemi	23	Kt, Ks	C. albicans
180	HHÇ / 58	TÜTFH	Bağ dokusu hast.	60	Ks	C. parapsilosis
181	MD / 48	TÜTFH	Bağ dokusu hast.	41	Ks	C. albicans
182	SF / 60	TÜTFH	Lösemi	25	Kt, Ks	C. albicans

Tablo 18. Kan Kültürlerinin Alındığı Hastaların Özellikleri ve Soyutlanan Kökenler

No	İsim/Yaş	Hastane	Tanı	Y. gün	K. İlaç	Köken
1	HÖ / 53	TÜTFH	Malignite	40	Kt, Ab	C. albicans
2	NA / 38	TÜTFH	Ülseratif kolit	20	Ks, Ab	C. albicans
3	ŞÇ / 63	TÜTFH	Lösemi	40	Kt, Ks, Ab	C. albicans
4	BK / 0	TÜTFH	Prematüre	5	Ab	C. albicans
5	BÇ / 0	TÜTFH	Prematüre	61	Ab	C. albicans
6	KK / 0	TÜTFH	Prematüre	37	Ab	C. albicans
7	BZ / 0	TÜTFH	Respiratuar distrest s.	4	Ab	C. albicans
8	KÖ / 0	TÜTFH	Cerrahi girişim	11	Ab	C. albicans
9	MÜ / 58	TÜTFH	Lösemi	38	Kt, Ks, Ab	C. albicans
10	SB / 57	TÜTFH	Üriner infeksiyon	10	Ab	C. albicans
11	ŞE / 14	TÜTFH	Pnömoni	20	Ab	C. albicans
12	CB / 4	TÜTFH	Pnömoni	8	Ab	C. albicans
13	SM / 68	TÜTFH	Crohn hastalığı	50	Ks, Ab	C. krusei
14	RT / 80	TÜTFH	Serebro vasküler hast.	14	Ks, Ab	C. parapsilosis
15	FÇ / 70	TÜTFH	Cerrahi girişim	7	Ab	C. albicans
16	ST / 23	TÜTFH	Malignite	40	Kt, Ks, Ab	C. kefyır
17	FK / 55	TÜTFH	Malignite	75	Kt, Ks, Ab	C. kefyır
18	LK / 60	TÜTFH	Serebro vasküler hast.	14	Ks, Ab	C. albicans
19	ŞY / 14	TÜTFH	Cerrahi girişim	15	Ab	C. krusei
20	HÜ / 63	TÜTFH	Karaciğer parenkim h.	21	Ab	C. albicans
21	CD / 48	TÜTFH	Karaciğer parenkim h.	24	Ab	C. parapsilosis
22	RG / 73	TÜTFH	Serebro vasküler hast.	73	Ks, Ab	C. glabrata
23	FA / 67	TÜTFH	Cerrahi girişim	67	Ab	C. parapsilosis
24	GB / 14	TÜTFH	Pnömoni	10	Ab	C. albicans
25	EK / 70	TÜTFH	Pnömoni	21	Ks, Ab	C. albicans
26	NY / 73	TÜTFH	Serebro vasküler hast.	46	Ks, Ab	C. albicans
27	SK / 4	TÜTFH	Korozif içme	47	Ks, Ab	C. parapsilosis
28	BG / 0	TÜTFH	Kistik fibrozis	38	Ab	C. parapsilosis
29	EG / 46	TÜTFH	Stres inkontinans	16	Ab	C. parapsilosis

* Y. gün: Hastanede yatış günü **K. İlaç (Kullanılan İlaç): Ks=Kortikosteroid, Kt=Kemoterapi, Ab=Antibiyotik, Ad=Antidiyabetik

Tablo 19. Boğaz Kültüründen Soyutlanan Candida'ların Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri

No	Boru Oluşumu	Sh Direnci	Üreaz	Sıvı S.	MUA	Sukroz Fer	Dekstroz Fer	Sellobioz Fer	Galaktöz Fer	Maltoz Fer	Laktöz Fer	Threaloz Fer	Üreme 42 °C	Köken
1	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
2	-	R	-	y.ü. -	Yh, Blsp	+	+	+	+	+	-	+		C. guilliermon.
3	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
4	-	S	-	y.ü. -	Hif yok	-	+	-	-	-	-	+		C. glabrata
5	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
6	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
7	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
8	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
9	-	R	-	y.ü. -	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefir
10	-	R	-	y.ü. -	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefir
11	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
12	-	R	-	y.ü. -	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefir
13	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
14	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
15	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
16	-	S	-	y.ü. -	Hif yok	-	+	-	-	-	-	+		C. glabrata
17	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
18	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
19	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
20	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
21	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
22	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
23	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
24	-	S	-	y.ü. -	Yh, Blsp	+	+	-	+	+	-	+		C. parapsilosis
25	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
26	-	S	-	y.ü. -	Yh, Blsp	+	+	-	+	+	-	+		C. parapsilosis
27	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
28	-	S	-	y.ü. -	Yh, Blsp	+	+	-	+	+	-	+		C. parapsilosis
29	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
30	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
31	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
32	-	R	-	y.ü. -	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefir
33	-	S	-	y.ü. +	Yh, Blsp	-	+	-	+	+	-	+		C. tropicalis
34	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
35	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
36	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
37	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
38	-	S	-	y.ü. -	Hif yok	-	+	-	-	-	-	+		C. glabrata
39	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
40	+	R	-	y.ü. -	Tks, Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
41	-	S	-	y.ü. -	Hif yok	-	+	-	-	-	-	+		C. glabrata
42	-	S	-	y.ü. +	Yh, Blsp	-	+	-	+	+	-	+		C. tropicalis
43	-	S	-	y.ü. -	Hif yok	-	+	-	-	-	-	+		C. glabrata

* S= Duyarlı, R= Dirençli, y.ü.= Yüzey üremesi, Yh= Yalancı hif, MUA= Mısırunu Agar
Tks= Terminal klamidospor, Blsp= Blastospor, Sh= Siklohegzimid, Fer= Fermentasyon.

Tablo 19. Devam

No	Boru Olusumu	Sh Direnci	Üreaz	Sivi S.	MUA	Sukroz Fer	Dekstroz Fer	Sellobioz Fer	Galaktoz Fer	Maltoz Fer	Laktoz Fer	Threaloz Fer	Üreme 42 °C	Köken
44	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
45	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
46	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
47	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
48	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
49	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
50	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyf
51	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyf
52	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
53	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
54	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
55	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyf
56	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
57	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyf
58	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyf
59	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyf
60	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
61	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyf
62	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
63	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyf
64	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
65	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
66	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
67	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
68	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
69	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
70	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
71	-	S	-	y.ü.+	Yh, Blsp	-	+	-	+	+	-	+		C. tropicalis
72	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
73	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
74	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
75	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
76	-	S	-	y.ü.+	Yh, Blsp	-	+	-	+	+	-	+		C. tropicalis
77	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
78	-	S	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	-	+	+	-	+		C. parapsilosis
79	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyf
80	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
81	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyf
82	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyf
83	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
84	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
85	-	S	+	y.ü.+	Yh, Blsp	-	+	-	-	-	-	-		C. krusei
86	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyf

Tablo 19. Devam

No	Boru Oluşumu	Sh Direnci	Üreaz	Sıvı S.	MUA	Sukroz Fer	Dekstroz Fer	SellobiozFer	Galaktoz Fer	Maltoz Fer	Laktoz Fer	Threloz Fer	Üreme 42 °C	Köken
87	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
88	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
89	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
90	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
91	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	+	-	+		C. guilliermon.
92	-	S	+	y.ü.+	Yh, Blsp	-	+	-	-	-	-	-		C. krusei
93	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
94	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
95	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
96	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
97	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
98	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
99	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
100	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
101	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
102	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
103	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
104	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
105	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
106	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
107	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
108	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
109	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
110	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefir
111	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
112	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
113	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
114	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
115	-	S	+	y.ü.+	Yh, Blsp	-	+	-	-	-	-	-		C. krusei
116	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
117	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefir
118	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
119	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
120	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
121	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
122	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
123	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
124	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
125	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
126	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
127	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
128	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
129	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans

Tablo 19. Devam

No	Boru Oluşumu	Sh Direnci	Üreaz	Sıvı S.	MUA	Sukroz Fer	Dekstroz Fer	Sellobioz Fer	Galaktoz Fer	Maltoz Fer	Laktoz Fer	Threaloz Fer	Üreme 42 °C	Köken
130	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
131	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
132	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
133	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
134	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
135	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
136	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
137	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyf
138	-	S	-	y.ü.-	Hif yok	-	+	-	-	-	-	+		C. glabrata
139	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
140	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
141	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
142	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
143	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
144	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
145	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
146	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
147	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
148	-	S	-	y.ü.-	Hif yok	-	+	-	-	-	-	+		C. glabrata
149	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
150	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyf
151	-	S	+	y.ü.+	Yh, Blsp	-	+	-	-	-	-	-		C. krusei
152	-	S	+	y.ü.+	Yh, Blsp	-	+	-	-	-	-	-		C. krusei
153	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
154	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
155	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
156	-	S	+	y.ü.+	Yh, Blsp	-	+	-	-	-	-	-		C. krusei
157	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
158	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyf
159	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyf
160	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyf
161	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
162	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
163	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
164	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
165	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
166	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
167	-	S	+	y.ü.+	Yh, Blsp	-	+	-	-	-	-	-		C. krusei
168	-	S	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	-	+	+	-	+		C. parapsilosis
169	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
170	-	S	-	y.ü.-	Hif yok	-	+	-	-	-	-	+		C. glabrata
171	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
172	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans

Tablo 19. Devam

No	Boru Oluşumu	Sh Direnci	Üreaz	Sıvı S.	MUA	Sukroz As							Üreme 42 °C	Köken
						Sukroz As	Dekstroz As	SellobiozAs	GalaktozAs	Maltoz As	Laktoz As	Threaloza As		
173	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
174	-	S	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	-	+	+	-	+		C. parapsilosis
175	-	S	-	y.ü.+	Yh, Blsp	-	+	-	+	+	-	+		C. tropicalis
176	-	S	-	y.ü.+	Yh, Blsp	-	+	-	+	+	-	+		C. tropicalis
177	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
178	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
179	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
180	-	S	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	-	+	+	-	+		C. parapsilosis
181	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
182	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans

Tablo 20. Kan Kültüründen Soyutlanan Candida'ların Morfolojik ve Biyokimyasal Özellikleri

No	Boru Oluşumu	Sh Direnci	Üreaz	Sıvı S.	MUA	Sukroz As							Üreme 42 °C	Köken
						Sukroz As	Dekstroz As	SellobiozAs	Galaktoz As	Maltoz As	Laktoz As	Threaloza As		
1	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
2	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
3	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
4	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
5	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
6	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
7	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
8	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
9	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
10	-	S	+	y.ü.+	Yh, Blsp	-	+	-	-	-	-	-		C. krusei
11	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
12	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
13	-	S	+	y.ü.+	Yh, Blsp	-	+	-	-	-	-	-		C. krusei
14	-	S	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	-	+	+	-	+		C. parapsilosis
15	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
16	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyr
17	-	R	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	+	+	-	+	-		C. kefyr
18	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
19	-	S	+	y.ü.+	Yh, Blsp	-	+	-	-	-	-	-		C. krusei
20	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
21	-	S	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	-	+	+	-	+		C. parapsilosis
22	-	S	-	y.ü.-	Hif yok	-	+	-	-	-	-	+		C. glabrata
23	-	S	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	-	+	+	-	+		C. parapsilosis
24	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
25	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
26	+	R	-	y.ü.-	Tks,Yh	+	+	-	+	+	-	+	+	C. albicans
27	-	S	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	-	+	+	-	+		C. parapsilosis
28	-	S	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	-	+	+	-	+		C. parapsilosis
29	-	S	-	y.ü.-	Yh, Blsp	+	+	-	+	+	-	+		C. parapsilosis

Tablo 21. Boğaz Kültürü Kökenlerinin Virulans ve Antifungal Duyarlılık Özellikleri

No	Köken	Virulans Özelliği			MIK (µg/ml)		
		Fosfolipaz	Proteinaz	Slime	AmfoterisinB	Flukonazol	Ketokonazol
1	C.albicans	+	+	-	0,25	64	4
2	C.guilliermondii	-	-	+	0,5	0,06	0,06
3	C.albicans	+	+	-	0,5	64	4
4	C.glabrata	-	-	-	0,5	0,06	0,06
5	C.albicans	+	+	-	0,25	64	4
6	C.albicans	+	+	-	0,5	8	0,06
7	C.albicans	+	+	+	0,5	16	0,06
8	C.albicans	+	+	+	0,5	1	0,06
9	C.kefyr	-	-	-	1	4	0,06
10	C.kefyr	-	-	-	0,5	0,06	0,06
11	C.albicans	+	+	-	1	64	8
12	C.kefyr	-	-	-	0,5	0,06	0,06
13	C.albicans	+	+	-	0,5	0,06	0,06
14	C.albicans	+	+	-	0,25	0,06	0,06
15	C.albicans	+	+	-	0,5	0,06	0,06
16	C.glabrata	-	-	-	1	0,5	0,06
17	C.albicans	+	+	+	0,25	0,06	0,06
18	C.albicans	+	+	+++	0,125	0,06	0,06
19	C.albicans	+	+	-	0,25	0,06	0,06
20	C.albicans	+	+	-	0,25	0,06	0,06
21	C.albicans	+	+	+	0,25	0,06	0,06
22	C.albicans	+	+	+	0,25	0,06	0,06
23	C.albicans	+	+	+	0,25	0,25	0,06
24	C.parapsilosis	+	-	++++	0,5	64	0,06
25	C.albicans	+	+	-	0,06	0,06	0,06
26	C.parapsilosis	+	-	++++	0,125	64	0,5
27	C.albicans	+	+	+	0,125	0,06	0,06
28	C.parapsilosis	+	-	+	0,125	0,06	0,06
29	C.albicans	+	+	-	0,125	64	0,06
30	C.albicans	+	-	-	0,125	2	0,06
31	C.albicans	+	+	-	0,125	1	0,06
32	C.kefyr	-	-	-	0,125	0,125	0,06
33	C.tropicalis	-	-	+	1	64	4
34	C.albicans	+	+	+	0,5	8	0,06
35	C.albicans	+	+	-	0,5	0,5	0,06
36	C.albicans	+	+	-	0,25	0,06	0,06
37	C.albicans	+	+	-	0,5	0,06	0,06
38	C.glabrata	-	+	-	0,25	0,06	0,06
39	C.albicans	+	+	-	0,25	0,06	0,06
40	C.albicans	+	+	-	0,25	2	0,06
41	C.glabrata	-	-	+	0,5	0,5	0,125
42	C.tropicalis	+	-	++	0,5	64	0,06
43	C.glabrata	-	-	-	0,5	0,25	0,06
44	C.albicans	+	+	-	0,25	0,06	0,06
45	C.albicans	+	+	-	0,5	0,06	0,06

Tablo 21. Devam

No	Köken	Virulans Özelliği			MIK (µg/ml)		
		Fosfolipaz	Proteinaz	Slime	Amfoterisin B	Flukonazol	Ketokonazol
46	C.albicans	+	+	+	0,5	0,06	0,06
47	C.albicans	+	+	-	0,125	32	0,06
48	C.albicans	+	+	-	0,5	64	0,06
49	C.albicans	-	+	-	0,25	0,125	0,06
50	C.kefyr	-	-	-	0,25	0,125	0,06
51	C.kefyr	-	-	+	1	0,125	0,06
52	C.albicans	+	+	-	0,125	64	1
53	C.albicans	+	+	-	0,06	64	0,06
54	C.albicans	+	-	-	1	2	0,5
55	C.kefyr	-	-	-	1	0,06	0,06
56	C.albicans	+	+	-	0,25	64	0,06
57	C.kefyr	-	-	-	1	0,06	0,06
58	C.kefyr	-	-	+	1	0,25	0,06
59	C.kefyr	-	-	+	0,5	0,125	0,06
60	C.albicans	-	+	-	1	0,06	0,06
61	C.kefyr	-	-	-	1	0,06	0,06
62	C.albicans	+	+	-	1	0,25	0,06
63	C.kefyr	-	+	++	0,5	0,125	0,06
64	C.albicans	+	+	-	1	0,125	0,06
65	C.albicans	+	+	-	0,125	0,125	0,06
66	C.albicans	-	-	+	0,06	0,125	0,06
67	C.albicans	+	+	-	0,06	4	2
68	C.albicans	+	+	++	0,125	0,06	0,06
69	C.albicans	+	+	+	0,125	0,125	0,5
70	C.albicans	+	+	-	0,06	32	0,5
71	C.tropicalis	+	-	+	0,125	64	0,25
72	C.albicans	-	+	+	0,06	64	0,06
73	C.albicans	+	+	+	0,125	4	0,125
74	C.albicans	+	+	-	0,25	32	0,25
75	C.albicans	+	+	+	0,5	0,06	4
76	C.tropicalis	+	-	+	1	0,06	0,06
77	C.albicans	+	-	-	0,125	0,06	8
78	C.parapsilosis	+	+	-	0,5	0,5	2
79	C.kefyr	-	-	-	0,25	0,06	0,06
80	C.albicans	+	+	-	0,25	0,5	8
81	C.kefyr	-	-	-	0,25	0,125	0,125
82	C.kefyr	-	-	+	1	0,125	0,125
83	C.albicans	+	+	+	0,5	1	4
84	C.albicans	+	+	-	0,5	0,06	2
85	C.krusei	-	-	-	0,5	0,06	32
86	C.kefyr	-	-	-	1	1	32
87	C.albicans	+	+	-	0,5	0,06	4
88	C.albicans	+	+	-	0,5	2	2
89	C.albicans	+	-	-	0,5	0,25	0,5
90	C.albicans	+	+	-	0,25	0,125	8

Tablo 21. Devam

No	Köken	Virulans Özelliği			MIK (µg/ml)		
		Fosfolipaz	Proteinaz	Slime	Amfoterisin B	Flukonazol	Ketokonazol
91	C.guillermundii	+	+	-	1	0,06	4
92	C.krusei	-	-	-	0,5	0,25	8
93	C.albicans	+	+	+	1	0,25	0,5
94	C.albicans	+	-	-	0,25	0,125	8
95	C.albicans	+	+	-	0,5	0,06	4
96	C.albicans	+	-	+	0,5	0,125	1
97	C.albicans	+	+	-	0,5	64	64
98	C.albicans	-	+	+++	0,5	0,5	64
99	C.albicans	+	+	+	0,5	0,125	64
100	C.albicans	+	+	+	0,5	0,125	64
101	C.albicans	+	+	-	0,125	64	4
102	C.albicans	+	+	+	0,125	0,06	0,06
103	C.albicans	+	+	-	0,25	2	2
104	C.albicans	+	+	-	0,25	2	64
105	C.albicans	+	+	+	0,125	32	64
106	C.albicans	-	+	-	0,25	0,06	64
107	C.albicans	+	+	+	0,25	32	4
108	C.albicans	+	+	-	0,25	0,06	2
109	C.albicans	+	+	-	0,25	0,06	64
110	C.kefyr	-	-	++	0,125	0,06	1
111	C.albicans	+	+	+	0,5	0,25	2
112	C.albicans	+	+	-	0,125	0,125	64
113	C.albicans	-	-	-	0,5	0,06	1
114	C.albicans	+	+	-	0,25	0,06	64
115	C.krusei	+	-	-	0,125	0,06	0,125
116	C.albicans	+	+	+	0,125	0,125	0,125
117	C.kefyr	-	-	+	0,5	0,125	0,06
118	C.albicans	+	+	-	0,125	0,125	0,06
119	C.albicans	+	+	-	0,25	1	0,125
120	C.albicans	+	+	+	0,125	0,06	0,06
121	C.albicans	+	+	+	0,25	0,06	0,06
122	C.albicans	+	+	-	0,125	2	1
123	C.albicans	+	+	+	0,25	0,06	0,06
124	C.albicans	+	+	-	0,25	8	0,25
125	C.albicans	+	+	-	0,25	0,06	0,06
126	C.albicans	+	+	-	0,125	0,25	4
127	C.albicans	-	+	-	0,25	0,06	0,25
128	C.albicans	+	+	-	0,125	32	0,5
129	C.albicans	+	+	-	0,25	0,06	0,06
130	C.albicans	+	+	+	0,125	0,06	0,125
131	C.albicans	+	+	-	0,125	0,25	1
132	C.albicans	+	+	++	0,5	0,125	0,06
133	C.albicans	+	+	-	0,125	0,25	2
134	C.albicans	+	+	-	0,125	0,125	4
135	C.albicans	+	+	-	0,125	0,25	4
136	C.albicans	+	+	-	0,25	0,06	2

Tablo 21. Devam

No	Köken	Virulans Özelliği			MIK (µg/ml)		
		Fosfolipaz	Proteinaz	Slime	Amfoterisin B	Flukonazol	Ketokonazol
137	C.kefyr	-	-	-	0,125	0,06	0,06
138	C.glabrata	-	-	+	0,25	0,06	0,125
139	C.albicans	+	+	-	1	0,125	0,5
140	C.albicans	+	+	-	1	0,06	0,5
141	C.albicans	+	+	-	0,125	0,06	0,25
142	C.albicans	+	+	-	0,125	0,06	0,125
143	C.albicans	-	-	+	0,125	0,06	0,06
144	C.albicans	-	+	-	0,25	0,06	0,06
145	C.krusei	+	+	+	0,125	0,06	0,5
146	C.albicans	+	+	+	0,06	0,25	0,25
147	C.albicans	+	+	-	0,25	0,125	2
148	C.glabrata	-	+	-	0,5	0,125	0,06
149	C.albicans	+	+	-	0,25	0,06	0,06
150	C.kefyr	-	-	-	0,25	0,06	0,06
151	C.krusei	-	-	-	0,125	0,06	0,06
152	C.krusei	-	-	-	0,125	0,06	0,06
153	C.albicans	+	+	-	0,25	0,06	0,125
154	C.albicans	+	+	+	0,125	0,06	1
155	C.albicans	+	+	-	0,5	0,06	0,06
156	C.krusei	-	-	++	0,25	1	0,06
157	C.parapsilosis	-	-	-	0,5	1	0,06
158	C.kefyr	-	-	-	0,125	0,25	0,06
159	C.kefyr	-	-	+	0,125	0,5	0,125
160	C.kefyr	-	-	-	0,25	0,25	0,06
161	C.albicans	-	-	++	0,125	0,25	4
162	C.albicans	-	+	+	0,5	8	0,06
163	C.albicans	-	+	++	0,25	2	4
164	C.albicans	-	+	+	0,125	2	4
165	C.albicans	-	+	++	0,125	8	4
166	C.albicans	-	-	++	0,5	0,25	0,06
167	C.krusei	-	-	+++	0,25	0,25	0,06
168	C.parapsilosis	-	-	-	0,125	0,25	0,06
169	C.albicans	-	+	+	0,125	2	2
170	C.glabrata	-	-	-	0,5	0,25	0,125
171	C.albicans	+	+	+	0,5	32	8
172	C.albicans	-	+	+	0,25	32	8
173	C.albicans	+	+	-	0,125	32	8
174	C.parapsilosis	+	-	++++	0,25	8	2
175	C.tropicalis	-	-	+	0,25	8	2
176	C.tropicalis	-	-	++	0,125	2	1
177	C.albicans	+	+	-	0,125	16	4
178	C.albicans	+	+	-	0,125	16	4
179	C.albicans	+	+	-	0,125	0,125	0,06
180	C.parapsilosis	-	-	+	0,25	0,5	0,125
181	C.albicans	+	+	+	0,125	32	4
182	C.albicans	-	+	++	0,125	32	4

Tablo 22. Kan Kültürü Kökenlerinin Virulans ve Antifungal Duyarlılık Özellikleri

No	Köken	Virulans Özelliği			MIK (µg/ml)		
		Fosfolipaz	Proteinaz	Slime	AmfoterisinB	Flukonazol	Ketokonazol
1	<i>C. albicans</i>	-	-	+	0.25	0.06	0.06
2	<i>C. albicans</i>	+	+	+	0,5	16	0,06
3	<i>C. albicans</i>	+	+	-	0,25	64	1
4	<i>C. albicans</i>	+	+	-	0,5	64	2
5	<i>C. albicans</i>	+	+	-	0.25	64	4
6	<i>C. albicans</i>	+	+	-	0.25	8	2
7	<i>C. albicans</i>	+	+	-	0.25	0.5	0.06
8	<i>C. albicans</i>	+	+	+	0.25	64	4
9	<i>C. albicans</i>	+	+	-	0.25	64	4
10	<i>C. krusei</i>	-	+	-	0,25	0125	0,06
11	<i>C. albicans</i>	+	+	-	1	64	4
12	<i>C. albicans</i>	+	+	+	0,25	0,125	0,25
13	<i>C. krusei</i>	-	-	+	0.5	0.5	0.06
14	<i>C. parapsilosis</i>	-	-	+	0.125	128	2
15	<i>C. albicans</i>	+	+	+	0.25	32	1
16	<i>C. kefyri</i>	-	-	-	0.5	0.06	0.06
17	<i>C. kefyri</i>	-	-	-	0.5	0.06	0.06
18	<i>C. albicans</i>	+	+	-	0,125	0,125	4
19	<i>C. krusei</i>	-	-	-	0.5	2	0.06
20	<i>C. albicans</i>	+	+	-	0.25	0.06	4
21	<i>C. parapsilosis</i>	+	+	-	0,25	32	0,06
22	<i>C. glabrata</i>	-	-	-	0.5	0.5	0.06
23	<i>C. parapsilosis</i>	-	-	-	0.25	0.06	0.06
24	<i>C. albicans</i>	-	-	-	0.25	0.5	0.06
25	<i>C. albicans</i>	+	+	-	0.25	128	0.06
26	<i>C. albicans</i>	+	+	-	0.25	16	0.06
27	<i>C. parapsilosis</i>	-	-	-	0.25	0.125	0.06
28	<i>C. parapsilosis</i>	+	-	-	0.125	0.5	0.06
29	<i>C. parapsilosis</i>	-	-	+	0,25	0,5	0,06

TARTIŞMA

Candida'lar sağlıklı bireylerde hastalık yapmaksızın soyutlanabilmekte, en sık kolonizasyon yerinin orofarinks olduğu bildirilmektedir (10, 13, 38-40). Kolonize olan Candida'lar bağışıklığı baskılanmış hastalarda infeksiyon nedeni olabilmekte ve son yıllarda hastane infeksiyonu etkenleri arasında adları geçmektedir (3, 18, 41-44).

Candida infeksiyonunu kolaylaştırıcı faktörlere sahip olan hastaların boğaz sürüntüsü ve kan kültüründen soyutlanan kökenler çalışmaya alındı. Hastaların tamamı en az bir kolaylaştırıcı faktöre sahipti.

Örnek alınan hastalar çoğunlukla yaşlı olup, Candida soyutlanan ve soyutlanmayanların yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi, ancak hastanede yatış süreleri arasında anlamlı fark vardı ve daha uzun süre hastanede yatan hastalardan daha fazla Candida soyutlandı.

Orofaringeal bölgedeki Candida taşıyıcılığının % 30-60 arasında olduğu bildirilmektedir (11, 39). Ayhan ve ark. (38) kanserli 62 hastayı fungal kolonizasyon yönünden izlemiş, olguların % 69.3'ünde kolonizasyon saptamış ve en sık kolonize olunan bölgenin % 48.5'lik oranla orofarinks olduğunu bildirmişlerdir. Kaya ve ark. (45) tarafından yüksek dozda inhale kortikosterid kullanan hastaların boğaz sürüntülerinde % 39 oranında Candida soyutlandığı bildirilmiştir.. Mete ve ark. (46) antibiyotik tedavisi alan 148 çocuk hastada ağız sürüntüsü örneklerinden 64'ünde (% 43) Candida soyutlamışlar, hastalık nedeni tam olarak belli olmadan gelişi güzel antibiyotik kullanımının sakıncalı olduğunu bildirmişlerdir. Karabıçak ve ark. (47) hastanede yatan erişkin hastaların boğaz sürüntülerinde % 59 oranında Candida soyutlamışlar, ağızda protez varlığı ile kolonizasyon arasında ilişki

saptamamışlardır. Ak ve ark. (48) ağız içinde mayaların görülme sıklığı konulu çalışmalarında, % 37.2 oranında Candida soyutlamışlar, en sık görülen türün C. albicans olduğunu tespit etmişler ve kandidiyazisin immunosupresyon nedeni ile oluşabileceğine işaret etmişlerdir. Susever ve ark. (49) lepralı 37 hastanın ağız sürüntülerinde % 48.6 oranında Candida soyutlamışlardır. Coşkun ve ark. (50) kanser hastalarının boğaz kültürlerinde % 34 oranında Candida soyutlamışlar ve candida kökenlerinin tür düzeyinde saptanmasının önemini bildirmişlerdir. Önçağ ve ark. (51) özofagus yanığı olup, darlık tedavisi gören 33 çocuk hastanın ağzında % 57.57 oranında Candida soyutlamış, sağlıklı kontrol grubu ile hasta grubunun arasında soyutlanma yönünden anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir. Altınışık ve ark. (52) kanser tanısı konmuş 100 hastayı Candida kolonizasyonu yönünden incelemiş, orofaringeal kolonizasyonun % 43 olduğunu ve hasta grubundaki candida kolonizasyonunun sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Perşembe ve ark. (53) bağışıklığı baskılayıcı tedavi gören 100 hasta ve 53 sağlıklı kontrol grubunun boğaz kültürlerinde, hasta grubunda % 82, kontrol grubunda % 15.1 oranında Candida soyutlamışlar ve aradaki farkın anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 285 hastadan alınan boğaz kültürü örneklerinden 182 tanesinde (% 63) Candida kökenleri soyutlandı, bu oran diğer çalışmalar ile uyumlu bulundu.

Koç ve ark. (54) kliniklerden laboratuvara gelen 8726 kan örneğinin 96'sında (%1.1) Candida soyutlandığını bildirmişlerdir. Bilgili ve ark. (55) kan kültürü sonuçlarına göre kandidemi oranını % 3 olarak saptamışlardır. Bouza ve ark. (56) yaptıkları çok merkezli çalışmada kandidemi oranını % 2.9 olarak belirlemişlerdir. Merchetti ve ark. (57) da kandedemi oranını % 2.9 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, TÜTFH'nde yatan 1658 hastadan alınan kan kültüründen 29'unda Candida soyutlandı ve kandidemi oranı % 1.75 olarak bulundu, bu oran diğer çalışmalarla uyumlu idi.

Yapılan çalışmalarda Candida infeksiyonunu kolaylaştırıcı faktörlere sahip hastaların boğaz kültüründen soyutlanan Candida'ların tür dağılımlarına bakıldığında, C. albicans en sık görülen tür olup % 51.2-80 arasında soyutlanmış, C. albicans dışı türler değişen oranlarda bulunmuştur (46, 49, 50, 53) (Tablo 22).

Çalışmamızda boğaz kültüründe % 70 C. albicans, % 13 C. kefyr, % 4 C. krusei, % 4 C. glabrata, % 4 C. parapsilosis, % 4 C. tropicalis, % 1 C. guilliermondii saptanırken C. kefyr dikkati çekecek şekilde yüksek, C. tropicalis de aynı şekilde düşük bulundu. C. kefyr kökenlerinin tamamı DH'nden alınan örneklerden soyutlandı. Buna göre C. kefyr'in DH'inde kolonize olabileceği, ancak bunun için süryevans çalışması yapılması gerektiği söylenebilir.

Tablo 23. Çeşitli Çalışmalarda Boğaz Kültürü Örneklerinden Soyutlanan Candidaların Tür Dağılımları ve Yüzde Oranları

	Risk Faktörü	C. albicans	C. tropicalis	C. glabrata	C. kefyf	C. krusei	C. parapsilosis	C. guilliermondii	Diğer
METE (46)	Ab. Kullanımı	80	12	0	0	5	0	0	3
KARABIÇAK(47)	Ağızda protez	91	5	0	1	0	0	1	2
SUSEVER (49)	Lepra	67	0	6	0	0	0	0	27
COŞKUN (50)	Kanser	72	6	0	3	0	0	0	19
Bu çalışma		70	3	4	13	4	4	1	0

Yapılan çalışmalarda, kandidemi etkenleri içinde C. albicans'ın % 31-51.4 arasında saptandığı, buna karşın albicans dışı Candida'ların arttığı görülmektedir (34, 54-59) (Tablo 23).

Çalışmamızda, kan kültüründen soyutlanan Candida türleri içinde C. albicans % 59, C. parapsilosis % 21, C. krusei % 10, C. kefyf % 7, C. glabrata % 3 oranında bulundu. Bu durum diğer çalışmalarla uyumlu idi.

Florada bulunan Candida'ların ne zaman infeksiyon etkeni olabileceği tartışmalı bir konu olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda bu mayaların virulans faktörlerinin patogeneizde önemli rol oynadığı ve sağlıklı bireylerden alınan örneklerle göre klinik örneklerin

Tablo 24. Çeşitli Çalışmalarda Kan Kültürlerinden Soyutlanan Candidaların Tür Dağılımları ve Yüzde Oranları

	C. albicans	C. tropicalis	C. glabrata	C. kefyf	C. krusei	C. parapsilosis	Diğer
GÜRCAN (34)	31	12.9	0	0	11.8	38.8	0
KOÇ (54)	51.4	11.1	23.6	1.4	5.6	0	6.8
BİLGİLİ (55)	42	7	28	0	0	16	7
ERMERTCAN (58)	45	38.3	0	0	0	16.7	0
JASSER (60)	51	21	9	0	8	11	0
SAFDAR (61)	37	7	31	0	6	17	3
CHENG (62)	56	17	5	0	0	18	4
Bu çalışma	59	0	3	7	10	21	0

virulans faktörlerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu belirtilmektedir (44, 45). Virulans faktörleri arasında fosfolipaz enzimi, proteinaz enzimi ve slime tabakası oluşturma özellikleri ön plana çıkmakta, bu virulans faktörlerini bulunduran Candida'ların virulan kökenler olup infeksiyon oluşturma yeteneğinin olduğu görüşüne varılmaktadır (2).

Candida kökenleri için en önemli virulans faktörlerinden biri olan fosfolipaz enzimi, konak hücre membranındaki fosfolipidleri eritip hücreyi parçalamakta veya hücrenin yüzey özelliklerini değiştirmektedir. Bu değişiklikler sonucu mantarın dokuya adezyonu ve penetrasyonuna yardımcı olmakta dolayısıyla infeksiyonun patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Fosfolipaz enzimi en çok *C. albicans* tarafından salgılanmakla birlikte bazı diğer türler de bu enzimi salgılamaktadır (26, 82).

Fosfolipaz enzimini saptamak amacıyla yapılan çalışmalarda Arıkan ve ark. (63) ağız lezyonu sürüntüsünden soyutlanan 77 *C. albicans* kökeninin 60'ında (% 77.9) ve kan kültüründen soyutlanan yedi kökenin beşinde fosfolipaz aktivitesi saptamışlar, fosfolipaz enziminin *C. albicans* kökenlerinde önemli bir patojenite faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Al ve ark. (35) boğaz kültüründen soyutlanan 11 ve kan kültüründen soyutlanan dokuz *C. albicans* kökeninde sırasıyla % 90.8 ve % 88.8 oranında fosfolipaz aktivitesi tespit etmişlerdir. Arslan ve Fındık (64) 10 boğaz kültürü ve 10 kan kültürü örneğinden soyutlanan *C. albicans* kökenlerinde sırasıyla % 70, % 70 fosfolipaz aktivitesi saptamışlardır. Yücel ve Kantarcıoğlu (65) ALL, AML olduğu bilinen, kanser kemoterapisi veya tüberküloz tedavisi uygulanan hastalardan alınan çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 54 *C. albicans* kökeninden 51'inde (% 94.4) fosfolipaz aktivitesini olumlu bulmuş ve en yüksek aktivitenin ürogenital sistemden alınan örneklerde olduğunu bildirmişlerdir. Keçeli ve ark. (66) çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 73 Candida kökeninin 50'sinde (% 68.5) fosfolipaz aktivitesini olumlu bulmuş ve *C. albicans* ile *C. albicans* dışı kökenler arasında fosfolipaz aktivitesi bakımından anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Şahin ve ark. (67) çeşitli klinik örneklerden soyutladıkları Candida'larda, 58 *C. albicans*'ın 29'unda (% 50), dört *C. kefyr* kökeninin birinde, üç *C. parapsilosis* kökeninin birinde, üç *C. famata* kökeninin birinde fosfolipaz aktivitesi saptamışlardır. Yücesoy ve ark. (68) fungal ağız infeksiyonu olanlardan soyutlanan 39, sağlık bireylerin ağız sürüntüsünden soyutlanan 27 *C. albicans* kökeninde sırasıyla % 76.9 ve % 55.5 oranında fosfolipaz aktivitesi bulmuş ve aradaki farkın anlamlı olduğunu bildirmiştir. Gürcan (34) kandidemi etkeni olarak soyutlanan *C. albicans* kökenlerinde % 84 fosfolipaz enzim aktivitesi bulmuş, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei*'de fosfolipaz enzim aktivitesine rastlamamıştır. Borst ve Fluit (69) 186 *C. albicans*

kökeninde % 72 oranında fosfolipaz aktivitesi belirlerken, solunum sistemi örneklerinden soyutlanan kökenlerin kan, ürogenital sistem ve diğer örneklerden soyutlananlara göre anlamlı şekilde yüksek fosfolipaz salgıladığını bu virulan kökenlerin ağız kaynaklı olabileceğine işaret etmişlerdir. Kantarcıoğlu ve Yücel (70) çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 95 *Candida* türünden 59'unda (% 62.1) fosfolipaz aktivitesi belirlemişler, kökenler içinde *C. albicans*'ın % 93.3'lük oranla önde gelmesine rağmen, *C. glabrata* ve *C. kefir*'inde bu enzimi salgıladığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, fosfolipaz enzimi salgılayan köken sayısı boğaz sürüntüsünden soyutlanan *Candida*'larda 119 (% 65), kan kültüründen soyutlananlarda ise 17 (% 58.6) olarak bulundu. Boğaz sürüntüsünden soyutlanan *C. albicans*'ın fosfolipaz enzim aktivitesi % 85, *C. parapsilosis*'in 5/8, *C. tropicalis*'in 3/6 ve *C. krusei*'nin 2/8 oranında enzim aktivitesine rastlandı. Kan kültürlerinden soyutlanan *Candida*'lar içinde ise, *C. albicans* % 88, *C. parapsilosis* 2/6 oranında fosfolipaz pozitif bulundu. Sonuçlar diğer çalışmalarla uyumlu idi.

Patojen *Candida*'ların salgıladığı hücre dışı asit proteinazların neden olduğu doku harabiyetine bağlı olarak, bunların yayılmasını desteklediği, mayaların mukozalarda devamlı kalmasını sağladığı ve bunları organizmanın savunma sistemine karşı koruduğu bildirilmektedir (2, 9, 14, 26).

Asit proteinaz enzimini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda; Arslan ve Fındık (64) ağız sürüntüsünden soyutlanan 10 ve kan kültüründen soyutlanan 10 *C. albicans* kökeninde asit proteinaz enzimini sırasıyla % 60 ve % 60 olarak saptamışlardır. Yücel ve Kantarcıoğlu (65) AML, ALL olduğu bildirilen , kanser kemoterapisi veya tüberküloz tedavisi uygulanan 54 *C. albicans* kökeninin 52'inde (% 96.2) asit proteinaz varlığını bildirmişlerdir. Borst ve Fluit (69) 186 *C. albicans* kökeninde % 95 oranında proteinaz aktivitesi belirlemişler, solunum sisteminden soyutlananlarda kan, ürogenital sistem ve diğer örneklerden soyutlananlara göre anlamlı olarak yüksek aktivite saptamışlar ve bu virulan kökenlerin ağız kaynaklı olabileceğine işaret etmişlerdir. Erdeniz ve Gürler (71) klinik olarak vulvovaginit tanısı konmuş hastalardan soyutlanan 31 ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubundan soyutlanan 25 *C. albicans* kökeninde sırasıyla % 100 ve % 76 oranında proteolitik aktivite saptamış, vagina salgısından soyutlanan *C. albicans* kökenlerinin proteinaz aktivitesi düzeyi ile vaginal kandidoz arasındaki ilişkiyi anlamlı bulduklarını bildirmişlerdir. Aktaş ve ark. (72) çeşitli klinik örneklerden soyutladıkları 92 *C. albicans* kökeninin 59'unda (% 64.1) proteinaz aktivitesi saptamışlardır. Karagöz ve ark. (73) hastane infeksiyonu etkeni olduğu düşünülen 83 *Candida* örneğinde *C. albicans*'ın % 85, *C. tropicalis*, *C. kefir* ve *C. glabrata*'nın % 100 oranında proteinaz salgıladığını saptamış ve buna göre *C. albicans* dışı

Candida'ların da patojen olabileceğini bildirmişlerdir. Ollert ve ark. (74) 100 HIV pozitif hasta ve 122 sağlıklı bireyden alınan boğaz sürüntülerinden soyutlanan *C. albicans* kökeninde, hasta grupta % 40 ve sağlıklı grupta % 12 asit proteinaz aktivitesi bulmuş ve aradaki farkın anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Gürcan (34) kandidemi etkeni Candida'larda, asit proteinaz enzimini *C. albicans*'da % 90, *C. parapsilosis*'de % 85, *C. tropicalis*'de % 18 ve *C. krusei*'de % 10 oranında bulmuştur. Bernardis ve ark. (75) HIV pozitif hastaların derisinden soyutladıkları yedi *C. parapsilosis* kökeninin tamamının proteinaz enzimini salgıladığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda asit proteinaz enzimi salgılayan köken sayısı boğaz sürüntüsünden soyutlanan Candida'lar içinde 121 (% 66.5), kan kültüründen soyutlanan Candida'lar içinde ise 17 (% 58.6) bulundu. Boğaz sürüntüsünden soyutlanan *C. albicans*'ların asit proteinaz enzim aktivitesi % 91.3 olarak bulunurken, *C. parapsilosis*'in 1/8, *C. guilliermondii*'nin 1/2, *C. krusei*'nin 1/8, *C. glabrata*'nın 2/8 ve *C. kefir*'in % 4.3 oranında saptandı. Kan kültürlerinden soyutlanan Candida'lar içinde *C. albicans* % 88, *C. parapsilosis* 1/6, *C. krusei*'nin 1/4 oranında proteinaz enzimi salgıladıkları belirlendi. Sonuçlar diğer çalışmalarla uyumlu bulundu.

İlk kez Christensen tarafından *Staphylococcus epidermitis*'te 1982 yılında gösterilen slime faktör yapımı, 1990'lı yıllarda artan Candida infeksiyonlarına paralel olarak Candida'larda da araştırılmaya başlanmıştır (76).

Karabıçak ve ark. (47) hastanede yatan hastaların boğaz sürüntüsünden soyutlanan 59 Candida kökeninden 21'inde (% 36) kuvvetli, dördünde (% 7) zayıf slime faktör üretimi tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Arslan ve Fındık (64) boğaz sürüntüsünden soyutladıkları 10, kan kültüründen soyutladıkları 10 *C. albicans* kökeninde sırasıyla % 40 ve % 50 slime üretimi saptamışlardır. Karagöz ve ark. (73) hastane infeksiyonu etkeni olduğu düşünülen 83 Candida kökeninde, *C. albicans*'ta % 83.3, *C. tropicalis*'te % 90, *C. kefir*'de % 83.3, *C. glabrata*'da % 100 slime faktör üretimi bildirmişlerdir. Cevahir ve ark. (76) çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 126 Candida kökeninde, 83 *C. albicans*'ın 26'sında (% 31.3), 19 *C. tropicalis*'in dördünde (% 21), dokuz *C. glabrata*'nın dördünde (% 44.4), dokuz *C. famata*'nın üçünde (% 33.3) slime faktör üretimi saptamış ve slime faktör varlığında Candida'ların konak hücrelerine, protezlere, kateterlere daha kolay tutunarak kolonizasyon ve invazif infeksiyonlara yol açtığını belirtmişlerdir. Karaca ve ark. (77) kan ve vaginal sürüntü örneklerinden soyutlanan 64 Candida kökeninin 37'sinde (% 57.8) kuvvetli, 10'unda (% 15.6) orta, dokuzunda (% 14.1) zayıf slime faktör üretimi olduğunu ve *C. albicans* dışı kökenlerin, *C. albicans*'a göre anlamlı şekilde yüksek slime faktör ürettiğini, ayrıca Candida kökenlerinin

patojenitesinin belirlenmesinde slime faktörün önemli olduğunu bildirmişlerdir. Hilmioğlu ve ark. (74) kan örneklerinden soyutlanan 50 *Candida* kökeninin % 50'sinde, 28 vaginal sürüntü kökeninin % 56'sında, 20 idrar kökeninin % 44.4'ünde, altı ağız sürüntüsü kökeninin % 30'unda olmak üzere toplam kökenlerin % 48.4'ünde slime faktör tespit etmişler, kan kültüründen soyutlanan *Candida* kökenlerinin vaginal sürüntüden soyutlanana göre daha az slime faktör üretmesini, örneklerin kateterden alınmamasına bağlamışlardır. Kalkancı ve ark. (79) çeşitli klinik örneklerden soyutladıkları 100 *Candida* kökeninin 12'sinde (% 12) slime faktörü olumlu tespit ederken, ++++ slime faktör oluşturan kökenin *C. tropicalis* olduğunu bildirmişlerdir. Orhon ve ark. (80) infeksiyon etkeni olarak soyutlanan 82 *C. albicans* kökeninin 10'unda (% 12.1) slime üretimi gözlemişler, slime üreten kökenler ile infeksiyon bölgeleri arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Branchini ve ark. (81) kan veya kateterden soyutlanan 31 *C. parapsilosis* kökeninde % 80 oranında slime faktör pozitifliği tespit etmiş ve aynı etkenin plastik kateterlere adezyonuna bağlı olarak infeksiyon etkeni olabileceğini belirtmişlerdir. Pfaller ve ark. (82) 60 *C. parapsilosis* kökeninde % 65 oranında slime faktör üretimi bildirmişler, *C. parapsilosis*'in slime üretiminin kateterlere bağlı kandidemide önemli bir özellik olduğunu vurgulamışlardır. Dolapçı ve Tekeli (83) 350 *Candida* kökeninin 53'ünde (% 15.14) slime faktör tespit etmişler, bu virulans faktörünü kandidemi etkenlerinin boğaz kültürlerinden soyutlanan etkenlere göre anlamlı şekilde yüksek salgıladığını ve *C. famata*, *C. guilliermondii* ve *C. krusei*'nin yine anlamlı olarak diğer türlerden yüksek oranda salgıladığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda boğaz sürüntülerinden ayrılan kökenlerde % 39, kan kültürlerinden soyutlananlarda ise % 27.5 oranında slime faktör olumlu olarak belirlendi. Boğaz kültüründen soyutlanan kökenlerden *C. albicans* % 36.2 (46/127) slime faktör olumlu bulunurken, *C. tropicalis* % 100 (6/6) ve *C. parapsilosis* % 62.5 (5/8), *C. albicans*'dan hem oran olarak hem de fazla olumlu olarak yüksek bulundu. Kan kültürlerinden soyutlanan kökenler içinde *C. albicans* % 29.4 olumlu bulunurken, *C. albicans* dışı kökenlerden *C. krusei*'de (1/3) ve *C. parapsilosis*'te (2/6) slime faktör saptandı. Boğaz kültürü sonuçları özellikle *albicans* dışı *Candida*'lardaki fazla olumluluk yönünden diğer çalışmalarla uyumlu bulunurken, kan kültürlerindeki *albicans* dışı *Candida*'larda, diğer çalışmalara göre daha düşük olumlu sonuçlar elde edildi.

Candida'ların virulans faktörleri birlikte ele alındığında, kökenler içinde en virulan olanı *C. albicans* olmakla birlikte, *albicans* dışı *Candida*'ların da çoğul virulans faktörü üretebildikleri ve infeksiyon etkeni olabilecekleri bildirilmektedir (68).

Arslan ve Fındık (64) klinik örneklerden soyutlanan 100 *C. albicans* kökeninin 42'sinde hem fosfolipaz hem de asit proteinaz aktivitesini olumlu, 58'inde bir virulans faktörünü olumlu, üç tanesinde iki virulans faktörünü de olumsuz bulmuşlar; Yücel ve Kantarcıoğlu (65) *Candida* infeksiyonu için altta yatan kolaylaştırıcı faktörlere sahip hastaların çeşitli klinik örneklerinden elde edilen 54 *C. albicans* kökeninden 51'inde fosfolipaz ve asit proteinaz aktivitesini olumlu olarak bildirmişler; Kantarcıoğlu ve Yücel (70) 60 *C. albicans* kökeninden 56'sının her iki virulans faktörünün olumlu olduğunu aynı zamanda *C. kefir* kökenlerinde de fosfolipaz ve asit proteinaz varlığını saptamışlardır. Karagöz ve ark. (73) asit proteinaz ve slime faktör birlikteliğini *C. albicans* dışı kökenlerde daha yüksek saptamışlardır.

Çalışmamızda, boğaz kültürlerinden soyutlanan 127 *C. albicans* kökeninin 32'sinde (% 25.2) üç virulans faktörü olumlu, 80'inde (% 63) iki virulans faktörü, 14'ünde (% 11) bir virulans faktörü olumlu ve birinde (% 0.8) üç virulans faktörü olumsuz bulundu. *Albicans* dışı kökenler içinde üç virulans faktörü olumlu bulunan *C. krusei* idi (1/8). *C. albicans* en virulan köken olarak belirlenirken, 23 kökeninden 15'i (% 65) üç virulans faktörü olumsuz bulunan *C. kefir* *Candida*'lar arasında virulansı en düşük tür olarak belirlendi. Kan kültüründen soyutlanan kökenler arasında 17 *C. albicans*'ın dördünün (% 23.5) üç virulans faktörü olumlu, 11'inin (% 64.7) iki virulans faktörü olumlu, birinin bir virulans faktörü olumlu (% 5.9) ve birinin (% 5.9) üç virulans faktörü olumsuz; altı *C. parapsilosis* kökeninin birinin iki virulans faktörü olumlu, üçünün bir virulans faktörü olumlu, ikisinin üç virulans faktörü olumsuz; üç *C. krusei* kökeninin iki tanesinin bir virulans faktörü olumlu, diğer kökenin üç virulans faktörü olumsuz bulundu. İki *C. kefir* ve bir *C. glabrata*'nın üç virulans faktörü de olumsuzdu. Kan kültüründen soyutlanan kökenlerde de *C. albicans* çoğul virulans özellikleri bakımından en virulan köken olarak belirlendi. Sonuçlar, diğer çalışma sonuçları ile uyumlu bulundu.

Son yıllarda *Candida* infeksiyonlarındaki artış ve antifungal ilaçların sık kullanılır olmaları direnç sorununu da beraberinde getirmiş ve özellikle hastanede yatan hastalarda ilaç seçimi önem kazanmıştır. Antifungal direnç deneyleri, bakteri antibiyogramları gibi günlük çalışma içine henüz girmemiş olsalar da pek çok araştırmacı en azından direnç gelişimini izlemek için antifungal duyarlılık deneylerini yapmakta, hatta bazı araştırmacılar bu deneylerin antifungal ilaç verilmeden önce mutlaka yapılmasını önermektedirler. Uzun süreden beri aynı hastanede kullanılan antifungale karşı direnç gelişimi olup olmadığı veya kullanıma yeni girecek bir antifungale karşı duyarlılığın ne durumda olduğunu görmek için antifungal deney önerilmektedir. Bu deneyler için önerilen yöntem NCCLS tarafından belirlenen makro ve mikro dilüsyon yöntemidir (29, 36, 84)

Ayhan ve ark. (38) kanserli hastalardan soyutladıkları *Candida* kökenlerinde amfoterisin B'ye % 12.5, flukonazole % 37.5, ketokonazole % 67.5 direnç bulmuş; flukonazol ve ketokonazole karşı *C. albicans* ve *C. tropicalis* kökenlerinin yüksek direncine dikkat çekmiş ve antifungal deneylere daha sık başvurulması gerekliliğini bildirmişlerdir. Zer ve Balcı (58) yoğun bakım birimindeki hastalardan soyutlanan *Candida*'larda amfoterisin B'ye % 19.51, flukonazole % 27.31 oranında direnç tespit etmiş ve *C. albicans* dışı kökenlerin daha dirençli olduğunu açıklamışlardır. Koç ve ark. (54) kan kültüründe üreyen *Candida*'lara karşı en etkili antifungal ilacın amfoterisin B olduğunu bildirmişlerdir. Kiraz ve ark. (85) çeşitli klinik örneklerden soyutlanan 300 *C. albicans* kökeninde flukonazol direncine rastlamamış, *Candida*'lara karşı ilaç seçiminde antifungal duyarlılık deneylerine başvurmanın yararına değinmişlerdir. Orhon ve ark. (80) infeksiyon etkeni olarak soyutlanan 82 *C. albicans*'ta amfoterisin B direnci saptamazken, % 2.5 flukonazol, % 9.6 ketokonazol direnci bildirmişlerdir. Ardıç ve ark. (86) çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *C. albicans* kökenlerinde amfoterisin B'ye karşı direnç gözlemezken, ketokonazole karşı % 22 direnç saptamış; *C. albicans* dışı kökenlerde ise amfoterisin B'ye % 3, ketokonazole ise % 17 oranında direnç belirlemişler ve özellik gösteren hastalarda antifungal duyarlılık deneylerinin mutlaka yapılması gerekliliğine değinmişlerdir. Kuştimur ve ark. (87) klinik örneklerden soyutlanan *C. albicans* kökenlerinde % 32, *C. tropicalis* kökenlerinde % 60 flukonazol direnci gözlemiş, antifungal duyarlılık deneylerinin kesin olarak yapılması gerektiğini vurgulamışlardır. Ermertcan ve ark. (59) yoğun bakım ünitesindeki hastaların kan kültürlerinden soyutlanan *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* kökenlerinde flukonazol direnci gözlememiş, ancak *C. albicans*'ın % 7 ve *C. tropicalis*'in % 2 oranında doza bağlı duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Mete ve ark. (46) ağız sürüntüsü ve dışkı örneklerinden soyutlanan *C. albicans* kökenlerinde % 74 ketokonazol direnci bildirmişlerdir. Göller ve ark. (88) sistemik infeksiyon etkeni 137 *Candida* kökeninde % 5 amfoterisin B, % 10 flukonazol, % 3.6 ketokonazol direnci belirlemişler, kandidozun uygun tedavisi için antifungal duyarlılık testlerinin yapılması gerekliliğine işaret etmişlerdir. Morace ve ark. (89) yaptıkları çok merkezli çalışmada *C. albicans* kökenlerinin flukonazole % 3.2 doza bağlı duyarlı, % 6.7 dirençli; *C. albicans* dışı kökenlerin ise % 15.7 doza bağlı duyarlı ve % 10.3 dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Canton ve ark. (90) kandidemi etkeni *Candida*'lar içinde flukonazole en dirençli kökenin *C. krusei* olduğunu açıklamışlardır. Rubio ve ark. (91) çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Candida*'ların flukonazole % 14.7 doza bağlı duyarlı, % 5.3 dirençli olduğunu ve en dirençli kökenlerin *C. glabrata* ve *C. krusei* olduğunu bildirmişlerdir. Darodeh ve Shehabi (92) oral *Candida* infeksiyonlu bireylerden soyutladıkları *Candida* türlerinde

amfoterisin B'ye karşı direnç gözlemezken, flukonazole karşı değişen (% 25-75) direnç saptamışlardır. Baran ve ark. (93) üriner sistemden soyutlanan *C. albicans* kökenlerinde flukonazol direnci 1994 yılında % 4 iken 1998 yılında % 6.7'ye yükseldiğini, bu süreçte amfoterisin B direncinin değişmediğini bildirmişlerdir. Kirkpatrick ve ark. (94) klinik örneklerden soyutlanan *Candida*'larda flukonazol direncinin % 10 olduğunu, özellikle *C. glabrata* ve *C. krusei*'de direncin artmakta olduğunu bildirmişlerdir. Cheng ve ark. (62) kan kültürlerinden soyutlanan *Candida*'larda flukonazole direnç oranını % 4.2 olarak saptamışlardır. Yang ve ark. (95) çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *albicans* dışı *Candida*'larda % 11.2, *C. albicans*'ta % 3.8 flukonazol direnci belirlemiş ve en yüksek oranda direncin *C. tropicalis*'te olduğunu (% 15) bildirmişlerdir. Takakura ve ark. (96) kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* kökenlerinde % 4.6 flukonazol direnci olduğunu ve risk faktörleri ile antifungal direnç arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda amfoterisin B'ye karşı direnç gözlenmedi ve MİK değerleri boğaz sürüntülerinden soyutlanan *Candida*'larda 0.06- 1µg/ml, kan kültürlerinden soyutlananlarda ise 0.25-1µg/ml arasında olduğu saptandı. Bu diğer çalışmalarla uyumlu idi.

Flukonazole karşı dirençli köken oranı boğaz kültürlerinde % 9.3, kan kültürlerinde % 27.5 olarak tespit edildi. Boğaz kültürlerinden soyutlanan kökenler içinde *C. albicans* (% 9.5), *C. tropicalis* (3/6) ve *C. parapsilosis* (2/8) kökenlerinde; kan kültürlerinden soyutlananlarda ise *C. albicans* (% 47) ve *C. parapsilosis* (1/6) kökenlerinde direnç gözlemlendi ve MİK aralığı boğaz kültüründen soyutlananlarda 0.06-64 µg/ml, kan kültürlerinden soyutlananlarda ise 0.06-128 µg/ml arasında tespit edilirken kan kültürlerinden soyutlanan kökenlerde MİK₉₀ daha yüksek değerde bulundu. Kökenlerin flukonazol direnci diğer çalışmalarla uyumlu bulundu.

Ketokonazol ile yapılan antifungal duyarlılık deneyinde, boğaz kültürlerinden soyutlanan *Candida*'larda % 11.5 oranında direnç gözlemlendi. Boğaz kültüründen soyutlanan *C. albicans* kökenlerinde % 14.3, *C. krusei* kökenlerinde % 25 ve *C. kefyr* kökenlerinde % 4.3 oranında ketokonazol direnci görülürken; kan kültürlerinden soyutlanan *Candida*'lar ketokonazole karşı duyarlı olarak tespit edildi. Ketokonazolün MİK aralığı boğaz sürüntüleri için 0.06-64 µg/ml, kan kültürleri için ise 0.06-4 µg/ml olarak ölçüldü. Ketokonazol direnci yapılan diğer çalışmaların genelinden düşük bulundu.

Candida'larla ilgili olarak araştırmacıların ilgisini çeken bir diğer konu da virulan kökenlerin aynı zamanda antifungal ilaçlara dirençli olup olmadığıdır. Keçeli ve ark. (66) fosfolipaz aktivitesi ile flukonazol direnci arasında, Orhon ve ark. (80) slime faktör üretimi ile flukonazol ve ketokonazol direnci arasında anlamlı fark bulmazken; Özkütük ve ark. (97)

proteinaz aktivitesi ile flukonazol direnci arasında anlamlı ilişki belirlemiştir. Jabra ve ark. (98) Candida kökenlerinde slime faktör üretimi ile amfoterisin B direnci arasında anlamlı ilişki belirlemişlerdir. Kuhn ve Ghannoum (99) slime faktör üretimi ile flukonazol direnci arasında anlamlı ilişki bildirmişlerdir.

Çalışmamızda boğaz kültürlerinden soyutlanan kökenlerin fosfolipaz enzim aktivitesi ile flukonazol direnci arasındaki fark anlamlı bulundu ve flukonazole dirençli kökenlerin daha yüksek fosfolipaz aktivitesi gösterdiği belirlendi.

Boğaz sürüntülerinde flukonazole TÜTFH'nde % 2, DH'nde % 9, GHH'nde % 28.5; ketokonazole ise TÜTFH'nde % 7.7, DH'nde % 14.7, GHH'nde % 4.8 oranında direnç görüldü. Özellikle her iki antifungale karşı DH'nde yüksek oranda görülen direnç dikkat çekerken, GH'nde de flukonazol direnci ön planda idi. Boğaz sürüntüsü örneği alınan hastanelerden ayrılan Candida'ların antifungal ilaçlara karşı farklı oranda direnç göstermeleri, bu kuruluşlarda antifungal tedavinin farklı uygulanmasından kaynaklanmış olabileceği söylenebilir.

SONUÇLAR

Candida infeksiyonunu kolaylaştırıcı faktörlere sahip olan hastaların boğaz sürüntüsü ve kan kültürlerinden soyutlanan Candida kökenleri çalışmaya alındı. Kan kültüründen soyutlanan kökenler sayıca yetersiz olduğundan istatistik analiz yapılamadı.

1- Candida soyutlanma oranı boğaz sürüntülerinde % 63, kan kültürlerinde % 1.75 olarak belirlendi. C. albicans boğaz ve kan kültürlerinde en çok soyutlanan köken idi ancak albicans dışı Candida'lar da azımsanmayacak oranlarda soyutlandı.

2- Hastanede yatış süresi ile Candida soyutlanması arasında anlamlı ilişki belirlendi. C. albicans soyutlanma oranı TÛTFH'nde, DH ve GHH'ne göre anlamlı olarak yüksek bulundu. GHH'nden alınan boğaz kültürlerinde Candida soyutlanma oranı diğer iki hastaneye göre anlamlı olarak düşüktü.

3- C. albicans, boğaz sürüntüsü ve kan kültürlerinden soyutlanan kökenler arasında virulansı en yüksek köken olarak belirlendi. Boğaz kültüründen soyutlananlar arasında üç virulans faktörü de olumlu olan C. albicans sayısı, albicans dışı Candida'lara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

4- Fosfolipaz ve proteinaz enzimlerini salgılama özelliği de C. albicans'larda albicans dışı Candida'lara göre anlamlı olarak yüksekti. Ancak buna karşılık slime faktör üretimi albicans dışı Candida'larda anlamlı olarak yüksek bulundu.

5- Candida'ların virulans faktörü oluşturma özellikleri bakımından hastaneler arasında anlamlı fark bulunmadı. Boğaz sürüntüsünden soyutlanan kökenlerin virulansı kan kültüründen soyutlananlara göre oran olarak daha yüksek bulundu.

6- Candida kökenlerinde amfoterisin B direnci belirlenmedi. Boğaz sürüntüsünden soyutlanan kökenlerde flukonazol ve ketokonazol direnci, kan kültüründen soyutlananlarda ise sadece flukonazol direnci görüldü. Kan kültüründen soyutlanan Candida'ların flukonazol direnci daha yüksek oranda bulundu. Antifungal dirençte kökenler arasında anlamlı fark belirlenmedi.

7- Fosfolipaz enzimi salgılayan kökenlerin flukonazol direnci anlamlı olarak yüksek bulundu.

8- Hastanede yatarak bağışıklığı baskılayıcı tedavi gören veya Candida infeksiyonları için kolaylaştırıcı faktöre sahip olan hastaların Candida infeksiyonu yönünden izlenmesinin ve soyutlanan Candida'ların tür tayini ve antifungal duyarlılık deneylerinin yapılmasının yararlı olacağı söylenebilir.



ÖZET

Bağıışıklığı baskılanmış, *Candida* infeksiyonlarına duyarlı hale gelmiş hastalarda *Candida*'ların tür tayini, virulans ve antifungal duyarlılık durumlarını belirlemek amacıyla Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Devlet Hastanesi ve Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nden alınan boğaz sürüntülerinden soyutlanan 182 ve kan kültürlerinden soyutlanan 29 köken çalışmaya alındı.

Boğaz sürüntülerinde *Candida* soyutlanma oranı % 63, kan kültüründe ise % 1.75 olarak belirlendi. Hastanede yatış süresi ile *Candida* soyutlanması arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0.012$). En sık soyutlanan köken *C. albicans* (boğaz kültürlerinde % 70, kan kültürlerinde % 53) olmakla beraber, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* gibi *albicans* dışı *Candida*'lar da soyutlandı.

C. albicans en virulan köken olarak belirlendi ve *C. albicans*'ın, virulans faktörleri olan fosfolipaz ve proteinaz enzimleri üretimi *albicans* dışı *Candida*'lara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$). Slime faktör üretiminde ise *albicans* dışı *Candida*'lar, *C. albicans*'a göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.001$).

Antifungal duyarlılık deneylerinde, flukonazol direnci boğaz kültüründen soyutlanan kökenlerde % 9.3, kan kültüründen soyutlanan kökenlerde % 28 olarak belirlendi. Ketokonazol direnci ise sadece boğaz kültüründen soyutlanan kökenlerde % 11.5 oranında belirlendi. Amfoterisin B direnci görülmedi. Flukonazol ve ketokonazol direnci bakımından kökenler arasında anlamlı fark bulunmadığı belirlendi (sırasıyla, $p=0.939$, $p=0.091$). Fosfolipaz enzimi salgılayan kökenlerin flukonazole karşı daha dirençli olduğu saptandı ($p=0.038$).

Hastanede yatarak bağışıklığı baskılayıcı tedavi gören hastaların Candida infeksiyonu yönünden izlenerek soyutlanan kökenlerin tür tayini yapılması ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesinin yararlı olacağı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Candida türleri, C. albicans, virulans faktörleri, antifungal duyarlılık.



DETERMINATION OF CANDIDA SPECIES, THEIR VIRULENCE FACTORS AND ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITIES IN PATIENTS SUSCEPTIBLE TO CANDIDA INFECTIONS

SUMMARY

The aim of this study was to determine the Candida species and their virulence factors and susceptibilities to antifungal drugs in immunosuppressive patients susceptible to Candida infections. Candida species were isolated from throat cultures and blood cultures of patients hospitalized at Trakya University Medical Faculty Hospital, Government Hospital and Chest Diseases Hospital. Total 211 isolates were studied; 182 of them from throat cultures and 29 of them from blood cultures.

The percentage rate of Candida albicans in throat and blood cultures were 63 -1.75 % respectively. The hospitalization period and rate of determining Candida species were statistically significant ($p=0.012$). C. albicans was the most common species in throat (70 %) and blood cultures (53 %). But non-albicans Candida species were also isolated such as C. parapsilosis, C. krusei, C. kefyr, C. glabrata, C. tropicalis and C. guilliermondii.

C. albicans was the most virulent species and its virulence factors such as phospholipases and proteinases were found determined higher (respectively $p=0.001$, $p=0.001$) but their slime factor production of non-albicans species were higher than C. albicans significantly ($p=0.001$).

Fluconazole resistant strains were determined in 9.3 % of throat cultures and in 28 % of blood cultures. Ketokonazole resistant strains were also determined in 11.5 % of only throat cultures. There was no amphotericin B resistant strains. There was no correlation between the species of Candida it was determined that no significant fluconazole and

ketokonazole resistance (respectively $p=0.939$, $p=0.038$). The strains that had phospholipase enzyme were more resistant to fluconazole ($p=0.038$).

As a result, the *Candida* yeasts in immunosuppressive and hospitalized patients should be determined as the species and also their antifungal susceptibilities should be investigated. terminated as more resistance to flukonazole ($p=0.038$).

Key words: *Candida* species, *C. albicans*, virulence factors, antifungal susceptibility.



KAYNAKLAR

- 1- Mitchell G T. Opportunistic Mycoses. In Joklik W K, Willet H P, Amos D B, Wilfert C M (Eds). Zinsser Microbiology 9 th ed. NewYork:1988; 930-47.
- 2- Van Burik J A, Magee P T. Aspects of fungal pathogenesis in humans. Annu Rev Microbiol. 2001; 55: 743-72.
- 3- Kiraz N. Candida albicans suşlarını tiplendirme yöntemleri. İnfeksiyon Derg 2000; 14(2): 297-306.
- 4- Rodrigez Tudela J L, Cuenca E M, Meltado E, Monzon A. The present and future of medical mycology. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003; 21(2):75-80.
- 5- Ener B. Kandidoz. Yeğenoğlu Y, Erturan Z (Eds) 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Tutanaklar'da: 2003; Bodrum. İstanbul, T Mikrobiol Cem Yay No 36 , 2003; 218-20.
- 6- Hoeprieh P D, Rinaldi M G. Candidosis. In Hoeprieh P D, Jordan M C, Ronald A R (eds). Infectious Diseases 5 th ed. Lippocott Co. Philadelphia: 1994: 498-508.
- 7- Bilgehan H. Candidaların tarihçesi, ekolojisi ve dağılımı. Candidalar (Ed) Tümbay E. Barış Kitabevi; İzmir; 1989: 1-8.
- 8- Koç N. Tıbbi bakımdan önemli olan Candida türlerinin mikolojik özellikleri. Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y (Eds) Candida Mikolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu Tutanaklar'da: 2002; Eskişehir. İstanbul, T Mikrobiol Cem Yay No 43, 2002; 37-45.
- 9- Howell S A, Hazen KC. Candida, Cryptococcus, and other yeasts of medical importance. In Murray P R, Baron E J, Jorgensen J H, Pfaller M A, Tenover F C, Tenover F C (Eds). Manual of Clinical Microbiology. ASM Pres, Washington DC; 1999; 1693-711.
- 10- Tümbay E. Candida Türleri. Ustaçelebi Ş (Ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara, Gtneş Kitabevi, 1999: 1081-6.
- 11- Çerikçioğlu N. Candida'ların İnce Yapısı. Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y (Eds). Candida Mikolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu Tutanaklar'da; 2002; Eskişehir. İstanbul, T Mikrobiol Cem Yay No 43, 2002; 37-45.
- 12- Hazen K C. New and emerging yeasts pathogens. Clin Mic Rev 1995; 8(10):462-78.
- 13- Yuluğ N. Fırsatçı Mikozlar. Serter D, Ertem E, Gökengin D (Eds) Başlıca Bakteriyel, Paraziter ve Mikotik Enfeksiyon Hastalıkları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2000: 476-87.

- 14- İnci R. Candida infeksiyonlarının patogenezinde konağın rolü. Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y (Eds): Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu Tutanaklar'da; 2002; Eskişehir. İstanbul, T Mikrobiol Cem Yay No 43, 2002; 71-84.
- 15- Larone D H. Candidiasis. Medically Important Fungi. 4 th ed. ASM Pres; Washington DC; 2002: 111-29.
- 16- Akan E. Candidalar. Tıbbi Mikrobiyoloji. İstanbul: Saray Kitabevi; 1993: 499-510.
- 17- Guarro J. Candida. In de Hoog G S, Guarro J, Gene J, Figueras M J (Eds). Atlas of Clinical Fungi. 2 nd ed. Virgili: 2000: 180-225.
- 18- Fridkin SK, Jarvis WR, Epidemiology of nosokomial fungal infections. Clin Mic Rev. 1996; 9(4): 499-511,
- 19- Fidel PL, Vazquez JA, Sobel JD. C. glabrata: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to C. albicans. Clin Mic Rev 1999; 12(1): 80-96.
- 20- Hazen KC, Baron EJ, Colombo AL, Girmenia AL. Comparison of the susceptibilities of Candida spp. flucanazole in a 4-year global evaluation using disk diffusion. J Clin Mic 2003; 41(12): 5623- 32.
- 21- Edwards J E. Candida species. In Mandel G L, Bennet J E, Dolins R (Eds). Principles and Practices of Infectious Diseases 5 th ed. Churchill Livingstone Co. Philadelphia; 2000: 2655-74.
- 22- Ener B. Candida İnfeksiyonlarının Patogenezi: Etkenin Rolü. Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y (Eds). Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu Tutanaklar'da: 2002; Eskişehir. İstanbul, T Mikrobiol Cem Yay No 43, 2002; 65-70.
- 23- Hogan HL, Klein BS, Lewitz SM. Virulence factors of medically important fungi. Clin Mic Rev 1996; 9(4): 469-88.
- 24- Millon L, Diarroux R, Monod M, Meillet D, Physiopathology of oropharyngeal Candidiasis in HIV- infected patients. Med Malad Infect 2002;32: 696- 703.
- 25- Ghannoum AM, Phospholipases in pathogenic fungi. Clin Mic Rev 2000; 13(1): 122-43.
- 26- Mukharjee P K, Ghannoum M A. Secretory proteins in fungal virulence. In Calderone A R, Cihlar C R (Eds). Fungal Pathogenesis. Washington DC; 2002: 51-79.
- 27- Van Burik HA, Magee PT. Aspects fungal pathogenesis in humans. Annu Rev Microbiol 2001; 55: 743-72.
- 28- Prasad R, Panwar S L, Krishnamurthy S. Drug resistance Mechanisms of Human Pathogenic Fungi. In Calderone A R, Cihlar C R (Eds). Fungal Pathogenesis. Washington DC: 2002: 601-27.

- 29- Kuştimur S. Antifungal Duyarlılık Testleri. Ustaçelebi Ş. (ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999: 1159-66.
- 30- Dökmeci İ. Antifungal ilaçlar. Farmakoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2000: 924-929.
- 31- Can H., Candida Cinsinden Mayaların Tür Tanısı ve Antifungal Kemoterapötik Maddelere Duyarlılıkları (Doktora Tezi). İstanbul: İst. Ü. İstanbul Tıp Fak Mikrobiyoloji ve Kl Mik A D; 1985.
- 32- Bilgehan H. Besiyerleri ayıraçlar ve deneyler. Klinik Mikrobiyolojik ve Tanı. İzmir: Barış Yayınları; 1995:700.
- 33- Dolapçı İ, Tekeli A. Çeşitli Candida türlerinde slime faktör yapımının araştırılması. Mikrobiol Bült 2002; 36: 323-8.
- 34- Gürcan Ş. Kandidemi etkeni çeşitli Candida türlerinde virulansın in vitro ve in vivo olarak değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Bursa: Uludağ Ü. Tıp Fak İnfek Hast ve Kl Mik A D; 2000.
- 35- Al FD, Aktaş E, Yiğit N, Ayyıldız A. Candida albicans kökenlerinde fosfolipaz aktivitesinin araştırılması. T Parazit Derg 2001; 25 (4): 398-401.
- 36- Galgiani J N, Pfaller M A, Rinaldi M G. reference Method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts proposed standart. NCCLS Doc. 1992; 12(25): 1-32.
- 37- Rex J H, Pfaller M A, Rinaldi M G, Polak A, Galgrani J N. Antifungal susceptibility testing. Clin Microbiol Rev. 1993 (10): 367-81.
- 38- Ayhan F Y, Akgün Y, Yalçınkaya T, Tümbay E. Kanserli hastalarda fungal kolonizasyon ve soyutlanan maya türlerinin antifungal duyarlılıklarının araştırılması. İnfeksiyon Derg 1992; 6(1): 59-63.
- 39- Yeğenoğlu Y. Candida infeksiyonlarının epidemiyolojisi. T. Mikrobiyol Cem Yayını 2002; 34: 67-71.
- 40- Özkütük A. Yüzeyel Kandidozlar. Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y (Eds); Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu Tutanaklar'da: 2002; Eskişehir. İstanbul, T Mikrobiol Cem Yay No 43, 2002; 111-6.
- 41- Özkurt Z, Erol S, Parlak M, Yılmaz Ş. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde hastane infeksiyonları: 1998 yılı sonuçları. Hastane İnf Derg 2000; 4: 156-9.
- 42- Çetin B, Yalçın N, Turgut H, Kaleli İ, Orhan N. Pamukkale Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi'nde hastane infeksiyonları. Hastane İnf Derg 1999; 3: 161-4.
- 43- Geyik M F, Kökoğlu Ö F, Hoşoğlu S, Ayaz C, Boşnak V. Dicle Üniversitesi Hastanesi'nde nozokomial infeksiyonlar: 1998. Hastane İnf Derg 2000; 4: 160-3.
- 44- Ener B. Fungal hastane infeksiyonlarında tanı. Hastane İnf Derg 2000; 4: 129-34

- 45-Kaya D, Metintaş M, Erdinç P. Yüksek dozda inhale steroid kullanan hastaların boğaz sürüntü örneklerinden maya izolasyonu. *İnfeksiyon Derg* 1995; 9 (3): 289-92.
- 46-Mete M, Gül K, Suay A, Mete Ö. Ağız sürüntüsü ve dışkı örneklerinden soyutlanan *Candida albicans* suşlarının klortrimazol, ketokonazol, mikonazol, ekonazol ve 5-Florositozine in vitro duyarlılığı. *İnfeksiyon Derg* 1998; 12 (4): 521-4.
- 47-Karabıçak N, Kurtoğlu E, Kurtoğlu K, Sovuksu K, Esen B. Hastanede yatan erişkin hastaların ağız florasından izole edilen mayaların tiplendirilmesi ve slime üretimlerinin gösterilmesi. XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Tutanaklar'da; 2002; Antalya. İstanbul, Başak Yay; 2002; 315.
- 48-Ak G, Erturan Z, Ünür M, Yeğenoğlu Y. Ağız içinde mayaların görülme sıklığı. *T Mikrobiol Cem Derg* 1998; 28: 107-10.
- 49-Susever S, Yeğenoğlu Y, Şütlaş M, Lepralı hastaların ağızlarından izole edilen *Candida*'ların esteraz ve hemolitik aktivitesi. Yeğenoğlu Y, Erturan Z (Eds). 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kongresi Tutanaklar'da; 2003; Bodrum. İstanbul, T Mikrobiol Cem Yay No 46 , 2003; 362.
- 50-Coşkun S, Aksaray S, Balaban N, Süzük S, Cesur S, Şahiner Ş, Topal M. onkoloji hastalarının orofaringeal örneklerinde *Candida* kolonizasyonu. Yeğenoğlu Y, Erturan Z (Eds) 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kongresi Tutanaklar'da. 2003; Bodrum. İstanbul, T Mikrobiol Cem Yay No 46 , 2003; 345.
- 51-Önçağ Ö, Hilmioğlu S, Taşbakan M I, Alpöz R. Özofagus yanıklı çocuklarda ağızda *Candida* sıklığı ve bunun diş çürüğü indeksleri ve tükürük tamponlama kapasitesi ile ilişkisi. Tümbay E, İnci R, Hilmioğlu S, Aydemir Ş (Eds). 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Tutanaklar'da. 1999; İzmir. İstanbul, T Mikrobiol Cem Yay No 36,1999; 254.
- 52-Altınışık B, Arısoy A S, Özcan S, Türel A, Özbakkaloğlu B. Kansersiz hastalarda mantar kolonizasyonu. Tümbay E, İnci R, Hilmioğlu S, Aydemir Ş (Eds). 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Tutanaklar'da. 1999; İzmir. İstanbul, T Mikrobiol Cem Yay No 36,1999; 242.
- 53-Perşembe A, Bozdağ K E, Karaman A. İmmunosupresif sağaltım gören hastalarda oral *Candida* infeksiyonu prevalansı. Tümbay E, İnci R, Hilmioğlu S, Aydemir Ş (Eds). 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Tutanaklar'da. 1999; İzmir. İstanbul, T Mikrobiol Cem Yay No 36,1999; 242.
- 54-Koç N, Erdem F, Çetin N. Kan kültürlerinde üreyen mayaların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve antifungal duyarlılıkları. *T Mikrobiol Cem Derg* 1999; 29: 177-82.

- 55-Bilgili HG, Balaban N, Çayırılı A, Süzük S. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Mart 2001- Mart 2002 döneminde karşılaşılan kandidemi etkenleri. Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y (Eds). Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu Tutanaklar'da. 2002; Eskişehir. İstanbul, T Mikrobiol Cem Yay No 43, 2002; 184.
- 56- Bouza E, Monila J P, Monuz P. The cooperative group of the European study group on nosocomial infections (ESGNI). Clin Microbiol Infect 1999; 5: 2S1-2S12.
- 57-Marchetti O, Bile J, FluckiğerU, Eggimann P, Ruef C, garbino J et all. Epidemiology of candidemia in Swiss tertory care hospitals secular trends 1991-2000. Clin Infect Dis 2004; 38(3):311-20.
- 58-Zer Y, Balcı İ. Yoğun bakım ünitesindeki hastalardan izole edilen Candida suşlarının identifikasyonu ve antifungal duyarlılıkları T Mikrobiol Cem Derg 2002; 32: 230-4.
- 59-Ermertcan Ş, İnci R, Hilmioğlu S, Tümbay E. Kan kültürlerinden soyutlanan Candida kökenlerinin flukonazole in vitro duyarlılığı. İnfeksiyon Derg 1998; 12 (4): 531-3.
- 60- Al Jasser A M, Elkhizzi N A. Distribution of Candida species among bloodstream isolates. Saudi Med J 2004; 25(5):566-9.
- 61-Safdar A, Bannister T N, Safdar Z. The predictors of outcome in immunocompetent patients with hematogenous Candidiasis. Int J Infect Dis 2004; 8(3):180-6
- 62-Cheng M F, Yu K W, Tang R B, Fan Y H, Yang Y L, Hsieh K S, et all. Distribution and antifungal susceptibility of Candida species causing candidemia from 1996 to 1999. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004; 48(1):33-7.
- 63-Arkan S, Sancak B, Haşçelik G, Günalp A. Candida albicans izolatlarında fosfolipaz aktivitesinin saptanması. Flora 1998; 3(4): 240-3
- 64-Arslan U, Fındık D. Klinik örneklerden izole edilen Candida albicans türü maya mantarlarında virulans faktörlerinin (proteinaz, slime ve fosfolipaz) in vitro araştırılması, İnfeksiyon Derg 2003 17(4): 471-81.
- 65-Yücel A, Kantarcıoğlu A S. Candida albicans kökenlerinde bazı virulans faktörlerinin (fosfolipaz, proteaz, çimlenme borusu ve aderens) ve aralarındaki korelasyonun belirlenmesi. İnfeksiyon Derg 2001 15(4): 517-25.
- 66-Keçeci S, Budak F, Tamer G S, Willke A. Candida türlerinin bazı antifungallere duyarlılıklarının ve fosfolipaz aktivitelerinin araştırılması. İnfeksiyon Derg 2003; 17(3): 321-4.
- 67-Şahin İ, Kaya D, Öksüz Ş, Okay A, Öztürk E, Koç A N. Candida türlerinde fosfolipaz aktivitesinin araştırılması. Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y (Eds). Candida Mikrobiyolojisi

- ve İnfeksiyonları Simpozyumu Tutanaklar'da. 2002; Eskişehir . İstanbul, T Mikrobiol Cem Yay No 43, 2002; 182.
- 68- Yücesoy M, Karaman M, Yuluğ N. Sağlıklı ve Candida infeksiyonu olan bireylerden soyutlanan Candida albicans suşlarında fosfolipaz aktivitesinin araştırılması. İnfeksiyon Derg 2000; 14(3):405-8.
- 69- Borst A, Fluit A C. High levels of hydrolytic enzymes secreted by Candida albicans isolates involved in respiratory infections. J Med Microbiol 2003; 52(11): 971-4.
- 70- Kantarcıoğlu A S, Yücel A. Phospholipase and protease activities in clinical Candida isolated with reference to the sources of strains. Mycoses 2002; 45(5-6): 160-5.
- 71- Erdeniz H, Gürler B. Candida albicans suşlarının proteinaz aktivitesi ile vulvovaginal kandidoz arasındaki ilişkinin araştırılması. İnfeksiyon Derg 1998; 12(3): 389-92.
- 72- Aktaş E, Al FD, Yiğit N, Yazgı H, Tuncel E. Candida albicans kökenlerinde proteinaz enzim aktivitesinin saptanması. T Parazitol Derg 2001; 25(4):402-4.
- 73- Karagöz S, Koç A N, Çetinkaya F. Hastane infeksiyonu etkeni olarak düşünülen maya izolatlarının slime ve proteinaz aktiviteleri. Tümbay E, İnci R, Hilmioglu S, Aydemir Ş (Eds). 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Tutanaklar'da. 1999; İzmir. İstanbul, T Mikrobiol Cem Yay No 36, 1999; 277.
- 74- Ollert NW, Wende C, Gorlich M, et all. Increased expression of Candida albicans secretory proteinase, a putative virulence factor, in isolates from HIV- positive patients. J Clin Microbiol 1995; 33(10): 2543-9.
- 75- Bernardis F D, Mondello F, Millan R S, Ponton J, cossane A. Biotyping and virulence properties of skin isolates of Candida parapsilosis. J Clin Microbiol. 1999 (11). 3481-6.
- 76- Cevahir N, Demir M, Mete E, Kaleli İ. Candida suşlarında farklı yöntemlerle slime üretiminin araştırılması. İnfeksiyon Derg 2003; 17(1): 67-70.
- 77- Karaca N, Koç A N, Karagöz S. Kan ve vajen örneklerinden izole edilen Candida türlerinin slime aktiviteleri. T Mikrobiol Cem Derg 2001; 31: 224-6.
- 78- Hilmioglu S, İlkit M, Çavuşoğlu C, Aydemir Ş, Tümbay E. Candida kökenlerinde slime üretiminin üç ayrı yöntemle gösterilmesi ve slime üretiminin kristal viyole reaksiyonu ile ilişkisi. İnfeksiyon Derg 1999; 13(2):183-6.
- 79- Kalkancı A, Çırak M Y, Mansuroğlu H, Kuştimur S. Candida türlerinde slaym faktör belirlenmesi. T Mikrobiol Cem Derg 1999; 29: 183-5.
- 80- Orhon H, Özbakkaloğlu B, Sürücüoğlu S, Tünger Ö, Arısoy A S. İnfeksiyon etkeni olan Candida albicans suşlarında slime üretimi ve antifungal ajanlara duyarlılıkları. T Mikrobiol Cem Derg 1998; 28: 103-6.

- 81-Branchini M L, Pfaller M A, Chalberg J R, Frempong T, Isenberg H D. Genotypic variation and slime production among blood and catheter isolates of *Candida parapsilosis*, *J Clin Microbiol* 1994; 32(2): 452-6.
- 82-Pfaller M A, Messer S A, Hollis R J. Variations in DNA subtype, antifungal susceptibility, and slime production among clinical isolates of *Candida parapsilosis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 21(1): 9-14.
- 83-Dolapçı I, Tekeli A. Production of slime factor by various *Candida* types. *Microbiol Bul* 2002; 36(3-4): 323-8.
- 84-Pappas G P, Rex S H, Sobel J D, Filler S G, Dismukes W e, Walsh T J, et all. Guidelines for treatment of Candidiasis. *Clin Inf Dis*. 2004; 38: 161-89.
- 85-Kiraz N, Erturan Z, Uzun M, Durmaz G, Us T, Akgün Y, Anđ Ö. Üçyüz *Candida albicans* suşunun amfoterisin B, flusitozin, flukonazol ve mikonazole karşı duyarlılıklarının araştırılması. *T Mikrobiol Cem Derg*. 1997; 27: 121-4.
- 86-Ardıç N, Özyurt M, Erdemoğlu A, Kurukuyu T, Sezer O. Yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerde saptanan *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungallere duyarlılıklarının belirlenmesi. *ANKEM Derg* 2002; 16(4): 454-6.
- 87-Kuştimur S, Kalkancı A, Mansuroğlu H. *Candida* türlerinin flukonazole duyarlılıklarının saptanmasında iki farklı mikrodilüsyon yönteminin karşılaştırılması. *İnfeksiyon Derg* 2001; 15(3): 349-51.
- 88-Göller S, Özkütük A, Yuluğ N. Sistemik infeksiyonlardan izole edilen *Candida*'ların çeşitli antifungal ajanlara duyarlılıkları. *İnfeksiyon Derg* 2001: 15(2):221-4.
- 89-Morace G, et all. Multicenter comperative evaluation of six commercial systems and the National Committee for Clinical Laboratory Standards M 27-A broth microdilution method for fluconazole susceptibility testing of *Candida* species. *J Clin Microbiol* 2002; 8: 2953-8.
- 90-Canton E, Pemon S, Munoz A C, Oreo A, Ubeda P, Viudes A, et all. Fluconazole susceptibilities of bloodstream *Candida* spp. isolates as determined by NCCLS method M 27-A and two other methods. *J Clin Microbiol* 1999; 6 : 2197-2200
- 91-Rubio M C, Gil J, Ocariz I R, Benito R, Rezusta A. Comparison of results obtained by testing with three different agar media by the NCCLS M 27-A method for in vitro Testing of fluconazole against *Candida* spp. *J Clin Microbiol Jun* 2003;6: 2665-8
- 92-Dar-Odeh N S, Shehabi A A. Oral candidiosis in patients with removable dentures. *Mycoses* 2003; 46 (5-6): 187-91.

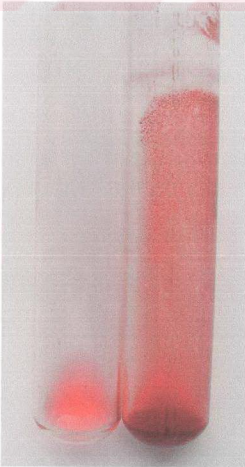
- 93- Baran J, Klauber E, Barczak J, Riederer K, Khatib R. Trends in antifungal susceptibility among candida spp. urinary isolates from 1994-1998. *J Clin Microbiol.* 2000;2: 870-1.
- 94- Kirkpatrick R W, Turner T M, Fothergill W A, Mc Carthy D I, Redding S W, Rinaldi M G, et al. Fluconazole disk diffusion susceptibility testing of Candida species. *J Clin Microbiol.* 1998;10: 3429-32.
- 95- Yang Y L, Ho Y A, Cheng H H, Ho M, Lo H J. Susceptibilities of Candida species to amphotericin B and flukonazole the emergence of flukonazole resistance in Candida tropicalis. *Fect Cont Hosp Epidemiol.* 2004; 25(1): 60-4.
- 96- Takakura S, Fujikara N, saito T, Kudo T, Iinuma Y, Ichiyama S. Clinical factors associated with flukonazole resistance and short-term survival in patients with Candida bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23(5):380-8.
- 97- Özküttük A, Ergen C, Özdemir S, Yuluğ N. Candida albicans suşlarında bazı virulans faktörleri ve flukonazol direnci arasındaki ilişki. Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y (Ed). *Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu Tutanaklar'da.* 2002; Eskişehir; İstanbul, T Mikrobiol Cem Yay No 43; 171.
- 98- Jabra Rizk M A, Falkler W A, Meiller T F. Fungal biofilms and drug resistance. *Emerg Infect Dis.* 2004; 10(1): 14-9.
- 99- Kuhn D M, Ghannoum M A. Candida biofilms antifungal resistance and emerging therapeutic options. *Curr opin Investig drugs.* 2004; 5(2): 186-97.



Resim 1. Fosfolipaz Deneyi (sağ üstteki koloni negatif, diğerleri olumlu sonuç)



Resim 2. Proteinaz Deneyi (sol alttaki koloni negatif, diğerleri olumlu sonuç)



Resim 3. Slime Faktör Deneyi (sağdaki tüp pozitif, soldaki tüp olumlu sonuç)

ÖZGEÇMİŞ

1966 yılında Edirne’de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi 1972-1983 yılları arasında Keşan’da yaptım. 1983 yılında başladığım Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden 1989 yılında mezun oldum.

1989-1991 yılları arasında ilk görev yerim olan Biga Gündoğdu Sağlık Ocağı’nda çalıştıktan sonra, tayin olduğum Edirne ilinde çeşitli sağlık kuruluşlarında görev yaptım. Askerlik görevimi 1994-1995 yıllarında Diyarbakır Askeri hastanesi’nde yaptım. Askerlik hizmetimi bitirdikten sonra Edirne Devlet hastanesi Acil Servisi’nde üç yıl çalıştım. 1999 yılında Edirne Sıtma Savaşı Birimi’ne tayin oldum. Edirne Sıtma Savaşı Birimi ve İl Halk Sağlığı Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölüm sorumlusu görevleri ile Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’ndaki Doktora öğrenimimi halen sürdürmekteyim. 2001 yılında “Sıtma ve Kontrolünün Planlanması” konulu, Dünya Sağlık Örgütü tarafından İran’da düzenlenen diploma kursuna katıldım. Evli ve bir çocuk babasıyım.