



T. C.

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**VAGİNAL ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *CANDIDA*'LARIN
TIPLENDİRİLMESİ VE BROTH MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİ
İLE ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ**

Fadile Gaye HÖSÜKOĞLU (ÇELİKKAN)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Fahriye EKŞİ

Gaziantep

2017

T. C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VAGİNAL ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *CANDIDA*'LARIN
TİPLENDİRİLMESİ VE BROTH MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİ
İLE ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ**

Fadile Gaye HÖSÜKOĞLU (ÇELİKKAN)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Fahriye EKŞİ

Gaziantep

2017

TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca desteğini ve yardımını esirgemeyen başta tez danışman hocam Doç. Dr.Fahriye EKŞİ'ye eğitim sürecimde deneyimlerini ve bilgi birikimleri ile her türlü yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım, Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL, Prof. Dr. Ayşen BAYRAM'a, Prof. Dr. Yasemin ZER'e, Doç. Dr. Mete Gürol UĞUR'a teşekkür ederim.

Her anımda yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve sevgili eşim Mehmet Fırat ÇELİKKAN'a, yardımlarını esirgemeyen Dr. Elçin Doğan Aykut'a, yüksek lisans arkadaşlarım başta Ayşe Büyüktaş, İrem Güneş, Hilal Sümeyra Bozhüyük olmak üzere Safiye Kılıç Töremen, Özge Nacak ve Hamide Dilara Tüter'e, örnek alımlarımda yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşım Dr. Çağdaş Demiroğlu ve Dr. Erdoğan Koca'ya teşekkür ederim.

16.12.2016

Fadile Gaye HÖSÜKOĞLU(ÇELİKKAN)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ	v
RESİMLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Mantarların Genel Özellikleri	4
2.3. <i>Candida</i> 'ların Sınıflandırılması.....	5
2.4. <i>Candida</i> 'ların Morfolojileri ve Üreme Özellikleri.....	6
2.5. <i>Candida</i> 'ların Virulans Faktörleri.....	7
2.5.1. Hücre Duvarı ve Hücre Zarı	7
2.5.2. Adezyon ve Adezin Molekülleri.....	8
2.5.3. Dimorfizm.....	8
2.5.4. Mantar Hücre Yüzeyinin Hidrofobik Özelliği.....	9
2.5.5. Biyofilm Oluşumu	12
2.5.6. Enzimler.....	13
2.5.6.1. Proteinaz.....	13
2.5.6.2. Fosfolipaz.....	14
2.5.6.3. Toksinler	14
2.5.6.4. Fenotip değişimi.....	15
2.6. Epidemiyoloji	15
2.7. Patogenez	17
2.8. <i>Candida</i> Enfeksiyonları (Kandidiyazis).....	18
2.8.1. Yüzeysel Kandidiyazis	18
2.8.1.1. <i>Candida</i> dermatiti	18
2.8.1.2. Oral kandidiyazis	19
2.8.1.3. <i>Candida</i> özo fajiti	19
2.8.1.4. Kronik mukokutanöz kandidiyazis (KMK)	19
2.8.1.5. Vulvovajinal kandidiyazis	19
2.8.2. Derin (sistemik) Kandidiyazis	20
2.8.2.1. Kandidemi	19
2.8.2.2. Merkezi sinir sistemi kandidiyazisi	19
2.8.2.3. Solunum sistemi kandidiyazisi	22
2.8.2.4. <i>Candida</i> endokarditi.....	22
2.8.2.5. <i>Candida</i> osteomyeliti	22
2.8.2.6. Göz Enfeksiyonları	22
2.8.2.7. Gastrointestinal <i>Candida</i> Enfeksiyonları	23
2.8.2.8. Kandidüri ve üriner sistem kandidiyazisi	23
2.9. <i>Candida</i> İmmünolojisi.....	23
2.10. <i>Candida</i> 'ların Tanısı	25
2.10.1. Mikroskopik İnceleme	26
2.10.2. Kültür	26

2.10.2.1. Primer izolasyon	26
2.10.2.2. İdentifikasyon.....	27
2.10.2.2.1. Germ tüp testi	27
2.10.2.2.2. Mısırunlu Tween 80 besiyerinde morfolojik görünüm	27
2.10.2.2.3. Karbonhidrat asimilasyon testleri.....	28
2.10.2.2.4. Karbonhidrat fermantasyon testleri.....	28
2.10.2.2.5. Üreaz testi.....	28
2.10.2.2.6. Hızlı Tanımlama Yöntemleri	29
2.10.2.2.7. Kromojenik besiyerleri.....	29
2.10.3. Kültür Dışı Tanı Yöntemleri.....	29
2.10.3.1. Serolojik yöntemler.....	29
2.10.3.2. Moleküler yöntemler.....	30
2.11. Mantar Etkenlerinde Tedavi.....	30
2.11.1. Tedavide kullanılan antifungaller	32
2.12. Antifungal Duyarlılık Testleri.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. İzolasyon ve İdentifikasyon	37
3.1.1. Primer İzolasyon.....	37
3.1.2. İdentifikasyon	37
3.1.2.1 Germ tüp (çimlenme borusu) testi	37
3.1.2.2. Kromojenik besiyeri.....	38
3.1.2.3 Phoenix Mikroorganizma Tanımlama Sistemi	39
3.2. Antifungal Duyarlılık Testleri.....	40
3.2.1. Besiyerinin hazırlanması	40
3.2.2. Antifungal Stok Solüsyonlarının Hazırlanması	39
3.2.3. Mikroplağın Hazırlanması	42
3.2.4. Maya İnokulumun Hazırlanması	42
3.2.5. MİK Değerlerinin Saptanması	43
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	65
6. KAYNAKLAR	74
7. ÖZGEÇMİŞ	88

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Acquired immunodeficiency syndrome
AMB	: Amfoterisin B
ATP	: Adenozin trifosfat
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CDC	: Center for Diseases Control and Prevention
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
DM	: Diabetes mellitus
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EIA	: Enzyme immun assay
FLU	: Flukonazol
GİS	: Gastrointestinal sistem
HIV	: Human immunodeficiency virüs
ID	: Tanımlama
IgG	: İmmüoglobülin G
ITR	: İtrakonazol
KET	: Ketokonazol
KMK	: Kronik mukokutanöz kandidiyazis
KOH	: Potasyum hidroksit
KSP	: Kaspofungin
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
NaOH	: Sodyum hidroksit
NCCLS	: National Committee for Clinical Laboratory Standards
NK	: Natural killer
NNIS	: National Nosocomial Infection Surveillance
OPC	: Orofaringeal kandidoz
PNA-FISH	: Peptid nükleik asit floresans in situ hibridizasyon
RIA	: Radio immun assay
RNA	: Ribonükleik asit
RVVC	: Tekrarlayan (Rekürrent) Vulvovajinal kandidiyaz
SAP	: Salgısal asit proteinaz
SDA	: Sabouraud dekstroz agar
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SVK	: Santral venöz kateterler
TC	: Türkiye Cumhuriyeti
TLR	: Toll-like reseptörleri
VOR	: Vorikonazol
VVC	: Vulvovajinal kandidiyazis
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Phoenix tam otomatize maya tanımlama sisteminde kullanılan biyokimyasal reaktifler.....	397
Tablo 2. CLSI M27-S4 kılavuzu.....	442
Tablo 3. CLSI M27-S4 kılavuzu.....	453
Tablo 4. CLSI M27-S3 kılavuzu.....	453
Tablo 5. İzole edilen <i>Candida</i> türlerinin tür dağılımı	475
Tablo 6. Antifungal ilaçların <i>Candida</i> türlerine göre MİK aralıkları, MİK ₅₀ ve MİK ₉₀ değerleri	486
Tablo 7. Kaspofungin MİK değerlerinin <i>Candida</i> türlerine göre dağılımı.....	497
Tablo 8. <i>Candida</i> türlerinde kaspo fungin duyarlılık durumları.....	47
Tablo 9. Amfoterisin B MİK değerlerinin <i>Candida</i> türlerine göre dağılımı	508
Tablo 10. Flukonazol MİK değerlerinin <i>Candida</i> türlerine göre dağılımı	508
Tablo 11. <i>Candida</i> türlerinde flukonazol duyarlılık durumları	49
Tablo 12. Ketokonazol MİK değerlerinin <i>Candida</i> türlerine göre dağılımı	49
Tablo 13. Vorikonazol MİK değerlerinin <i>Candida</i> türlerine göre dağılımı	50
Tablo 14. <i>Candida</i> türlerinde vorikonazol duyarlılık durumları	50
Tablo 15. İtrakonazol MİK değerlerinin <i>Candida</i> türlerine göre dağılımı	51
Tablo 16. <i>Candida</i> türlerinde itrakonazol duyarlılık durumları.....	51
Tablo 17. DM tanılı hasta örneklerinden izole edilen <i>Candida</i> türleri ve antifungal duyarlılık sonuçları	52
Tablo 18. Hastaların antibiyotik kullanımına göre <i>Candida</i> türlerinin dağılımları	52
Tablo 19. Hastaların antibiyotik kullanımına göre kaspo fungin duyarlılık durumu	53
Tablo 20. Hastaların antibiyotik kullanımına göre vorikonazol duyarlılık durumu	53
Tablo 21. Hastaların antibiyotik kullanımına göre flukonazol duyarlılık durumu	54
Tablo 22. Hastaların akut ve tekrarlayan enfeksiyon durumlarına göre <i>Candida</i> türlerinin dağılımları	55
Tablo 23. Hastaların akut ve tekrarlayan enfeksiyon durumlarına göre kaspo fungin duyarlılık durumu.....	55
Tablo 24. Hastaların akut ve tekrarlayan enfeksiyon durumlarına göre vorikonazol duyarlılık durumu.....	56
Tablo 25. Hastaların akut ve tekrarlayan enfeksiyon durumlarına göre flukonazol duyarlılık durumu.....	56
Tablo 26. Hastaların akut ve tekrarlayan enfeksiyon durumlarına göre itrakonazol duyarlılık durumu.....	57
Tablo 27. Hastaların yaş aralıklarına göre <i>Candida</i> tür dağılımları	58
Tablo 28. Hastaların demografik verileri, izole edilen <i>Candida</i> suşlarının türleri ve antifungal ilaçların MİK değerleri	59

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. A: *C.albicans*, B: *C.glabrata*, C: *C.kefyr*, D: *C.tropicalis* 38



ÖZET
VAGİNAL ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *CANDIDA*'LARIN
TİPLENDİRİLMESİ VE BROTH MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİ İLE
ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ BELİRLENMESİ

Fadile Gaye HÖSÜKOĞLU(ÇELİKKAN)

Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fahriye EKŞİ

88 sayfa, Ocak 2017

Candida türleri, dünya çapında görülen ikinci en yaygın vulvovajinit etkenidir. Klinik tablo, kalın veya çok ince olabilen beyaz renkli akıntı ve kaşıntı şikayetlerini içermektedir. Enfeksiyon, vulvovajinal mukozada, ayrıca perianal bölgede, kızarıklık ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, vajinal örneklerden izole edilen *Candida*'ların identifikasyonu ve antifungal direnç durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Aralık 2014-Temmuz 2015 tarihleri arasında vajinal kaşıntı, akıntı gibi şikayetler ile başvuran 481 hastadan mantar etkeni araştırmak amacıyla alınan vajinal örnek kültüründe saptanan 100 (%20.8) *Candida* suşu değerlendirmeye alınmıştır. İzole edilen *Candida*'ların identifikasyonu klasik yöntemler yanında, kromojenik agar ve otomatize identifikasyon yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Kökenlerin amfoterisin B, itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, vorikonazol ve kaspofungin duyarlılıkları, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3, M27-S3 ve M27-S4 dökümanlarındaki referans broth mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Vulvovajinal kandidiyazis (VVC) olduğu belirlenen 100 kadından 21'i (%21) 18-25 yaşları arasında, 40'ı (%40) 26-40 yaşları arasında ve 39'u (%39) 41 ve üzeri yaşta idi. Hastaların 42'sinin (%42) tekrarlayan mantar enfeksiyonu, 58'inin (%58) akut mantar enfeksiyonu olduğu belirlenmiştir. Hastalarımızın 13'ü (%13) Diyabetes Mellitus tanısı almış hastalardı. Hastaların vajinal örneklerinden izole edilen 100 *Candida* suşununun 47'si (%47) *Candida albicans*, 43'ü (%43) *C.glabrata*, 5'i (%5) *C.kefyr*, 2'si (%2) *C.krusei*, 2'si (%2) *C.tropicalis*, 1'i (%1) *C.guilliermondii* olarak identifiye edilmiştir. Çalışmamızda, antifungal ilaçların MİK aralıkları amfoterisin B için 0.25-1 µg/mL itrakonazol için 0.03-16 µg/mL arasında, flukonazol için 0.125-64 µg/mL arasında, ketokonazol için 0.03-16 µg/mL arasında, vorikonazol için 0.03-16 µg/mL arasında, kaspofungin için 0.015-2 µg/mL arasında saptanmıştır. İzole edilen *Candida* suşlarınınun 13'ü (%13) kaspofungine, 12'si (%12) flukonazole, 42'si (%42) itrakonazole dirençli olarak tespit edilmiştir. *C.glabrata* dışındaki *Candida*'ların 14'ü (% 24.6) vorikonazole dirençli bulunurken, amfoterisin B'ye dirençli suş tespit edilmemiştir. MİK değeri ≥16 µg/mL olan suşlar dirençli kabul edilerek, izole edilen *Candida*'ların 3'ü (%3) ketokonazole dirençli bulunmuştur. Çalışmamızda VVC'de *C. albicans*'dan sonra en sık saptanan etken *C. glabrata* olarak tespit edilmiştir. Tedavide sistemik olarak kullanılabilen azol grubu ilaçlara karşı saptanan direnç oranları ve kaspofungin direnci dikkat çekici boyutlardadır.

Anahtar sözcükler: Vajinal örnek, *Candida* spp., antifungal duyarlılık

ABSTRACT

TYPING *CANDIDAS* ISOLATED FROM VAGINAL SAMPLES AND DETERMINATING ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITY VIA BROTH MICRODILUTION

Fadile Gaye HÖSÜKOĞLU(ÇELİKKAN)

Master Thesis, University of Gaziantep, Institute of Medical Sciences

Department of Medical Microbiology

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Fahriye EKŞİ

88 pages, January 2017

Types of *Candida* is the second most common vulvovaginit agent worldwide. Clinical Picture includes complaints of white and thick or thin vaginal discharge and burning with urination. Infection has been related to rash in vulvovaginal mucosa and also in perianal region. In this study, identification of *Candidas* and determination of antifungal resistance cases isolated from vaginal samples have been aimed. 100 (%20.8) *Candida* strains determined in vaginal sample cultures taken with the purpose of searching for yeast from 481 patients who consulted Clinics of Gynecology and Obstetrics, University of Gaziantep Şahinbey Research and Application Hospital, with the complaints of vaginal discharge and pruritus, have been evaluated. Identification of isolated *Candidas* has been made by the use of chromogenic agar mediums and automatic identification method in addition to classical methods. Amphotericin B, itraconazole, fluconazole, ketoconazole, voriconazole and caspofungin susceptibility of the yeast, has been researched with the utility of reference broth microdilution method in the documents of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3, M27-S3 and M27-S4. 21 female patients (21%) out of 100 in whom vulvovaginal candidiasis (VVC) agents have been determined are between 18 and 25 years old, 40 (40%) of whom are between the ages of 26 and 40 and 39 (39%) of whom are 40 and above. Whereas 42 % of the patients had recurrent yeast infection, 58% of them had acute yeast infection. 13% of the patients were the patients with the diagnosis of Diabetes Mellitus. 47 % of 100 *Candida* strains isolated from vaginal samples have been identified as *Candida albicans*, 43 % of them as *C.glabrata*, 5% of them as *C.kefyr*, 2% of them as *C.krusei*, 2% of them as *C.tropicalis*, 1% of them as *C.guilliermondii*. In our study, MIC ranges of antifungals 0.25-1 µg/mL for amphotericin B, 0.0313-16 µg/mL for itraconazole, 0.125-64 µg/mL for fluconazole, 0.0313-16 µg/mL for ketoconazole, 0.0313-16 µg/mL for voriconazole, 0.015-2 µg/mL for caspofungin have been detected. 13% of isolated *Candida* strains have been detected to become resistant to caspofungin, 12% of them to fluconazole, 42% of them to itraconazole. 14 (24.6 %) of *Candidas* other than *C.glabrata* have been detected to be voriconazole-resistant, whereas no strains which are resistant to amphotericin B have been detected. Strains with an MIC value ≥ 16 µg/mL were considered resistant, 3 (3%) of isolated *Candidas* have been detected resistant to ketoconazole.

In our study, *C.glabrata* has been the most frequently detected agent after *C.albicans* in vaginal candidiasis. Resistance rates detected towards azoles which are used in the systemic treatment and resistance of caspofungin are remarkable.

Key words: Vaginal samples, *Candida* spp., antifungal susceptibility

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mantar hastalıklarında en sıklıkla rastlanan ve izole edilen etken *Candida* türleridir. Bunun nedeni bu organizmanın insan vücudunun çeşitli bölgelerinde doğal flora elemanı olarak yer almasıdır (1).

Candida türleri ağız ve vajen gibi vücut bölgelerinin tutulduğu çeşitli mukokutanöz enfeksiyonların yanı sıra immün kompromize hastalarda fırsatçı sistemik enfeksiyonlara yol açabilirler (1, 2).

Vajinit enfeksiyonları, fırsatçı enfeksiyonlardan bir tanesi olup; vajen hastalıkları jinekolojide sık rastlanılan problemler arasındadır. Vajen hastalıkları arasında sıklıkla enfeksiyonları görmekteyiz. Bunlar belirgin semptomlarla kendilerini gösterebildikleri gibi asemptomatik olarak, rutin muayeneler sırasında da saptanabilirler. Normal vajina florası ortamın pH'sı, yaş, hormonal durum, seksüel aktivite, kontrasepsiyon yöntemi, kullanılan ilaçlar, antibiyotikler ve cerrahi girişimlerle değişiklik gösterir (3)

Candida türleri, dünya çapında görülen ikinci en yaygın vulvovaginit etkenidir. Yaklaşık olarak yaşı 25'in üzerinde olan kadınların % 75'inin, hayatları boyunca en az bir kere vulvovajinal kandidiyazis (VVC) geçirdiği hekim tarafından rapor edilmiştir ki bu VVC'nin %5'i tekrarlayan olgular olup bir yıl içinde en az 4 kere enfeksiyon oluşturduğu saptanmıştır. Kadınların %20-50'sinde *Candida* etkenleri bulunmasına rağmen herhangi bir klinik semptom göstermemiştir (4).

Kadınların %45'i her yıl en az iki enfeksiyon atağı geçirmektedir. Enfeksiyon çoğu kez gebelikle, sistemik bir hastalıkla (diyabet, HIV, obesite), ilaç kullanımıyla (antibiyotik, steroid, oral kontraseptif vb) birliktelik gösterebilir (3).

Hem vulvovajinal kandidiyazisli hem de sağlıklı taşıyıcılardan en sık izole edilen *Candida* cinsinden mayalar; *C. albicans* (öncelikli olarak), *C. glabrata* ve *C. tropicalis*'tir (5).

C.albicans en yaygın ve klinik açıdan VVC ilişkili türlerin %85-90'ndan sorumludur. Ancak *C. glabrata*, *C. krusei* ve *C. parapsilosis* gibi ortaya çıkan önemli diğer türler de vardır ki bunlar ilk seçenek antifungal tedavilerinde daha fazla direnç göstermektedir (4).

Vulvovajinal kandidiyazın tedavisinde genellikle imidazol türevleri (klotrimazol, ekonazol, ketokonazol, izokonazol, mikonazol, terkonazol), intravajinal triazololler (flukonazol, itrakonazol) ve nistatin gibi topikal antifungal ilaçlar kullanılmaktadır. Lokal antimikotik ajanlar krem, spozituar, tampon veya vajinal tablet olarak kullanılabilir. *Candida* enfeksiyonlarında kullanılan antifungal ilaçlara karşı direnç gelişimi de önemli bir sorundur. Bu nedenle uygun ve etkin antifungal seçiminde in vitro antifungal duyarlılık testlerine gereksinim artmaktadır. CLSI'nin (Clinical and Laboratory Standards Institute) onayladığı standart antifungal duyarlılık testi; buyyon makrodilüsyon veya mikrodilüsyon yöntemidir (6,7).

Çalışmamızda, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine vajinal kaşıntı, akıntı gibi şikayetler ile başvuran 481 hastadan mantar araştırmak amacıyla alınan vajinal örnek kültüründe saptanan 100 *Candida* suşu değerlendirmeye alındı. İzole edilen *Candida*'ların identifikasyonu klasik yöntemler yanında, kromojenik agar ve otomatize identifikasyon yöntemi kullanılarak yapıldı. Kökenlerin amfoterisin B, itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, vorikonazol ve kaspofungin duyarlılıkları, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M27-A3, M27-S3 ve M27-S4 dökümanlarındaki referans broth mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak araştırıldı. Antifungal duyarlılık sonuçlarının; hastanın demografik özellikleri ve identifiye edilen *Candida* türlerine bağlı olarak değişimlerini belirlemek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Fungus olarak da adlandırılan mantarları ve oluşturdukları hastalıkları inceleyen bilim dalına ‘mikoloji’ adı verilir. Mikoloji sözcüğü Yunanca şapkalı anlamına gelen ‘mykes’ sözcüğünden türetilmiştir. Mantarlar çok eski çağlardan beri bilinmektedir (8).

Mantarların vücudun çeşitli bölgelerinde gözlenen hastalıkların etkenleri olabileceği ilk çağlardan beri hekimler tarafından düşünülmüş olmasına rağmen, bu mikroorganizmalar hakkındaki bilgilerimiz 19. yüzyıldan sonra artmaya başlamıştır (9).

Langenbeck 1839’da, tifüslü bir hastanın ağzındaki pamukçuk lezyonundaki kazıntıda mantarı gözlemlemiş fakat gördüğü mantarı yanlış olarak tifüsün etkeni şeklinde algılamıştır. 1842 yılında Gruby tarafından pamukçuğun fungal nedeni olduğu tarifi gerçekleştirilmiş, 1853’te Robin organizmayı *Oidium albicans* olarak tanımlamıştır. *C. albicans* için bir dönem yüzden fazla sinonim mevcut olmakla birlikte, Zopf tarafından 1890’da önerilen *Monilia albicans* ismi geniş ölçüde kabul görmüştür. Berkhout 1923 yılında tıbbi *Monilia* türlerini, meyvaları çürüten ve çürümüş meyva ve yapraklarında bulunan mayalardan ayırarak psödohif geliştiren, askospor üretmeyen maya türlerini kapsayan *Candida* cinsini yeniden kurmuştur. 1954 yılında Paris’de toplanan 8. Botanik Kongresi’nde Berkhout’un kullandığı *Candida* adı kabul edilerek etkenin adı *Candida albicans* olarak belirlenmiştir (10,11,12,13).

İsimlendirme açısından bakıldığında bahsedilen gelişmeler yaşanırken, klinik açıdan değerlendirildiğinde ise 1849’da Wilkinson ilk vagina kandidiyazisini tanımlarken, 1861’de Zenker ilk sistemik kandidiyazis olgusunu bildirmiştir. Bu tarihlerden günümüze kadar da birçok araştırmacı tarafından cilt, cilt altı, sistemik ve merkezi sinir sistemi kandidiyazisleri bildirilmeye devam etmiş, antimikrobiyal ajanların kullanımının büyük oranda yaygınlaştığı 1940’lı yıllardan itibaren ise *Candida* enfeksiyonlarının sıklığının artmasına paralel olarak, konuyla ilgili gelişmeler hız kazanmıştır (9,14,15).

Candida türlerinin başka organ hastalıklarına sebep olduğu 20. yüzyılın başında tarif edilmiştir. 1907'de Jacobi dermatiti, 1910'da Rafin sistiti, 1912'de Castellani bronkoalveolar kandidiyazı, 1923'de Forbes kronik mukokutanöz kandidiyazı ve 1928'de Conner osteomyelit olgularını bildirmişlerdir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımıyla 1940'lı yıllarda *Candida* enfeksiyonunun önemi artmıştır (9,15,16).

Bu dönemden sonra, *Candida* enfeksiyonlarının her çeşidinde patlama denilecek nitelikte bir artış görülmüş, ayrıca daha önce görülmemiş klinik şekilleri ortaya çıkmaya başlamıştır (15).

Candida enfeksiyonlarının önlenmesinde organizasyon gerekliliği 1950'li yıllarda farkına varılmış olmasına rağmen ilk komiteler, 1970'li yıllarda ABD ve İngiltere'de kurulmaya başlanmıştır. Ocak 1970'de CDC (Center for Diseases Control and Prevention) ABD'deki ulusal hastane enfeksiyon verilerini prospektif olarak toplamak ve analiz etmek amacıyla NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) sistemini kurmuştur (17).

2.2. Mantarların Genel Özellikleri

Mantarlar morfolojilerine göre maya veya küf görünümünde olurlar; mayalar tek hücreli, küfler çok hücrelidir, birden fazla nükleus içerebilirler ve çoğalma mekanizması birbirinden farklıdır. Küf formu çok hücreli, kalın, 2-10 µm çapta dallanan paralel duvarlı tüp benzeri hücre uzantıları olan hiflerden oluşur. Hif topluluğuna miçel denir. Besiyerlerinde türlere göre farklı renk ve görünümler oluştururlar (18).

Mayaların genellikle krema kıvamında, yuvarlak, sınırları düzenli kolonileri vardır. Kapsülü olanların ise kolonileri mukoiddir. Blastospor (tomurcuk, maya hücresi, yalancı hif), germ, tüp, klamidospore, artrospore ve kapsül gibi yapılar oluştururlar. Bunlar identifikasyonda önemlidir. Düşük oksijen basıncında ya da dokuda bazı mayalar hif, yalancı hif veya her ikisini birden oluşturabilirler. Makroskopik, mikroskopik ve biyokimyasal özelliklerine göre tür düzeyinde tanımlanabilirler. Üreme özelliklerine göre iki gruba ayrılırlar. Gerçek veya tam mayalar eşeyli olarak üreyip

askospor ya da basidiospor geliştirirler. Kusurlu veya maya benzeri mantarlar ise sadece eşeysiz ürerler (13).

Candida türleri doğada yaygın mantarlar olup birçok bitkide, memelilerin sindirim kanalı normal florasında, insan mukoza ve derisinde bulunurlar. Klinik örneklerden kolonizasyon veya enfeksiyon etkeni olarak izole edilebilirler. Normal florada bulunan *Candida* türleri immünitesi bozulmuş hastalarda yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabilirler (19).

Candida cinsinin içinde bulunduğu türlerin taksonomik ilişkileri tam tanımlanmamıştır. *Candida*'ların 80'den fazla türü bilinmektedir; fakat bunların küçük bir kısmı insanlar için patojendir. 1960'larda yaklaşık beş *Candida* türü olduğu düşünülürken, son yıllarda patojen olduğu bilinen en az 17 *Candida* türü belirlenmiştir (20)

Bu cins içerisinde en sık karşılaşılan patojen tür *C. albicans*'tır. Diğer sık etkenler (%50-%70) *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. guilliermondii*'dir. Diğer hastalık etkeni olabilen başlıca nadir türler; *C. catenulata*, *C. ciferii*, *C. haemulonii*, *C.intermedia*, *C. kefyri*, *C. lambica*, *C. lipolytica*, *C. lusitaniae*, *C. norvegensis*, *C. pelliculosa*, *C. pulcherrima*, *C. rugosa*, *C. utilis*, *C.viswanathii* ve *C. zeylanoides*'tir. Bu sayı ve sıralama gün geçtikçe değişebilir (19).

2.3. *Candida*'ların Sınıflandırılması

Mantarlar ilk önce bitkiler içerisinde sınıflandırılmışlar ancak daha sonra hücre yapılarına göre, canlıların beşinci alemi olarak kabul edilmiş ve üreme biçimleri, yapıları, yaşam döngüleri ve bazı fizyolojik özelliklerine göre sınıflandırılmışlardır. Mantarların isimlendirilmesi "International Code of Botanical Nomenclature" tarafından yürütülmektedir (21, 22, 23).

Yeryüzündeki mantarlar spor yapılarına, hif yapılarına, eşey özelliklerine göre 5 taksonomik sınıfa ayrılırlar. Bunlar *Oomycetes*, *Zygomycetes*, *Ascomycetes*, *Basidiomycetes* ve *Deuteromycetes (Fungi Imperfecti)* sınıflarıdır. Son dördü insanda hastalık oluşturan mantar cinslerini içerir (24).

1987' de Berlin' de 14. Ulusal Botanik Kongresinde, Dixon ve Fromling tarafından yapılan fungus sınıflandırması esas alınarak, tıbbi önemi olan fungusların bu sınıflama içindeki yeri belirlenmiştir. Eşeyli ve eşeysiz sporları aracılığı ile ürerler. Üreme şekilleri temel alınarak sınıflandırılmaktadırlar. *Candida*'lardan; eşeyli üreme göstermeyen türler *Deuteromycota* bölümünde *Blastomyces* sınıfının *Cryptococcales* takımında *Cryptococcoceae* ailesi içinde yer alır. Bu takım içinde *Candida* cinsi ile birlikte *Cryptococcus*, *Trichosporum* ve *Pityrosporum* cinsleri de bulunmaktadır. Eşeyli üreme gösteren türler *Ascomycotina* bölümü, *Ascomycetes* sınıfı, *Saccharomycetales* takımı içinde sınıflandırılmaktadır. (22,23,25).

2.4. *Candida*'ların Morfolojileri ve Üreme Özellikleri

Candida'lar, oval, kapsülsüz, hareketsiz, Gram-pozitif, 1-3 x 4-6 µm boyutlarında, lateral tomurcuklanma ile eşeysiz olarak üreyen, fakültatif aerop mayalardır. Maya formu dışında kültür ve dokularda yalancı hif veya gerçek hif oluşturabilirler. Yalancı hifler, tomurcuklanma sırasında meydana gelen uzantının ana hücreden ayrılmaması sonucu gelişir. Gerçek hifler ise apikal uzantı tarzında, bölmeli ve düzgün kenarlıdır (26).

Hücre duvarı kuru ağırlığının %80-90'ı karbonhidratlar, %10-20'si protein ve glikoproteinlerden oluşmaktadır. Karbonhidratlar ise kitin, glukoz, kitozan, galaktan ve mannan polisakaritlerinden meydana gelmektedir(8,13,15).

Candida'lar Sabouraud dekstroz agarda (SDA, pH. 5.5), 25-37 °C ve 24-48 saat içinde beyaz veya krem renkte, başlangıçta düzgün yüzeyli ya da göbekli koloniler oluştururken, uzayan inkübasyonla birlikte kıvrımlı, mat ya da parlak koloniler haline gelirler. Genellikle *Candida* cinsi içindeki mayaların makroskopik ve mikroskopik özellikleri birkaç istisna dışında farklılık göstermez. Türler arasında morfolojik farklılıklar ancak özel besiyerlerindeki üreme özelliklerine göre saptanabilir. Aerobik ortamlarda en iyi üreme özellikleri göstermekle birlikte, yüksek karbondioksitli ortamlarda daha zayıf olarak üreyebilirler (27).

Candida hücreleri besince fakir bir ortam oluşturan mısır unlu agarda, yedek besin depolayan kladidosporlar oluştururlar. Hiflerin içinde, kenarında ya da uçlarında

gelişebilen, yuvarlak, büyük (8-12 µm) ve kalın duvarlı bu oluşumlar zorlu çevre şartlarına karşı hücreyi korurlar. Mısır unu-Tween 80 agarda *C. albicans* 4 değişik morfoloji göstererek ürer. Bunlar; psödohif, blastospor (blastokonidyum), klamidospor ve seyrek olarak gerçek hif oluşumudur (20,27).

Klamidosporlar *C. albicans*'ın en belirgin özelliğidir ancak *C. dubliniensis* ve *C. tropicalis*'in bazı kökenleri de klamidospor oluşturmaktadır. Bununla birlikte bu kökenlere ait klamidosporlar farklı morfolojik özellik gösterirler. Ayrıca *C. tropicalis* tekrarlayan pasajlarda klamidospor oluşturma özelliğini kaybederken, *C. albicans*'da bu özellik sabittir (20,27).

2.5. *Candida*'ların Virulans Faktörleri

Candida enfeksiyonlarının patogeneğinde mantarla ilgili konak hasarının oluşmasında *Candida*'ya ait virulans faktörlerinin rolü büyüktür. Bu faktörler sayesinde mantar, konak hücre membranlarının bütünlüğünün ve işlevlerinin bozulmasına sebep olarak hücre ölümünün gerçekleşmesine yol açar ve patogenezin ilk basamağı olan konak dokuya invazyon gerçekleşir (28,29).

Patojen mikroorganizmalar, konakta çoğalmak ve konağa zarar vermek üzere çeşitli virulans faktörlerine ve mekanizmalarına sahiptirler (30).

Hücre duvarı, adezyon ve hücre dışı proteolitik enzim üretimi en önemli üç virulans faktörüdür. Özellikle konakçı epitel ve endotel hücrelerine adezyon, proteinaz enziminin üretimi, germ tüp oluşturma en önemli virulans faktörleridir. Ayrıca fosfolipaz enzimi, toksinler, fenotip değişimi, hücre duvarı ve yüzey değişimi ile hidrofobisite gibi faktörler de virulans ve patogeneşte önemli rol oynamaktadır (31, 32).

2.5.1. Hücre Duvarı ve Hücre Zarı

Hücre duvarı ve zarlarının hücreye şeklini vermesi, hücreyi dış ortamlardan koruması ve madde alışverişini sağlaması gibi temel işlevlerinin yanı sıra maya formundan hif formuna geçişte, adezyonda ve immünmoderatör etkide rol oynaması virulansı arttıran

önemli özelliklerinden biridir. Genel olarak mikrobiyal enfeksiyonların patogeneğinde etkenin doku hücrelerine bağlanmasının önemi büyük olup, bu özellik kolonizasyon ve enfeksiyonun başlamasında ilk basamağı oluşturur. Bu aşamalarda hücre duvarı ve zarının virulans ile ilgili en önemli işlevi adezyonda oynadığı roldür (32).

2.5.2. Adezyon ve Adezin Molekülleri

Mayanın konak ile etkileşim kurmasında ilk basamak adezyon olup, genel olarak mikroorganizmanın hücrelere bağlanmasına adezyon, bu özelliğe adeziv özellik denilir. Son yıllarda patogeneş aşamalarında adezyonun önemi daha iyi anlaşılmış, moleküler düzeyde adezyon mekanizmasını anlamak ve in vivo olarak adezyonu engelleyerek enfeksiyon oluşmasını önlemeye yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (32).

C. albicans, adeziv özelliğı en yüksek tür olmakla birlikte, aynı tür içinde adezyon yetenekleri farklı kökenler bulunabilir. Maya hücresinin konak hücre yüzeyine tutunmasında konağı aıt immünolojik faktörler, gebelik, diyabet, hormonal durumunun yanı sıra, mantarın yüzey özelliklerinin, morfolojik yapısının, ortam pH'sı ve ısının da önemi vardır (27,33).

2.5.3. Dimorfizm

Bazı mantarlar, dimorfizm denen, biri küf evresi diğeri maya evresi olmak üzere, en az iki yapı özelliğı gösterirler (34). *Candida* türleri içerisinde miselyum (küf) üretrek çoğalabildiğı bilinen tek tür *C. albicans*'tır (35). *C. albicans*, deri ve mukozalarda kommensal olarak, patojen olmayan morfotipi olan maya hücreleri şeklinde bulunur. Patojen morfotip değışimine neden olan en önemli faktörler konağı özgü bazı faktörlerdir. Bu faktörlerin başlıcaları, deri bütünlüğünün bozulması, antibiyotik ve oral kontraseptiflerin kullanımına bağılı olarak vajen florasının değışmesi ve çeşitli nedenlere bağılı olarak konağın bağışıklık sisteminin baskılanmasıdır. *C. albicans* maya formundan invaziv hif formuna geçerek hastalık oluşturur (36). Hif, mantara, dokulara penetrasyon ve fagositozdan kaçma özellikleri kazandıran bir yapıdır (35,36,37).

C.albicans'ın hifal formu, epitel hücreleri için, maya formundan daha adezividir (18,38). *C.albicans* hifleri, uzarken, ortamdaki topoğrafik değışikliklere bağılı olarak yön

değiştirebilmektedir. Tigmotropizm adı verilen bu olay, *C. albicans*'ın yapay membranlar üzerinde üremesi sırasında in vitro koşullarda gözlenmiştir. Membranın üzerinde minör bir açılma veya por oluşumu gerçekleştiğinde, hif, uzadığı yönü değiştirerek bu porlara doğru yönelmektedir. Tigmotropizmin, in vivo olarak hifin lokal yaralara invazyonunda rol oynayan bir faktör olabileceği düşünülmektedir (36).

Bazı araştırmacılar, enfeksiyon geliştirebilme bakımından iki şeklin farklı olduğunu gösterememişler, her iki şeklin de bu mantarın patojenitesinde önemli olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca dimorfizmin biyofilm oluşumundaki önemini incelemek için yapılan bir çalışmada, her iki formun biyofilm oluşumunda ortaklaşa rol aldığı, maya formunun (iç tabaka) yüzeye yapışmada önemli olduğu, hifal formun (dış tabaka) da kalınlık sağladığı gözlenmiştir (35).

2.5.4. Mantar Hücre Yüzeyinin Hidrofobik Özelliği

Mikroorganizmaların ökaryotik hücrelere bağlanması hücre-hücre ilişkisine dayanan bir olaydır. Genel olarak mikroorganizmalarda insan ve hayvan hücreleri gibi negatif yüzey potansiyeline sahip olduklarından, yaklaşan iki hücre aynı yüzey potansiyeline sahip olduğu için birbirlerini iterler. Ancak bu itme gücüne karşı spesifik ve nonspesifik olarak gelişen çekici kuvvetler de vardır. Bu kuvvetlerden olan ve mikroorganizmaların yüzeyinde bulunan hidrofobik moleküller, nonspesifik olarak negatif yüklü iki yüzeyin itici kuvvetine karşı koyarak mikroorganizmaların mukoza hücrelerine yaklaşmalarını sağlarlar. Bunun sonucunda mikroorganizma yüzeyinde bulunan ligandlar, mukoza hücreyi yüzeyinde bulunan reseptörlere irreversibl olarak aynen antijen-antikor ilişkisine benzer şekilde spesifik olarak bağlanırlar (30,32).

Örnek verilirse hidrofobik moleküller olan hidrokarbonların ve polar olmayan fenilalanin ve metionin gibi maddelerin varlığı, adezinlerle birlikte konak hücre yüzeyine tutunmayı desteklerler (30). Ayrıca yüksek galaktoz konsantrasyonları ve 25 °C'de üreyen mayaların ve de hifal formların hidrofobik özellikleri daha fazladır (27).

2.5.5. Biyofilm Oluşumu

Slime faktörü ilk kez 1982'de Christensen tarafından *Staphylococcus epidermidis* için tanımlanmıştır (35). Slime, visköz, ekstrasellüler bir madde olup, mikroorganizmanın plastik yüzeylere yapışmasında ve prostetik materyallerde kolonizasyon oluşturmasında görev alır ve *Candidalar* tarafından da oluşturulduğu gösterilmiştir. Herhangi bir yabancı cisim implantasyonundan sonra tükürük, mukus, serum veya kan gibi yabancı cismi çevreleyen vücut sıvılarındaki çeşitli makromoleküller (fibrinojen, fibronektin, kollojen ve laminin vb.) yüzey üzerine birikerek "hazırlayıcı film" oluştururlar. Ekzopolimerler bu makromoleküllerin oluşturduğu film tabakasını sararak glikokaliks (slime) denen tabakayı oluştururlar. Mikroorganizmalar, bu slime tabakası içinde çoğalarak ve ekstraselüler matris salgılamaya devam ederek kalın bir film tabakasına yol açarlar, buna biyofilm denir (39, 40).

Stafilokoklar ve bazı *Candida* türleri slime benzeri yapılar oluşturan başlıca mikroorganizmalardır (41).

Candida türlerinin yabancı cisimlere slime faktörü aracılığı ile tutunması sonucunda hem sürekli bir enfeksiyon odağı gibi rol oynaması hemde vücudun savunma mekanizmalarından ve antifungal tedavinin etkisinden kurtulabilmesi mantar enfeksiyonları açısından önemli bir durumdur. Yabancı cisimler ile ilişkili fungal enfeksiyonların çoğundan *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* sorumludur. *Candida* biyofilminin saptandığı ve enfeksiyonlara yol açabildiği başlıca yabancı cisimler: Santral venöz kateterler, üriner kateterler, eklem protezleri, arteriyovenöz fistüller, periton diyaliz kateterleri, yapay kalp kapakçıkları, pacemakerlar ve ventriküloperitoneal şantlardır (42).

Nozokomiyal enfeksiyonların en az yarısı medikal gereçlerle ilişkilidir (43). *Candida* türlerinin nozokomiyal enfeksiyonlara yol açan ana etkenler arasında sıklığı artmakta ve enfeksiyonlarından çoğunlukla implante gereçler sorumludur ve gerecin yüzeyinde biyofilm saptanabilmektedir (40). *Candida* enfeksiyonlarıyla kuvvetle ilişkili bulunan tıbbi gereçler, santral venöz kateterler (SVK), üriner kateterler, endotrakeal tüpler, periton diyaliz kateterleri, yapay kalp kapakçıkları, pacemaker, eklem protezleri, ventriküloperitoneal şantlar, vasküler bypass greftleri, oküler lensler, kırık fiksasyon

aletleri olarak sayılabilir (40,44). Farklı *Candida* türlerinin, hatta farklı *C. albicans* suşlarının biyofilm oluşturma kapasiteleri farklıdır. Bununla birlikte, biyofilm oluşumu ile en çok ilişkilendirilen tür *C. albicans*'tir (45). Ortamdaki artmış glukoz miktarının biyofilm oluşumunu hızlandırdığı görülmüştür. Özellikle intravenöz hiperalimantasyon uygulanan hastalarda *C. parapsilosis*'in SVK'e kolonize olma kapasitesinin artmasıyla, kateter enfeksiyonlarına yol açması buna örnektir (46).

Biyofilm, mikroorganizmanın implantasyon gereçlere yapışıp çoğalarak, sürekli enfeksiyon kaynağı olmasını sağlar. Ayrıca, mikroorganizmayı vücudun savunma mekanizmaları olan opsonizasyon, fagositoz ve kemotaksise karşı koruduğu bildirilmiştir (47). En önemli özelliklerinden biri de antifungal ajanlara direnç gelişimidir (40).

Birçok çalışma *Candida* biyofilmlerinin klinik olarak önemli antifungaller olan amfoterisin B, flukonazol, flusitozin, itrakonazol, ketokonazol, nistatin, terbinafin ve yeni azollere (vorikonazol ve ravukonazol) dirençli olduğunu göstermiştir (48,49,50). Bununla birlikte amfoterisin B (AMB)'nin lipid formülasyonları (lipozomal AMB ve AMB lipid kompleks) ve ekinokandinler (kaspofungin ve mikafungin) biyofilme karşı etkili bulunmuştur (40,50).

2.5.6. Enzimler

Candida türleri dokulara yayılmalarını kolaylaştıran birçok hidrolitik enzim üretebilme yeteneğindedirler. Bunlara örnek olarak, proteaz, lipaz, fosfolipaz, esteraz ve fosfataz enzimleri verilebilir (51). Bu enzimlerden proteinaz ve fosfolipazın patojenitede önemi fazladır (52).

2.5.6.1. Proteinaz

Dokulara yayılmalarını kolaylaştıran enzimlerden biri proteinazdır. İlk olarak Staib ve arkadaşları tarafından saptanan hücre dışı proteazi, moleküler yöntemlerin kullanılmaya başlanması ile araştırılmış ve sekretuar aspartik proteinazı salgılanmasının on üyeden

oluşan SAP adı verilen bir gen ailesi tarafından kontrol edildiği ortaya konmuştur. Kimyasal özelliklerinden dolayı salgısal asit proteinaz, karboksil proteinaz isimleri de kullanılır (27). *Candida* asit proteinazı düşük pH'ye ihtiyaç duyar ve fizyolojik pH, *Candida* proteinazının aktivitesine engel olur (53,54). SAP gen ailesinin *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. dubliniensis* gibi patojen türlerde bulunması, *Saccharomyces cerevisiae* gibi patojen olmayan mayalarda bulunmaması patojeniteyle ilgisini göstermektedir (52).

Asit proteozların, *Candida*'ların mukozalara kolonizasyonunun erken dönemlerinde rol aldığı gösterilmiştir (35,54). Asit proteinazın mayayı konağın savunma sistemine karşı koruduğuna dair bulgular vardır. Proteinaz salgılayan suşların, fagositoza ve hücre içi öldürmeye karşı daha dirençli oldukları gösterilmiştir (54,55,56).

Proteinaz salınımını kontrol eden genler; *sap1*, *sap2*, *sap3* ve *apra* genleridir. *Apra*'nın diğer enzimlerin proteolitik aktivitelerini düzenlemede, *sap1* geninin *C.albicans*" ın bazı fenotipik değişikliklerini ayarlama, *sap2* ve *sap3*' ün virülansı arttırmada önemi olduğu söylenmektedir (32).

2.5.6.2. Fosfolipaz

Hücre zarlarındaki fosfolipitlerin yıkımında rol oynayan fosfolipaz enzimleri, birçok canlıda zara bağlı veziküllerde bulunan enzimlerdir. Bu enzimlerin aktivasyonu ile yıkılan fosfolipitlerden lipofosfolipoidler meydana gelir ve bunlar biyolojik membranların bütünlüğünün bozulmasına neden olur (32,57).

2.5.6.3. Toksinler

Etkinlikleri bakteri toksinleri kadar yüksek olmayan endotoksin benzeri toksinlerin varlığı gösterilmiştir (58).

1)Yüksek molekül ağırlıklı toksinler: Bunlar glikoprotein toksinler ve kantitoksindir. Glikoprotein toksinler toksik bileşikler olarak karbonhidratlar (mannoz, glikoz) ve

protein içeren maddelerdir. Kandidotoksin ise, Iwata ve arkadaşları tarafından virulan bir *C. albicans* kökeninden izole edilmiş, hücre öldürücü ve enfeksiyon arttırıcı yeteneği olduğu gösterilmiştir (58).

2)Düşük molekül ağırlıklı toksinler: Yine Iwata ve arkadaşları tarafından kandidotoksin üreten bir *C. albicans* kökeninde saptanmış ve bunun birbirinden farklı 6 çeşidi olduğu gösterilmiştir. Sistemik kandidiyazisli hastalardan elde edilen veriler de bu hastalığın Gram negatif sepsisinden ayırt edilemediğini göstermiştir. Bu olgular *Candida* toksinlerinin bu hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynadığının kanıtıdır (58).

2.5.6.4. Fenotip değişimi

C. albicans kökenlerinin yaklaşık %2-4 kadarı beyaz-opak sıçrama sistemine sahiptir. Belirli kökenlerde hücreler beyaz fenotip ve opak fenotip olarak isimlendirilen iki renk arasında sıçrama göstermektedir. Bu özellik hücre ve koloni yapısı olarak fark edilebilmektedir. Beyaz fenotipte düzgün yüzeyli (S), beyaz renkli koloniler ve yuvarlak tomurcuklu hücreler oluşmaktadır. *C. albicans* kökenlerinin çoğu beyaz fenotiptedir. Opak fenotipte geniş yüzeyli, yassı, yüzeyi pürüklü gri (R) koloniler ve uzun büyük hücreler görülmektedir (20). Beyaz faz hücreler pH 6,7' de 37°C' de çimlenme (germ) tüp oluştururken, opak faz hücreleri insan epitel hücreleri dışında germ tüp oluşturmazlar (59). Fenotipik değişim, *C. albicans*' in şekil değiştirerek dokularda yaşayabilme ve savunma mekanizmalarından kaçma yeteneğini arttırır. (60).

2.6. Epidemiyoloji

Candida türleri doğada yaygın olarak bulunan, insanda kolonizasyon yapabilen ve hastalığa neden olabilen maya mantarlarıdır (61).

Candida türleri, hafif seyreden, deri ve mukoz membranları tutan yüzeysel enfeksiyonlardan, hayatı tehdit edici, invaziv, birçok sistemi tutan enfeksiyonlara kadar değişen bir spektrumda klinik tablolara neden olur. *Candida*'nın çoğalması ve konak savunmasına karşı gelebilmesi için bağışıklık sisteminde bazı değişikliklerin meydana gelmiş olması gerekir (62). *Candida* türlerinin insan florasındaki yerleşim ve dağılımında değişik özellikler gösterebilirler.

Deri florasında *C. albicans* sık bulunmaz (%2). Daha çok nemli kat yerlerinde olmak üzere *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* ve daha az sıklıkta *C. tropicalis* ve *C. krusei*'ye rastlanır. Sıkı giyim ve lokal antibiyotik kullanımı *Candida* kolonizasyonunu artırır. *C. albicans*'ın deride bulunabildiği yerler genellikle ağız çevresi, anorektal bölge gibi mukokutanöz birleşme yerleri ve parmak aralarıdır. (63). Örneğin, vajinal kandidiyazisli annelerden doğan bebeklerde ağız kandidozu daha sıktır. Ayrıca infekte anne eli bebek için bir enfeksiyon kaynağı olabilir. Genital kandidiyazis cinsel ilişki ile eşlere bulaşabilir (16).

Sindirim sistemindeki *Candida*'ların sayısı üzerinde diyet, sindirim sistemi bakteri florası ve laktik asitin denetleyici etkisi vardır. *Candida* türlerinin en önemli kaynağı sindirim sistemidir. Sağlıklı bireylerin ağızda %30, jejunum ve ileumda %55, dışkılarında %60 oranında *Candida* türlerine rastlanır.

Ağız florasında en çok bulunan tür *C. albicans* (%75) olup bunu *C. tropicalis* (%8), *C. krusei* (%3-6) ve *C. glabrata* (%2-6) izler. Oral *Candida* kolonizasyonu, ağız hijyeninin bozulması, diyabetik hastalarda, takma diş kullananlarda, sigara içilmesi durumlarında, kanser hastalarında ve HIV pozitif olgularda artış gösterir. HIV pozitif hastalarda non-*albicans Candidalar* da (%21) yüksek oranda görülmektedir (63).

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanılması gastrointestinal kolonizasyonu artırır (64). Gebe olmayan kadınların %5-11'inde, gebe olmayan ve vajinal akıntısı olan kadınların %18'inde, oral kontraseptif kullanan kadınların %20-30' unda ve gebe kadınların %30'unda vajinal *Candida* kolonizasyonu vardır. Başta *C.albicans* olmak üzere sıklık sırasına göre *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* izole edilir (65).

Nozokomiyal *Candida* enfeksiyonları, kişinin kendi oral veya sindirim sistemindeki maya florasının aşırı üremesi sonucu meydana gelir ve bu da temel mekanizmayı oluşturur. Tüm nozokomiyal fungal enfeksiyonlar içinde *Candida* türlerine bağlı enfeksiyonlar %80 oranında bildirilmekte ve kan kültürlerinden izole edilen en sık dördüncü etken olarak gösterilmektedir (66, 67).

Non-*albicans Candida* sıklığı 1990'lardan itibaren artış göstermeye başlamıştır. Bu artıştan azol grubu ilaçların kullanıma girmesi sorumlu tutulmuştur. Öncesinde azol

grubu ilaçla tedavi gören veya azol profilaksisi alan kişilerde *C.albicans* enfeksiyonlarında nisbi azalma görülürken *C.krusei* ve *C.glabrata* enfeksiyonlarında artış görülmüştür (68,69).

2.7. Patogenez

Candida'lar insan vücudundaki patogenezi üç aşamada özetlenebilir. Birinci aşama, belli vücut bölgelerinde *Candida* kolonizasyonudur. Bu durum genellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması sonucunda meydana gelir. İkinci aşama normal mukoza ve/veya cilt bariyerinin bozulmasıdır. Bozulma daha çok kemoterapi ilaçlarının veya radyoterapinin yol açtığı mukozit ve santral venöz kateterler yoluyla olmaktadır. Üçüncü aşama ise bağışıklık sistemi baskılanmasıdır. Nötropeni olduğu gibi fagositler fonksiyonların bozulduğu durumlarda *Candida*'lar derin dokulara ulaşır ve burada çoğalır (70).

Candida türlerinin patojenitesi esas olarak konakçının durumuna bağlıdır. Mukoza yüzeylerini kolonize eden *Candida* türleri, ancak konakçı savunmasında bir açıklık olduğunda hastalık geliştirdikleri için fırsatçı patojen olarak tanımlanırlar (60).

Normal bakteriyel flora, derinin ve gastrointestinal sistem mukozasının bütünlüğü ve hücrel immünite, *Candida* enfeksiyonlarına karşı koruyan başlıca konak faktörleridir (62). Hücrel immünite elemanları olan T ve B lenfositler deri ve mukoza yüzeyindeki *Candida*'ların sistemik enfeksiyon oluşturmalarını engellerler. Bu yüzden *Candida*'ların enfeksiyon oluşturmaları için konak organizmada hazırlayıcı bir takım faktörlerin birlikte oluşması gerekir. Bu faktörler; uzun süreli antibiyotik kullanımı, hücrel immün yetmezlikler, diyabet gibi kronik hastalıklar, immün sistemi baskılayıcı ilaç kullanımı, immün sistemi bozan hastalıklar, nötropeni, organ transplantasyonu, gastrointestinal operasyonlar, dengesiz beslenme, yaşlılık, malign hastalıklar, uzun süreli kateter bulunması, intravenöz ilaç bağımlılığı, kemoterapi uygulaması vb. olarak sıralanabilir (8).

Candida enfeksiyonları, yüzeysel ve derin enfeksiyonlar olmak üzere başlıca 2 grupta toplanırlar. Yüzeysel *Candida* enfeksiyonları deri ve mukozaların, derin (sistemik) enfeksiyonlar ise iç organların ve çeşitli sistemlerin enfeksiyonlarıdır. Yüzeysel *Candida*

enfeksiyonlarında etken deri veya mukozadaki bir çatlaktan yalancı hifleri ile doku içine girer; yalancı hifler ve bunlardan tomurcuklanma ile oluşan blastokonidyumları ile dokuya yayılır. Deri ve mukoza içinde çoğalarak yüzeysel enfeksiyon oluştururlar. Derin veya sistemik kandidiyazislerde çoğu kez gastrointestinal olmakla beraber herhangi bir kolonizasyon odağından hematogen yayılım sonucu maya, fagositik etkinliği yetersiz olan hastalarda kanda çoğalıp hemen hemen her organa veya sisteme yerleşebilir (8,16). Kandidemiler invaziv *Candida* enfeksiyonlarının %50-70'ini oluşturur. *Candida* türleri ABD' de hastane-kökenli kan dolaşımı enfeksiyonlarının %8-10'una sebep olurken, koagülaz-negatif stafilokok, *Staphylococcus aureus* ve enterokoklardan sonra dördüncü sıraya oturmuştur (17). Kandidemi ve invaziv kandidiyaza atfedilen mortalite ise %10-49 dolayındadır (71). İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarının maliyeti yüksek ve her bir invaziv *Candida* enfeksiyonununun 40.000 Amerikan doları kadar maliyete neden olduğu belirtilmektedir. (70). *Candida* enfeksiyonlarının patogeneğinde, belirtilen konak faktörlerinin yanı sıra; adezyon yeteneği, maya-hif dimorfizmi ve de asit proteinaz ve fosfolipaz aktivitesine sahip hidrolitik enzimlerin üretilmesi gibi mantara ait virülans faktörlerinin rolleri de çok önemlidir (27).

2.8. *Candida* Enfeksiyonları (Kandidiyazis)

Kandidiyazisler, yüzeysel ve derin enfeksiyonlar olmak üzere iki grupta incelenebilirler.

2.8.1. Yüzeysel Kandidiyazis

2.8.1.1. *Candida* dermatiti

Candida türlerine bağlı gelişen deri enfeksiyonları sık görülür ve değişik klinik tablolarla ortaya çıkabilir. İntertrigo, “Erosio interdigitalis blastomycetica”, paronişi, özellikle HIV ile infekte hastalarda gelişen *Candida* onikomikozu, bebeklerde alt bezi ile temas eden bölgelerde oluşan deri lezyonları, en sık oluşan deri enfeksiyonları olup, diğer deri tutulumları arasında, folikülit, balanit, perianal kandidiyazis ve generalize kutanöz erüpsiyonlar sayılabilir (62).

2.8.1.2. Oral kandidiyazis

Sıklıkla ciddi bağışıklık sistemi bozuk olan hastalarda görülmekle birlikte, yenidoğan ve yaşlılarda sağlıklı yetişkinlere göre daha sık görülmektedir. Ayrıca geniş spektrumlu antibiyotik, steroid ve sitotoksik ilaç kullanımı, radyasyon tedavisi diğer tetikleyici faktörlerdir. Hastaların yanak mukozası ve ağız içinde süt kesigi görünümünde beyaz plaklar oluşur. Lezyondan alınan kazıntı örneklerinin potasyum hidroksit (KOH) ile hazırlanan preparatlarının incelenmesinde psödohif ve blastosporların saptanması tanıyı destekler niteliktedir (72,73).

2.8.1.3. Candida özofajiti

Özellikle AIDS'li hastalarda orofarengeyal kandidozla birlikte görülmekle beraber tek başına da bir bulgu olarak ortaya çıkabilir (27). Hastada; ağırlı yutkunma, besin yutmada zorluk ve retrosternal ağrı gibi semptomlar bulunur ve endoskopi eşliğinde alınan biyopsi örneğinin incelenmesiyle tanı konulmaktadır (15).

2.8.1.4. Kronik mukokutanöz kandidiyazis (KMK)

Genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkan, deri ve mukozalarda yaygın lezyonlarla karakterize hastalık tablosudur. Hücrel immün yetmezlik ve endokrinopatilerle ilişkili bulunmuştur (8,16).

En sık birlikte olduğu endokrinopatiler, hipoparatiroidizm ve Addison hastalığıdır (15). T lenfosit fonksiyonundaki anormallik major immün defektir. Çoğu hastada nötrofiller normal olup, T ve B lenfosit sayısı ve immünglobülin düzeyleri normaldir (15,18).

2.8.1.5. Vulvovajinal kandidiyazis

Kadınların % 75'inin yaşamları boyunca en az bir kez *Candida* vulvovajiniti epizodu geçirdikleri belirtilmektedir (15, 27, 74). Kadınların %45'i her yıl en az iki enfeksiyon atağı geçirmektedir. Enfeksiyon çoğu kez gebelikle, sistemik bir hastalıkla (diyabet, HIV, obesite), ilaç kullanımıyla (antibiyotik, steroid, oral kontraseptif) birliktelik gösterebilir (3).

Akıntı şikayeti ile başvuran bir hastaya yaklaşımda en önemli basamak doğru tanıdır. Vajinit semptomları olan bir hastayı değerlendirmek için öncelikle detaylı bir anamnez ve fizik muayene şarttır. Hastalar ağrı, kaşıntı, akıntı ve daha önce geçirilmiş enfeksiyonlar açısından sorgulanmalı ve seksüel aktivite, hijyen, kullanılan ilaçlar (antibiyotik, oral kontraseptif, steroid), sistemik hastalıklar konularında detaylı bilgi alınması gereklidir. Diabetes mellitus gibi altta yatan herhangi bir hastalık vajinal şikayetlere neden olabilir. Sıkı ve terlemeye neden olan giysiler de vajinal semptomların şiddetini arttırabilir. Lökore deyimini beyaz akıntı anlamına gelmekte ise de günümüzde hemen her çeşit ve renk akıntı için kullanılmaktadır. Lökorenin en sık nedeni ise enfeksiyonlardır. Burada da en sık etkenler sırasıyla; *Gardnerella vaginalis*, *Candida*'lar, *Trichomonas vaginalis* ve Gonokok'lardır. Vajinal irritasyonun genellikle ilk semptomu vajinal akıntının neden olduğu kaşıntıdır. Koku varlığı ya da yokluğu, kaşıntı, ve renk değişikliği etyolojiyi aydınlatmaya yarayan faktörlerdir (3).

Vulvada eritem, ödem, yanma, kaşıntı ve beyaz-krem renkli peynir kesigi görünümünde akıntının eşlik ettiği bu klinik durumda en sık etken olarak *C. albicans* izole edilir.(73) Sağlıklı kadınların %15-20'si semptomsuz *Candida* taşıyıcısıdır (75).

Olguların %80'inden *C.albicans* sorumludur. Bunu %5 ile *C. glabrata* izler. Diabetes mellitus, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve gebelik en önemli risk faktörleridir (27).

2.8.2. Derin (sistemik) Kandidiyazis

Derin (sistemik) kandidiyazis, kandidemiye izler. Konak savunmasının normal olduğu durumlarda, kandidemi geçici olup vücut kısa sürede mantarı uzaklaştırır. Buna karşılık yetersiz fagositik etkinlik durumlarında *Candida* kandan uzaklaştırılmaz; mayalar kanda çoğalıp herhangi bir organ veya sisteme yerleşerek enfeksiyon odakları oluşturur. En sık tutulan organlar; böbrekler, deri, göz, kalp, karaciğer, dalak ve beyin zarlarıdır (16).

Sistemik kandidiyazis; en sık uzun süreli kortikosteroid veya başka immünoşüpresif ilaç kullanan; lösemi, lenfoma ve aplastik anemi gibi hematolojik hastalıkları olan ve kronik granülomatöz hastalıklı kişilerde görülür (16).

2.8.2.1. Kandidemi

Candida türleriyle gelişen nozokomiyal fungeminin hastanede yatış süresini ortalama 30 gün uzattığı ve tek başına %38 mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir (76).

Kan kültüründe *Candida* üremesi basite alınıp, kontaminasyon olarak değerlendirilmemelidir. Bazı hastalarda disemine kandidiyazın bir bulgusudur, bazı hastalarda ise kateter yüzeyinde kolonizasyonu gösterir ve her durumda dikkate alınması gerekir (77).

Candida spp. nozokomiyal kan akımı enfeksiyonları içerisinde dördüncü, yoğun bakım ünite (YBÜ)'lerde üçüncü sırada yer almaktadır. YBÜ'lerdeki prevalans; cerrahi ve dahili kliniklere göre 10 kat daha fazladır (78).

Kandidemi için <1 yaş ve >65 yaş grubunun, kanser hastalarının, diyabet hastalarının ve santral venöz kateter (SVK) taşıyan hastaların daha fazla risk altında olduğu belirlenmiştir. *Candida*'ların kan dolaşımına ulaşmaları başlıca gastrointestinal sistem (GİS) mukozasından, damar içi kateterler yoluyla, pyelonefrit gibi lokalize enfeksiyon odağından olmaktadır (77).

İnsanlarda, mayalar dahil mikroorganizmaların kan dolaşımına geçmesinde en önemli giriş kapısı GİS'tir. Hastanede yatan hastada, hücrel bağışıklığı baskılayan bir enfeksiyon veya travma ile birlikte geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, mukozal yüzeylerde *Candida*'nın aşırı çoğalmasına neden olur. Daha sonra nötrofil migrasyon ve mikrobisidal aktivitesinin baskılanması ve GİS mukozasının bütünlüğünün bozulması, enfeksiyonun yayılmasıyla sonuçlanır (77,79,80). Özellikle SVK'li hastalarda, *Candida*'nın damar içi kateterde kolonizasyonu da kan dolaşımına önemli bir geçiş yoludur (77).

2.8.2.2. Merkezi sinir sistemi kandidiyazisi

Menenjit; disemine kandidozun bir belirtisi olarak ya da bağımsız olarak gelişebilir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde veya ventriküloperitoneal şanti bulunan hastalarda,

hematojen yayılım sonucu ya da bir travma ile mantarın doğrudan subdural bölgeye inokülasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar (27).

2.8.2.3. Solunum sistemi kandidiyazisi

Candida pnömonisi çoğunlukla iki şekilde oluşabilir: 1) Endobronşiyal inokülasyondan kaynaklanan diffüz veya lokal bronkopnömoni veya 2) Hematojen yayılım sonucu oluşan ve erken dönemlerinde konjestif kalp yetmezliği veya *Pneumocystis* pnömonisinden ayrımı güç olabilen diffüz infiltrat şeklinde olabilir. Diğer formlar nadirdir. *Candida*'lar bronşit, larenjit, epiglottit ve laringeal protez enfeksiyonuna da yol açabilir (15).

2.8.2.4. *Candida* endokarditi

Prostetik kapağı veya doğal kapakta harabiyeti olan hastalarda hematojen kandidiyazis endokardite neden olabilir. Endokardit için diğer risk faktörleri intravenöz ilaç bağımlılığı ve santral venöz kateterizasyondur. Uyuşturucu bağımlılarında *C. parapsilosis* en yaygın etkindir (15).

2.8.2.5. *Candida* osteomyeliti

Candida osteomyeliti, median sternotomi komplikasyonu olarak gelişebilir. Hematojen yayılıma bağlı osteomyelit ise en sık vertebralara yerleşir (81). Bazen aspirasyon ya da kortizon injeksiyonu sırasında ve daha seyrek olarak bir travma sonrası gelişebilir. Kanser hastalarında ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha fazla görülür (27).

2.8.2.6. Göz Enfeksiyonları

Mantarlara bağlı gelişen göz enfeksiyonları keratit veya endoftalmit şeklinde olabilir, bakteriyel enfeksiyonlara göre nadir görülmelerine rağmen, klinik açıdan daha ciddi seyirli dirler (82).

2.8.2.7. Gastrointestinal *Candida* Enfeksiyonları

Candida türleri GIS'te herhangi bir bölgede mukozayı infekte edebilir. Özofagustan sonra en çok enfeksiyon gelişen bölge midedir. Tipik olarak *Candida*'nın "benign" mide ülserlerini infekte ettiği görülür. Bunun dışında, midede, oral kandidiyazise benzeyen yaygın mukoza tutulumu da tarif edilmiştir. İnce ve kalın barsaklarda ise, ülser ve psödomembran oluşumu siktir. Gastrointestinal mukoza tutulumu derin ülserlere ve takiben kanama ve perforasyonlara neden olabilir. *Candida*, periton, karaciğer, dalak, safra kesesi ve pankreasta da enfeksiyona neden olabilir. Karaciğer, dalak ve pankreas enfeksiyonları ise, çoğunlukla kemoterapiye bağlı nütropenisi gelişen bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülür. Bunların dışında safra kesesi ve safra kanallarında tıkanıklığa yol açan fungus topları, karaciğer ve dalakta apseler gözlenebilir (62).

2.8.2.8. Kandidüri ve üriner sistem kandidiyazisi

İdrar yolu kandidiyazisleri alt ve üst üriner sistem ile böbreğin *Candida* enfeksiyonlarını içerir. En önemli bulgusu kandidaüridir. Ancak kandidüri yalnız idrar yolu enfeksiyonunun değil, kontaminasyon, kolonizasyon veya yaygın *Candida* enfeksiyonunun belirtisi olabilir (83). Hastanede yatan hastaların idrar kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların; %5-10'unu *Candida* türleri oluşturmaktadır. Hastanede yatan ve 14 günden uzun süreli üriner kateteri olan hastalarda kandidaüri sık görülür. 7 günden daha uzun süreli üriner kateteri olan yoğun bakım ünitesi hastalarında kandidüri oranı %22 olarak bulunmuştur (84). *Candida* türleriyle gelişen üriner sistem enfeksiyonları, sistit, pyelonefrit, ureterde mantar topu ve renal apse olarak sayılabilir (79).

2.9. *Candida* İmmünolojisi

Hücre aracılı immünite (T hücreleri) ve nonspesifik hücrel immünite (makrofajlar, NK hücreleri ve nötrofiller), genellikle mantarlara karşı asıl savunmayı sağlamaktadır. Mantarlara karşı savunmada, hücrel savunma mekanizmalarının önemi; klinik olarak, invaziv fungal enfeksiyonların çoğunun defektif hücrel immüniteli bireylerde ortaya çıktığının gözlenmesiyle kanıtlanmıştır (85).

Candida'nın kolonizasyondan, mukozal invazyon veya sistemik yayılıma geçiş, konağa ve mantara ait çeşitli faktörlere bağlıdır. Antibiyotik tedavisi sonucu normal floranın değişmesi, kazanılmış veya primer immün yetmezlik ve anatomik bariyerlerin yıkılması enfeksiyona zemin oluşturur (86).

Mantar hücre duvarı, mantara fiziksel koruma sağlar, onu kompleman aracılı lizis gibi konak savunmalarına karşı dirençli yapar. Doğumsal bağışık savunma, mantar hücre duvarı komponentlerini tanımak ve yanıt geliştirmek için, β -glukan reseptörü, mannoz reseptörleri ve toll-like reseptörleri (TLR) taşır (86).

Nötrofil, makrofaj ve monositler asıl önemli antifungal etkili hücrelerdir. Nötrofil ve monositler, sitokinler, kemokinler ve kompleman bileşenlerinin aktivasyonu ile enfeksiyon bölgesine toplanırlar (86). Monositik öldürme, in vitro olarak polimorfonükleer öldürmeden çok daha etkilidir. Ek olarak eozinofiller de *Candida*'yı fagositoz eder ve öldürür. Plateletler de anti-*Candidal* aktiviteye sahiptir (15).

Doğal bağışıklık, disemine kandidiyazise karşı baskın olan koruyucu mekanizmadır. Kantitatif ve kalitatif olarak nötrofil ve monositlerdeki anormaliler sistemik kandidiyazisle birlikte dir. Lenfoma, lösemi, kronik granümatöz hastalık ve nötropeni ile sonuçlanan yoğun kanser kemoterapisi alanlar, disemine enfeksiyon için artmış risk etkenleri altındadırlar (86).

Hücre sel aracılı immünite sırasında, *Candida* antijenleri T hücrelerine sunulur ve beraberinde sitokin sentezi ile bu hücrelerin proliferasyonu sağlanır ve bu sitokinler fagositlerin *Candidasidal* fonksiyonlarını artırır (87).

Orofaringeal kandidoz (OPC), immün sistemi baskılanmış hastalarda ki en yaygın mantar enfeksiyonlarından biridir. Hücre aracılı immünite, gastrointestinal yüzeylerde kandidiyazisin önlenmesinde etkili bir rol oynar. AIDS'te orofaringeal ve özofageal kandidiyazis gelişimi CD4+ lenfositlerin sayısının azalmasıyla ilişkilidir. KMK'lı hastalar tipik olarak, çocukluk çağında kandidiyazis ile tanışır lar. Çoğunlukla tekrarlayan ve inatçı olan bu hastalığı taşıyanlarda, *Candida* türlerine karşı hücre sel

immün cevaplarında yetmezlik durumu vardır ve enfeksiyon ile etkili bir şekilde mücadele edemezler (86).

Mantarlar, komplemanı klasik ve alternatif yoldan aktive ettikten sonra hücre yüzeyinde C3 birikir. Kompleman aktivasyonu, infekte dokulara fagositlerin toplanmasını kolaylaştırır ve onların anti-*Candidal* aktivitelerini artırır (86).

Mantar enfeksiyonlarında antikora bağımlı immünitenin rolü tartışılmaktadır. Literatür, antikor immünitesinin lehinde ve aleyhinde çok sayıda çalışma içerir ve medikal önemi olan mantarların herhangi biri için doğal antikor immünitesinin rolü üzerinde görüş birliği yoktur. Kandidiyazisli bireylerde, kontrollere göre, *C. albicans*'a karşı oluşmuş antikorların düzeyi genellikle daha yüksek bulunur (85).

Antikorlar fungal hücrelerini aglutine ederler ve enfeksiyonu sınırlandırarak konak savunmasına katkıda bulunurlar. *C. albicans*'a karşı antikorlar güçlü opsoninlerdir. Bununla beraber, opsonik antikorlar, fagositoz için mutlaka gerekli değildir. Çünkü mantar, kompleman sistemini aktive edebilir. Spesifik IgG *C. albicans* üremesini direkt olarak etkilemez ancak hifal antijene karşı oluşmuş Fab fragmanı germ tüp oluşumunu inhibe edebilmektedir. *C. albicans*'a karşı oluşan antikorlar, serumda immüno-supresif polisakkarit antijenleri bağlayabilir, böylece mantar ürünlerinin nötralizasyonunda rol oynar (85).

2.10. *Candida*'ların Tanısı

Kandidiyazis tanısında önemli olan direkt tanıdır. Yüzeysel kandidiyazis tanısı için incelenecek klinik örnekler; deri kazıntısı, tırnak kazıntısı ve mukozalardan alınan sürüntü veya kazıntı örnekleridir. Akıntı şikayeti ile başvuran bir hastaya yaklaşımda en önemli basamak doğru tanıdır. Vajinit belirtileri olan bir hastayı değerlendirmek için öncelikle detaylı bir anamnez ve fizik muayene şarttır. Hastalar ağrı, kaşıntı, akıntı ve daha önce geçirilmiş enfeksiyonlar açısından sorgulanmalıdır. Tanı, hastalığın klinik özellikleri, vajina pH'sının normal sınırlarda olması, vajinal sekresyonların %10'luk KOH tatbikini takiben organizmanın pseudohif yapısının gözlenmesiyle konulur. Ayrıca kültür de yapılabilir (3). Sistemik kandidiyazis kuşkusunda kan, beyin omurilik sıvısı, balgam, idrar, eksudalar, doku biyopsileri, ameliyat materyalleri, damar içi kateter

uçları gibi örnekler incelenir. Örnekler, başka mikroorganizmaların da üremesini engellemek için, hemen laboratuvarlara ulaştırılmalıdır. Laboratuvara hemen gönderilmeyen örnekler birkaç saat buzdolabında bekletilebilir. Derin kandidiyazis tanısı, klinik tablonun özgül olmaması ve tanıya ilişkin test sonuçlarının yorumundaki zorluklardan ötürü güç olabilmektedir. Bu sebeple derin kandidiyazis kuşkusunda olabildiğince fazla kaynaktan örnekler alınmalı ve örneklerden özellikle direkt olarak mikroskopik inceleme yapılmasına özen gösterilmelidir (16).

2.10.1. Mikroskopik İnceleme

Deri ve tırnak kazıntısı gibi sert örneklerden %15'lik potasyum hidroksit (KOH) ile preparat hazırlandıktan sonra direkt mikroskopi yapılır. BOS, idrar gibi sıvı örnekler santrifüjlendikten sonra sedimentinden, diğer yumuşak örnekler direkt olarak preparat hazırlanarak Gram boyası ile boyandıktan sonra mikroskopik olarak incelenebilir (16).

Mikroskopik incelemede, tomurcuklanan hücreler ve yalancı hifler, boyalı preparatlarda ise Gram pozitif boyanan 8-10 µm boyutunda oval veya yuvarlak *Candida* hücreleri görülebilir. Preparatlarda yalancı hiflerin görülmesi *Candida*'nın doku içerisine girdiğinin, başka bir deyişle enfeksiyon işareti olarak kabul edilmektedir (8,16). *Candida* septisemilerinde hasta kanından hazırlanan preparatlar Wright ve Giemsa boyaması yapılarak incelenebilir (88).

2.10.2. Kültür

2.10.2.1. Primer izolasyon

Candida türleri her türlü hasta örneğinden izole edilebilir. Herhangi bir klinik örnekteki varlığı; çevresel kontaminasyon, kolonizasyon ya da aktif enfeksiyona bağlı olabilir. Bu nedenle örneğin cinsi, aynı hastadan alınan birden fazla örnekte aynı türün üremesi, üremelerde ki koloni sayısı, değerlendirmeler için kritik noktalar (89). Tüm örnekler antibiyotikli Sabouraud-dekstroz agar (SDA) gibi rutin bir besiyerine ekilerek, oda ısısında (22-26°C) ve 37°C'de inkübasyona bırakılırlar. *Candida* türleri genellikle 24 saat içinde koloni oluştururlar, ancak 48 saatte kolonileri daha da belirginleşir. Oluşan kolonilerin Gram boyaması yapılarak, Gram pozitif mantar hücresi olup olmadığı kontrol edilir (8,16).

2.10.2.2. İdentifikasyon

Candida türlerinin geleneksel identifikasyonu morfolojik ve biyokimyasal özellikleri temel alınarak yapılır. Bu özelliklerin başlıcaları; görünümü ve rengi, hücrelerin büyüklüğü ve şekli, hif veya psödohif oluşumu, germ tüp ve klamidospor oluşturma yeteneği, karbonhidrat asimilasyonu, nitrat asimilasyonu ve şeker fermentasyonu olarak sayılabilir (81).

2.10.2.2.1. Germ tüp testi

Candida türlerinin tanımlanmasında ilk adım germ tüp testidir. Hızlı sonuç veren, uygulaması kolay olan, *C. albicans*' ı diğer *Candida* türlerinden ayırmayı sağlayan basit bir testtir. *C. albicans* ve *C. dubliniensis* türlerinin %95-97' sinde pozitifdir. *C. albicans*' ın bütün türleri germ tüp oluşturmaz (25,81). Pseudogerm tüpte daha büyük bir blastospor vardır ve hif ile bağlantı bölgesi daha belirgindir (25,19).

Germ tüp oluşumunu incelemek için, test edilecek suş, insan ya da tavşan serumu içerisine ekilir ve 37°C'de max. 3 saat süreyle inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sonrası, bu süspansiyondan bir damla alınarak lam-lamel arasında 40X' lik objektif ile incelenir. Germ tüp, maya hücresinin yarısı kadar genişlikte, 3-4 katı uzunlukta olan, maya hücresinden çıkan ve gerçek hifin başlangıcı olan filamentöz bir uzantıdır. En önemli özelliği, maya hücresinden çıkış noktasında boğum olmamasıdır. Boğum olmaması, germ tüp ile psödohif ayırımı sağlar. Germ tüp oluşturan *Candida* türleri *C. albicans* ve *C. dubliniensis*'tir. *C.dubliniensis*, fenotipik özellikleri *C. albicans*'a benzeyen ve *C. albicans*'tan kesin ayrımı moleküler yöntemlerle mümkün olan bir türdür. İzolasyon oranı çok düşüktür (90,91). Bu nedenle, germ tüp oluşturan suşlar rutin mikoloji laboratuvarlarında genellikle *C. albicans* olarak tanımlanır (81,91).

2.10.2.2.2. Mısırunlu Tween 80 besiyerinde morfolojik görünüm

İncelenen suş mısırunlu Tween 80 besiyerine ekilerek hif, blastokonidyum, klamidospor ve artrokonidyum varlığı yönünden mikroskop altında incelenir. *Candida* türleri içerisinde sadece *C. albicans* ve *C. dubliniensis* klamidospor oluşturur. *C. albicans* ve *C. dubliniensis* dışında kalan *Candida* türleri, mısırunlu Tween 80 besiyerinde kendine

özgü tipik bir morfoloji gösterir. Örneğin, *C. glabrata*'nın blastosporları küçüktür ve psödohif oluşturmaz. Ancak bu görünüm sadece ön tanımlama için fikir verebilir ve *C. albicans* ve *C. dubliniensis* dışı *Candida* türlerinin birbirinden kesin ayrılabilmesi için mısırunlu Tween 80 besiyerindeki morfolojik görünüm yeterli olmaz (91).

2.10.2.2.3. Karbonhidrat asimilasyon testleri

Karbonhidrat asimilasyon testleri, *Candida*'yı oksijen varlığında spesifik bir karbonhidratı tek karbon kaynağı olarak kullanabilmesi esasına göre tür düzeyinde tanımlamaya yardımcı olur. Klasik Wickerham-Burton yöntemini esas alan bir takım otomatize ve yarı otomatize ticari kitler kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları API 20C AUX (bioMérieux, Fransa), API ID 32C (bioMérieux, Fransa) ve BBL Minitek Yeast Set (Becton Dickinson, ABD) olarak sayılabilir (19).

2.10.2.2.4. Karbonhidrat fermantasyon testleri

Fermantatif mayalar alkol ve karbondioksit oluştururlar. Gaz oluşumu, fermantasyonun göstergesidir. Besiyerinin pH değeri değişmeyebilir. Test, birçok *Candida* türünün, *Cryptococcus* ve *Rhodotorula* gibi nonfermentatif türlerden ayrılmasında kullanılır (19).

2.10.2.2.5. Üreaz testi

Candida türlerinin, diğer mayalardan ayrımında kullanılır. *Trichosporon* türlerinin büyük çoğunluğu, *Cryptococcus* ve *Rhodococcus* türleri üreaz pozitif iken, klinik örneklerden saptanan *Candida* türlerinin neredeyse tamamı; *C. lipolytica* ve *C. krusei*'nin bazı suşları hariç, üreaz negatiftir (19,88,90,92).

Uygun substratların varlığında, üreaz enzimi, üreyi parçalayarak amonyak oluşturur ve pH yükselmesine neden olur ve bu da renk indikatörünün fenol kırmızısından, pembe renge dönüşmesi ile anlaşılabilir (19,90,92).

2.10.2.2.6. Hızlı Tanımlama Yöntemleri

Daha kısa sürede sonuç veren, biyokimyasal ve enzimatik reaksiyonların değerlendirilmesine dayalı manuel ya da otomatize olarak kullanılabilen API 20C, API *Candida*, RapID Yeast Plus, MicroScan Yeast Identification Panel, VITEK Yeast Biochemical Card gibi sistemler rutin kullanıma girmiştir (93).

2.10.2.2.7. Kromojenik besiyerleri

Hızlı maya identifikasyonu amacıyla birçok kromojenik besiyeri geliştirilmiştir. Türe özgü kromojenik substratlar içeren bu besiyerlerinde mayalar ürettikleri enzimlerle reaksiyona girerek çeşitli renkte koloniler oluşturmaktadırlar (94).

2.10.3. Kültür Dışı Tanı Yöntemleri

2.10.3.1. Serolojik yöntemler

Mantar enfeksiyonlarında serolojik testlerin rutin tanıda kullanımı henüz tam olarak yaygınlaşmamıştır. Hastane enfeksiyonlarına yol açmasından dolayı daha çok *Candida* enfeksiyonlarının tanısında bu testler kullanılmaktadır (8).

Serolojik testler, mantar enfeksiyonlarının tanısı yanında, hastanın tedaviye cevabının değerlendirilmesinde, hastalığın ilerlemesini göstermek amacıyla kullanılabilir. Serolojik testlerin bir kısmı mantar antijenlerine karşı oluşan antikorların gösterilmesine yöneliktir. Diğerleri ise mantar antijenlerinin ve metabolik ürünlerin gösterilmesi esasına dayanır. Antijen ve antikorların birlikte araştırıldığı yeni kombine testler daha özgül sonuçlar verir. Serolojik testlerden elde edilen sonuçlar, klinik bulgular ve kan kültür sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidir (95). Mannan antijen testi oldukça özgül bir test olmasına rağmen, serum yarı ömrünün çok kısa olması ve antikora hızlı bağlanması nedeniyle serodiagnostik tanı açısından yeterli sonuç sağlamamaktadır (96). D-arabinitol *Candida* türlerine özgü bir metabolittir ve serumda tespiti invaziv *Candida* enfeksiyonlarının tanısında kullanılabilir. Ancak *C. krusei* ve *C. glabrata* türlerinde arabinitol üretilmez. Bu metabolit boşaltım yoluyla atıldığı için böbrek yetmezliğinde artabildiğinden D-arabinitol/kreatinin oranı kullanılmalıdır (97). Beta-glukan antijeni *Candida* dışında birçok mantar duvar yapısında bulunan bir yapı taşı olmakla birlikte,

invaziv *Candida* enfeksiyonlarının erken tanısında kullanılabilir. Beta-glukan testi, hastalardaki mantar enfeksiyon bulguları ortaya çıkmadan ortalama 4 gün önce pozitifleşmekte ve böylece erken tanı açısından avantaj sağlayabilmektedir. Ancak sadece *Candida* değil, duvarlarında beta-glukan içeren *Trichosporon*, *Aspergillus* ve *Fusarium* gibi birçok maya ve küf mantarı enfeksiyonlarında da pozitif sonuç verebilmektedir. Bu sebeple *Candida* türlerine özgü bir test değildir (97). *Candida*'ya karşı oluşan antikorlar tüm hücre aglütinasyonu, Lateks aglütinasyonu, indirekt immün floresans, RIA ve EIA ile araştırılabilir. Başlıca hedef alınan antikorlar, anti-mannan antikorlar olmuştur. Enolaz, aspartik proteinaz ve metalloproteinaz gibi *Candida* antijenlerine karşı oluşan antikorlar da arama için kullanılacak diğer hedeflerdir (95).

2.10.3.2. Moleküler yöntemler

Candida tanımlanması üzerine olan pek çok çalışmada, üremeden sonra identifikasyona yönelik olmuştur. Ancak son yıllarda peptid nükleik asit floresans in situ hibridizasyon (PNA-FISH) ticari kiti kullanım onayı almıştır. Kit, türe özgül rRNA dizisini hedefleyerek kan kültürlerinde *C. albicans*'ın belirlenmesini sağlar. Yapılan çalışmalarda testin %99 duyarlı, % 100 özgül olduğu saptanmış olmakla beraber diğer türler için yardımı yoktur ve kan kültür pasajlarının gerekliliğini ortadan kaldıramaz (89). Yine moleküler tanıda kullanılan Real-time PCR, floresan ile işaretlenmiş türe spesifik problemler kullanıldığı bir testtir. Bu test kısa sürede sonuç verebilmesi, kontaminasyon riskinin az olması ve tür düzeyinde identifikasyon yapabilmesi yönleriyle avantajlıdır (98).

2.11. Mantar Etkenlerinde Tedavi

Candida enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan sistemik ajanlar, amfoterisin B, azoller (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, vorikonazol), kaspofungin ve flusitozindir (99). *Candida* enfeksiyonlarının tedavisi, enfeksiyonun anatomik lokalizasyonuna, hastanın immün durumuna ve altta yatan hastalığı olup olmamasına, risk faktörlerine, enfeksiyondan sorumlu *Candida* türüne ve antifungal ajanlara karşı duyarlılığına bağlı olarak değişiklik gösterebilir (99,100).

Vajinal kandidiyazis tedavisinde, *Candida*'nın gösterildiği, semptomu olan hastalara yönelik olmalıdır. Kısa süreli ya da düzensiz tedaviler başarısız olmaktadır. Altta yatan sistemik hastalıkların kontrolü, antibiyotik kullanımının kesilmesi tedaviye yanıtta önemlidir. Ayrıca dar, hava geçirmeyen iç çamaşırları kullanılmamalıdır.

Hastaların çoğu uygun tedavi ile iyileşirken yaklaşık %5-20'lik bir kısmında hastalık tekrarlar. Kronik ya da tekrar eden enfeksiyonlar yılda 4 ya da daha fazla enfeksiyon atağı olarak tanımlanmaktadır. Rekürren enfeksiyonların tedavileri oldukça zordur. GİS'teki *C. albicans*'ın tedavisi ile rekürrenlerin azaltılabileceği söylenmişse de yapılan çalışmalarda bu kanıtlanamamıştır. Ayrıca yapılan kontrollü çalışmalarda eş tedavisinin rekürrenleri önleyemediği gösterilmiştir (3).

Vulvovajinal kandidiyazisin tedavisinde genellikle imidazol türevleri, intra-vajinal triazol ve nistatin gibi topikal antifungal ilaçlar kullanılmaktadır. Lokal antifungal ajanlar krem, spozituar, tampon veya vajinal tablet olarak kullanılabilir. Nistatin etkisi az olan bir antifungaldir. Bu nedenle nistatin ile tedavi daha uzun sürelidir. Nistatin vajinal tablet (100.000 ü), bir veya iki hafta süreyle geceleri 1-2 adet uygulanır. Nistatin, daha uzun süre uygulandığı için ve topikal veya sistemik azollere göre daha düşük iyileştirme oranı nedeniyle daha az tercih edilmektedir. Ancak azollerle iyi sonuç alınmayan bazı olgularda ise yararlı olabilir (101,102).

Günümüzde en yaygın kullanılan antifungaller, vajinal tablet veya krem şeklindeki topikal imidazollerdir. (klotrimazol, ekokonazol, ketokonazol, izokonazol, mikonazol, terkonazol). Bunlar kısa süreli uygulama ve daha yüksek iyileşme oranı nedeniyle nistatin yerine tercih edilmektedir. Genellikle 1-7 gecelik tedavi yeterli olmaktadır. Birkaç gecelik kısa tedavi ancak ilk atakta uygulanabilir (101). Ketokonazol 100 mg/gün, 6 ay süreyle veya flukonazol 150 mg/hafta, 6 ay süreyle, ya da Itrakonazol 100 mg/gün, 6 ay süresince kullanılmasının rekürrens oranlarını %10'lara düşürdüğü belirtilmektedir. Bu tedavilerde karaciğer fonksiyon testleri yakından takip edilmelidir (3).

Tekrarlayan vulvovajinal kandidiyaziste diyabet, kortikosteroid tedavi ve immünosupresif tedavi uygulanması en önemli risk faktörleridir. Bu olgularda uzun süreli, supresif antifungal ilaçlar uygulanmaktadır (102).

2.11.1. Tedavide kullanılan antifungaller

Polyenler: *Streptomyces* cinsi mantarların ürettiği sekonder metaboliklerden hazırlanan antimikotiklerdir. Bunlar hücre membranı üzerine etki ederek hücre membranının fonksiyonunu bozarlar. Başta ergosterol olmak üzere mantar hücresinin membranındaki sterollere bağlanırlar. Bu grupta 2 önemli antifungal ilaç bulunmaktadır. Bunlar; Amfoterisin B ve Nistatin dir. Amfoterisin B *Candida* türleri, *Blastomyces dermatidis*, *Aspergillus* ve diğer fırsatçı küf mantarları ile mukormikoz etkenlerine karşı etkilidir. Nistatin ise *Streptomyces noursei* kültürlerinden elde edilen polyen grubu antifungallerdir (8).

Azoller: Geniş spektrumlu bir antimikotik olup Gram pozitif bakteriler üzerinde de belli bir derecede etkilidir. Ergosterol biyosentezini ve mantar hücresinin oksidaz reaksiyonlarını engelleyerek hücre membran sentezini bozarlar. Fungostatik etkiye sahiptirler. Azoller kimyasal özelliklerine göre 2 gruba ayrılır. Bunlar; imidazoller (örn. ketokonazol, mikonazol, klotrimazol) ve triazoller (örn. flukonazol, itakonazol) dir. Bu grup ilaçlar gerek lokal enfeksiyonlarda gerekse sistemik enfeksiyonlarda kullanılırlar. Oral ve topikal olarak kullanılan formları da vardır. Azol grubunda yeni geliştirilen 3 antifungal ilaç daha olup bunlar; vorikanazol, posakonazol ve ravukonazol'dür (8).

Primidinler: Bu gruptaki en önemli antifungal Flusitozin'dir. Dar spektrumlu bir aktivitesi vardır. Yalnızca *Candida*, *Cryptococcus* ve *Aspergillus*'lara bağlı sistemik enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Emilimi ve BOS'a geçişi iyi, proteinlere bağlanması düşüktür. Mantarlar üzerine etkisi nükleik asit sentezi üzerinedir (8).

Benzofuranlar: En önemli antimikotik Griseofulvin'dir. Fungistatik aktiviteli olup oral alımı takiben hızla absorbe olur. Genelde mantar hücresinin mikrotubuler proteinlerine bağlanıp mitozu önleyerek ve nükleik asit sentezini engelleyerek etkili olur. Ayrıca kitin sentezini de engelleyerek hücre duvarı üzerine de etkili olur. Oral yolla kullanılmakta olup ağız yoluyla alındığında zayıf absorbe olmasına rağmen, deride stratum corneum'da yüksek oranda toplanır. Bu sayede mikrotubulleri etkileyerek mantarın hif oluşturmasını ve üremesini engeller. Bu yüzden dermatofitoz tedavisinde kullanılır (8).

Alilaminler: Bu grupta Terbinafin ve Nafitin yer alır. Terminafin sistemik veya topikal, nafatin ise yalnızca topikal olarak kullanılır. Etki alanları dar olup genellikle dermatofitler üzerine etkilidir. Lipofilik ve keratolitik etki gösterirler. Skualen peroksidazı inhibe ederek skualen ve ergosterol sentezinin bloke olmasına yol açar. Mantarın hücre duvarı işlevi ve sentezi bozularak fungusitik etki ortaya çıkar (8).

Ekinokandinler: Kaspofungin, mikafungin ve anidulafungini içeren ekinokandinler, kimyasal olarak modifiye edilmiş mantar moleküleridir. Ekinokandinler, memeli hücrelerinde bulunmayan, mantar hücre duvarının esas bileşeni olan β -(1,3)-D-glukan sentezini nonkompetitif inhibe ederek mantar hücre duvarı oluşumunu engellerler. İnsan hücrelerine toksik değildirler. Azol ve polyen antifungallerle çapraz dirençleri yoktur. Azollere dirençli olanlar dahil olmak üzere, *Candida* türlerinin çoğuna fungusidal, *Aspergillus* türlerine karşı fungustatik etki gösterirler. Şu ana kadar türe bağlı direnç saptanmamış olmakla birlikte, bazı yayınlarda *C.parapsilosis*, *C.glabrata* ve *C. albicans* türlerinde direnç bildirilmiştir. Hücre duvarında glukan içermeyen *Cryptococcus neoformans*'a ve *Zygomycetes*'lere etkileri yoktur (103).

Sordarinler: Elongasyon Faktör-3 üzerine etki göstererek mantar hücrelerinin protein sentezini bozan antifungallerdir. Mayalar ve küf mantarları üzerine etkilidir (8).

Nikomisinler: *Streptomyces tendea* tarafından üretilen peptid yapıda antifungaldir. Bu antifungalın etkili olabilmesi için mantar hücresi içine girmesi gerekir. Mantar hücresi içine giren antifungal kitin sentez enzimini inhibe eder. Bu enzimin inhibe olmasıyla mantar hücrelerinin kitin biyosentezi bozulur ve hücre parçalanarak ölür (8).

Pramidisinler ve Benanomisinler: Mantar hücre duvarında mannopteinlerin sakkarid bölgeleri ile kalsiyum bağımlı kompleksler oluşumuna yol açarlar. Buna bağlı olarak membran bütünlüğünü ve fonksiyonu bozulan mantar hücresi ölür. *Candida*, *Aspergillus* türleri ve *Cryptococcus neoformans* üzerine etkilidir (8).

Azasteroller: Mantar hücrelerinde sterol sentezini bozan bileşiklerdir. Sterol sentezi duran mantar hücrelerinde bir süre sonra bölünme durmaktadır. Bu da mantar hücrelerinin çoğalmasını engelleyici etki yapmaktadır (8).

2.12. Antifungal Duyarlılık Testleri

Tedavi seçeneklerini belirlemeye yol gösterebilecek standartlaştırılmış, in vitro verileri klinikle uyumlu antifungal duyarlılık deneyleri geliştirilmesi üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. 1982 yılında Amerika'da National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), Antifungal Duyarlılık Deneyleri Alt Komitesi oluşturulmuş; bir dizi işbirliği çalışmalarından sonra 1992 yılında *Candida* türleri ve *C.neoformans*'ın amfoterisin B, flusitozin, flukonazol ve ketokonazole karşı in vitro duyarlılığını ölçmeye yönelik standartlaştırılmış bir referans makrodilüsyon yöntemi (M27-P belgesi) geliştirilmiştir. Bu yöntem referans laboratuvarlar için uygun olmakla beraber rutin laboratuvarlar için daha kolay ve daha az zaman alıcı bir yöntem geliştirilmesi amacıyla 1995 yılında bir referans mikrodilüsyon rehberi (M27-T) yayınlanmıştır. Bu yöntemle önerilen görsel okuma zor olduğundan spektrofotometrik okuma ve bazı oksidasyon redüksiyon indikatörleri kullanılarak okumayı deneyen çalışmalar yapılmıştır. Bir görüş birliği süreci içerisinde laboratuvarlar arası uyum ve tekrarlanabilirlik çalışmaları yapılmış ve her iki belge geliştirilerek 1997 yılında M27-A referans rehberi oluşturulmuştur (104). Son olarak 2008 yılında M27-A3 yönergesi kullanıma girmiştir (105). CLSI tarafından 2008, Nisan ayında yayımlanan; mayaların broth dilüsyon antifungal duyarlılık testleri için referans methodu anlatan M27-A3 yönergesine ek olarak, yine CLSI'nin önerdiği 2008, Nisan ayında yayımlanan M27-S3 ve bazı antifungaller için güncelleme yapılmış olan 2012, Aralık ayında yayımlanan M27-S4 kılavuzu rutin laboratuvarlarda kullanılmaya başlanmıştır (106,107).

Mayalar için antifungal duyarlılık deneyleri:

1) Dilüsyon temeline dayalı yöntemler:

a) Buyyon makrodilüsyon yöntemi: Bu amaçla genellikle pH indikatörlü RPMI 1640 besiyeri kullanılmaktadır. Antifungal ilaçlar kendilerine uygun çözeltiler içerisinde sulandırılır, filtrelerden süzülerek steril edilirler. Antifungal duyarlılık deneyi yapılacak olan mayanın steril serum fizyolojik içerisinde süspansiyonu yapılır. Deneyler tüplerde çalışılır. Deney tüplerine son konsantrasyonları hazırlanmış olan antimikotiklerden 0.1 mL konur, üzerine 0.9 mL maya içeren solüsyondan eklenir. Tüpler karıştırıldıktan

sonra 35°C'de 46-50 saat inkübe edilir. İnkübasyon sonunda ilaçlı besiyeri tüpleri, üreme kontrol tüpleri ile kıyaslanarak görsel olarak değerlendirilir (8).

b) Buyyon mikrodilüsyon yöntemi: Makrodilüsyon yöntemine benzer fakat yapılması daha kolay, daha az zaman alır, daha ucuz ve 24 saatte sonuç alınabilmesi gibi özellikleri vardır. Bu yöntemde de makrodilüsyon yönteminde olduğu gibi önce ilaçların ve maya mantarlarının uygun sulandırılmaları hazırlanır. Deneyler U tabanlı 96 kuyucuklu steril mikropaklarda çalışılır. Kuyucuklara 100'er µL ilaç solüsyonu ve 100'er µL maya solüsyonu dağıtılır. Mikrodilüsyon plakları 35°C'de 24-48 saat inkübe edilir. Test çukurları, üreme kontrol çukuru ile görsel olarak karşılaştırılır. Buna göre elde edilen bulanıklık 0'dan 4'e kadar rakamla ifade edilir:

0: Bulanıklık yok

1: Hafif bulanık (kontrole göre % 0-25 bulanıklık olması)

2: Bulanıklıkta belirgin azalma (kontrole göre %25-50 bulanıklık)

3: Bulanıklıkta hafif azalma (kontrole göre %75-100 bulanıklık)

4: Bulanıklıkta azalma yok (kontrole göre %100 bulanıklık)

Bu kriterler göz önüne alınarak MİK değerleri amfoterisin B için hiç bulanıklığın olmadığı 0 değeridir. Azoller için ise 2 değeridir (8).

c) Agar dilüsyon yöntemi: Bu yöntemde ilaç dilüsyonları agar besiyeri hazırlanırken içerisine 1/10 oranında ilave edilir. Üreme kontrolünün yapılabilmesi için de ilaçsız besiyeri hazırlanır. Maya solüsyonu diğer yöntemlerdeki gibi hazırlanır. Bu solüsyonlardan besiyerine 1-3 µL ekim yapılır. Yapılan ekimler 30°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra değerlendirme yapılır. MİK değerleri makroskopik olarak koloninin üremesini inhibe eden en düşük ilaç konsantrasyonu olarak belirlenir (8).

2) Difüzyon temeline dayalı yöntemler:

a) Disk difüzyon yöntemi: Kolay, hızlı ve ucuz bir yöntemdir. *Candida* ve diğer maya cinslerine karşı flukonazol ve vorikonazol için direnç belirlemede yararlıdır (108).

b) E-test yöntemi: E-Test, plastik striplere emdirilmiş antimikrobiyal ajanın MİK değerinin saptanabildiği bir testtir. Bu antifungal duyarlılık yöntemi, difüzyon temeline dayanmaktadır. Pahalı olması en önemli dezavantajdır. Ancak uygulama kolaylığı ve

uygulama esnasında gereksinim duyulan ek malzemelerin azlığı nedeniyle sık tercih edilen bir yöntemdir. Amfoterisin B, flukonazol, 5-flusitozin, itrakonazol, ketakonazol, vorikonazol ve kaspofungin için E-Test şeritleri ticari olarak bulunmaktadır. Standart mikrodilüsyon yöntemi ile karşılaştırıldığında E-Test yöntemi ile elde edilen sonuçlar benzer bulunmuştur (109, 110).

3) Flovritometri temeline dayanan yöntemler:

Flovritometri yöntemi DNA'ya bağlanan vital boyalar kullanılarak ölü ve canlı hücre ayırma temeline dayanmaktadır. Ortama eklenen floresanlı boyalar hücrelerde, ilaca bağlı membran hasarı olduğu takdirde hücre içine girmektedirler. Buna bağlı olarak da antifungal ilaçların etkinliği ve MİK değerleri belirlenebilmektedir (8).

4) Diğer yöntemler:

- a) Ergosterol biyosentezinin önlenmesini ölçen test, azoller için kullanılır ve CLSI ile yüksek uyumludur.
- b) Üreme olması ya da olmamasına göre XTT, MTT gibi tetrazolyum bromür, tetrazolyum hidroksit boyalarının kolorimetrik araç olarak renk değiştirmelerine dayanan testlerdir.
- c) Hücre içi ATP yoğunluğunu ölçerek ilacın etkinliğini belirleyen bir testtir (108).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 2014/351 sayı ve 10.11.2014 tarihli kararı ile etik kurul onayı alındı. Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Aralık 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında vajinal kaşıntı, akıntı gibi şikayetler ile başvuran hastaların mantar araştırmak amacıyla rutin olarak alınan vajinal örneklerinden izole edilen *Candida*'lar değerlendirmeye alındı. Polikliniğe gelen 481 hastadan; 100'ünde (%20.8) *Candida spp.* üremesi görüldü. Sürüntü örneklerine mikolojik kültür yapıldı, klasik ve otomatik identifikasyon yöntemiyle izole edilen *Candida*'lar tiplendirildi ve Broth Mikrodilasyon yöntemi ile antifungal duyarlılık testleri uygulandı. Çalışmada 100 *Candida* suşu değerlendirmeye alındı, bu hastalara ait bilgiler kaydedildi.

3.1. İzolasyon ve İdentifikasyon

3.1.1. Primer İzolasyon

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinden Stuart transport besiyeri (BTR, ÖZ-MED Sağlık, Ankara) ile gönderilen vajinal sürüntü örneklerinden SDA besiyerine biri 25 °C ve diğeri 37 °C olmak üzere iki ekim yapıldı. 24-48 saat inkübasyonun ardından *Candida* olduğu düşünülen kolonilere Gram boyama yapılarak morfolojik olarak tanımlandı.

3.1.2. İdentifikasyon

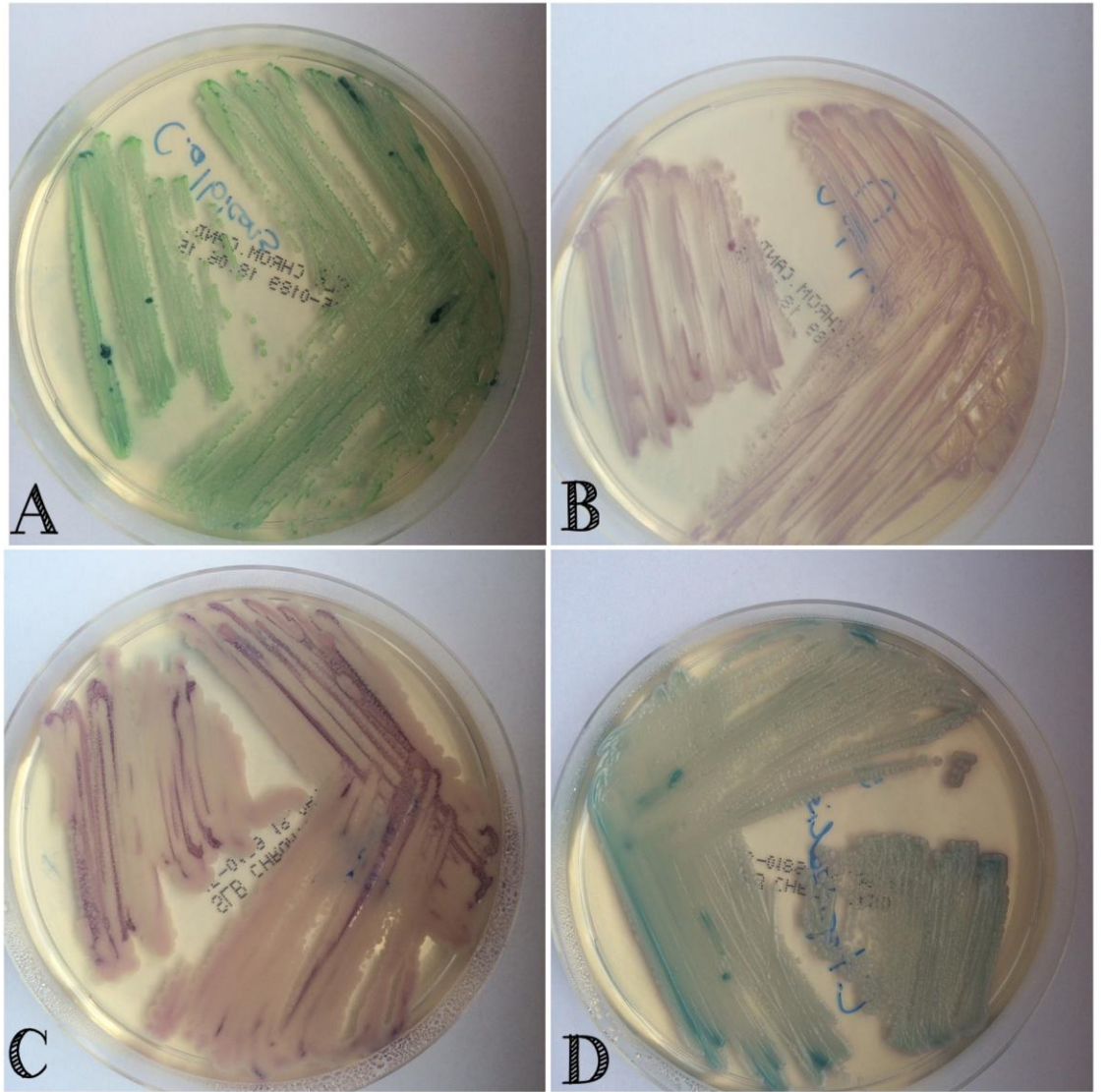
3.1.2.1 Germ tüp (çimlenme borusu) testi

Test edilecek olan maya kolonisinden öze ile bir miktar alınarak 0.5 mL insan serumu içerisinde süspansiyon yapıldı. 37 °C'de maksimum 3 saat inkübe edildikten sonra süspansiyonundan bir damla alınarak lam-lamel arasında ışık mikroskopunda 400 büyütmede incelendi. Maya hücresinden çıkan, maya hücresinin yarısı kadar genişlikte, 3-4 katı uzunlukta olan, başlangıç noktasında boğumlanma olmayan ve uzunluğu

boyunca belirgin kabarıklık göstermeyen filament şeklindeki uzantılar germ tüp olarak değerlendirildi. Germ tüp oluşturan maya suşları *C. albicans* olarak tanımlandı (25,90,91)

3.1.2.2. Kromojenik besiyeri

Kromojenik identifikasyon için kullanılan besiyeri Chromagar (Salubris, Türkiye) *Candida*'idi. Yapılan *Candida* ekimleri 37 °C'de 48 saatlik inkübasyonu ardından kolonilerin renk değişimi gözlemlendi. *C. albicans* yeşil, *C.tropicalis* mavi, *C.glabrata* ve *C.kefyr* pembe-mor olarak gözlemlendi (Resim 1).



Resim 1. A: *C.albicans*, B: *C.glabrata*, C: *C.kefyr*, D: *C.tropicalis*

3.1.2.3 Phoenix Mikroorganizma Tanımlama Sistemi

Kültürden izole edilen *Candida*'ların tanımlanması amacı ile Phoenix (Becton Dickinson, Almanya), tam otomatize maya identifikasyon sistemi kullanıldı. Aseptik teknik kullanarak, steril eküvyonlu çubukla alınan koloniler Phoenix ID besiyeri (4.5 mL) içinde süspansiyon edildi. Mayaların identifikasyonunda hazırlanan koloni süspansiyonu 2 McFarland bulanıklığına uygun şekilde hazırlandı. Daha sonra Phoenix yeast panel ID kısmına dökülüp yerleştirilerek inkübasyona bırakıldı.

Tablo 1. Phoenix tam otomatize maya tanımlama sisteminde kullanılan biyokimyasal reaktifler

1	A_Asparagine-7-Amido-4-Methylcoumain	22	C-Fruktoz
2	A_Benyl-L_Cysteine7-A-4-M	23	C-Sükroz
3	A_Glycine-Arginine-7-A-4-M	24	D-Fruktoz
4	A_Glycine-Proli-7-A-4-M	25	D-Galaktoz
5	A_Glycine-7-Amido-4-Methylcoumain	26	D-Dextroz
6	A_H-B-Alanine-7-Amido-4-Methylcoumain	27	S-Ürea
7	A_I-Alanine-7-Amido-4-Methylcoumain	28	T-Esculin
8	A_I-Arginine-7-Amido-4-Methylcoumain	29	I-Alanine-Trifluoromrthylcoumann
9	A_I-Sitruiline-7-Amido-4-Methylcoumain	30	Flurescent Interference Control Well
10	A_I-Glutamine-7-A mido-4-Methylcoumain	31	S-Glicine-Thiamine-Nsa
11	A_I-Histidine	32	N-I-Gamma-Gutamy I-P-Nh
12	A_I-Proline-7-Amido-4-Methylcoumain	33	N-I-Proline-P-Nitroanilide-Nh
13	A_I-Tryptophane-7-A-4-M	34	P-P-Nitrophenyl-B-A-D-Glucosine
14	A_I-H-7-Amido-4-Methylcoumain	35	P-P-Nitrophenyl-B-D-Glucosine
15	A_I-Valine-7-A mido-4-Methylcoumain	36	O-Nitrophenyl-B-D-Glucosine
16	A_I-Lysine-Alanin-7-A-4-M	37	Maltotrioz
17	A_I-Lysine-Proline-7-A-4-M	38	D-Trehaloz
18	A_Ornithine-7-Amido-4-Methylcoumain	39	D-Tagatoz
19	A_Threonine-7-Amido-4-Methylcoumain	40	C-Mannitol
20	C- Dekstroz	41	Polimiksin
21	D-Glukonik Asit	42	3-Metil Glutarik Asit

3.2. Antifungal Duyarlılık Testleri

Antifungal duyarlılıkların araştırılması, Broth Mikrodilüsyon yöntemi ile yapıldı. Mayalar için referans olarak CLSI alınmış olup, M27-A3, M27-S3 ve M27-S4 dökümanlarındaki veriler kullanılarak araştırıldı. (105,106,107)

3.2.1. Besiyerinin hazırlanması

RPMI 1640 Besiyeri (Sigma, ABD) , pH 6.9-7.1 Hazırlanması

RPMI1640, bikarbonatsız, L-glutaminli, pH indikatörlü	10,4g
0.165M MOPS (Sigma, Tayvan)	34.53g
Distile su	1000 ml
<u>1mol/L NaOH Hazırlanması</u>	
Steril distile su	100 ml
NaOH (Merck, Almanya)	4 g

Hazırlanan stok solüyonları aşağıdaki şekilde kullanıldı:

1. Silindirik mezür içine 900 mL distile su konuldu,
2. 34.53 g MOPS eklendi,
3. 10.4 g RPMI eklenip, manyetik karıştırıcıda karıştırıldı,
4. 1mol/L NaOH'den pH 6.9-7.1'e ulaşmaya kadar eklenip, eklenen NaOH miktarı not edildi,
5. Toplam hacim 1 litre olacak şekilde distile su ile tamamlandı.
6. 0.22 µm'lik filtrelerle sterilize edildi ve kullanılmaya kadar 4°C'de saklandı.

3.2.2. Antifungal Stok Solüsyonlarının Hazırlanması

Broth mikrodilüsyon duyarlılık deneyleri için kaspofungin (Sigma, Çin), amfoterisin B (Sigma, İsrail), flukonazol (Sigma, ABD), ketokonazol (Sigma, Çin), vorikonazol (Sigma, ABD) ve itrakonazol (Sigma, ABD) antifungal olarak kullanıldı. Çözücü olarak flukonazol için distile su, suda çözünmeyen kaspofungin, amfoterisin B, ketokonazol, vorikonazol ve itrakonazol için ise DMSO (dimetil sülfoksit) (Merck, ABD) kullanıldı.

Stok solüsyonları hazırlanırken, antifungal ilaç miktarları aşağıdaki formüle göre hesaplandı;

$$\text{Ağırlık (mg)} = \frac{\text{Hacim (mL)} \times \text{Konsantrasyon } (\mu\text{g/mL})}{\text{Potens } (\mu\text{g/mg})}$$

Her bir antifungalın Potens değeri kendine özgü olup kullanılacak olan şişelerinin üzerinde yazan % miktarlarına göre hesaplandı.

Örneğin;

- Potensi; %100 bir antifungalın 100 mgda 100 mg, 1 mgda 1000 g; yani potensi 1000 g/ml şeklindedir.

CLSI daha önceki çalışmalara dayanarak, takip edilen ilaç konsantrasyon oranlarının aşağıdaki şekilde kullanılması önermektedir:

– Amfoterisin B,	0.0313 - 16 $\mu\text{g/mL}$
– Ketokonazol,	0.0313 - 16 $\mu\text{g/mL}$
– Itrakonazol,	0.0313 - 16 $\mu\text{g/mL}$
– Flukonazol,	0.125 - 64 $\mu\text{g/mL}$
– Vorikonazol,	0.0313 - 16 $\mu\text{g/mL}$
– Kaspofungin	0.015 - 8 $\mu\text{g/mL}$.

Stok solüsyonları, flukonazol için 1280 $\mu\text{g/mL}$, amfoterisin B için 1600 $\mu\text{g/mL}$, vorikonazol için 1600 $\mu\text{g/mL}$, itrakonazol için 1600 $\mu\text{g/mL}$, ketokonazol için 1600

$\mu\text{g/mL}$ ve kaspofungin için $640 \mu\text{g/mL}$ oranlarında hazırlandı. Hazırlanan antifungal stok solüsyonları, membran filtreden geçirilerek 1mL 'lik hacimlere bölünüp steril eppendorf tüplerine kondu ve kullanılmaya kadar -80°C 'de saklandı. Amfoterisin B, ışıktan korunacak şekilde kaplandı (111).

3.2.3. Mikroplağın Hazırlanması

1. U tabanlı, 96 kuyucuklu steril mikroplağın her yatay sırası boyunca, ilk kuyucuk boş bırakılarak 11. kuyucuğa kadar $100 \mu\text{L}$ RPMI besiyeri konuldu.
2. Test sırasında maya inokülasyonu yapılmayacak olan 12. kuyucuklara, besiyeri sterilite kontrolü için $200 \mu\text{L}$ RPMI konuldu.
3. Çalışmaya başlamadan önce ilaç stok solüsyonları oda ısısına getirildi ve her biri RPMI besiyeri ile sulandırılarak 2x final konsantrasyonları hazırlandı.
4. Mikroplakların her sırasının boş bırakılmış olan ilk kuyucuklarına hazırlanmış olan 2x final konsantrasyonundaki antifungal solüsyonundan $200 \mu\text{L}$ konuldu.
5. Daha sonra ilk kuyucuktan başlayarak, $100 \mu\text{L}$ hacminde aktarımlarla 10. kuyucuğa kadar seri dilüsyon yapıldı.
6. 11. ve 12. kuyucuklara ilaç solüsyonu konmadı.
7. Bu şekilde plaklar, maya inokülasyonu için hazır hale gelmiş oldu.

3.2.4. Maya İnokülümünün Hazırlanması

1. İnokülasyon işlemi için *Candida* kökenlerinin SDA besiyerindeki 24 saatlik kültürleri kullanıldı.
2. Üreyen kolonilerden yaklaşık 1 mm çapında 5 tanesi alınarak 5 mL steril serum fizyolojik içinde (%0.85) süspanse edildi.
3. Daha sonra 15 saniye vorteksledi ve steril serum fizyolojik kullanılarak bulanıklığı 0.5 McFarland değerine ayarlandı. (yaklaşık $1 \times 10^6 - 5 \times 10^6$ hücre/mL).

4. Bu süspansiyon vortekslenerek karıştırıldı ve RPMI besiyeri kullanılarak, önce 1/50 oranında, daha sonra tekrar 1/20 oranında sulandırıldı.
5. Sonuçta maya stok süspansiyonu 1/1000 oranında sulandırılmış ve 2x test inokülasyon konsantrasyonuna getirilmiş oldu (1×10^3 - 5×10^3 hücre/mL).
6. Mikroplak kuyucuklarına, içinde sadece 200 µL RPMI bulunan 12. kontrol kuyucuğu hariç olmak üzere, 1/1000 oranında sulandırılmış olan maya süspansiyonundan 100'er µl otomatik pipetle dağıtıldı.
7. Böylece ilaçların konsantrasyonları final değerlerine ulaştı.
8. Maya inokulumu da son konsantrasyonuna ulaşmış oldu (0.5×10^3 - 2.5×10^3 hücre/mL).
9. Mikroplaklar alüminyum folyoya sarılarak 35°C'de inkübe edildi.

3.2.5.MİK Değerlerinin Saptanması

Mikrodilüsyon MİK değerlendirmesi;

- Kaspofungin için 24 saat
- Amfoterisin B ve flukonazol için 24 ve 48 saat
- İtrakonazol, vorikonazol ve ketokonazol ; 48 saat sonra yapıldı.

Mikroorganizma üreme kontrol kuyucuğunda (11. kuyucuk) üreme olduğu, besiyeri kontrol kuyucuğunda (12.kuyucuk) üreme olmadığı tespit edildikten sonra MİK değerleri CLSI'nın önerdiği kriterlere göre saptandı. Değerlendirme, deney çukurları, üreme kontrol çukuru ile görsel olarak karşılaştırılarak ve oluşan bulanıklık derecesi aşağıdaki skalaya göre yapıldı.

➤ Skorlama:

0: Hiç bulanıklık yok (optik olarak berrak)

1: Hafif bulanık

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

3: Bulanıklıkta hafif azalma

4: Bulanıklıkta azalma yok (üreme kontrol kuyucuğu ile aynı)

Candida türlerinin Broth mikrodilüsyon duyarlılıkları için verilen MİK değerleri CLSI tarafından hazırlanmış S3-S4 kılavuzların, kullandığımız antifungaller için geçerli olan değerleri Tablo 2, 3, 4'te verilmiştir.

Tablo 2. CLSI M27-S4 kılavuzu

Antifungal	<i>Candida</i> türleri	MİK değerleri (µg/mL)		
		S	I	R
Kaspofungin	<i>C. albicans</i>	≤0.25	0.5	≥1
	<i>C. glabrata</i>	≤0.12	0.25	≥0.5
	<i>C. tropicalis</i>	≤0.25	0.5	≥1
	<i>C. krusei</i>	≤0.25	0.5	≥1
	<i>C. guilliermondii</i>	≤2	4	≥8

Tablo 3. CLSI M27-S4 kılavuzu

Antifungal	<i>Candida</i> türleri	MİK değerleri (µg/mL)		
		S	SDD	R
Flukonazol	<i>C. albicans</i>	≤2	4	≥8
	<i>C. glabrata</i>	–	≤32	≥64
	<i>C. tropicalis</i>	≤2	4	≥8
	<i>C. krusei</i> ^a	–	–	–
Vorikonazol	<i>C. albicans</i>	≤0.12	0.25-0.5	≥1
	<i>C. glabrata</i> ^b	–	–	–
	<i>C. tropicalis</i>	≤0.12	0.25-0.5	≥1
	<i>C. krusei</i>	≤0.5	1	≥2

a. *C. krusei* flukonazole intrinsik dirençlidir.

b. Son zamanlardaki verilere göre *C. glabrata* ve vorikonazol arasında yeterli korelasyona rastlanmamıştır.

C. kefyr için S4’te yeni bir güncelleme olmadığı için MİK aralıkları değerlendirilirken S3’teki değerler dikkate alınmıştır. Aynı zamanda *C. guilliermondii* için de S4 flukonazol ve vorikonazolde bir güncelleme olmadığı için S3’te belirtilen MİK değerleri dikkate alınmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. CLSI M27-S3 kılavuzu

Antifungal Ajan	Duyarlı (S)	Doza bağlı duyarlı (S-DD)	Intermediate (I)	Dirençli (R)	Duyarlı değil (NS)
Kasprofungin	≤2	–	–	–	>2
Flukonazol	≤8	16-32	–	≥64	–
İtrakonazol	≤0.125	0.25-0.5	–	≥1	–
Vorikonazol	≤1	2	–	≥4	–

CLSI; amfoterisin B için bir MİK aralığı belirtmemiştir, MİK değeri >1 µg/mL olan suşlar dirençli kabul edilir. Ayrıca ketokonazol için de bir sınır belirtilmemiştir, referans

aldığımız çalışmaya göre MİK değeri ≥ 16 $\mu\text{g/mL}$ olan suşlar dirençli kabul edilmiştir (112).

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadan elde edilen verilerin analizinde SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences) Paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma ve yüzde dağılımları verildi. Bunların yanı sıra sayısal olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi uygulandı. İkili değişkenlerin sayısal verilerle karşılaştırılmasında Mann Whitney-U test kullanıldı. Elde edilen sonuçlar %95 ($p < 0,05$) anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine vajinal kaşıntı, akıntı gibi şikayetler ile başvuran hastaların vajinal örneklerinden izole edilen 100 *Candida* suşu değerlendirmeye alındı.

Candida suşlarının izole edildiği 100 hastanın; 94'ü (%94) T.C. vatandaşı, 6'sı (%6) Suriyeli hastalardan oluştu. Bu hastaların 21'i (%21) 18-25, 40'ı (%40) 26-40 ve 39'u (%39) 41 ve üzeri yaş aralığındaydı. Hastaların 42'sinin (%42) tekrarlayan mantar enfeksiyonu, 58'inin (%58) ise akut mantar enfeksiyonu olduğu belirlenmiştir. Hastalarımızın 13'ü (%13) Diyabetes Mellitus tanısı almış hastalardı. Hastaların 20'si (%20) antibiyotik, 5'i (%5) kortikosterooid kullandığını belirtmişti.

İzole edilen 100 *Candida* suşunun 47'si (%47) *Candida albicans*, 43'ü (%43) *C.glabrata*, 5'i (%5) *C.kefyr*, 2'si (%2) *C.krusei*, 2'si (%2) *C.tropicalis*, 1'i (%1) *C.guilliermondii* olarak tanımlanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. İzole edilen *Candida*'ların tür dağılımı

Tür	Sayı	%
<i>C.albicans</i>	47	47
<i>C.glabrata</i>	43	43
<i>C.kefyr</i>	5	5
<i>C.krusei</i>	2	2
<i>C.tropicalis</i>	2	2
<i>C.guilliermondii</i>	1	1
Toplam	100	100

Antifungal duyarlılık deneyleri ile ilgili bulgular:

Antifungal ilaçların *Candida* türleri için MİK aralığı, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri Tablo 6'da verildi.

Tablo 6. Antifungal ilaçların *Candida* türlerine göre MİK aralıkları, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değerleri

Tür (n)	Antifungal ilaç	MİK aralığı (µg/mL)	MİK ₅₀ (µg/mL)	MİK ₉₀ (µg/mL)
<i>C.albicans</i> (47)	Kaspofungin	0.015-2	0.125	0.5
	Amfoterisin B	0.25-1	1	1
	Flukonazol	0.125-64	1	16
	Ketokonazol	0.0313-16	0.0625	4
	Vorikonazol	0.0313-16	0.0625	4
	İtrakonazol	0.0313-16	0.5	16
<i>C.glabrata</i> (43)	Kaspofungin	0.015-1	0.0625	0.5
	Amfoterisin B	0.25-1	1	1
	Flukonazol	0.25-32	8	16
	Ketokonazol	0.0313-8	1	2
	Vorikonazol	0.0313-16	0.5	1
	İtrakonazol	0.0313-16	1	16
<i>C.kefyr</i> (5)	Kaspofungin	0.015-1	0.125	1
	Amfoterisin B	0.25-1	1	1
	Flukonazol	0.25-8	0.5	8
	Ketokonazol	0.0313-0.5	0.25	0.5
	Vorikonazol	0.0313-0.25	0.125	0.25
	İtrakonazol	0.0625-0.5	0.125	0.5
<i>C.krusei</i> (2)	Kaspofungin	0.25	0.25	0.25
	Amfoterisin B	1	1	1
	Flukonazol	8-16	8	16
	Ketokonazol	0.5	0.5	0.5
	Vorikonazol	0.25	0.25	0.25
	İtrakonazol	0.5	0.5	0.5
<i>C.tropicalis</i> (2)	Kaspofungin	0.0625-0.25	0.0625	0.25
	Amfoterisin B	0.5-1	0.5	1
	Flukonazol	0.25-4	0.25	4
	Ketokonazol	0.0625-0.5	0.0625	0.5
	Vorikonazol	0.0625-1	0.0625	1
	İtrakonazol	0.0625-16	0.0625	16
<i>C.guilliermondii</i> (1)	Kaspofungin	0.0625	0.0625	0.0625
	Amfoterisin B	1	1	1
	Flukonazol	1	1	1
	Ketokonazol	0.0625	0.0625	0.0625
	Vorikonazol	0.0625	0.0625	0.0625
	İtrakonazol	0.25	0.25	0.25

Kaspofungin MİK değerlerinin *Candida* türlerine göre dağılımı Tablo 7’ de verildi.

Tablo 7. Kaspofungin MİK değerlerinin *Candida* türlerine göre dağılımı

Tür (n)	MİK değerleri (µg/mL)									
	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.06	0.03	0.015
<i>C.albicans</i> (47)	-	-	1	1	5	11	6	10	11	2
<i>C.glabrata</i> (43)	-	-	-	2	9	7	2	7	11	5
<i>C.kefyr</i> (5)	-	-	-	1	1	-	1	1	-	1
<i>C.krusei</i> (2)	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
<i>C.tropicalis</i> (2)	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-
<i>C.guilliermondii</i> (1)	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-

Değerlendirilen 100 *Candida* suşu için kaspofunginin MİK aralığı 0.015-2 µg/mL değerleri arasında, MİK₅₀ değeri 0.06, MİK₉₀ 0.5 µg/mL olarak tespit edildi. *Candida* türlerinin 75'inin (%75) kaspofungine duyarlı, 12'sinin (%12) orta duyarlı, 13'ünün (%13) dirençli olduğu tespit edildi (Tablo 8).

Tablo 8. *Candida* türlerinde kaspofungin duyarlılık durumları

<i>Candida</i> türleri	Kaspofungin			Toplam n (%)
	Duyarlı n (%)	Orta duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	
<i>C.albicans</i>	40 (%85.1)	5 (%10.6)	2 (%4.3)	47 (%100.0)
<i>C.glabrata</i>	25 (%58.1)	7 (%16.3)	11 (%25.6)	43 (%100.0)
<i>C.kefyr</i>	5 (%100.0)	0 (%.0)	0 (%.0)	5 (%100.0)
<i>C.krusei</i>	2 (%100.0)	0 (%.0)	0 (%.0)	2 (%100.0)
<i>C.tropicalis</i>	2 (%100.0)	0 (%.0)	0 (%.0)	2 (%100.0)
<i>C.guilliermondii</i>	1 (%100.0)	0 (%.0)	0 (%.0)	1 (%100.0)
Toplam	75 (%75)	12 (%12)	13 (%13)	100 (%100.0)

Amfoterisin B'nin MİK değerlerinin *Candida* türlerine göre dağılımı Tablo 9' da verildi.

Tablo 9. Amfoterisin B MİK değerlerinin *Candida* türlerine göre dağılımı

Tür (n)	MİK değerleri (µg/mL)									
	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.06	0.03
<i>C.albicans</i> (47)	-	-	-	-	29	17	1	-	-	-
<i>C.glabrata</i> (43)	-	-	-	-	45	-	2	-	-	-
<i>C.kefyr</i> (5)	-	-	-	-	4	-	1	-	-	-
<i>C.krusei</i> (2)	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
<i>C.tropicalis</i> (2)	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-
<i>C. guilliermondii</i> (1)	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-

Amfoterisin B için, incelenen 100 *Candida* suşu içerisinde dirençli (≥ 2 µg/mL) suşa saptanmadı. *Candida* türleri için amfoterisin B'nin MİK aralığı 0.25-1 µg/mL değerleri arasında, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değeri 1 µg/mL olarak saptandı.

Flukonazol MİK değerlerinin *Candida* türlerine göre dağılımı Tablo 10' da verildi.

Tablo 10. Flukonazol MİK değerlerinin *Candida* türlerine göre dağılımı

Tür (n)	MİK değerleri (µg/mL)									
	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125
<i>C.albicans</i> (47)	2	1	5	2	9	3	4	9	3	9
<i>C.glabrata</i> (43)	-	1	14	15	7	-	1	3	2	-
<i>C.kefyr</i> (5)	-	-	-	1	1	-	-	1	2	-
<i>C.krusei</i> (2)	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-
<i>C.tropicalis</i> (2)	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-
<i>C. guilliermondii</i> (1)	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-

Flukonazolün, incelenen 100 *Candida* suşu için MİK değeri 0.125-64 µg/mL arasında, MİK₅₀ değeri 4 µg/mL, MİK₉₀ değeri 16 µg/mL olarak saptandı. *Candida* türlerinin 35'inin (%35) flukonazole duyarlı, 53'ünün (%53) doza bağlı duyarlı, 12'sinin (%12) dirençli olduğu tespit edildi (Tablo 11).

Tablo 11. *Candida* türlerinde flukonazol duyarlılık durumları

<i>Candida</i> türleri	Flukonazol			Toplam n (%)
	Duyarlı n (%)	Doza Bağlı duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	
<i>C.albicans</i>	28 (%59.6)	9 (%19.1)	10 (%21.3)	47 (%100.0)
<i>C.glabrata</i>	0 (%.0)	43 (%100.0)	0 (%.0)	43 (%100.0)
<i>C.kefyr</i>	5 (%100.0)	0 (%.0)	0 (%.0)	5 (%100.0)
<i>C.krusei</i>	0 (%.0)	0 (%.0)	2 (%100.0)	2 (%100.0)
<i>C.tropicalis</i>	1 (%50.0)	1 (%50.0)	0 (%.0)	2 (%100.0)
<i>C.guilliermondii</i>	1 (%100.0)	0 (%.0)	0 (%.0)	1 (%100.0)
Toplam	35 (%35)	53 (%53)	12 (%12)	100 (%100.0)

Ketokonazol MİK değerlerinin *Candida* türlerine göre dağılımı Tablo 12' de verildi.

Tablo 12. Ketokonazol MİK değerlerinin *Candida* türlerine göre dağılımı

Tür (n)	MİK değerleri (µg/mL)									
	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.06	0.03
<i>C.albicans</i> (47)	3	1	2	1	9	1	2	3	2	23
<i>C.glabrata</i> (43)	-	1	-	7	15	9	5	-	-	6
<i>C.kefyr</i> (5)	-	-	-	-	-	1	2	-	-	2
<i>C.krusei</i> (2)	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
<i>C.tropicalis</i> (2)	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-
<i>C. guilliermondii</i> (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-

Ketokonazolün, incelenen 100 *Candida* suşu için MİK değeri 0.03-16 µg/mL arasında, MİK₅₀ değeri 0.5 µg/mL, MİK₉₀ değeri 2 µg/mL olarak saptandı. Ketokonazol dirençli (≥16 µg/mL) 3 (%3) *Candida* suşu tespit edildi.

Vorikonazol MİK değerlerinin *Candida* türlerine göre dağılımı Tablo 13' te verildi.

Tablo 13. Vorikonazol MİK değerlerinin *Candida* türlerine göre dağılımı

Tür (n)	MİK değerleri (µg/mL)									
	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.06	0.03
<i>C.albicans</i> (47)	3	-	3	1	7	3	2	-	7	21
<i>C.glabrata</i> (43)	1	-	-	1	10	16	8	1	-	6
<i>C.kefyr</i> (5)	-	-	-	-	-	-	2	1	-	2
<i>C.krusei</i> (2)	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-
<i>C.tropicalis</i> (2)	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-
<i>C. guilliermondii</i> (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-

Değerlendirilen 100 *Candida* suşu için vorikonazolün MİK aralığı 0.03-16 µg/mL arasında, MİK₅₀ değeri 0.25 µg/mL, MİK₉₀ değeri 1 µg/mL olarak tespit edildi. Vorikonazole duyarlı 38 (%66.7) suş, doza bağlı duyarlı 5 (%8.8) suş ve dirençli 14 (%24.6) *Candida* suşu tespit edildi (Tablo 14). CLSI M27-S4 yönergesine göre vorikonazol duyarlılık testinde, *C.glabrata* için hiçbir MİK değeri verilmediğinden *C.glabrata* MİK'leri değerlendirilmeye alınmadı.

Tablo 14. *Candida* türlerinde vorikonazol duyarlılık durumları

<i>Candida</i> türleri	Vorikonazol			Toplam n (%)
	Duyarlı n (%)	Doza Bağlı duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	
<i>C.albicans</i>	29 (%61.7)	5 (%10.6)	13 (%27.7)	47 (%100.0)
<i>C.kefyr</i>	5 (%100.0)	0 (%.0)	0 (%.0)	5 (%100.0)
<i>C.krusei</i>	2 (%100.0)	0 (%.0)	0 (%.0)	2 (%100.0)
<i>C.tropicalis</i>	1 (%50.0)	0 (%.0)	1 (%50.0)	2 (%100.0)
<i>C.guilliermondii</i>	1 (%100.0)	0 (%.0)	0 (%.0)	1 (%100.0)
Toplam	38 (%66.7)	5 (%8.8)	14 (%24.6)	57 (%100.0)

İtrakonazol MİK değerlerinin *Candida* türlerine göre dağılımı Tablo 15' te verildi.

Tablo 15. İtrakonazol MİK değerlerinin *Candida* türlerine göre dağılımı

Tür (n)	MİK değerleri (µg/mL)									
	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.06	0.03
<i>C.albicans</i> (47)	9	1	3	-	6	7	3	7	2	9
<i>C.glabrata</i> (43)	12	-	1	4	5	12	4	1	-	4
<i>C.kefyr</i> (5)	-	-	-	-	-	1	1	2	1	-
<i>C.krusei</i> (2)	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
<i>C.tropicalis</i> (2)	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-
<i>C. guilliermondii</i> (1)	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-

Değerlendirilen 100 *Candida* suşu için itrakonazolün MİK aralığı 0.03-16 µg/mL arasında, MİK₅₀ değeri 0.5 µg/mL, MİK₉₀ değeri 16 µg/mL olarak tespit edildi. *Candida* türlerinin 27'sinin (%27) itrakonazol'e duyarlı, 31'inin (%31) doza bağlı duyarlı, 42'sinin (%42) dirençli olduğu tespit edildi (Tablo 16).

Tablo 16. *Candida* türlerinde itrakonazol duyarlılık durumları

<i>Candida</i> türleri	İtrakonazol			Toplam n (%)
	Duyarlı n (%)	Doza Bağlı duyarlı n (%)	Dirençli n (%)	
<i>C.albicans</i>	18 (%38.3)	10 (%21.3)	19 (%40.4)	47 (%100.0)
<i>C.glabrata</i>	5 (%11.6)	16 (%37.2)	22 (%51.2)	43 (%100.0)
<i>C.kefyr</i>	3 (%60.0)	2 (%40.0)	0 (%0)	5 (%100.0)
<i>C.krusei</i>	0 (%0)	2 (%100.0)	0 (%0)	2 (%100.0)
<i>C.tropicalis</i>	1 (%50.0)	0 (%0)	1 (%50.0)	2 (%100.0)
<i>C.guilliermondii</i>	0 (%0)	1 (%100.0)	0 (%0)	1 (%100.0)
Toplam	27 (%27)	31 (%31)	42 (%42)	100 (%100.0)

Demografik verilere göre antifungal duyarlılık sonuçları

Candida suşlarının izole edildiği 100 hastanın 13'ü (%13) DM tanısı almış hastalardı. Bu 13 hastanın; 5'inde *C.albicans*, 8'inde ise *C.glabrata* izole edildi (Tablo 17).

Tablo 17. DM tanılı hasta örneklerinden izole edilen *Candida* türleri ve antifungal duyarlılık sonuçları

<i>Candida</i> Türü (n)	Kaspofungin			Flukonazol			İtrakonazol			Vorikonazol			Ketokonazol	Amfoterisin B
	S	I	R	S	SDD	R	S	SDD	R	S	SDD	R	R	S
<i>C.albicans</i> (n=5)	3	2	-	2	3	-	2	1	2	4	-	1	-	5
<i>C.glabrata</i> (n=8)	3	3	2	-	8	-	1	2	5	-	-	-	-	8

Candida suşlarının izole edildiği 100 hastanın 20'si (%20) antibiyotik kullandığını belirtmiştir. Antibiyotik kullanan ve kullanmayan hastalardan izole edilen *Candida* türleri açısından farklılık saptanmadı (p=0.072) (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların Antibiyotik kullanımına göre *Candida* türlerinin dağılımları

<i>Candida</i> türleri	Antibiyotik Kullanımı		Toplam n (%)	p
	Var n (%)	Yok n (%)		
<i>C.albicans</i>	10 (%50.0)	37 (%46.2)	47 (%47.0)	.072
<i>C.glabrata</i>	8 (%40.0)	35 (%43.8)	43 (%43.0)	
<i>C.kefyr</i>	0 (%.0)	5 (%6.2)	5 (%5.0)	
<i>C.krusei</i>	0 (%.0)	2 (%2.5)	2 (%2.0)	
<i>C.tropicalis</i>	2 (%10.0)	0 (%.0)	2 (%2.0)	
<i>C.guilliermondii</i>	0 (%.0)	1 (%1.2)	1 (%1.0)	
Toplam	20 (%100.0)	80 (%100.0)	100 (%100.0)	

Hastaların antibiyotik kullanımına göre kaspofungin duyarlılık durumu Tablo 19' da verilmiştir.

Tablo 19. Hastaların antibiyotik kullanımına göre kaspofungin duyarlılık durumu

Kaspofungin	Antibiyotik Kullanımı		Toplam n (%)	p
	Var n (%)	Yok n (%)		
Duyarlı	13 (%65.0)	62 (77.5)	75 (%75)	.032
Orta Duyarlı	1 (%5.0)	11 (%13.8)	12 (%12.0)	
Dirençli	6 (%30.0)	7 (%8.8)	13 (%13.0)	
Toplam	20 (%100.0)	80 (%100.0)	100 (%100.0)	

Hastaların antibiyotik kullanım durumu ile kaspofungin duyarlılık durumu incelendiğinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0.032$). Duyarlı ve dirençli suşlar arasında ($p=0.02$), orta duyarlı ve dirençli suşlar ($p=0.039$) arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edildi. Antibiyotik kullanan hastaların %30'u kaspofungine dirençli iken, antibiyotik kullanmayan hastaların %8.8'i dirençlidir.

Hastaların antibiyotik kullanımına göre vorikonazol duyarlılık durumu Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20. Hastaların antibiyotik kullanımına göre vorikonazol duyarlılık durumu

Vorikonazol	Antibiyotik Kullanımı		Toplam n (%)	p
	Var n (%)	Yok n (%)		
Duyarlı	5 (%41.7)	33 (73.3)	38 (%66.7)	.007
Doza Bağlı Duyarlı	0 (%0)	5 (%11.1)	5 (%8.8)	
Dirençli	7 (%58.3)	7 (%15.6)	14 (%24.6)	
Toplam	12 (%100.0)	45 (%100.0)	57 (%100.0)	

Hastaların antibiyotik kullanım durumu ile vorikonazol duyarlılık durumu incelendiğinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0.007$). Duyarlı ve dirençli suşlar arasında ($p=0.006$) anlamlı farklılık tespit edildi. Antibiyotik kullanan hastaların %58.3'ü vorikonazole dirençli iken, antibiyotik kullanmayan hastaların %15.6'sı dirençlidir.

Hastaların antibiyotik kullanımına göre flukonazol duyarlılık durumu Tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21. Hastaların antibiyotik kullanımına göre flukonazol duyarlılık durumu

Flukonazol	Antibiyotik Kullanımı		Toplam n (%)	P
	Var n (%)	Yok n (%)		
Duyarlı	5 (%25.0)	30 (37.5)	35 (%35.0)	.021
Doza Bağlı Duyarlı	9 (%45.0)	44 (%55.0)	53 (%53.0)	
Dirençli	6 (%30.0)	6 (%7.5)	12 (%12.0)	
Toplam	20 (%100.0)	80 (%100.0)	100 (%100.0)	

Hastaların antibiyotik kullanım durumu ile flukonazol duyarlılık durumu incelendiğinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0.021$). Duyarlı ve dirençli suşlar arasında ($p=0.013$), doza bağlı duyarlı ve dirençli suşlar ($p=0.015$) arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edildi. Antibiyotik kullanan hastaların %30'u flukonazole dirençli iken, antibiyotik kullanmayan hastaların %7.5'i dirençlidir.

Hastaların antibiyotik kullanım durumu ile itrakonazol duyarlılık durumu incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0.187$) Antibiyotik kullanan 20(%100) hastanın 4'ü (%20) itrakonazole duyarlı, 4'ü (%20) doza bağlı duyarlı ve 12'si (%60) dirençlidir.

Amfoterisin B'ye bütün suşlar duyarlı idi.

Hastaların antibiyotik kullanım durumu ile ketokonazol duyarlılık durumu incelendiğinde anlamlı farklılık saptanamadı. Antibiyotik kullanan 20(%100) hastanın 3'ü (%15) ketokonazole dirençli idi.

Candida suşlarının izole edildiği 100 hastanın 42'sinin (%42) tekrarlayan mantar enfeksiyonu, 58'inin (%58) ise akut mantar enfeksiyonu olduğu belirlenmiştir. Akut ve tekrarlayan mantar enfeksiyonu tespit edilen hastalardan izole edilen *Candida* türleri açısından farklılık saptanmadı ($p=0.536$) (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların akut ve tekrarlayan enfeksiyon durumlarına göre *Candida* türlerinin dağılımları

<i>Candida</i> türleri	Akut n (%)	Tekrarlayan n (%)	Toplam n (%)	P
<i>C.albicans</i>	28 (%48.3)	19 (%45.2)	47 (%47.0)	.536
<i>C.glabrata</i>	22 (%37.9)	21 (%50.0)	43 (%43.0)	
<i>C.kefyr</i>	4 (%6.9)	1 (%2.4)	5 (%5.0)	
<i>C.krusei</i>	2 (%3.4)	0 (%0.0)	2 (%2.0)	
<i>C.tropicalis</i>	1 (%1.7)	1 (%2.4)	2 (%2.0)	
<i>C.guilliermondii</i>	1 (%1.7)	0 (%0.0)	1 (%1.0)	
Toplam	58 (%100.0)	42 (%100.0)	100 (%100.0)	

Tekrarlayan mantar enfeksiyonu olan hastalardan izole edilen *Candida* suşlarının %45.2'si *C.albicans*, %50'si *C.glabrata*, %2.4'ü *C.kefyr*, %2.4'ü *C.tropicalis*'tir.

Akut ve tekrarlayan enfeksiyonu olan hastaların kaspofungin duyarlılık durumu Tablo 23' te verilmiştir.

Tablo 23. Hastaların akut ve tekrarlayan enfeksiyon durumlarına göre kaspofungin duyarlılık durumu

Kaspofungin	Akut n (%)	Tekrarlayan n (%)	Toplam n (%)	P
Duyarlı	49 (%84.5)	26 (61.9)	75 (%75.0)	.003
Orta Duyarlı	7 (%12.1)	5 (%11.9)	12 (%12.0)	
Dirençli	2 (%3.4)	11 (%26.2)	13 (%13.0)	
Toplam	58 (%100.0)	42 (%100.0)	100 (%100.0)	

Hastaların akut ve tekrarlayan enfeksiyon durumu ile kaspofungin duyarlılık durumu incelendiğinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0.003$). Duyarlı ve dirençli suşlar arasında ($p=0.001$), orta duyarlı ve dirençli suşlar ($p=0.029$) arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edildi. Akut mantar enfeksiyonu olan hastaların %3.4'ü kaspofungine dirençli iken, tekrarlayan mantar enfeksiyonu olan hastaların %26.2'si dirençlidir.

Akut ve tekrarlayan enfeksiyonu olan hastaların vorikonazol duyarlılık durumu Tablo 24’ te verilmiştir.

Tablo 24. Hastaların akut ve tekrarlayan enfeksiyon durumlarına göre vorikonazol duyarlılık durumu

Vorikonazol	Akut n (%)	Tekrarlayan n (%)	Toplam n (%)	p
Duyarlı	28 (%77.8)	10 (%47.6)	38 (%66.7)	.042
Doza Bağlı Duyarlı	3 (%8.3)	2 (%9.5)	5 (%8.8)	
Dirençli	5 (%13.9)	9 (%42.9)	14 (%24.6)	
Toplam	36 (%100.0)	21 (%100.0)	57 (%100.0)	

Hastaların akut ve tekrarlayan enfeksiyon durumu ile vorikonazol duyarlılık durumu incelendiğinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0.042$). Duyarlı ve dirençli suşlar arasında ($p=0.012$) anlamlı farklılık olduğu tespit edildi. Akut mantar enfeksiyonu olan hastaların %13.9’ü vorikonazole dirençli iken, tekrarlayan mantar enfeksiyonu olan hastaların %42.9’u dirençlidir.

Akut ve tekrarlayan enfeksiyonu olan hastaların flukonazol duyarlılık durumu Tablo 25’ te verilmiştir.

Tablo 25. Hastaların akut ve tekrarlayan enfeksiyon durumlarına göre flukonazol duyarlılık durumu

Flukonazol	Akut n (%)	Tekrarlayan n (%)	Toplam n (%)	p
Duyarlı	27 (%46.6)	8 (%19.0)	35 (%35.0)	.004
Doza bağlı duyarlı	28 (%48.3)	25 (%59.5)	53 (%53.0)	
Dirençli	3 (%5.2)	9 (%21.4)	12 (%12.00)	
Toplam	58 (%100.0)	42 (%100.0)	100 (%100.0)	

Hastaların akut ve tekrarlayan enfeksiyon durumu ile flukonazol duyarlılık durumu incelendiğinde anlamlı farklılık saptandı ($p=0.004$). Duyarlı ve doza bağlı duyarlı suşlar

arasında ($p=0.022$), duyarlı ve dirençli suşlar ($p=0.001$) arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edildi. Akut mantar enfeksiyonu olan hastaların %5.2'si flukonazole dirençli iken, tekrarlayan mantar enfeksiyonu olan hastaların %21.4'ü dirençlidir.

Akut ve tekrarlayan enfeksiyonu olan hastaların itrakonazol duyarlılık durumu Tablo 26' da verilmiştir.

Tablo 26. Hastaların akut ve tekrarlayan enfeksiyon durumlarına göre itrakonazol duyarlılık durumu

İtrakonazol	Akut n (%)	Tekrarlayan n (%)	Toplam n (%)	p
Duyarlı	22 (%37.9)	5 (%11.9)	27 (%27.0)	.000
Doza bağlı duyarlı	24 (%41.4)	7 (%16.7)	31 (%31.0)	
Dirençli	12 (%20.7)	30 (%71.4)	42 (%42.00)	
Toplam	58 (%100.0)	42 (%100.0)	100 (%100.0)	

Hastaların akut ve tekrarlayan enfeksiyon durumu ile itrakonazol duyarlılık durumu incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.000$). Duyarlı ve dirençli suşlar arasında ($p=0.000$), doza bağlı duyarlı ve dirençli suşlar ($p=0.000$) arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edildi. Akut mantar enfeksiyonu olan hastaların %20.7'si itrakonazole dirençli iken, tekrarlayan mantar enfeksiyonu olan hastaların %71.4'ü dirençlidir.

Amfoterisin B'ye bütün suşlar duyarlı idi.

Hastaların akut ve tekrarlayan enfeksiyon ile ketokonazol duyarlılık durumu incelendiğinde anlamlı farklılık saptanamadı. Tekrar tedavi alan 42 (%100) hastanın 3'ü (%7.1) ketokonazole dirençli idi.

Candida suşlarının izole edildiği 100 hastanın 21'i (%21) 18-25, 40'ı (%40) 26-40 ve 39'u (%39) 41 ve üzeri yaş aralığındadır. Vulvovajinal kandidiyazisli hastalardan izole edilen *Candida* türleri ile bu hastaların yaş aralıklarına göre dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç elde edildi ($p=0.017$) (Tablo 27). 18-25 ve 41 ve

üzeri yaş üstü hastalar arasında ($p=0.000$), 26-40 ve 41 ve üzeri yaş üstü hastalar arasında ($p=0.002$) anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi.

Tablo 27. Hastaların yaş aralıklarına göre *Candida* tür dağılımları

<i>Candida</i> türleri	Yaş Aralıkları			Toplam n (%)	p
	18-25 n (%)	26-40 n (%)	41 ve üzeri n (%)		
<i>C.albicans</i>	15 (%71.4)	22 (%55.0)	10 (%25.6)	47 (%47.0)	.017
<i>C.glabrata</i>	6 (%28.6)	17 (%42.5)	20 (%51.3)	43 (%43.0)	
<i>C.kefyr</i>	0 (%.0)	0 (%.0)	5 (%12.8)	5 (%5.0)	
<i>C.krusei</i>	0 (%.0)	1 (%2.5)	1 (%2.6)	2 (%2.0)	
<i>C.tropicalis</i>	0 (%.0)	0 (%.0)	2 (%5.1)	2 (%2.0)	
<i>C.guilliermondii</i>	0 (%.0)	0 (%.0)	1 (%2.6)	1 (%1.0)	
Toplam	21 (%100.0)	40 (%100.0)	39 (%100.0)	100 (%100.0)	

Hastaların yaş aralıkları ve buna bağlı olarak *Candida* suşlarının tür bazında dağılımı incelendiğinde, 18-25 yaş aralığında *C.albicans* (%71.4) en sık görülen tür iken, 41 ve üzeri yaş aralığında *non-albicans* türlerinin artış gösterdiği tespit edildi.

Candida suşlarının izole edildiği 100 hastanın 5'i (%5) kortikostreoid kullandığını belirtmişti. Bu 5 hastadan izole edilen *Candida*'larda ketokonazole karşı direnç durumu olmadığı gibi hepsi amfoterisin B'ye karşı duyarlıdır. 5 hastadan izole edilen *Candida*'ların 4'ü kaspofungine duyarlı ve 1'i dirençli; 3'ü flukonazole duyarlı, 1'i doza bağlı duyarlı ve 1'i dirençli; 3'ü vorikonazole duyarlı ve 1'i dirençli; 3'ü de itrakonazole duyarlı ve 2'si dirençlidir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların demografik verileri, hastalardan izole edilen *Candida* suşlarının türleri ve antifungal ilaçların MİK değerleri Tablo 28'de topluca verildi.

Tablo 28. Hastaların demografik verileri, izole edilen *Candida* suşlarının türleri ve antifungal ilaçların MİK değerleri

No	Uyruk	Yaş	Medeni Durum	Hamilelik Durumu	Diyabet	Kortikostreoid Kullanımı	Antibiyotik Kullanımı	Tedavi Durumu	<i>Candida</i> Türü	KSP	AMB	FLU	KET	VOR	İTR
5	T.C.	39	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.25	1	16	1	1	2
95	T.C.	41	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.5	1	8	0.5	0.25	0.5
51	T.C.	22	Bekar	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.25	1	8	1	1	2
74	T.C.	25	Evli	Yok	Yok	Var	Yok	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.25	1	0.5	0.0313	0.0313	0.125
27	T.C.	36	Bekar	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.5	1	8	1	0.5	16
36	T.C.	35	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.25	1	16	2	1	16
115	T.C.	75	Evli	Yok	Yok	Yok	Var	Tekrar	<i>C.tropicalis</i>	0.25	1	4	0.5	1	16
85	T.C.	27	Evli	Var	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.125	1	0.25	0.0313	0.0313	0.25
87	T.C.	43	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.25	1	16	1	1	16
65	T.C.	38	Evli	Yok	Yok	Yok	Var	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.5	1	16	1	0.5	16
12	T.C.	49	Evli	Yok	Var	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.25	1	16	2	1	16
61	T.C.	33	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.25	1	0.125	0.0313	0.0313	0.125
101	T.C.	35	Evli	Yok	Var	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.5	1	4	0.125	0.0625	16
39	T.C.	24	Evli	Var	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.25	1	4	0.0313	0.0313	0.5
111	Yabancı	64	Evli	Yok	Var	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.5	1	8	0.5	0.5	16
103	T.C.	39	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.5	1	16	2	1	16
46	T.C.	66	Evli	Yok	Var	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.5	1	16	1	0.5	16
53	T.C.	48	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.25	0.5	0.5	0.0313	0.0625	16
112	T.C.	34	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.5	1	16	1	0.5	16
55	T.C.	22	Evli	Yok	Yok	Yok	Var	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.5	1	32	2	0.5	16
13	T.C.	59	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.25	0.25	0.5	0.0313	0.0313	0.0313
106	T.C.	49	Evli	Yok	Var	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.25	0.25	0.5	0.0313	0.0313	0.0313
99	T.C.	21	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.0625	1	8	1	1	1
108	T.C.	57	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.kefyr</i>	0.0625	1	4	0.25	0.25	0.5

164	T.C.	41	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.kefyr</i>	0.125	1	8	0.25	0.25	0.25
44	T.C.	29	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.0313	1	4	0.25	0.25	0.25
37	T.C.	50	Evli	Yok	Yok	Var	Yok	Tekrar	<i>C.kefyr</i>	0.015	1	0.25	0.0313	0.0313	0.625
45	T.C.	61	Evli	Yok	Var	Yok	Var	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.0625	1	8	1	0.5	0.5
8	T.C.	23	Evli	Yok	Yok	Yok	Var	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.0625	1	16	8	16	16
1	T.C.	38	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.0313	1	8	0.5	0.5	0.5
109	T.C.	45	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.0313	1	8	1	0.5	0.5
4	T.C.	45	Evli	Yok	Yok	Yok	Var	İlk	<i>C.albicans</i>	0.0625	1	0.5	0.0625	0.0625	0.0625
59	T.C.	19	Evli	Yok	Yok	Yok	Var	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.0313	1	16	2	0.5	1
50	T.C.	49	Evli	Yok	Var	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.0625	1	16	1	0.5	0.5
69	T.C.	38	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.0625	1	16	1	0.5	0.5
29	T.C.	19	Evli	Yok	Yok	Yok	Var	İlk	<i>C.albicans</i>	0.0625	0.5	0.25	0.0313	0.0313	0.0313
97	T.C.	47	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.0625	1	0.5	0.125	0.0625	0.125
98	Yabancı	45	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.krusei</i>	0.25	1	16	0.5	0.25	0.5
81	T.C.	27	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.015	1	1	0.25	0.25	0.25
91	T.C.	38	Evli	Yok	Yok	Yok	Var	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.0313	1	0.125	0.0313	0.0313	0.0313
113	T.C.	26	Evli	Var	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.0313	1	0.125	0.0313	0.0313	0.0313
48	T.C.	32	Evli	Yok	Var	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.0313	0.5	0.5	0.0313	0.0313	0.0313
102	T.C.	55	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.0625	1	4	0.5	0.5	0.5
68	T.C.	31	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.015	1	4	0.5	0.25	0.25
15	T.C.	43	Evli	Yok	Yok	Yok	Var	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.0313	1	8	1	0.5	0.5
24	T.C.	83	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.015	1	4	0.5	0.125	0.125
10	T.C.	52	Evli	Yok	Var	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.0625	1	8	1	1	1
6	T.C.	42	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.015	1	0.25	0.0313	0.0313	0.0313
105	T.C.	37	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.015	1	4	0.5	0.5	0.5
80	T.C.	31	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.0313	1	4	0.5	0.25	0.25
94	Yabancı	35	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.0313	1	8	0.25	0.25	0.5
88	T.C.	61	Bekar	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.125	1	8	0.25	0.25	0.25

100	T.C.	20	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.0313	1	4	0.5	0.5	0.5
75	T.C.	35	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.0313	1	0.125	0.0313	0.0313	0.0313
66	T.C.	41	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.kefyr</i>	0.5	1	0.25	0.0313	0.0313	0.125
72	T.C.	54	Evli	Yok	Yok	Var	Var	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.5	1	8	1	0.5	16
64	T.C.	21	Evli	Yok	Yok	Yok	Var	İlk	<i>C.albicans</i>	0.5	0.5	2	0.0313	0.0313	0.5
2	T.C.	28	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.25	0.5	1	0.0313	0.0313	1
3	T.C.	32	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	1	1	16	2	2	16
47	T.C.	34	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.5	0.5	1	0.0313	0.0313	1
52	T.C.	20	Evli	Var	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.0625	1	16	1	1	1
58	T.C.	58	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.0313	1	8	0.25	0.25	2
62	T.C.	30	Evli	Yok	Yok	Yok	Var	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	1	1	0.5	0.0313	0.0313	0.5
79	T.C.	23	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.125	0.5	0.5	4	4	4
118	T.C.	20	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.0313	0.5	0.125	0.0313	0.0313	0.125
26	T.C.	68	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.0625	1	16	0.5	0.5	0.5
34	T.C.	56	Evli	Yok	Yok	Var	Var	İlk	<i>C.tropicalis</i>	0.0625	0.5	0.25	0.0625	0.0625	0.0625
107	T.C.	64	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.kefyr</i>	1	0.25	0.5	0.5	0.125	0.125
9	T.C.	18	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.0313	1	1	0.0313	0.0313	0.5
33	T.C.	41	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.25	1	4	1	1	1
35	T.C.	39	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.125	1	4	8	4	4
82	T.C.	22	Evli	Yok	Yok	Yok	Var	Tekrar	<i>C.albicans</i>	1	0.5	8	4	4	8
21	T.C.	65	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.guillermondii</i>	0.0625	1	1	0.0625	0.0625	0.25
20	T.C.	24	Evli	Var	Yok	Yok	Var	İlk	<i>C.albicans</i>	2	1	16	2	2	4
84	T.C.	34	Evli	Yok	Var	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.25	1	16	2	1	4
71	T.C.	39	Evli	Yok	Yok	Yok	Var	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.125	0.5	64	16	16	16
25	T.C.	33	Evli	Var	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.0313	1	4	1	1	1
56	T.C.	44	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.125	1	8	1	1	1
42	T.C.	26	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.125	1	4	1	1	1
89	T.C.	51	Evli	Yok	Var	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.0625	0.5	4	1	1	0.5

57	T.C.	23	Bekar	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.0313	0.5	0.25	0.0313	0.0313	0.125
43	T.C.	35	Evli	Yok	Yok	Yok	Var	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.0625	0.5	32	16	16	16
7	T.C.	48	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.0625	0.25	2	0.0625	0.0625	0.0625
11	T.C.	60	Evli	Yok	Var	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.0313	0.5	0.5	0.0313	0.0313	0.0313
14	T.C.	31	Evli	Yok	Var	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.5	1	4	0.125	0.0625	16
19	T.C.	40	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.glabrata</i>	0.0313	1	8	0.25	0.25	2
40	Yabancı	40	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.0625	1	4	1	1	1
92	T.C.	49	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.0313	1	0.125	0.0313	0.0313	0.0313
38	T.C.	24	Evli	Var	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.0313	1	0.125	0.0313	0.0313	0.0313
22	T.C.	22	Evli	Yok	Yok	Yok	Var	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.125	0.5	64	16	16	16
73	T.C.	30	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.0625	1	16	1	0.5	0.5
70	T.C.	27	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.25	1	0.5	0.0313	0.0313	0.125
63	T.C.	21	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.5	0.5	2	0.0313	0.0313	0.5
60	T.C.	48	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.glabrata</i>	0.015	1	0.25	0.0313	0.0313	0.0313
54	Yabancı	31	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.015	1	1	0.25	0.25	0.25
93	T.C.	40	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.0313	1	0.125	0.0313	0.0313	0.0313
90	Yabancı	34	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.albicans</i>	0.25	1	0.125	0.0313	0.0313	0.125
116	T.C.	36	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	İlk	<i>C.krusei</i>	0.25	1	8	0.5	0.25	0.5
76	T.C.	21	Evli	Yok	Yok	Yok	Yok	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.25	0.5	0.5	0.0313	0.0625	16
96	T.C.	51	Evli	Yok	Yok	Var	Var	Tekrar	<i>C.albicans</i>	0.25	1	16	1	1	16

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Vajen hastalıkları jinekolojide sık rastlanılan problemler arasındadır. Vajen hastalıkları arasında sıklıkla enfeksiyonları görmekteyiz. Bunlar belirgin semptomlarla kendilerini gösterebildikleri gibi asemptomatik olarak, rutin muayeneler sırasında da saptanabilirler. Normal vajina florası ortam pH'sı, yaş, hormonal durum, seksüel aktivite, kontrasepsiyon yöntemi, kullanılan ilaçlar, antibiyotikler ve cerrahi girişimlerle değişiklik gösterir. Akıntı şikayeti ile başvuran bir hastaya yaklaşımda en önemli basamak doğru tanıdır. Vajinit semptomları olan bir hastayı değerlendirmek için öncelikle detaylı bir anamnez ve fizik muayene şarttır. Hastalar ağrı, kaşıntı, akıntı ve daha önce geçirilmiş enfeksiyonlar açısından sorgulanmalıdır (3).

Yüzeyel *Candida* enfeksiyonları arasında en sık rastlanılan Vulvovajinal Kandidiyaz (VVC) ve Tekrarlayan (Rekürrent) Vulvovajinal Kandidiyaz (RVVC)'dir (113).

Candida türleri, dünya çapında görülen ikinci en yaygın vulvovaginit etkenidir. Yaklaşık olarak yaşı 25'in üzerinde olan kadınların % 75'inin, hayatları boyunca en az bir kere vulvovajinal candidiasis (VVC) geçirdiği hekim tarafından rapor edilmiştir ki bu VVC'nin %5'i tekrarlayan olgular olup bir yıl içinde en az 4 kere enfeksiyon oluşturduğu saptanmıştır. Kadınların %20-50'sinde *Candida* etkenleri bulunmasına rağmen herhangi bir klinik semptom göstermemiştir (4).

Çalışmamızda *Candida* suşlarının izole edildiği 100 hastanın 42'sinin (%42) tekrarlayan mantar enfeksiyonu, 58'inin (%58) akut mantar enfeksiyonu olduğu belirlenmiştir.

VVC'nin gebelik, şeker hastalığı ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi belirli gruplar içerisinde görülme sıklığı artar. Hem vulvovajinal kandidozlu hem de sağlıklı taşıyıcılardan en sık izole edilen *Candida* cinsi'nden mayalar; *C. albicans* öncelikli olarak, *C. glabrata* ve *C. tropicalis*'tir (5).

Çalışmamızda *Candida* suşlarının izole edildiği 100 VVC'li hastanın 13'ü (%13) DM tanısı almış hastalardı. Bu 13 hastanın; 5'inde *C. albicans*, 8'inde ise *C. glabrata* izole edilmiştir.

Hastalarımızın 20'si (%20) antibiyotik kullandığını belirtmişti. Antibiyotik kullanan ve kullanmayan hastalardan izole edilen *Candida* türleri açısından farklılık saptanmadı (p=0.072).

Konate ve ark. (114) yaptığı çalışmada; VVC'li hastaların %47.8'i antibiyotik kullandığını, %42'si kullanmadığını belirtmiştir. Antibiyotik kullanan ve kullanmayan VVC'li hastalar arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır (p=0.373).

Bizim çalışmamızda *Candida* suşlarının izole edildiği 100 hastanın 21'i (%21) 18-25, 40'ı (%40) 26-40 ve 39'u (%39) 41 ve üzeri yaş aralığındadır. Vulvovajinal kandidiyazisli hastalardan izole edilen *Candida* türleri ile bu hastaların yaş aralıklarına göre dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç elde edildi (p=0.017)(Tablo 27).

Konate ve ark. (114) yaptığı çalışmada; <25 yaş hastaların oranı %45.3, 21-40 yaş aralığındaki hastaların oranı %42.7 ve >40 yaş hastaların oranı %20 dir. Vulvovajinal kandidiyazis saptanan hastalar ile yaş aralıklarına göre dağılımlarını karşılaştırmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (p=0.823).

Preeti ve ark. (115) yaptığı çalışmada >40 yaş üstü vulvovajinitli hastalar çalışmanın %27.5'liğini oluşturmaktadır.

C.albicans en yaygın ve klinik açıdan VVC ilişkili türlerin %85-90'ndan sorumludur. Ancak *C. glabrata*, *C. krusei*, and *C. parapsilosis* gibi ortaya çıkan önemli diğer türler de vardır ki bunlar ilk seçenek antifungal tedavilerinde daha fazla direnç göstermektedir (4). Bu sebeplerden dolayı *Candida* türlerinin identifikasyonu ve antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi çok önemlidir.

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan 100 *Candida* suşunun 47'si (%47) *C.albicans*, 43'ü (%43) *C.glabrata*, 5'i (%5) *C.kefyr*, 2'si (%2) *C.tropicalis*, 2'si (%2) *C.krusei*, 1'i (%1) *C. guilliermondii* olarak identifiye edilmiştir (Tablo 5).

Ekşi ve arkadaşlarının (116) yaptıkları çalışmada vajinal örneklerden izole edilen 7 *Candida* suşunun 6'sında *Candida albicans* saptanmıştır. Doğruman Al ve ark. (117) vajenden izole edilen 19 *Candida*'nın 10'unu *C. albicans*'ın oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Gültekin ve ark. (118) 48 servikal sürüntüden 29'unu, *C. albicans* olarak

bulmuşlardır. Tünger ve ark. da (119) vajinitli kadınlardan izole edilen 266 maya mantarı içerisinde %61.7'sini *C. albicans* olarak izole etmişlerdir.

Gamarra ve arkadaşlarının (120) yaptıkları çalışmada vajinal enfeksiyonlu 510 hastanın 118'i VVC olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada en çok üreyen *C.albicans* (%85.9) bunu takiben (%4.9) *C. glabrata*, (%0.8) *C. tropicalis* ve (%0.8) *C. krusei* bulmuştur ve bütün tekrarlayan VVC etkenlerinin sebebi non albican mayalardır.

Fornari ve ark. (121) yaptıkları çalışmada vajinal örneklerden elde edilen 40 izolattan en sık görüleni *Candida albicans* (%82.5), onu takiben *C. glabrata* (%7.5), *C. guilliermondii* (%2.5) ve *C. kefyr* (%2.5) olarak bulmuştur.

Richter ve arkadaşlarının (122) vulvovajinitli hastalarda yaptıkları çalışma; izole edilen *Candida*'lardan %76 ile *C.albicans*'ın en çok vulvovajinit etkeni olduğunu ve onu takiben %16 ile *C.glabrata* olduğunu ifade etmiştir.

Daha önce Mısır da yapılan bir çalışmada VVC deki *C. albicans* %86.8 (123) , Suudi Arabistan da %59 (124), Yemen %65.95 (125), Kuveyt te %73.9 (126) bulunmuştur. Dünya çapında VVC etkeni olarak *C. albicans* oranı Nicaragua'da (127), Avusturalya (128,129), Türkiye (130), İran (131), Nigerya (132,133) ve Hindistan (134)'da %47 ile %89 arasında bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışmalarda nonalbican türlerinde artış gözlenmiştir. Bu çalışmalarda en sık bulunan ikinci etken *C. glabrata*'dır. Suudi Arabistan'da %31, Türkiye'de %34.5 ve Avusturalya'da %20 oranlarında *C. glabrata* saptanmıştır. VVC etkeni olarak *C. krusei* %3-%15.7 (124,127,130,134), *C. tropicalis* %4-%26.4 (123,127,134) ve *C. kefyr* %0.6-%3.6 (124,130) oranlarında görülmektedir.

Çalışmamızda vajinal örneklerden izole edilen *Candida* kökenlerinin kaspofungin, amfoterisin B, flukonazol, ketokonazol, vorikonazol ve itrakonazole karşı duyarlılıklarını belirlemek amacıyla mikrodilüsyon yöntemiyle bu antifungal etkiyi değerleri belirlenmiştir.

Kaspofungin'in en önemli özellikleri, azol ve amfoterisin B dirençli *Candida* suşlarına da etkili olması (135) ve *Candida* biyofilmlerinde yeterli antifungal etkiyi gösterebilmesidir. (40,50).

Çalışmamızda *Candida* türlerinin 75'inin (%75) kaspofungine duyarlı, 12'sinin (%12) orta duyarlı, 13'ünün (%13) dirençli olduğu tespit edildi.

Alfouzan ve arkadaşlarının (126) ve Razzaghi-Abyaneh ve arkadaşlarının (136); vajinit hastalarından izole ettikleri *Candida* türlerinde çalıştığı antifungal duyarlılık testinde kaspofungin direncine rastlanmamıştır.

Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde, 1953 yılında amfoterisin B'nin bulunmasıyla yeni bir dönem başlamıştır. Amfoterisin B klinik kullanımda en toksik antimikrobiyal ajanlardan biri olmasına rağmen halen standart tedavi olma özelliğini korumaktadır. Bugün için genelde kabul edilen görüş, *Candida* izolatlarının amfoterisin B direncinin nadir olduğudur. Bununla birlikte, ülkemizde amfoterisin B için çok geniş bir yelpazede direnç bildirilmiştir. Hiç direnç gözlenmeyen çalışmalar bulunduğu gibi, %57.8'e kadar direnç bildiren çalışmalar da vardır (137).

Çalışmamızda Amfoterisin B için incelenen 100 *Candida* suşu içerisinde dirençli (≥ 2 $\mu\text{g/mL}$) suşa rastlanmamıştır. *Candida* türleri için amfoterisin B'nin MİK aralığı 0.25-1 $\mu\text{g/mL}$ değerleri arasında, MİK₅₀ ve MİK₉₀ değeri 1 $\mu\text{g/mL}$ olarak saptandı (Tablo 9).

Çalışkan ve arkadaşlarının (138); vajinal yakınması olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada tüm izolatlarda, amfoterisin B için MİK değerlerini ≤ 1.5 $\mu\text{g/ml}$ olarak saptamıştır.

Kalkancı ve arkadaşlarının (112) yaptıkları çalışmada da vajinitli hastalardan izole edilen *Candida* suşlarının hiçbirinde amfoterisin B'ye karşı direnç gözlenmemiştir.

Fornari ve ark. (121) yaptıkları çalışmada vulvovajinitli hastalardan elde edilen bütün *Candida albicans* izolatları Amfoterisin B'ye (0.03-1 $\mu\text{g/ml}$) duyarlıdır. 3 *C.glabrata* izolatı Amfoterisin B'ye (0.03-1 $\mu\text{g/ml}$) duyarlıdır. *C. guilliermondii* Amfoterisin B'ye (2 $\mu\text{g/ml}$) dirençlidir. *C.kefyr* Amfoterisin B'ye (1 $\mu\text{g/ml}$) duyarlıdır.

Consolarol ve ark. (139) VVC'li hastalarla yaptığı çalışmada *C. albicans* için Amfoterisin B MİK₅₀ 0.125 $\mu\text{g/ml}$ ve amfoterisin B MİK₉₀ 0.25 $\mu\text{g/ml}$ bulmuştur.

Gamarra ve arkadaşlarının (120); vulvovajinite sebep olan mayaların antifungal duyarlılıklarını araştırdığı çalışmada amfoterisin B' ye karşı dirençli suş tespit etmemişlerdir (0.04-0.12 $\mu\text{g/mL}$).

EIFeky ve arkadaşlarının (140) VVC etkeni olan *Candida*'lar üzerinde yaptıkları çalışmada en etkili antifungal amfoterisin B'dir (%98.4). Amfoterisin B'ye karşı *C.*

albicans, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C.krusei* ve *C. guilliermondii* için direnç bulunamamış ve %100 duyarlılık gözlenmiştir.

Flukonazol yeni bir triazol grubu antifungal ajan olup oral yoldan emilimi iyidir ve sistemik yan etkileri oldukça azdır (141).

Tek doz olarak verilmesi birçok hasta için kullanımı daha kolay hale getirmiş ve maliyeti de düşürmüştür. Klinik çalışmalarda hastaların %95'i tam veya kısmi iyileşme tarif etmişlerdir (142).

Çalışmamızda *Candida* türlerinin 35'inin (%35) flukonazole duyarlı, 53'ünün (%53) doza bağlı duyarlı, 12'sinin (%12) dirençli olduğu tespit edildi. Flukonazolün, incelenen 100 *Candida* suşu için MİK₅₀ değeri 4 µg/mL, MİK₉₀ değeri 16 µg/mL olarak saptandı (Tablo 10). Çalışmamızda 47(%100) *C.albicans* suşlarının 28'i (%59.6) flukonazole duyarlı, 9'u (%19.1) doza bağlı duyarlı ve 10'u (%21.3) dirençlidir. 43(%100) *C.glabrata* suşlarında flukonazole duyarlı ve dirençli suş bulunamamış bütün suşlar (%100) doza bağlı duyarlıdır. Bunun sebebi CLSI tarafından güncellenen M27-S4 kılavuzunda flukonazol için sadece doza bağlı duyarlılık ve dirençlilik belirtilmesidir (Tablo 3).

Kalkancı ve arkadaşlarının (112) yaptıkları çalışmada sadece 1 *C. glabrata* suşunda flukonazol direnci saptanmıştır. 6 *C. albicans*, 5 *C. glabrata* izolatu doza bağlı duyarlıdır.

Preeti ve ark. (115) yaptıkları bu çalışmada VVC yapan *Candida* izolatlarının %97.2'si flukonazole duyarlıdır.

Fornari ve ark. (121) yaptıkları çalışmada bütün *Candida albicans* izolatları, *C. guilliermondii*, *C.kefyr* flukonazole duyarlıdır. 3 *C.glabrata* izolatu flukonazole doza bağlı duyarlıdır.

Liu ve ark. (146) yaptığı çalışmada vulvovajinal kandidiyazis hastalarından izole edilen; *C. albicans* suşlarının %1.1'i flukonazole dirençlidir. %17.1'i flukonazole doza bağlı duyarlı, %81.8'i duyarlıdır. *C. glabrata* suşlarının %15'i flukonazole dirençlidir. %52.1'i flukonazole doza bağlı duyarlı, %32.9'u duyarlıdır. *C. krusei* suşlarının %16.7'i flukonazole dirençlidir. %66.6'sı flukonazole doza bağlı duyarlı, %16.7'si

duyarlıdır. Ancak CLSI'nin verdiği yönergeye göre *C. krusei* izolatları flukonazole intrinsing dirençlidir.(105)

Consolarol ve ark. (139) yaptığı çalışmada *C. albicans* için flukonazol MİK₅₀ 0.5 µg/mL MİK₉₀ 0.5 µg/mL bulmuştur.

Richter ve arkadaşlarının (122) yaptıkları vulvovajinit etkeni olan *Candida spp.*'lerin araştırıldığı çalışmada izole edilen *C. albicans*'ların hiçbirinde flukanazol direnci saptamamışlardır.

Amerika da yapılan bir çalışmaya göre ise tekrarlayan vulvovajinit geçiren 401 kadında da flukonazole karşı direnç saptanmamıştır (143).

İngiltere de yapılan çalışmada 75 kadında da gene flukonazol için direnç saptanmamıştır (144).

Amerika da yapılan bir çalışmaya göre 393 hastanın 14 unde flukanazole direnç saptanmıştır. 2002 Belçikada yapılan bir çalışmada 84 vajinal *C. albicans*'ın NCCLS metoduna göre dirençli bulunmuştur (145).

Gamarra ve arkadaşlarının (120) vulvovajinitli hastalarda yaptıkları çalışmada üreyen *C. albicans* suşlarından 10 tanesinde duyarlılığının düşük olduğunu tespit etmiş ve flukonazol için yüksek MİK değeri vermiştir (>64 µg/mL).

EIFeky ve arkadaşlarının (140) VVC'li hastalarla yaptıkları çalışmada flukonazol direnci %11.1, doza bağlı duyarlı izolatlar flukonazol için %11.1 bulunmuştur. *C.glabrata* izolatlarında flukonazole karşı %50 duyarlılık, % 50 doza bağlı duyarlılık saptanmış, *C.albicans* flukonazole karşı %89.5 duyarlılık, % 10.5 dirençli olarak saptanmış, *C.tropicalis* ise flukonazole tamamen duyarlı çıkmıştır.

Ying ve arkadaşları (146) *C. albicans* için yaptıkları duyarlılık testlerinde flukanazol için %83 duyarlı %10 dozabağlı duyarlı %7 dirençli suş saptamıştır.

Birçok çalışmada ketokonazolün etkinliği değerlendirilmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır (147,148).

1979'da oral antifungal tablet olarak sunulan ketokonazol *Candida* vajinit tedavisinde önemli bir aşama olarak görülmüştü. Fakat, hepatotoksisite, günde iki kez alınması,

uzun süreli kullanmayı gerektirmesi ve endojen steroid biyosentezini inhibe etmesi nedeniyle beklenen kabulü görmemiştir. Potansiyel dezavantajları göz önüne alındığında (ilaç etkileşimleri, değişken oral absorpsiyonu ve hepatotoksisite) VVC tedavisinde yaygın kullanımını azalmaktadır. (141,149,150)

Çalışmamızda ketokonazol dirençli ($\geq 16 \mu\text{g/mL}$) 3 (%3) *Candida* suşu tespit edildi. Bu 3 *Candida* suşunun izole edildiği hastalarda rekürren enfeksiyon olduğu tespit edildi (Tablo 12).

Kalkancı ve arkadaşlarının (112) yaptıkları çalışmada ketokonazole karşı 3 (% 2.6) *C. albicans* suşu, 3 (%3.7) *C. glabrata* ve 1 *Candida* spp. direnç saptanmıştır. Yaptıkları bu çalışmada ketokonazolün etkinliği %96.9 dur. Bunun aksine Chong ve arkadaşlarını (151) yaptıkları çalışmada tekrarlayan enfeksiyonlara sebep olan izolatların %87.5 i ketokonazole karşı dirençlidir.

Fornari ve ark. (121) yaptıkları çalışmada VVC'li hastalardan izole edilen bütün *Candida albicans* izolatları, 3 *C.glabrata* izolatı, *C. guilliermondii* ve *C.kefyr* ketokonazole duyarlıdır.

Elfeky ve arkadaşlarının (140) yaptıkları çalışmada ketokonazole dirençli izolat bulunmamıştır.

Bu çalışmalar gösteriyor ki *C. albicans* ve *C. glabrata* antifungal duyarlılık MİK değerleri düşüktür. Ketokonazol ve flukonazol çoğu *C. albicans* vajinitinde güvenli şekilde kullanılabilir (152).

Vorikonazol, flukonazolden türetilmiş sentetik bir triazoldür. Yapısal değişiklikler sonucunda hedef enzim lanosterol demetilazı inhibe edici aktivitesi artmış ve spektrumu genişlemiştir (135). Flukonazole dirençli *Candida* suşlarına da etkilidir. Ancak, flukonazole dirençli *Candida* izolatlarının önemli bir kısmı, çapraz direnç sonucu, ketokonazol ve itrakonazolün yanı sıra vorikonazole de dirençli hale gelmektedir (153).

Çalışmamızda *Candida* türlerinin 38'inin (%66.7) vorikonazole duyarlı, 5'inin (%8.8) doza bağlı duyarlı, 14'ünün (%24.6) dirençli olduğu tespit edildi. İzole edilen 47 (%100) *C.albicans* suşlarının 29'u (%61.7) vorikonazole duyarlı, 5'i (%10.6) doza bağlı duyarlı ve 13'ü (%27.7) dirençli bulunmuştur (Tablo 14). CLSI M27-S4 yönergesine

göre vorikonazol duyarlılık testinde, *C.glabrata* için hiçbir MİK değeri verilmediğinden *C.glabrata* MİK değerleri değerlendirilmeye alınmadı (Tablo 3).

ElFeky ve arkadaşlarının (140) yaptıkları çalışmada *Candida* izolatlarında vorikonazol duyarlılığı %82.5, doza bağlı duyarlılık % 9.5 , %7.9 vorikonazol direnci saptanmıştır. *C.glabrata* izolatlarında vorikonazole karşı %50 duyarlılık, % 50 doza bağlı duyarlılık saptanmış, *C.albicans* vorikonazole karşı %89.5 duyarlılık, % 10.5 dirençli olarak saptanmış, *C.tropicalis* ise vorikonazole %75 duyarlı ve %25 doza bağlı duyarlıdır.

Ying ve arkadaşları (146) VVC'li hastalardan izole edilen *C. albicans*'lar için yaptıkları duyarlılık testlerinde vorikonazol için %81 duyarlı %5 dozabağlı duyarlı %14 dirençli suş saptamıştır.

Candida'lar triazollere (flukonazol, ketokonazol, itrakonazol) imidazollerden daha duyarlıdır. Oral sistemik azollerle tedavi pahalı olmasına rağmen kısa süreli ve kolay uygulama nedeniyle birçok hasta tarafından tercih edilmektedir (154).

Candida türleri, antifungal duyarlılık testlerinin en çok uygulandığı mantarlardır ve tedavilerinde yaygın olarak kullanılan Amfoterisin B, flukonazol ve itrakonazol, aktiviteleri en çok araştırılan antifungallerdir (155).

Flukonazol ve itrakonazol vajinit için kullanılan rutin ilaçlardır (156).

Çalışmamızda *Candida* türlerinin 27'sinin (%27) itrakonazol'e duyarlı, 31'inin (%31) doza bağlı duyarlı, 42'sinin (%42) dirençli olduğu tespit edildi ve itrakonazolün, incelenen 100 *Candida* suşu için MİK₅₀ değeri 0.5 µg/mL, MİK₉₀ değeri 16 µg/mL olarak saptandı (Tablo 15,16).

Çalışkan ve arkadaşlarının (138); vajinal yakınması olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada tüm izolatlarda, itrakonazol için MİK₅₀ 0.5 µg/ml MİK₉₀ >32 µg/ml olarak bulunmuştur.

Kalkancı ve arkadaşlarının (112) yaptığı çalışmada itrakonazol için 3'ü *C. albicans*, 2'si *C. glabrata* ve 2'si si diğer *Candida* spp. olan toplam 7 izolat dirençli bulunmuştur.

Preeti ve ark. (115) yaptıkları çalışmada vulvovajinal kandidiyazise sebep olan *Candida* izolatlarının %57'si itrakonazole duyarlıdır.

Fornari ve ark. (121) yaptıkları çalışmada bütün *Candida albicans* izolatları ve *C. guilliermondii* itrakonazole duyarlıdır. *C.kefyr* doza bağlı duyarlıdır. 3 *C.glabrata* izolatu dirençlidir.

Liu ve ark. (157) yaptığı çalışmada vulvovajinal kandidiyazisli hastalardan izole edilen *C. albicans* suşlarının %2.2'i itrakonazole dirençlidir. %7.2'si itrakonazole doza bağlı duyarlı, %90.6'sı duyarlıdır. *C. glabrata* suşlarının %2.2'si itrakonazole dirençlidir. %7.2'si itrakonazole doza bağlı duyarlı, %90.6'sı duyarlıdır. *C. krusei* suşlarının %8.3'ü itrakonazole dirençlidir. %50'si itrakonazole doza bağlı duyarlı, %41.7'si duyarlıdır. *C. tropicalis* suşlarının %2.6'sı itrakonazole dirençlidir. %7.2'si itrakonazole doza bağlı duyarlı, %90.2'si duyarlıdır.

Gamarra ve arkadaşlarının (120) yaptıkları çalışmada *C. albicans* suşlarından yalnızda bir tanesi itrakonazole yüksek direnç göstermiştir.

Sonuç olarak, *Candida* enfeksiyonlarında *nonalbicans* türlerin artış gösterdiği tespit edilmiş olup ve bu türlerin antifungal ilaçlara direncinin yüksek olduğu, bu nedenle *Candida* enfeksiyonlarında etkenin tür düzeyinde saptanıp antifungal duyarlılığının araştırılmasının tedavinin etkinliği ve direnç gelişiminin önlenmesi açısından yararlı olacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda VVC'de *C. albicans*'dan sonra en sık saptanan etken *C. glabrata* olarak tespit edilmiştir ve azol grubu ilaçlara karşı saptanan direnç oranları ve kaspofungin direnci dikkat çekici boyutlardadır. Çalışmamızda CLSI'nin önerdiği 2012, Aralık'ta yayımlanan M27-S4 kılavuzu kullanılmıştır. Bu kılavuzda kaspofungin solventi sudan DMSO'ya çevirilmiş ve daha önce M27-S3 kılavuzunda kaspofungin için ' ≤ 2 ' değerler için duyarlıdır olarak belirtilmiş olsa da M27-S4'te bu değerler *Candida* türleri için ayrı değerler olarak verilmiş ve MİK aralıkları daraltılmıştır. *Candida* türlerinin kaspofungine duyarlı oldukları MİK değerleri; *C. albicans* için ' ≤ 0.25 ', *C. glabrata* için ' ≤ 0.12 ', *C. tropicalis* için ' ≤ 0.25 ', *C. krusei* için ' ≤ 0.25 ', *C. guilliermondii* için ' ≤ 2 ' dir. (Tablo 2). Bu nedenle bizim çalışmamız ile geçmiş yıllarda ki çalışmalar karşılaştırıldığında kaspofungin direnç oranının artması gözlemlenmiştir.

6. KAYNAKLAR

1. Soll DR, Langtimm CJ, McDowell J, Hicks J, Galask R. High Frequency Switching in *Candida* Strains Isolated from Vaginitis Patients. *Journal of Clinical Microbiology*. 1987; 25: 1611-1622.
2. Eldere JV, Joosten L, Verhaeghe A, Surmont I. Fluconazole and Amphotericin B Antifungal Susceptibility Testing by National Committee for Clinical Laboratory Standards Broth Microdilution Method Compared with E-test and Semiautomated Broth Microdilution Test. *Journal of Clinical Microbiology*. 1996; 34: 842-847.
3. Balcı, O ve Çapar, M Vajinal Enfeksiyonlar, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya. 2005; 2 (5) :14-20
4. Rad, MM and The Others. Identification of *Candida* Species Associated with Vulvovajinal Candidiasis by Multiplex PCR, *Hindawi Publishing Corporation, Infect Dis Obstet Gynecol*, 2012; 5
5. Özperçin, D. Klinik Örneklerden Soyutlanan *Candida* Türlerinde Biyofilm Oluşumu ve Bazı Antifungallere Duyarlılıklarının İncelenmesi. 2011, T.C. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi; ss. 19-20, İstanbul.
6. Keçeli S, Budak F, Sönmez Tamer G, Willke A. *Candida* türlerinin bazı antifungallere duyarlılıklarının ve fosfolipaz aktivitelerinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi*. 2003;17(3):321-324.
7. Arıkan S, Arslan Ş, Haşçelik G, Günalp A. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde kan kültürlerinden izole edilen mayaların antifungal ajanlara in-vitro duyarlılıkları. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2001;35:433-441.
8. Poyraz Ö. Genel ve Özel Tıbbi Mikoloji. No:101, Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları, 2006: 129-152

9. Yücel A. *Candida*' ların dünü: Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y. (Editörler). *Candida* Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu, Tutanaklar. Eskişehir: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, 2002; 43: 3-28.
10. Kwon Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. Philadelphia; Lea and Fabinger, 1992; 280-336
11. Segal E ve Elad D. *Candida* species and *Blastoschizomyces capitatus*. Collier L, Balows A, Susman M. Topley and Wilson's *Microbiology and Microbial Infections*. v.4 Ajello L, Hay RJ. *Medical Mycology*. 9th edition. London: 1998:423-460.
12. Unat Ek. *Tıbbi Mikoloji*. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 2. Baskı. İstanbul, 1962: 147-162.
13. Bilgehan H. *Candida* 'ların tarihçesi, ekolojisi ve dağılımı. Ed: Tümbay E. *Candida* ve enfeksiyonları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No 6. İzmir, Bilgehan Basımevi, 1986:1-8.
14. Koç AN. *Tıbbi Bakımdan Önemi Olan Candida Türlerinin Mikolojik Özellikleri*. Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y. (Editörler) *Candida* Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu, Tutanaklar. Eskişehir: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, 2002; 43: 37-45.
15. Edwards JE. *Candida* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005; p. 2938-58.
16. Tümbay E: *Candida* türleri, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Baskı: 1. Ustaçelebi Ş. (Editör), Güneş Kitabevi, Ankara, 1999: 1081-1086
17. Back-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States 1980-1990 and National Nosocomial Infectious Surveillance System. *J Infect Dis* 1993; 167: 1247-51.
18. Joklik WK, Willett HP, Amos DB, Wilfert CM: *Medical mycology*, In: "Zinsser Microbiology" ,20thEd, Appleton and Lange; 1992: 1071-1157
19. Hazen KC, Howell SA. *Candida*, *Cryptococcus* ve Tıbbi Önemi Olan Diğer Mantarlar (Çev: Ed. Başustaoglu A) *Klinik Mikrobiyoloji Atlası* Kitabevi, Ankara, 2009: 1762-1765

20. Yücel A, Kantarcioğlu AS; *Candida albicans*'ın taksonomisindeki önemli bazı değişiklikler, Cerrahpaşa J Med 1999; 30(3): 236-246.
21. Warnock D.W. Mantarların Taksonomisi ve Sınıflandırılması. Çev. Ed. Başustaoğlu A . Klinik Mikrobiyoloji Baskı: 9. Ankara: Atlas Kitabevi, 2009; 1721-1727.
22. Dixon DM, Rhodes JC, Fromling RA: Taxonomy, classification and morphology of the fungi, In "Manual of Clinical Microbiology", Ed. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Yolken RH, 8th Ed, DC, ASM Press, Washington, 2003: 1653-1659
23. İnci R: Mantarların yapıları, üreme özellikleri ve sınıflanması, Temel ve Klinik Mikrobiyoloji Baskı: 1, Ustaçelebi Ş.(Editör) Güneş Kitabevi, Ankara, 1999: 1015-1244
24. Murray PR, Rosenthal KS and Pfaller MA. Fungal classification, structure and replication. Medical Microbiology. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2005;5:67.
25. Koneman EW, Allen SD, Janda WM. Mycology. In: Koneman EW ed. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th ed, USA, 2006: 1069-1232.
26. Koneman EW, Auren SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Wilm WC. Mycology. pp.. Diagnostic Microbiology, 5th ed. Philadelphia, Lippincott 1997: 983-1069
27. Çerikçioğlu N. *Candida* türleri. İçinde: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (ed). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi-Etkenlere Göre Enfeksiyonlar. Cilt 2, 3. Basım, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2008; 2411-26.
28. İnci R. *Candida* Enfeksiyonlarının Patogeneğinde Konağın Rolü Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y. *Candida* Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu, Tutanaklar. Eskişehir, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını. 2002; 43: 71-83.
29. Wachtler B, Wilson D, Haedicke K, et al. From Attachment to Damage: Defined Genes of *Candida albicans* Mediate Adhesion, Invasion and Damage during Interaction with Oral Epithelial Cells. PLoS ONE | www.plosone.org 2011; 6 (2): 1-14.

30. Çerikçioğlu N. Mantarlarda Virulans Faktörleri. *Ankem Derg* 2012; 26 (Ek 2): 261-269.
31. Kuştimur S. *Candida*'da virulans faktörleri. 1. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, İzmir, 4-6 Mayıs 1999: 145-150.
32. Ener B. *Candida* Enfeksiyonlarının Patogenezi: Etkenin Rolü, Kiraz N, Kiremitçi A, Akgün Y. *Candida* Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyonları Simpozyumu, Tutanaklar. Eskişehir: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını. 2002; 43: 55-71.
33. Dyavaiah M, Subasri, Prashanth GN. Yeasts: *Candida* and *Cryptococcus*, In: Mascellino MT (ed). *Bacterial and Mycotic Infections in Immunocompromised Hosts: Clinical and Microbiological Aspects*. www.esciencecentral.org/ebooks; 1-14.
34. Yücel A, Kantarcioğlu AS. Mantarlarda dimorfizm. *İnfeksiyon Dergisi*. 2000;14(4):569-578.
35. Kantarcioğlu AS, Yücel A. *Candida*'ların patojenlik belirtgenleri. *Cerrahpaşa J Med*. 2000;31:172-186.
36. Arıkan S. Mantarlarda pleomorfizm. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongre Kitabı; 27-30 Mayıs, 2003; Bodrum, Türkiye. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, 2003:77-86, No. 46.
37. Kuştimur S. Fungal enfeksiyonlarda virülans faktörleri. X.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Program Kitabı; 15-19 Ekim,2001; Adana, Türkiye. 2001:197-199.
38. Ünlü GV. Mannoprotein adhesin of *Candida albicans* germ tubes. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 1998;28:469-474.
39. Cengiz SA, Us E, Cengiz AT. Slime faktörünün Klinikteki yeri ve önemi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2006;13(3):193-197.
40. Özcan SK. Tıbbi gereçlerle ilişkili *Candida* biyofilm ve enfeksiyonları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2007;27:589-600.
41. Pascual A. Pathogenesis of catheter-related infections: Lessons for new designs *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 256-264

42. Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial blood-stream infections: A 6 year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1068-1078
43. Kojic EM, Darouiche RO. *Candida* infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:255-267.
44. Taşova Y. Biyofilm ve yabancı cisim enfeksiyonları. XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı; 16-20 Kasım, 2005:11-14 Antalya, Türkiye.
45. Ramage G, Saville SP, Thomas DP, López-Ribot JL. *Candida* biofilms: an update. *Eukaryot Cell.* 2005;4(4):633-638.
46. Tumbarello M, Posteraro B, Trecarichi EM, Fiori B, Rossi M, Porta R, et al. Biofilm production by *Candida* species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with Candidemia. *J Clin Microbiol.* 2007;45(6):1843-1850
47. Yakupoğulları Y., Aşçı Toraman Z. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Candida* kökenlerinde slime faktörü üretiminin araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi.* 2004;34:178-181
48. Al-Fattani MA, Douglas LJ. Penetration of *Candida* biofilms by antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(9):3291-3297.
49. Hawser SP, Douglas LJ. Resistance of *Candida albicans* biofilms to antifungal agents in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(9):2128-2131.
50. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(6):1773-1780.
51. Luo G, Samaranayake LP, Yau JYY. *Candida* species exhibit differential in vitro hemolytic activities. *J Clin Microbiol* 2001; 93(8): 2971-2974.
52. Hube B, Naglik J. *Candida albicans* proteinases: resolving the mystery of a gene family. *Microbiology* 2001; 147: 1997- 2005.
53. Rüchel R. Proteinases secreted by *Candida* species. In: Tümbay E, Seeliger HPR, Anđ Ö (eds). *Candida* and *Candidamycesis*. Proceedings of the V. FEMSSymposium on *Candida* and *Candidamycesis*. April 24-28, 1989, Antalya, Turkey. New York: Plenum Press; 1991:39-42.

54. Yücesoy M, Karaman M, Yuluğ N. Sağlıklı bireylerden ve oral kandidiazisli olgulardan izole edilen *Candida albicans* türlerinde proteinaz aktivitesinin incelenmesi. Mikrobiyoloji Bülteni. 2001;35:443-450.
55. Ray TL, Payne CD, Comparative production and rapid purification of *Candida* acid proteinase from protein-supplemented cultures. Infect Immun. 1990;58 (2):508-514.
56. Uzun M, Kiraz N, Anğ Ö. *Candida albicans* suşlarının proteinaz enzim aktivitelerinin araştırılması. Klimik Dergisi. 1996;9(2):94-95.
57. Arıkan S, Sancak B, Haşçelik G, Günalp A. *Candida albicans* izolatlarında fosfolipaz aktivitesinin saptanması. Flora 1998; 3: 240-243.
58. Ghannoum MA, Abu Elteen KH. Pathogenicity determinants of *Candida*. Mycoses 1990; 33: 268-282.
59. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. Trends Microbiol. 2001; 7(9): 327-335.
60. Uzun Ö. Dissemine kandidiyazis. In: Akova M. Akan H, editörler. İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar, 1. baskı Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006: 67-84.
61. Ener B. Fırsatçı Mantarlardan *Candida* türleri (non-*albicans*). XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (19-23) Eylül 2004: 18, Aydın Kongre Kitabı'nda. İstanbul, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti.
62. Fox CR, Sande MA. *Candida* Türleri (Çev. S. Arıkan). In: Wilson WR, Sande MA (eds). Current Enfeksiyon Hastalıkları Tam ve Tedavi. Dündar İH (Çev. Ed). Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 734-744.
63. Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L. Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed Infect Control Hospital Epidemiol 2004; 25:628-33
64. Pittet D, Monod M, Suter PM. *Candida* colonisation and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg, 1994; 220:751-58
65. Ener B. Fungal hastane enfeksiyonları: Epidemiyoloji ve kontrol. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1998; 2: 150-5.
66. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? ClinInfect Dis, 2001; 33:1959-67.
67. Singh N. Changing spectrum of invasive candidiasis and its therapeutic implications. Clin Microbiol Infect 2001;7 Suppl 2:1-7.

68. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. Clin Infect Dis 1997;24(6):1122-8.
69. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Clin Infect Dis 1999; 28 (5):1071-9.
70. Pappas PG. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am 2006;20(3):485-506.
71. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007;20(1):133-63.
72. Tüzün Y, Serdaroğlu S. Kandidiasis. İçinde: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji 1.Cilt, 3.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2008; 360-62.
73. İnan D. Kütanöz-Subkütanöz Fungal İnfeksiyonlar. İçinde: Fungal İnfeksiyonlar ve Tedavisi. Arman D, Odabaşı Z (ed). Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi. 2009; 53-61.
74. Özcan SK, Budak F, Yücesoy G, Susever S, Willke A. Prevalence, susceptibility profile and proteinase production of yeasts causing vulvovaginitis in Turkish women. APMIS. 2006;114:139-145.
75. Rein MF. Vulvovajinitis and cervicitis. In: Mandell, Douglas, Bennett (eds.) Principles and Practice of Infectious Diseases (4th ed). Churchill-Livingstone, 1995; 1074–1090.
76. Uzun Ö. Kandidemi. 2. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongre Kitabı; 19-21 Haziran, 2001; Ankara, Türkiye. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No. 39, 2001:159-162.
77. Willke A. Kandidemi: Nasıl değerlendirilmeli ne yapılmalı. İnfeksiyon Dergisi. 2007; 21 (Ek):117-122.
78. Kalkan A. Yoğun bakım ünitelerinde mantar etkenleri profilindeki değişim. 3. Ulusal Yoğun Bakım İnfeksiyonları Simpozyumu, Yoğun Bakım Dergisi. 2007;7(1):103-107.
79. Uzun Ö. Yoğun bakım ünitesinde fungal enfeksiyonlara yaklaşım. Yoğun Bakım Dergisi. 2003;3(2):135-144.

80. Ener B. Kandidoz. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongre Kitabı; 27-30 Mayıs, 2003; Bodrum, Türkiye. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No. 46, 2003:218-220.
81. Hilmioglu S. *Candida* enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı: Klasik tanı izlenecek yol ne olmalı? *Candida* Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu, Tutanaklar; 21-22 Haziran, 2002; Eskişehir, Türkiye. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No. 39:125-131.
82. Odabaşı Z, Tigen ET. Fungal Göz İnfeksiyonları ve Tedavileri. İçinde: Fungal İnfeksiyonlar ve Tedavisi. Arman D, Odabaşı Z (ed). Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi. 2009; 91-93.
83. Arsoy A. İdrar yolu kandidozları: tanı sorunları. *İnfeksiyon Dergisi*. 2007;21(Ek):123-125.105
84. Akalın H. Kandidemilerde risk faktörleri ve risk değerlendirmesi. *Ankem Dergisi*. 2008;22(Ek 2):270-274.
85. Casadevall A. Antibody immunity and invazive fungal infections. *Infect Immun*. 1995;63(11):4211-4218.
86. Shoham S, Levitz SM. The immun response to fungal infections. *Br J Haematol*. 2005;129:569-582.
87. Newman SL, Holly A. *Candida albicans* is phagocytosed, killed and processed for antigen presentation by human dendritic cells. *Infect Immun*. 2001;69(11):6813- 6822.
88. Kasimoğlu Ö. *Candida* enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı. Tümbay E. (ed.) *Candida* ve enfeksiyonları. Türk Mikrobiyol Cem Yay. No 6. İzmir, Bilgehan basımevi, 1986:61-64.
89. Ener B. *Candida* enfeksiyonlarında epidemiyoloji ve laboratuvar tanı. *Ankem Dergisi*. 2008;22(Ek 2):264-269.
90. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS (eds). The yeasts. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology (12th ed.). Missouri, Mosby Elsevier, 2007:696-702.
91. Arıkan S. Mantar enfeksiyonlarında tanı yöntemleri. Ed: Günalp A, Yılmaz YA, Pınar A. Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvar eğitim kitabı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları. Ankara, 2003:139-164.
92. Arslan U. Klinik örneklerden izole edilen *Candida albicans* türü maya mantarlarında virülans faktörlerinin (proteinaz, slime ve fosfolipaz) in-vitro

- araştırılması. Uzmanlık tezi, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Konya, 2003.
93. Pincus DH, Orena S, Chatellier S. Yeast identification past, present and future methods. *Med Mycol* 2007; 45: 97-121.
94. Horvath LL, Hospenthal DR, Murray CK, Dooley DP. Direct isolation of *Candida* spp. from blood cultures on the chromogenic medium CHROMagar *Candida*. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2629-2632.
95. Kalkancı A. Mikoizların serolojik tanısında yenilikler. 4. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongre Kitabı; 3-6 Mayıs, 2005; Konya, Türkiye. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No. 49, 2005:21-32.
96. Erturan Z. Başlıca hastane enfeksiyonu etkeni mantarlar. *Aktüel Tıp Derg* 2002;7:14-8.
97. Odabaşı Z, Korten V. İnvaziv fungal enfeksiyonlarda tanı yöntemleri In: Akova M. Akan H, editörler. İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar, 1. baskı Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006: 31-38.
98. Hsue HC, Huang YT, Kuo YL ve ark. Rapid identification of fungal pathogens in positive blood cultures using oligonucleotide array hybridization. *Clinical Microbiology and Infection* 2009; 16(5): 493-500
99. Vazquez JA, Sobel JD. Candidiasis. In: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD (eds). *Clinical Mycology*. New York, Oxford University Press, 2003:143-187.
100. Lewis RE, Fothergill AW. Antifungal Agents. In: *Diagnosis and Treatment of Human Mycoses*. Totowa, New Jersey, Humana Press, 2008:105-133.
101. Tümbay E., Yeşim DM. Üro-genital Kandidozlar. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti *Candida* Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu Konferans Bildirisi, 2002;43: 101-110.
102. Usluer G. Vajinal Enfeksiyonlar. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 1. Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 102: 1079-1083.
103. Metin DY. Ekinokandinler ve yeni azoller. *İnfeksiyon Dergisi*. 2007;21(Ek):185-187.
104. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. Epidemiology of deep mycoses; considerations on antifungal prophylaxis and antifungal susceptibility tests. *Cerrahpaşa J Med* 2001; 32(3): 184-199.
105. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved Standard-third

- edition. CLSI document M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, 2008.
106. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; third informational supplement CLSI document M27-S3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, 2008.
107. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; fourth informational supplement CLSI document M27-S4. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, 2012.
108. Çerikçioğlu N. Antifungal duyarlılık testleri. 7. Antimikrobik Kemoterapi Günüleri Program ve Özet Kitabı; 13-15 Nisan, 2006, İstanbul, Türkiye. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No: 54, 2006:93-104.
109. Bourgeois. Antifungal susceptibility of 205 *Candida* spp. isolated primarily during invasive candidiasis and comparison of the Vitek 2 system with the CLSI broth microdilution and E-test methods. J Clin Microbiol 2010; 48: 154-161.
110. Kebudi R, Deveciođlu Ö, Gürler N. Tanımlar ve tanı yöntemleri. Flora 2004; 9: 73-105.
111. Bilgin K. Çeşitli *Candida* türlerinin amfoterisin B, flukonazol ve vorikonazole duyarlılıklarının resazurin mikropalak yöntemiyle incelenmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, 2005.
112. Kalkancı A, Güzel AB, Jabban IİK, Aydın M, Ilkit M & Kuştimur S. *Candida* vaginitis in non-pregnant patients: A study of antifungal susceptibility testing and virulence factors Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2013; 33: 378–383
113. Ventolini G., Baggish M. S. Post-Menopausal Recurrent Vajinal Candidiasis: Effect of Hysterectomy on Response to Treatment, Type of Colonization and Recurrence Rates Post-Treatment. Maturitas, 2005;51: 294-298.
114. Konaté A., Yavo W., Kassi FK., Djohan V., Angora EK, Barro-Kiki PC., Bosson-Vanga H., Soro F., Menan EIH., Aetiologies and contributing factors of vulvovajinal candidiasis in Abidjan (Cote d'Ivoire). Journal de Mycologie Médicale. 2014;24, 93-99
115. Dharmik Preeti G., Gomashe AV., Upadhyay VG. Susceptibility Pattern of Various Azoles Against *Candida* Species Causing Vulvovajinal Candidiasis. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India 2013; 63(2):135–137

- 116.Ekşi F, Bayram A, Karşılığil T, Balcı İ. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Candida*'ların tür dağılımı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007; 37 (1) : 26-30
- 117.Doğruman Al F, Aktaş AE, Tuncel E, Ayyıldız A, Uslu H, Aktaş O: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında klinik örneklerden izole edilen maya türleri. İnfeks Derg 2002; 16: 205-210
- 118.Gültekin B, Aydın N: Klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve tanı yöntemlerinin değerlendirilmesi. İnfeks Derg 2004; 18: 229-234.
- 119.Tünger Ö, Özbakkaloğlu B, Ecemifl T, Koyuncu F. Vulvovajinitli kadınlarda maya mantarlarının sıklığı ve türlere göre dağılımı.Türk Mikrobiyol Cem Derg 2000; 30: 127-130.
- 120.Gamarra S, Morano S, Dudiuk C, Mancilla E, Nardin ME, Me'ndez E,Garcia-Effron G. Epidemiology and Antifungal Susceptibilities of Yeasts Causing Vulvovaginitis in a Teaching Hospital. Mycopathologia (2014) 178:251–258
- 121.Fornaria G, Vicente VA, Gomesa RR, Murob MD, Pinheirob RL, Ferrari C, Herkerta PF, Takimurac M, Carvalhoc NS, Queiroz-Telles F. Susceptibility and molecular characterization of *Candida* species from patients with vulvovaginitis. Brazilian journal of microbiology 2016; 47: 373–380
122. Richter SS., Galask RP., Messer SA., Hollis RJ., Diekema DJ,Pfaller MA. Antifungal Susceptibilities of *Candida* Species Causing Vulvovaginitis and Epidemiology of Recurrent Cases. Journal of Clinical Microbiology, 2005; p. 2155–2162
- 123.El-sayed H, Hamouda A. *Candida albicans* causing vulvovaginitis and their clinical response to antifungal therapy. Egypt J Med Microbiol 2007;16(1):53–62.
- 124.Al-Hedaithy S. Spectrum and proteinase production of yeasts causing vaginitis in Saudi Arabian women. Med Sci Monit 2002;8 (7):498–501.
- 125.Al-mamari A, Al-buryhi M, Al-heggami MA, Al-hag S. Identify and sensitivity to antifungal drugs of *Candida* species causing vaginitis isolated from vulvovajinal infected patients in Sana'a city. Der Pharma Chemica 2014;6(1):336–42.
- 126.Alfouzan W, Dhar R, Ashkanani H, Gupta M, Rachel C, Khan ZU. Species spectrum and antifungal susceptibility profile of vajinal isolates of *Candida* in Kuwait. J Mycol Med 2015;25 (1):23–8.

127. Darce Bello M, Gonzalez A, Barnabe' C, Larrouy G. First characterization of *Candida albicans* by Random amplified polymorphic DNA method in Nicaragua and comparison of the diagnosis methods for vaginal candidiasis in Nicaraguan women. Mem Inst Oswaldo Cruz 2002;97(7):985–9.
128. Holland J, Young M, Lee O, Lee S. Vulvovaginal carriage of yeasts other than *Candida albicans* species. Sex Transm Infect 2003;79(3):249–50.
129. Pirotta M, Garland S. Genital *Candida* species detected in samples from women in Melbourne, Australia, before and after treatment with antibiotics. J Clin Microbiol 2006;44(9):3213–7.
130. Gültekin B, Yazici V, Aydın N. Distribution of *Candida* species in vaginal specimens and evaluation of CHROMagar *Candida* medium. Mikrobiyol Bul 2005;39(3):319–24.
131. Pakshir K, Yazdani M, Kimiaghdam R. Etiology of vaginal candidiasis in Shiraz, Southern Iran. Res J Microbiol 2007;2:696–700.
132. Xu Y, Chen L, Li C. Susceptibility of clinical isolates of *Candida* species to fluconazole and detection of *C. albicans* ERG11 mutations. J Antimicrob Chemother 2008;61(4):798–804.
133. Emmanuel N, Romeo O, Mebi A, Mark O, Scordino F, Bessy EI, et al. Genotyping and fluconazole susceptibility of *Candida albicans* strains from patients with vulvovaginal candidiasis in Jos, Nigeria. Asian Pacific J Tropical Dis 2012;2012:48–50.
134. Babin D, Kotigadde S, Rao P, Rao TV. Clinico-mycological profile of vaginal candidiasis in a tertiary care hospital in Kerala. Int J Res Biol Sci 2013;3(1):55–9.
135. Kebudi R. Yeni antifungaller. Ankem Dergisi. 2007;21(Ek 2):210-215.
136. Razzaghi-Abyaneh M, Sadeghi G, Zeinali E, et al. Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from superficial candidiasis in outpatients in Iran. Journal de Mycologie Médicale. 2014; 24, 43-50
137. Koç N. Ülkemizde antifungal direnç. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongre Kitabı; Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, Bodrum. No. 46, 2003:285-300.
138. Çalışkan Ş, Özcan SK, Cınar S, Corakcı A, Çalışkan E. Vajinal Yakınması Olan Kadınlarda Vajen ve Rahim İçi Araç İpi Örneklerinden İzole Edilen *Candida*

- Türlerinin İn Vitro Biyofilm Oluşturma Özellikleri ve Antifungal Direnç ile İlişkisi. Mikrobiyol Bul 2011; 45(4): 697-706
- 139.Consolaro MEL, Albertoni TA, Svidzinski AE, Peralta RM & Svidzinski TIE. Vulvovajinal candidiasis is associated with the production of germ tubes by *Candida albicans*. Mycopathologia. 2005; 159: 501.
- 140.ElFeky DS, Gohar NM, El-Seidi EA, Ezzat MM, AboElew SH. Species identification and antifungal susceptibility pattern of *Candida* isolates in cases of vulvovajinal candidiasis. Alexandria Journal of Medicine. 2015; 269-277
- 141.Saag MS, Dismukes WE. Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles. Antimicrob Agents Chemother 1988: 1-8
- 142.Phillips RM, Watson SA, McKay FF. An open multicenter study of the efficacy and safety of a single dose fluconazole 150 mg in the treatment of vaginal candidiasis in general practice. Br J Clin Pract 1990; 44:219-22.
- 143.Sobel JD, Wiesenfeld HC, Martens M, Danna P, Hooton TM, Rompalo A, Sperling M, Livengood C, Horowitz B, Thron JV, Edwards L, Panzer H, Chu TC. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovajinal candidiasis. N. Engl. J. Med. 2004; 351:876–883.
- 144.El-Din SS, Reynolds MT, Ashbee HR, Barton RC, Evans EGV. An investigation into the pathogenesis of vulvovajinal candidosis. Sex. Transm. Infect. 2001; 77:179–183.
- 145.Bauters TGM, Dhont MA, Temmerman MI, Nelis HJ. Prevalence of vulvovajinal candidiasis and susceptibility to fluconazole in women. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002; 187:569–574
- 146.Ying C, Zhang H, Tang Z, Chen H, Gao J, Yue C. Antifungal susceptibility and molecular typing of 115 *Candida albicans* isolates obtained from vulvovajinal candidiasis patients in 3 Shanghai maternity hospitals. Medical Mycology, 2015,00,1-6
- 147.Bisschop MP, Merkus JM, Scheygrond H, Van Cutsem J, Van de Kuy A. Treatment of vaginal candidiasis with ketokonazol, a new orally active anti-mycotic. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1979; 253-9
- 148.Fregoso-Duenas F. Ketokonazol in vulvovajinal candidosis. Rev Infect Dis 1980; 2:620-2.

149. Loose DS, Kan PB, Hirst MA, Marcus RA, Feldman D. Ketokonazole blocks adrenal steroidogenesis by inhibiting cytochrome P-450- dependent enzymes. *J Clin Invest* 1983; 71:1495-9
150. Janssen PAJ, Symeons JE. Hepatic reactions during ketokonazol treatment. *Am J Med* 1983; 74: 80-5
151. Chong PP, Abdul Hadi SR, Lee YL, Phan CL, Tan BC, Ng KP, et al. Genotyping and drug resistance profile of *Candida* spp. in recurrent and one-off vaginitis, and high association of non-*albicans* species with nonpregnant status.. *Infection, Genetics and Evolution*. 2007; 7: 449– 456.
152. Pfaller MA, Andes D, Diekema DJ, Espinell-Ingroff A, Sheehan D; CLSI Subcommittee for Antifungal Susceptibility Testing: Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods . *Drug Resistance Updates* 2010; 13 : 180 – 195 .
153. Arıkan S, Rex JH. Antifungal Agents. In: Murray PR, Baron EJ, Landry ML, Jorgensen JH, Pfaller MA (eds). *Manual of Clinical Microbiology* (9 th ed). Washington DC, ASM Press, 2007:1949-1960.
154. Türkölmez N. *Kandida Vajiniti gelişmiş olan fizyolojik ve cerrahi menopozlu kadınlardan izole edilen kökenlerde fenotipik dönüşüm ve flukonazol direncinin araştırılması*, 2010, Marmara Üni., Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
155. Arıkan S. *Candida* İnfeksiyonlarının Tedavisinde Duyarlılık Testlerinin Önemi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Candida Mikrobiyolojisi ve İnfeksiyonları Simpozyumu Konferans Bildirisi*, 2002; 43: 161-168.
156. das Neves J, Pinto E, Teixeira B, Dias G, Rocha P, Cunha T, et al. 2008. Local treatment of vulvovajinal candidosis: general and practical considerations. *Drugs* 68 : 1787 – 1802
157. Liu XP, Fan SR, Peng YT, Zhang HP. Species distribution and susceptibility of *Candida* isolates from patient with vulvovaginal candidiasis in Southern China from 2003 to 2012. *Journal de Mycologie Médicale* 2014; 24, 106-111

7. ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Gaziantep’te doğdu. 2007 -2012 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünde okudu. 2012 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans programına başladı.

