



T.C

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN NON-  
ALBİCANS *CANDIDA* TÜRLERİNİN TİPLENDİRİLMESİ VE E-  
TEST YÖNTEMİ İLE ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ  
BELİRLENMESİ**

Arş. Gör. Dr. Gülşen ÖZVEREN

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2015



T.C

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN NON-  
ALBİCANS *CANDIDA* TÜRLERİNİN TİPLENDİRİLMESİ VE E-  
TEST YÖNTEMİ İLE ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ  
BELİRLENMESİ**

Arş. Gör. Dr. Gülşen ÖZVEREN

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2015

**T.C**  
**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN NON-  
ALBİCANS *CANDIDA* TÜRLERİNİN TİPLENDİRİLMESİ VE E-  
TEST YÖNTEMİ İLE ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARININ  
BELİRLENMESİ**

**Arş. Gör. Dr. Gülşen ÖZVEREN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Gülgün YENİŞEHİRLİ**

**TOKAT**

**2015**

**TEŐEKKÖR**

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, tez konumun seçilmesinden çalışmaların yürütülmesine kadar her aşamada bilgi ve desteğinden yararlandığım değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. Gülgün Yenişehirli'ye ve öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Yunus Bulut'a, kısa bir süre birlikte olduğumuz fakat kendisiyle çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sayın Yard. Doç. Dr. S. Umut Şay Coşkun hocama sonsuz teşekkür ederim. Bilgi ve becerilerime katkı sağlayan tüm Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı çalışanlarına, ayrıca özellikle tezimle uğraştığım dönemde beni büyük bir özveriyle destekleyen, sabır gösteren eşim Ahmet Özveren'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Çalışmamızda non-albicans *Candida* izolatlarının amfoterisin B, ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin ve anidulafungine karşı in vitro antifungal duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 103 non-albicans *Candida*suşu RapID Yeast Plus System (Remel, USA) kiti ile tür düzeyinde tanımlanmıştır.Etest yöntemi üreticinin talimatlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya alınan 103 *Candida* suşunun 56' sı (% 54,4) yoğun bakımlardan, 19' u (% 18,5) dahili bölümlerden ve 28' i (% 27,1) cerrahi bölümlerden gelen örneklerden izole edilmiştir.Bu örneklerin 52'si (% 50,5) idrar, 19'u (% 18,5) etabalgam, 17'si (% 16,5) vajinal sürüntü, 11'i (% 10,6) kan ve 4'ü (% 3,9) pü-yara olarak belirlenmiştir. Non-albicans *Candida* türleri arasında en çok izole edilen tür *C. kefyir* (44, % 42,8) olup bunu *C. tropicalis* (36, % 35), *C. parapsilosis* (17, % 16,5), *C. glabrata* (4, % 3,8) ve *C. famata* (2, %1,9) izlemektedir.Bir izolat dışında tüm *C. tropicalis* suşları amfoterisin B, ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin ve anidulafungine duyarlı bulunmuştur. *C. parapsilosis* izolatlarında antifungal direnci tespit edilmedi. *C. kefyir*'de amfoterisin B, ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin ve anidulafungin direnç oranları ise sırasıyla % 6,8, % 4,6, % 4,6, % 2,3, % 4,6, % 4,6, % 31,9, % 2,3 olarak belirlendi.1 (% 25) *C. glabrata* izolatında hem flukonazol hem de ketokonazol direnci tespit edildi. Amfoterisin B ve flukonazol ile karşılaştırıldığında ekinokandinler *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. kefyir* izolatlarında daha etkili bulunmuştur.Sonuç olarak hastanemizde *C. glabrata* dışındaki izolatlarda azol direnci yaygın değildir.Kaspofungin ve amfoterisin B direnci sadece *C. kefyir* izolatlarında gözlenmiştir.Antifungal tedavide en uygun ajanı seçmek ve antifungal direnç paternlerindeki değişiklikleri takip edebilmek için infeksiyon etkeni olan tüm *Candida* türlerine antifungal duyarlılık testlerinin rutin olarak uygulanması doğru bir yaklaşım olacaktır.

## ABSTRACT

The aim of our study was to determine the *in vitro* antifungal susceptibilities of amphotericin B, ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, caspofungin and anidulafungin against non-albicans *Candida* isolates. One hundred three non-albicans *Candida* strains isolated from various clinical specimens have been identified by using the kit RapID Yeast Plus System (Remel, USA). E test procedure was performed according to the manufacturer's instructions.

Fifty six (54,4%) of 103 *Candida* strains in the study was isolated from intensive care unit, 18,5% from the internal divisions and 27,1% from the surgical departments. Fifty two (50,5%) of the isolates were from urine, 19 (18,5%) from tracheal aspirat-sputum, 17 (16,5%) from vaginal swab, 11 (10,6%) from blood and 4 (3,9%) from wound cultures. Among the non-albicans *Candida* spp. *C. kefyr* 44 (42,8%) was the major species isolated followed by *C. tropicalis* 36 (35%), 17 (16,5%) *C. parapsilosis*, *C. glabrata* 4 (3,8%) and *C. famata* 2 (1,9%). Except one isolate all *C. tropicalis* strains were found to be susceptible to amphotericin B, ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, caspofungin and anidulafungin. None of the *C. parapsilosis* isolates was found to be resistant to all tested drugs. Amphotericin B, ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, caspofungin and anidulafungin resistance rates were found as respectively 6,8 %, 4,6 %, 4,6 %, 2,3 %, 4,6 %, 4,6 %, 31,9 %, 2,3 % in *C. kefyr* isolates. Both fluconazole and ketoconazole resistance were found in only 1 (25 %) isolates of *C. glabrata*. Echinocandins were found to be more effective than amphotericin B and fluconazole in *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* and *C. kefyr* isolates. In conclusion, azole resistance is not common among non *Candida* spp in our hospital. Caspofungin and amphotericin B resistance were detected only in *C. kefyr* isolates. To select the most appropriate agent in the antifungal treatment and to be able to follow the variations in patterns of antifungal resistance antifungal susceptibility testing routinely performed for all *Candida* species.

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vi</b>
<b>KISALTMALAR VE SİMGELER</b> .....	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>x</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1. Tarihçe.....	4
2.2. <i>Candida</i> Türü Mantarların Genel Özellikleri.....	4
2.3. Epidemiyoloji.....	6
2.4. Patogenez.....	7
2.4.1. Virülans Faktörleri.....	9
2.5. Tıbbi Önemi Olan <i>Candida</i> Türleri.....	13
2.6. <i>Candida</i> Enfeksiyonları.....	16
2.6.1. Kutanöz Enfeksiyonlar.....	17
2.6.2. Mukoza Enfeksiyonları.....	18
2.6.3. Üriner Sistem Enfeksiyonları.....	19
2.6.4. İnvaziv Kandidiyazis.....	19
2.7. Tanı.....	21
2.7.1. Direk Mikroskopik Değerlendirme.....	21
2.7.2. Primer İzolasyon.....	22
2.7.3. İdentifikasyon.....	22
2.7.4. Serolojik Testler.....	25
2.7.5. Moleküler Tanı Yöntemleri.....	27
2.8. Antifungal Duyarlılık Testleri.....	27
2.9. Antifungal İlaçlar.....	28
2.9.1. Polyen Grubu Antifungal İlaçlar.....	29
2.9.2. Nükleik Asit Sentez İnhibitörleri.....	30

2.9.3. Azol Grubu Antifungaller.....	30
2.9.4. Hücre Duvarına Etkili Ajanlar (Ekinokandinler).....	33
2.9.5. Allilaminler.....	34
2.9.6. Griseofulvin.....	34
2.9.7. Topikal Antifungal Ajanlar.....	35
2.10. Antifungal Direnç Mekanizmaları.....	35
2.11. Antifungal Dirence Katkıda Bulunan Klinik Faktörler.....	37
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>38</b>
3.1. Kullanılan Gereçler.....	38
3.1.1. Boyalar ve Kimyasal Çözeltiler.....	38
3.1.2. Besiyerleri.....	39
3.1.3. RapID Yeast Plus System (Remel, USA) Panelleri.....	40
3.1.4. E-test Şeritleri (AB BIODISK, İsveç).....	40
3.2. Yöntem.....	41
3.2.1. <i>Candida</i> İzolatlarının Tanımlanması.....	41
3.2.2. Antifungal Duyarlılıkların Belirlenmesi.....	42
3.2.3. İstatistiksel Analiz.....	45
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>46</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>52</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>73</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>75</b>



## KISALTMALAR VE SİMGELER

MIK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

CDC: Center for Diseases Control and Prevention

NNIS: National Nosocomial Infection Surveillance

AIDS: Acquired İmmunoDeficiency Syndrome

HIV: Human İmmunodeficiency Virus

APACHE: Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation

APGAR: American Pediatric Gross Assessment

Th: T helper

IL: İnterlökin

IFN: İnterferon

CR: Kompleman Reseptörü

TPN: Total Parenteral Nutrisyon

MDR1: Multidrug Resistance

CDR: Candida Drug Resistance

SDA: Sabouraud Dekstroz Agar

KOH: Potasyum Hidroksit

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BDG: (1,3)-beta-D-glukan

FDA: Food and Drug Administration

ITS: Internal Transcribed Spacer

NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards

GVHD: Graft-Versus-Host Disease

ABC: ATP Binding Cassette

MFs: Major Facilitors

HS: Hot Spot Regions

## ŞEKİLLER

1. Germ Tüp negatif maya hücreleri
2. Germ Tüp pozitif maya hücreleri
3. *C.albicans*'in mısır unlu tween 80 agardaki klamidospor yapıları
4. *C. tropicalis*'in mısır unlu tween 80 agardaki klamidospor yapıları
5. Mantar tedavisi için onaylanmış antifungal ajanların hücresel hedefleri

**TABLÖLAR**

1. İnvaziv kandidiyazis gelişiminde risk faktörleri
2. *Candida*'larda mikroskopik morfoloji
3. *Candida* türlerinin biyokimyasal özellikleri
4. *C. tropicalis*'te amfoterisin B, ketakonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin ve anidulafungin için sınır değerleri
5. *C. parapsilosis*'te amfoterisin B, ketakonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin ve anidulafungin için sınır değerleri
6. *C. kefyr*'de amfoterisin B, ketakonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin ve anidulafungin için sınır değerleri
7. *C. glabrata*'da amfoterisin B, ketakonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin ve anidulafungin için sınır değerleri
8. *C. famata*'da amfoterisin B, ketakonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin ve anidulafungin için sınır değerleri
9. İdentifiye edilen *Candida* türlerinin dağılımı
10. Örneklerin bölümlere göre dağılımı
11. *Candida* izolatlarının klinik örneklerle göre dağılımı
12. *Candida kefyr* suşlarının sekiz antifungal için E-test yöntemi ile belirlenen MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub>, AO±SEM ve GO değerleri
13. *Candida tropicalis* suşlarının sekiz antifungal için E-test yöntemi ile belirlenen MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub>, AO±SEM ve GO değerleri
14. *Candida parapsilosis* suşlarının sekiz antifungal için E-test yöntemi ile belirlenen MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub>, AO±SEM ve GO değerleri
15. *Candida glabrata* suşlarının sekiz antifungal için E-test yöntemi belirlenen MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub>, AO±SEM ve GO değerleri
16. *Candida tropicalis* izolatlarının antifungal duyarlılıkları
17. *Candida parapsilosis* izolatlarının antifungal duyarlılıkları
18. *Candida kefyr* izolatlarının antifungal duyarlılıkları
19. *Candida glabrata* izolatlarının antifungal duyarlılıkları

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

*Candida* türleri fırsatçı mantar patojenlerinin en yaygın olanıdır (1).

*Candida* türleri doğada yaygın görülen mayalar olup birçok bitkide, memelilerin sindirim kanalı normal florasında, insan mukoza ve derisinde bulunurlar. Klinik örneklerden kolonizasyon veya enfeksiyon etkeni olarak izole edilebilirler (2).

Bazı hazırlayıcı faktörlerin varlığında kandidoz olarak tanımlanan yüzeysel veya derin, akut veya kronik enfeksiyonlara neden olurlar. Florada bulunmaları nedeniyle enfeksiyonların çoğu endojendir (3). Kanser kemoterapisi, radyoterapi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, steroid ilaçların kullanımı ve kateterizasyon uygulamaları gibi tedavi yöntemleri, normal mikrobiyal floranın yapısını değiştirerek nonpatojen olarak nitelendirilen bazı mayaların, fırsatçı patojen olarak enfeksiyon etkeni olmasına yol açarlar (4).

1960'lı yıllarda yaklaşık beş *Candida* türü olduğu düşünülürken, son yıllarda patojen olduğu bilinen en az 17 *Candida* türü tespit edilmiştir (5).

Son yıllarda immün sistemi baskılanmış, yenidoğan ve erişkin yoğun bakım birimlerinde yatan hastaların ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının artması ile fungal enfeksiyonlarda ve özellikle *Candida* enfeksiyonlarında bir artış olmuştur (6). Doğal savunma mekanizmaları iyi çalışmadığı için bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların, sistemik mantar enfeksiyonlarına yakalanma riski daha fazladır. Bu hastalarda; şiddetli, hızlı ilerleyen, tanı ve tedavisi zor mantar enfeksiyonları gelişmektedir (7).

*Candida*'lar nozokomiyalenfeksiyonların önemli bir kısmını oluşturmaktadırlar (14). Gram pozitif koklar ve Gram negatif çomaklardan sonra üçüncü sırada hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilmektedir (8). Hastane kaynaklı kandidoz tablosunun hastanın yatış süresini uzattığı ve mortaliteyi artırdığı bildirilmektedir (3).

Günümüzde klinik örneklerden en sık izole edilen tür *C. albicans* olarak bildirilmekteyse de kandidemi olguları içinde non-albicans *Candida* türlerinin oranı gittikçe artmaktadır. 1990 yılı öncesinde fungal enfeksiyon etkeni olarak non-albicans *Candida* türleri%10- 40 oranında saptanırken, 1990 sonrasında bu oran %35- 63'e ulaşmıştır (9). Kandidoz etkeni olarak *C. albicans* dışı türlerin artmasının sebepleri arasında; geniş spektrumlu antibiyotik ve paraneoplastik ilaç kullanımı,

damar içi kateterizasyon, nütropenik ve immünsüprese hastaların sayıca artması, flukanazolün yaygın kullanımı ve hastane ortamında personelden bulaşmagösterilmektedir(3).

Tanı/tedavisi zor ve yüksek mortaliteye sahip invaziv mantar enfeksiyonların klinik öneminin artmasıyla birlikte daha geniş spektrumlu ve daha düşük toksisiteli yeni ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur (10, 11).Mantarlar ökaryotik mikroorganizmalardır ve hücre yapısı ve organelleri açısından memeli hücrelerine benzemektedirler. Bu sebeple araştırılan yeni ilaçlar memeli hücrelerine zarar vermeyen, mantar hücrelerini selektif olarak etkileyebilen ilaçlar olmalıdır (11).Günümüzde kullanılan sistemik antifungal ilaçlar ise çoğunlukla mantar hücre duvarı ve hücre membranını hedeflemektedirler (12).

Son yıllarda azol grubu antifungallerin profilaksi ve tedavide sık kullanılması;patojenitesi daha düşük fakat daha dirençli olan *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* gibi non-*albicans Candida* türlerinin yaygınlaşmasına ve bu mantar türleri ile gelişen kolonizasyon ve sistemik enfeksiyonların artmasına neden olmaktadır.Bu nedenle *Candida* türlerinin oluşturduğu enfeksiyonlardan izole edilen etkenlerin tür düzeyinde tanımlanması ve antifungal tedavi seçiminde *in vitro* duyarlılığı ölçen testlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar önem kazanmıştır(13).

*Candida* türlerinde antifungal duyarlılığı belirlemek için önerilen yöntemler dilüsyon ve difüzyon temeline dayalı yöntemler olarak iki gruba ayrılabilir. Dilüsyon temeline dayalı yöntemler buyyon makrodilüsyon, buyyon mikrodilüsyon, kolorimetrik buyyon mikrodilüsyon ve agar dilüsyondur. Difüzyon temeline dayalı yöntemler ise disk difüzyon ve E testtir (75).

Bir difüzyon yöntemi olan E test,plastik şerit üzerine çeşitli konsantrasyonları emdirilen antifungal ilacın agarlı besiyerine geçişi ile gerçekleştirilen ve Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK)değerini saptayabilen bir yöntemdir.Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)referans yöntemi ile yüksek uyumluluk gösteren sonuçlar verdiği bildirilmektedir (76). Ayrıca pratik, güvenilir, daha erken sonuç veren, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir bir yöntemdir (77).

Bu çalışmada Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne gelen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 103 adet non-*albicans Candida* izolatının tür düzeyinde tanımlanması ve amfoterisin B,

ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin ve anidulafungin antifungallerine duyarlılık durumlarının E-test yöntemi ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tarihçe

Deri, saç ve tırnakta hastalık yapan mantarlar eski çağlardan beri hekimlerin dikkatini çekmiş olsalar da bu konudaki asıl veriler, diğer bilimlerde de olduğu gibi, ancak 19. yüzyılda bildirilmeye başlanmıştır(6).Pamukçuk olarak bilinen oral lezyonlara ait yazılı belgeler Hipokrat ve Galen zamanına kadar dayanmaktadır.

Langenbeck, 1839 yılında, bir hastanın ağız lezyonlarında mantar tespit etmiştir.1841'de Berg, pamukçuğun nedeninin mantar olduğunu kanıtlamış ve Robin, 1843 yılında organizmayı *Oidium albicans* olarak isimlendirmiştir.*Candida albicans* için 100'den fazla farklı isim mevcuttur; bunlardan, 1923'de Berkhout tarafından kullanılan *Monilia albicans* ve 1890'da Zopf tarafından kullanılan *Candida albicans* en yaygın olanlarıdır.İlk kez 1861 yılında Zenker tarafından derin yerleşimli bir *Candida* olgusu bildirilmiştir.*Candida* kaynaklı ilk endokardit vakası 1940 yılında tanımlanmıştır.

*Candida* enfeksiyonlarının en ilginç dönemi, antibiyotiklerin yaygın kullanımıyla birlikte 1940'lı yıllarda başlamıştır.O zamandan beri,önceden bildirilmemiş *Candida* enfeksiyonlarında görülmeye başlamış ve hemen hemen tüm *Candida* enfeksiyonlarının sıklığı kısa sürede artmıştır(1).

1950'li yıllarda *Candida* enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik organizasyon ihtiyacının farkına varılmış ve ilk kurullar ancak 1970'li yıllarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD)ve İngiltere'de toplanmaya başlanmıştır. Ocak 1970'de,ABD'deki ulusal hastanelerin enfeksiyon verilerini prospektif olarak toplayarak analiz etmek için Center for Diseases Control and Prevention (CDC) tarafından National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) sistemi kurulmuştur (3).

### 2.2.*Candida* Türü Mantarların Genel Özellikleri

Mantarlar ökaryotik, klorofilsiz absorpsiyonla beslenen canlılardır. Tek hücreli ya da çok hücreli olabilirler ve birden fazla nükleuslu olmaya eğilimlidirler. Kitin ve selüloz içeren sert hücre duvarına sahiptirler. Mayozla çekirdek bölünmesi vardır. Morfolojik yapılarına göre maya ve küf görünümündedirler (25, 78).

Mayalar germ tüp, blastospor, klamidospore, artrospore ve kapsül gibi yapılar oluştururlar. Düşük oksijen basıncında ya da dokuda; hif ve/veya yalancı hif



meydana getirebilirler. Kolonileri kremsi, yuvarlak ve düzgün sınırlıdır. Kapsüllülerin kolonileri mukoiddir. Makroskopi, mikroskopi ve biyokimyasal özellikleri değerlendirilerek tür tayini yapılabilmektedir. Üreme özelliklerine göre ikigrupla toplanırlar. Gerçek veya tam mayalar seksüel olarak ürer ve askospor ya dabasidiospor geliştirirler. Kusurlu veya maya benzeri mantarlar ise sadece aseksüel olarak ürerler(10).

*Candida* türleri, asküelüreme özelliği gösteren *Deuteromycetes* sınıfında yer alan mantarlardır (26).*Candida* 'larağırlıklı olarak maya morfolojisinde büyümekte olup, ökaryotik ve diploid organizmaların heterojen bir grubudur ve tek hücrelidirler.Çoğuyalancı hif yapabilmektedir, fakat sadece *C. albicans* ve *C. dublinensis* gerçek hif yapabilmektedir.*Candida* kommensal bir organizmadır ve sağlıklı insanların gastrointestinal ve genitoüriner bölgelerinde sıklıkla bulunmaktadır (1).*Candida* türleri rutin besiyerlerinde iyi ürer ve izolasyon için özel bir mantar besiyeri gerektirmez (7).

*Candida* enfeksiyonlarında en sık etken *Candida albicans* olmakla birlikte non-albicans *Candida* türlerinin görülme sıklığı da giderek artmaktadır(19).

*Candida* türleri arasında antifungallere duyarlılık açısından farklar görülmektedir. Örneğin; *C.krusei* flukonazole doğal olarak dirençlidir; *C.glabrata* suşlarında flukonazole, *C.lusitaniae* suşlarında ise amfoterisin B'ye karşı duyarlılığın diğer türlere göre daha düşük olduğu belirtilmektedir.Son yıllarda ülkemizde de kullanılan ve duyarlılık oranlarının oldukça yüksek olduğu bildirilen kaspofungin, vorikonazol ve posakonazol gibi yeni antifungal ilaçlar, diğer antifungallere dirençli bulunan suşlarda tedavi seçeneklerini artırmaktadır (19).

Doğada 220'den fazla *Candida* türü mevcuttur ve otuz türinsandan izole edilmiştir. İnsanlardan en çok izole edilen ve enfeksiyonların %90'ından sorumlu olan *Candida* türleri; *Candida albicans* (*C.albicans*), *Candida tropicalis* (*C.tropicalis*), *Candida glabrata* (*C.glabrata*), *Candida parapsilosis* (*C.parapsilosis*), *Candida krusei* (*C.krusei*), *Candida lusitaniae*(*C.lusitaniae*), *Candida kefyr* (*C.kefyr*), *Candida dubliniensis* (*C.dubliniensis*), *Candida guilliermondii*(*C.guilliermondii*)'dir (14).

### 2.3.Epidemiyoloji

*Candida* türleri; gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve deride normal insanflorasının bir parçasıdır. Kolonize olan *Candida* türleri ancak konak savunma mekanizmalarının bozulması ya da antibiyotik kullanımı, normal floranın bozulması gibi ekzojen faktörler varlığında enfeksiyona sebep olmaktadır. Hastalarda kolonize olan *Candida* türleri hastanede yatış sürecinde ve antifungal ajanların kullanımı ile değişmektedir. Kontamine sıvılar ve özellikle intravenöz kataterler gibi aletlerden geçişle ilişkisi olan türler sağlık çalışanlarının ellerinde de en çok kolonize olan türlerdir.

Hem *Candida* türlerinin vücudun birçok yerinde bulunması hem de *Candida* türleriyle enfeksiyon açısından risk faktörlerini barındıran hastaların sayısındaki artış sebebiyle, kandidiyazis en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur.

Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) vakalarındaki artış, *Candida* enfeksiyonlarında da artışa sebep olmuştur. Ancak hastane kaynaklı kandidiyazisin aksine AIDS'li hastalarda en sık görülen *Candida* enfeksiyonları başta orofaringeal enfeksiyonlar olmak üzere mukokutanöz enfeksiyonlardır. Mukozal *Candida* enfeksiyonlarının gelişmesi, CD4+ lenfosit sayısındaki azalmanın bir yansıması olan T hücreli imüitenin zayıflaması ile ilişkilidir. Uygun antiretroviral tedavi sayesinde; orofaringeal kandidiyazis günümüzde hemen hemen sadece tedavi edilmemiş ya da tedaviye dirençli Human Immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonlarında görülmektedir (15).

Sosyoekonomik düzeyin yükselmesi ile pamukçuk, pişik, paronişi gibi yüzeysel enfeksiyonlarda azalma görülmeyle birlikte, modern tıptaki ilerlemeye paralel olarak ölümcül seyreden invaziv *Candida* enfeksiyonlarının sayısı artmaktadır (22). İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarında en sık izole edilen etkenler *C.albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* ve *C. kefyr*'dir (16).

**Tablo 1:** İnvaziv kandidiyazis gelişiminde risk faktörleri (17).

<b>Yetişkinler İçin</b>
Kan ve Organ Tümörleri
Nötropeni
Renal Yetmezlik
Şiddetli Akut Pankreatit
Organ Nakli
Yoğun Bakım Ünitelerinde Uzun Süreli Yatış
Yüksek APACHE (Acute Pysiology And Chronic Health Evaluation) II Skoru
Hemodiyaliz
Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımı
Antifungal Ajanların Kullanımı
Santral Venöz Katater Varlığı
Mekanik Ventilasyon
Total Parenteral Beslenme
İmmüsupresif İlaç Kullanımı
<i>Candida</i> Türlerinin Kolonizasyonu
Cerrahi Girişimler
<b>Yenidoğan ve Çocuklar İçin</b>
Prematürite
Düşük Doğum Ağırlığı
Düşük APGAR (American Pediatric Gross Assessment) Skoru
Konjenital Malformasyonlar

#### 2.4.Patogenez

Patojenlik bir organizmanın hastalık oluşturma yeteneğidir.Hastalık yapıcı karakterdeki bir mantarın vücuda girmesi enfeksiyonun oluşmasındaki ilk aşamadır ancak enfeksiyonun meydana gelmesi için yeterli değildir. Konakta üreyebilme ve çoğalma özelliği etkenin enfeksiyon oluşturabilmesi için bir ön koşuldur. Eğer etken vücuda yerleşmiyor, üremiyor veya yayılamıyorsaenfeksiyon oluşmaz. Bu sebeple

vücutta patojen bir mantarın bulunması enfeksiyonun başlaması için ön koşul olmasına rağmen enfeksiyonun gelişmesinde yeterli değildir. Etkenin hastalık yapıcı birçok özelliği ile konağın duyarlılığı tarafından belirlenen bu olay özellikle insanlarda sıradan bir kommensal olarak bulunan fakat konağın savunması zedelenildiğinde dokulara yayılarak ona zarar verebilen *Candida* türlerinin yaptıkları enfeksiyonların altındaki gerçeği oluşturur(18).

Kandidoz gelişiminde, konağın savunma mekanizmalarındaki zayıflamanın yanı sıra etkene ait virülans faktörleri de önemli rol oynar (19). Fakat fırsatçı mantar enfeksiyonlarında konağa ait faktörler daha ön plana çıkmaktadır (21).*Candida* enfeksiyonlarına karşı koruyan konağa ait faktörlerden başlıcaları; bakteriyel flora, derinin ve gastrointestinal sistemin mukoza bütünlüğü ve hücrel immünitedir (20).

*Candida* türlerinin invazyonunda sağlam deri en etkili bariyerdir. İntravasküler kateterler, yanık ve ülserasyonlar gibi derinin bütünlüğünü bozan faktörler, sağlıklı bireylerde bile, cildin bu mantarlara karşı geçirgenliğini artırmaktadır (21). Böylece *Candida* 'lar dermisi invaze ederek sistemik dolaşıma katılabilirler ve burada polimorfonükleer lökosit, monosit ve eozinofil gibi immün sisteme ait hücrelerle karşılaşılır. Deride bulunan keratinize doku, epidermal langerhans hücreleri, dentritik hücreler, keratinositler ve mikrovasküler endotelial hücreler *Candida* enfeksiyonlarından koruyucu fonksiyonlara sahiptir (22).

Doğal bağışıklık, yaygın kandidoza karşı esaskoruyucu mekanizmadır.*Candida* türlerine karşı spesifik ve nonspesifik savunma mekanizmaları bulunmaktadır.*Candida* enfeksiyonlarında hücrel immüitenin rolü daha büyük olmakla birlikte hem humoral hem de hücrel immünite uyarılmaktadır(23).

Yardımcı T lenfositler fagosit fonksiyonlarının düzenlenmesinde hayati öneme sahiptir.*Candida*, dentritik hücreler ve polimorfonükleer hücreler tarafından farkedildiğinde her iki hücre tarafından da Th1 hücrelerini aktive eden IL-12 üretilir. Aktive olan Th1 hücreleri, fagositik hücreleri stimüle eden INF- $\gamma$  ve IL-2 sekrete ederler. Fagositozun baskılanması, esas olarak dentritik hücreler tarafından salınan IL-4'ün Th2 hücreleri stimüle etmesi sonucu gerçekleşmektedir. Bu Th2 hücreleri, fagositozu inhibe eden IL-4 ve IL-10 sekrete etmektedirler (22).

Kompleman, *Candida* blastosporlarının uygun opsonizasyonu için gereklidir. Hem klasik hem de alternatif komplemanyolları *Candida* tarafından aktive edilmektedir. Fakat alternatif yolun önemi daha büyüktür. *Candida* hücreleri, CR2 ve CR3 insan kompleman reseptörleri ile benzerlik gösteren yalancı hif gibi yüzey molekülleri bulundurmaktadırlar (22).

Lenfoma, lösemi, kronik granümatöz hastalık ve nötropeni ile sonuçlanan yoğun kanser kemoterapisi alanlar nötrofil ve monositlerdeki hem sayısal hem de niteliksel bozukluklar nedeniyle ağır infeksiyonlara karşından yüksek risk altındadırlar(24).

Yerleşik floradaki bakteriler, besin maddelerini hızla tüketerek çevre koşullarını *Candida* 'lar için uygun olmayacak şekilde değiştirir veya toksik maddeler üreterek *Candida* türlerinin çoğalmasını engeller (25). Antibiyotikler, normal bakteriyel florayı baskılar ve *Candida* türlerinin, özellikle gastrointestinal sistemde olmak üzere, çoğalmasına sebep olur. Sülfonamidler, *Candida* 'ların nötrofiller tarafından hücre içi öldürülme mekanizmalarını engellemektedir. Ayrıca tetrasiklin, doksisisiklin ve aminoglikozitlerin nötrofil fagositozunu azalttığı gösterilmiştir (22).

#### **2.4.1. Virülans Faktörleri:**

*Candida* türleri, en yaygın fırsatçı mantar patojenleridir. *Candida* türleri; gastrointestinal mukozada kolonize olan türlerin translokasyonu ile ya da kontamine damar kataterleri yoluyla kan dolaşımına ulaşmakta ve burada konak savunması ile karşılaşmaktadır. Daha sonra damardan çıkarak karaciğer, dalak, böbrekler, kalp ve beyin gibi hedef organları istila etmektedir. *Candida* türlerinin; dokulara yapışma yeteneği, hücre-yüzeyi, hidrofobisite, proteinaz salgılanması, fenotipik değişim gibi özelliklerinin bu süreçte patojeniteye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (26).

#### **Yapışma (Adherens)**

Yapışma, bir mantarın konakla olan ilişkisini başlatması ve sürdürmesi için gereklidir ve konak hücreye bağlanmayı sağlayan, mantar hücre yüzeyindeki yapışma molekülleriyle gerçekleşmektedir (27). *Candida* türlerinin mukoza epitel ve endotel hücrelerine yapışması kolonizasyonun da ilk aşamasıdır (18).

Yapışma, spesifik (ligand-resptör etkileşimi) ve nonspesifik (elektrostatik, van der Waals kuvvetleri) bazı mekanizmaların kombinasyonu ile gerçekleşmektedir (26).

Bazı *Candida* türlerinin ağız ve vagina epiteline yapışma özelliğinin araştırıldığı bir çalışmada *C. albicans*'indiger türlere göre daha iyi adherens gösterdiği, *C. tropicalis* ve *C. stellatoidea*'nın da anlamlı ölçüde adherens gösterdikleri, *C. parapsilosis*'de bu özelliğin zayıf olduğu, *C. guilliermondii*, *C. krusei* ve *C. kefyr*'de bulunmadığı gözlemlenmiştir. *Candida* türleri arasındaki bu farklılık adherens ile patojenliğin ilişkisini göstermektedir (18).

*Candida* türlerinin hücre yüzey bileşimi hidrofobisitede etkilidir. Hücre yüzeyinde bulunan mannopteinlerin glikozilasyonu hidrofobisiteyi artırmakta ve organizma epitel hücrelerine yapışabilmektedir (26). Böylece hidrofobisite adezyonu başlatan bir virülans faktörü olarak düşünülmektedir. Hidrofobik olan mikroorganizmaların özellikle dakron, teflon, akrilik gibi yüzeylere adezyonu daha iyidir. Çeşitli *Candida* türlerinin virülans faktörlerinin incelendiği bir çalışmada hidrofobisitesi en yüksek suşlar *C. parapsilosis*'lerden çıkmıştır. Bu bilgi *C. parapsilosis*'lerin damar içi kateterlerle ilişkisini desteklemektedir (28).

### **Enzimler**

Mantarlar, salgıladıkları bazı enzimlerle konağın hücre zarlarında işlev bozukluğuna sebep olarak dokuda ilerleyebilmektedirler (invazyon). Bu enzimlerin ana hedefi konak hücre zarının yapı taşları olan lipit ve proteinlerdir (18). Bununla birlikte albümin, immungloblin, laktoferrin, laktoperoksidaz, müsin gibi substratları da sindirdikleri tespit edilmiştir. Ayrıca epidermin üst tabakasında yer alan, ekzojen patojenlere karşı savunma işlevi gören sistatin A (sistein proteinaz inhibitörü) *Candida* proteinazı tarafından yıkılmaktadır (28).

*Candida* türlerinin salgıladığı ve patogenezele ilgisi olduğu düşünülen enzimler iki ana grupta toplanmaktadır;

1. peptid bağlarını hidrolizleyen proteinazlar
2. fosfolipidleri hidrolizleyen fosfolipazlar ve lizofosfolipidleri hidrolizleyen lizofosfolipazlar (28).

Bazı *Candida* türleri tek nitrojen kaynağı olarak protein içeren besiyerlerinde üredikleri zaman proteinaz salgırlar. Bu enzimler önemli bir patojenlik belirteçidir ve en patojen *Candida* türleri tarafından salgılanabilmektedir. Bunlar *C. albicans* ve *C. tropicalis*'de proteolitik ve keratinolitik etkinlik gösteren karboksil proteinaz; *C. parapsilosis*'de proteolitik etkinliği olan aspartik proteinaz ve *C. albicans*'daki

kollagenolitik enzimlerdir. Klinikle ilişkili diğer *Candida* türlerinde (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr* ve *C. guilliermondii*) şu ana kadar hücre dışı proteinaz tespit edilememiştir (18). 2010 yılında yapılan bir çalışmada proteinaz aktivitesi en belirgin olan non-albicans *Candida* türü *C. parapsilosis* olarak tespit edilmiştir (28).

Ekstraselüler fosfolipazlar birçok mikroorganizma tarafından üretilen ve fosfolipitleri parçalayan enzimlerdir. Bu enzimler konak hücre membranlarında hasara yol açarak bazı *Candida* türlerinin patogeneğinde virülans faktörü olarak rol oynamaktadır (29).

Fosfolipaz üretme yeteneğini değerlendirmek için yapılan yumurta sarısı bazlı testler önceleri yalnızca *C. albicans*'ın ekstraselüler fosfolipaz ürettiğini göstermekle birlikte, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* ve *C. krusei* türlerinde de saptanmıştır (29,30).

### **Slime Faktör ve Biyofilm Oluşturma**

Son yıllarda invaziv tıbbi gereçlerin (kateter, eklem protezleri, yapay kalp kapakçıkları gibi) kullanımını giderek artmaktadır. Bu gereçlerin yol açtığı fungal enfeksiyonlar hastaların morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır. Tıbbi gereçlerin fungal enfeksiyonları çoğunlukla patojenik *Candida* türleri, özellikle de *C. albicans*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* ile meydana gelmektedir. Enfeksiyon patogeneğinden *Candida* türlerinin virülans faktörlerinden biri olan tıbbi gereçlerin yüzeyinde slime (biyofilm) oluşturması sorumlu tutulmaktadır (2). 1990'lı yıllarda artan *Candida* enfeksiyonlarının epidemiyolojisine paralel *Candida* suşlarında slime faktör varlığı makro tüp, modifiye tüp aderans ve kongo kırmızılı beyin kalp infüzyon agar yöntemi gibi yöntemler kullanılarak araştırılmaya başlanmıştır (31).

Slime; amorf kapsül yapısında, glikokaliks materyali olup %40 karbonhidrat ve %27 proteinden oluşmaktadır, mikroorganizmanın konak hücre yüzeyine yapışmasında, kateter ve tüp gibi düz yüzeyli tıbbi aletlere tutunarak buralarda çoğalmasında önemli rol oynar (2). Tıbbi gereçlerin implantasyonundan sonra ilk olay tükrük, mukus, serum veya kan gibi gereçleri çevreleyen farklı vücut sıvılarındaki çeşitli makromoleküllerin (fibrinojen, fibronektin, kollajen ve laminin vb.) yüzeyleri üzerinde birikerek "conditioning film = hazırlayıcı film" oluşturmalarıdır. Mikroorganizmalar genellikle çıplak gerecin yüzeyine değil, bu film tabakasına tutunurlar. İlk adezyon geri dönüşümlü gevşek bir tutunma

şeklinde. Bu ekzopolimer üretimi ile sıkı bir tutunmaya dönüşebilir. Ekzopolimerler, makromoleküllerin oluşturduğu film tabakasını sararak glikokaliks (slime) denen tabakayı oluşturur. Stafilokoklar ve bazı *Candida* türleri slime benzeri yapılar oluşturmaktadır. Mikroorganizmalar bu slime tabakası içinde çoğalarak kalın bir film tabakasına yol açarlar. *Candida* türlerinin tıbbi gereçlere slime faktörü aracılığı ile tutunması sonucunda hem sürekli bir enfeksiyon odağı gibi rol oynaması hem de vücudun savunma mekanizmalarından ve antifungal tedavinin etkisinden kurtulabilmesi nozokomiyal mantar enfeksiyonları açısından önemli bir durumdur. Bu enfeksiyonların mortalitesi ve tedavi maliyeti yüksektir. *Candida* türleri nozokomiyal pnömoniler ve üriner sistem enfeksiyonlarından da sıklıkla izole edilmektedir. Bu enfeksiyonlardan hemen daima damar içi kateteri, idrar kateteri, veya endotrakeal tüp gibi implante gereçler sorumludur ve gerecin yüzeyinde biyofilm saptanabilmektedir. Yapay kalp kapakçığı, kardiyak pacemaker ve eklem protezleri (örn: Kalça veya diz) gibi vücuda tamamen implante edilen diğer gereçler de kandidalenfeksiyon gelişimine yatkınlık oluşturur. Bu da genellikle implantın cerrahi olarak yerleştirilmesi sırasında olmaktadır.

Ortamdaki artmış glukoz miktarı biyofilm oluşumunu hızlandırır. Özellikle total parenteral nütrisyon (TPN) alan hastalarda *C. parapsilosis*'e bağlı kateter enfeksiyonlarında artış görülmesi buna örnek olarak verilebilir (32).

Mikroorganizmayı kaplayarak opsonizasyon, fagositoz ve kemotaksis gibi immün mekanizmalara karşı koruyan slime faktör, lökosit ve lenfosit etkinliğinde de azalmaya yol açmaktadır (33). *Candida* biyofilminin antifungal direnç göstermesi enfeksiyonların patogenezi açısından önemli bir özelliktir. Direnç gelişiminin muhtemel mekanizmaları: Ekstrasellüler matriks miktarı, yavaş üreme hızı ve besin kısıtlanması, Multidrug Resistance 1 (MDR1), *Candida* Drug Resistance 1 (CDR1) ve CDR2 genleri tarafından kodlanan membran lokalize atılım pompalarının fazla ekspresyonu ve biyofilmdeki sterol miktarıdır (32).

Slime faktör üretiminde en çok öne çıkan tür *C. parapsilosis*'tir. Gültekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada onsekiz *C. parapsilosis* suşlarının hepsinin biyofilm oluşturduğu tespit edilmiştir (19).



### **Siderofor Üretimi**

Siderofor üretimi ve kullanma yeteneği *Candida* türlerinin bir diğer virülans faktörüdür. Mantarlar üremeleri için demire ihtiyaç duyarlar. Ortamda demir miktarı azaldığı zaman, demir şelatörü olarak bilinen düşük molekül ağırlıklı sideroforları üretirler. Böylece patojenik özelliklerini arttırmış olurlar(34).

### **2.5.Tıbbi Önemi Olan *Candida* Türleri**

#### ***Candida albicans***

Akut, subakut ve kronik enfeksiyonlar yapabilen *C. albicans*, *Candida* enfeksiyonlarının en sık nedenidir. Kolonileri, krem renginde, yumuşak kıvamlı S tipi düzgün kolonilerdir. Ayrıca kanlı agarda kolonilerin kenarlarında yıldız şeklinde çıkıntılar görülebilir. Yalancı hif ve bazen gerçek hif oluşturabilir. Bunun etrafında kümeler yapan blastosporlar ve yalancı hiflerin üzerinde geniş duvarlı klamidospore oluşturur. Ana hücreden orijin alan ve ana hücreyle birleştiği noktada bir boğumlanma ya da daralma yapmaksızın birbirine paralel duvarları ile hifal uzantılar gösteren yapılar (germ tüp) ile klamidospore oluşturabilmesi en tipik özelliğidir (35,36).

#### ***Candida dubliniensis***

Hem germ tüp hem de klamidospore oluşturabilme özelliği olan *C. dubliniensis*, *C. albicans* ile benzerlikler gösterir. Tüm dünyada geniş bir dağılıma sahiptir. Germ tüp ve klamidospore üretiminden dolayı başlangıçta *C. albicans* olarak isimlendirilmekle birlikte doğru tiplendirme karbomhidrat asimilasyon testleri ile yapılabilmektedir. 45°C'de üreyememesi,  $\beta$ -glukosidaz aktivitesinin olumsuz olması, kromojenik besiyerinde koyu yeşil koloniler oluşturması gibi özellikleriyle *C. albicans*'tan ayrılmaktadır.

*C. dubliniensis*, immünsuprese hastalarda kandidemiye neden olabilmekle birlikte özellikle AIDS hastalarının orofaringeal lezyonlarından izole edilmektedir (37).

#### ***Candida tropicalis***

*C. tropicalis*, *C. albicans*'tan sonra en yaygın *Candida* türüdür. Tüm dünyada *C. tropicalis*'e bağlı oluşan enfeksiyonlarda ciddi bir artış meydana gelmiştir. Bunun nedenleri ise organizmanın yaygınlığı ve izah edilemeyen flukonazol direncidir(38).

Sabouraud dextroz agar (SDA)'da 25°C'de üç günlük inkübasyon sonunda ince bir pelikül oluştururlar. Blastosporlar oluşturur. Bazen az sayıda klamidiospor oluşturabilirler (38). *C. tropicalis* sükrozu asimile eder ve bu özelliği ile, kendisine çok benzeyen ancak sükrozu asimile etmeyen *C. paratropicalis*'ten ayrılır (39).

Akut, subakut ve kronik enfeksiyonlara yol açabilir. Özellikle hematolojik malignitesi olan nötropenik hastalarda kandidemilere neden olmaktadır (40). *C. tropicalis*, immünsuprese hastalarda kronik mukokutanöz kandidiyazis, gastrointestinal enfeksiyonlar ve invaziv kandidiyazise neden olabilmektedir (41).

### ***Candida parapsilosis***

*Candida parapsilosis* kateterle ilişkili enfeksiyonların ve fungemilerin önemli etkenlerindedir. Kandidemiye neden olan en sık etkenlerden biridir. Ayrıca endokardit, endoftalmit, septik artrit ve peritonit gibi hastalıklarla da ilişkilendirilmektedir (42). Hastane personelinin ellerinden en sık izole edilen *Candida* türüdür (40). Hastanede yatan hastaların steril vücut bölgelerinden ikinci sıklıkla izole edilen maya türüdür (42).

Mısır unlu agarda, üç gün inkübe edildikten sonra uzun, düzenli olarak dallanan ve "çam ormanına" benzeyen yalancı hifler oluşturur. Genellikle sikloheksimid duyarlıdır (38). Sükrozu asimile etmemesi ile *C. tropicalis*'ten ayrılır (39).

### ***Candida glabrata***

*C. glabrata* eskiden, sağlıklı insanların normal florasında bulunan ve nadiren ciddi enfeksiyonlara neden olan nonpatojen bir saprofit olarak kabul edilmekteydi. Bununla birlikte immünsuprese tedaviler ile geniş spektrumlu antimikotik tedavilerin artmasıyla birlikte *C. glabrata*'ya bağlı mukozal ve sistemik enfeksiyonlarda belirgin bir artış meydana gelmiştir. *C. glabrata* enfeksiyonlarının tedavisi zordur ve flukonazol başta olmak üzere sıklıkla birçok azole dirençlidir. Diğer *Candida* türlerinin aksine *C. glabrata* dimorfik değildir. Sikloheksimide duyarlıdır (43).

### ***Candida kefyr (Candida pseudotropicalis)***

SDA'da, 25°C'de, üç gün inkübe edildiklerinde kolonileri diğer türlerinkine göre daha küçüktür. Mısır unlu agarda, yalancı hif ve blastosporlar oluşturur. Blastosporları ırmakta yüzen kütük dizileri şeklindedir (3). EMB agar besiyerinde

*C.kefyr* türleri metalik yeşil refleoluşturmakta ve bu özelliği tür tanımında kullanılabilir (44).

#### ***Candida krusei***

SDA'da düzgün yüzeyli ve iri koloniler oluşturur. Bir haftalık inkubasyon sonunda, dizilimi ağaca benzeyen blastosporlar oluşturur.25°C'de üç gün inkübe edildikten sonra Sabouraud buyyonun yüzeyinde kalın bir pellicül (zarımsı katman) oluşturur. *C.krusei* siklohekzimide duyarlıdır, sadece glukozu asimile edebilir. Flukonazole intrinsik direnç mevcuttur (3).

#### ***Candida lusitaniae***

Morfolojik olarak *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis*'e benzemesine rağmen sellobiyozu fermente etme ve ramnozu asimile etme özelliği ile bunlardan ayrılır(3).*Candida lusitaniae* bazı izolatlarda görülen amfoterisin B direnci ile tanınmaktadır.*Candida lusitaniae*enfeksiyonlarının tedavisi için amfoterisinB direnci araştırılmalıdır (45).

#### ***Candida stellatoidea***

*C. albicans*'da görülen; yalancı hif, blastospor, çimlenme borusu ve klamidospore oluşumu gibi özellikler*C. stellatoidea*'da da görülebilir.*C. albicans* ile antijenik yapıları ve biyokimyasal özellikleri benzemektedir. Bazı araştırmacılar tarafından*C.albicans*'in virülan olmayan bir türü olarak kabul edilmektedir. Sukrozu fermente etmemesiyle *C. albicans*'tan ayrılır (46).

#### ***Candida famata***

SDA'da düzgün yüzeyli, beyaz veya krem renkli koloniler oluşturur.Mikroskopik olarak çok sayıda ovoid, tomurcuklanan mayalar görülmektedir.Mısır unlu tween 80 agardayuvarlak veya ovoid, tomurcuklanan maya hücreleri görülmektedir.Yalancı hif oluşturmaz. Bazı suşlar siklohekzimide duyarlıdır. *Candida famata* genel bir çevre izolatıdır. Bununla beraber nadiren de olsa deri ile ilişkili klinik örneklerden izole edilmektedir (47).

#### ***Candida guilliermondii***

SDA'da düzgün yüzeyli, krem veya beyaz renkli, tüysüz maya kolonileri oluşturmaktadır.Mikroskopik morfolojisi ise 2,0-4,0 x 3,0-6,5 µm boyutlarında, yuvarlak,tomurcuklanan maya hücreleridir.Mısır unlu tween 80 agarda, dallanmalar

gösteren yalancı hifler boyunca, özellikle septum noktalarına yerleşmiş, küçük blastokonidya kümeleri görülmektedir.

*Candida guilliermondii*, çoğunlukla deri olmak üzere, bir çok enfeksiyon bölgesinden izole edilebilmektedir. Nadiren sistemik enfeksiyon yapar. *C. guilliermondii* ayrıca sağlıklı deriden de izole edilebilmektedir (47).

**Tablo 2:** *Candida*'larda mikroskopik morfoloji (48).

Türler	Pseudo/ Gerçek hif	Klami- dospor	Germ tüp	Kapsül
<i>C. albicans</i>	+	+	+	-
<i>C. guilliermondii</i>	+	-	-	-
<i>C. kefyr</i>	+	-	-	-
<i>C. krusei</i>	+	-	-	-
<i>C. lambica</i>	+	-	-	-
<i>C. lipolitica</i>	+	-	-	-
<i>C. lusitania</i>	+	-	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	+	-	-	-
<i>C. rugosa</i>	+	-	-	-

## 2.6.Candida Enfeksiyonları

*C. albicans*, en sık izole edilen *Candida* türü olmasına rağmen son zamanlarda *non-albicans* türlerin sıklığında artış olduğu bildirilmektedir. *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei* ve *C. lusitaniae* nedeniyle gelişen invaziv enfeksiyonlar günümüzde daha sık görülmektedirler(14).

Yeni ajanların kullanımı ile birlikte antifungal ajanlara direnç problemi ortaya çıkmıştır. Bu direnç özellikle *non-albicans Candida* türlerinde daha ciddi bir sorundur. En çok *C. glabrata*(imidazoller, flukonazol, posakonazol ve vorikonazol direnci) ve *C. krusei*'de (itrakonazol ve flukonazol direnci) direnç görülmektedir(14).

*C. krusei*'de flukonazole karşı ve *C. lusitanae*'de amfoterisin B'ye karşı intrinsik antifungal direnci bulunmaktadır (14).

### **2.6.1.Kutanöz Enfeksiyonlar**

Kutanöz enfeksiyonlar, *Candida* türlerinin sebep olduğu en sık enfeksiyonlardır. Bazen kremi beyaz bir eksuda ya da pullanmanın eşlik ettiği eritematöz deri lezyonlarıdır (14). Başlıca kutanöz *Candida* enfeksiyonları; yaygın kutanöz kandidiyazis, *Candida* folliküliti, *Candida* balaniti, intertrigo, paronişi, onikomikoz, diaper dermatiti, kronik mukokutanöz kandidiyazis şeklinde sıralanabilir (22).

#### **Yaygın Kutanöz Kandidiyazis**

Gövde ve ekstremitelerde yaygın erupsiyonla karakterize, nadir görülen bir cilt infeksiyonudur. Hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülebilmektedir (22).

#### **İntertrigo**

Bu yaygın cilt lezyonu; kapalı, nemli ve sıcak bir ortam sağlayan herhangi bir cilt yüzeyinde görülebilir. Lezyonlar vezikül ve püstüllerle başlar, daha sonra genişler ve rüptüre olarak fistülleşir (22).

#### **Diaper Dermatit**

*Candida*, bebeklerde görülen diaper dermatitinin yaygın bir nedenidir. Perianal bölgeden başlayıp bezle temas eden tüm perine bölgesine yayılır. Gastrointestinal kaynaklı olduğu düşünülmektedir (22).

#### **Onikomikoz ve Paronişi**

Paronişi tırnak yatağının ağırlı ve eritemli iltihabi hastalığıdır. *Candida*, paronişinin en yaygın nedenlerinden biridir. *Candida* kaynaklı paronişi, ellerin uzun süre suyla teması sonucu gelişmektedir. Ayrıca diabetes mellituslu hastalarda sağlıklı kişilere göre görülme oranı daha fazladır.

Onikomikoz, tırnakta renk değişikliği ve şekil bozukluğu ile ortaya çıkar. Tırnak infeksiyonlarının %5-10'unda etken Kandidalardır. *C.albicans* ve *C.parapsilosis* en önemli etkenlerdir (22).

#### **Kronik Mukokutanöz Kandidiyazis**

Kronik mukokutanöz kandidiyazis; deri, müköz membranlar, saç ve tırnakları tutan bir *Candida* enfeksiyonudur. Genellikle, yeterli tedaviye rağmen uzun süreli ve dirençli bir gidişata sahiptir. Diğer lenfositlerin aktivitesini düzenleyen ve sitokin

salınımını sağlayan T lenfositlerinin eksikliği veya fonksiyon bozukluğu en önemli predispozan faktördür. Hastaların çoğu infant ya da çocukluk çağı grubudur (22).

### **2.6.2. Mukoza Enfeksiyonları**

#### **Oral kandidiyazis (Pamukçuk)**

Oral *Candida* enfeksiyonları oldukça yaygındır. En sık görülen şekli pamukçuktur. Pamukçuk; dil üzerinde ve diğer oral mukoza yüzeyinde kremi, beyaz renkli plaklar ile karakterize özel bir oral kandidiyazis formudur. Plaklar kazıyarak kaldırıldığında taze, kanayan ve ağrılı bir lezyon ortaya çıkar. Bu plaklar; *Candida*, ölü epitel hücreleri, lökositler, bakteriler, keratin, nekrotik doku ve gıda artıklarından oluşan bir psödomembrandır. En sık süt emen bebeklerde, kanser hastalarında, AIDS'li hastalarda, inhale steroid kullananlarda görülür (22). Semptomlar genellikle çok az olmasına rağmen, disfaji ile sonuçlanan ağır enfeksiyonlar gelişebilir (14). Bu klasik lezyonlara ilave olarak; akut atrofik kandidiyazis, kronik atrofik kandidiyazis, anguler keilitis ve kandidal lökoplakigibi diğer formlar da görülebilir (22).

#### **Gastrointestinal Kandidiyazis**

Gastrointestinal kandidiyazis en sık özefajit ve daha az sıklıkla gastrit olarak ortaya çıkmaktadır (14).

Kandida ösefajiti çoğunlukla, hematopoietik veya lenfatik sistem kanserlerinin tedavisi sırasında ve AIDS hastalarında sık görülen bir fırsatçı enfeksiyondur. Fakat yüksek aktiviteye sahip antiretroviral tedavinin kullanımı AIDS'li hastalarda hastalığın yaygınlığında dikkat çekici bir düşüşe yol açmıştır (14, 22). Hastalarda yutma güçlüğü, ağrılı yutma ve retrosternal ağrı gibi diğer enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan özefajitlerden ayırdedilemeyen semptomlar bulunur. Endoskopide pamukçuk benzeri beyaz plaklar görülür (22).

Distal özefagus ve midedeki eroziv lezyonlar da yutkunmakla artan substernal ağrıya neden olmaktadır.

*Candida* türleri, alt gastrointestinal sistemde sıklıkla görülen bir flora elemanı olmasına rağmen gaytada maya görülmesinin önemi tam olarak bilinmemektedir. Alt gastrointestinal sistemin gerçek invaziv enfeksiyonu üst gastrointestinal sistemin hastalığına göre daha az sıklıktadır. Gaytada *Candida* türlerinin aşırı çoğalması antimikrobiyal tedaviye eşlik edebilir (14).

### **Vajinal Kandidiyazis**

Vajinal kandidiyazis postpubertal kadınları etkiler (14). Oldukça sık rastlanan ve tekrarlama özelliği bulunan vajinal kandidiyazisde; diabetes mellitus, antimikrobiyal ajanların kullanımı, gebelik ve seksüel aktivite predispozan durumlardır. Vajinal kandidozda en sık etken *Candida albicans* olmakla birlikte bunu *C.glabrata* izlemektedir (14,49). Vajinal yanma ve kaşıntı, disparoni ve klasik peynirimsi akıntı, sıklıkla akut veya kronik olabilen bir enfeksiyonla ilişkilidir ve ortadan kaldırılması zordur (14).

#### **2.6.3. Üriner Sistem Enfeksiyonları**

Üriner sistem enfeksiyonları genellikle bakteriler tarafından oluşturulmakla birlikte, enfeksiyonların %10'unda mantarlar saptanmakta, bunlar arasında da *Candida* türleri ilk sırayı almaktadır. Çok küçük ya da çok ileri yaşlar, kadın cinsiyet, diabetes mellitus, üriner sistem defektleri, genitoüriner tüberküloz, malignite, kronik böbrek yetmezliği, nötropeni, immünsüpresif tedavi, üriner sistemde yabancı cisim varlığı, hemodiyaliz, cerrahi girişimler ve böbrek transplantasyonu kandidüriler için başlıca risk faktörleridir. Ayrıca antibiyotik kullanımı, alt ürogenital sistem ve üretral meatusta *Candida* kolonizasyonuna yol açarak kandidüriye sebep olabilmektedir (50). *Candida* türlerinin sebep olduğu üriner sistem enfeksiyonlarının tanısı zordur. Çünkü bu mayalar, vajinal kontaminasyon ya da kalıcı katateri olan hastalarda mesane kolonizasyonunun bir sonucu olarak idrara çıkabilmektedirler.

Renal papilla nekrozunu da içeren üst üriner sistemin bir çok enfeksiyonu, özellikle obstrüktif üropatisi olan hastalarda görülen ciddi bir komplikasyondur (14).

#### **2.6.4. İnvaziv Kandidiyazis**

İnvaziv kandidiyazis sıklıkla deri ve müköz membranlardaki odaklardan kaynaklanmaktadır. *Candida* türlerinin neden olduğu invaziv enfeksiyonların büyük çoğunluğu damarların invazyonu ve organizmanın hematojen yayılımının bir sonucudur. Tek bir organın nonhematojen *Candida* enfeksiyonu (yaygın ya da derin yerleşimli kandidiyazis olarak isimlendirilir) yaygın değildir ve sıklıkla hastalık belirtilerinin görüldüğü organa hematojen yayılım şüphesi vardır (14).

### **Kandidemi**

Kandidemi, mayanın bir ya da daha fazla organa hematojen yayılımı ile birlikte en az bir kan kültüründe *Candida* türlerinin izolasyonu olarak tanımlanmaktadır (14).*Candida* türleri kan kültüründen en sık üretilen mikroorganizmalardan biridir (51).

Kandidemiler invaziv *Candida* enfeksiyonlarının %50-70'ini oluşturmakta ve önemli oranda morbidite/mortaliteye neden olmaktadır. Kandidemilerde mortalite oranları %10-49 arasında değişmektedir (51).

Primer lokalize invaziv enfeksiyonlar karın cerrahisi ve peritoneal boşluğun *Candida* ile kontaminasyonuna neden olan perforasyonu takiben gerçekleşmektedir. Derin yerleşimli enfeksiyonların diğer formları endoftalmit, menenjit, pnömoni, osteomyelit ve hepatit'tir.

Bir kan dolaşımı enfeksiyonundan kaynaklanan fungal endokardit yaygın değildir, fakat eğer varsa sıklıkla *Candida* türleri neden olmaktadır. Bu enfeksiyon için risk faktörleri prostetik kapak cerrahisi, önceden var olan kalp kapak hastalığı, damar içi kateter ya da geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, intravenöz ilaç bağımlılığı ve immünsüpresyon'dur(14).

### **Santral Sinir Sistemi Kandidiyazisi**

*Candida*, genellikle hematolojik yayılımın bir sonucu olarak hem beyin parankimi hem de meninkleri enfekte edebilir. Tedavi edilmediği takdirde mortalite hızı yüksektir (22).

Kandida menenjiti gelişen hastaların yaklaşık %50'si diğer organlarda da yaygın enfeksiyona sahiptir. Hastaların hemen hemen hepsinde beyin omurilik sıvısında (BOS) hücre artışı vardır. Çoğunda bu hücre artışı lenfosit hakimiyeti şeklindedir. Hastaların %40'ında BOS'da ıslak preparat ya da gram boya ile mayalar görülebilir. Bazı vakalarda BOS'da mannanantijeni pozitif olabilmektedir. AIDS, Kandida menenjiti için hazırlayıcı bir faktördür (22).

### **Solunum Yolları Kandidiyazisi**

Kandida pnömonisi lokal veya diffüz bronkopnömoni şeklinde oluşabilmektedir. Kesin tanısı akciğer dokusunda mantar invazyonunun biyopside görülmesi ile konulabilmektedir. *Candida* ayrıca bronşiyal enfeksiyon, larenjit ve epiglottit gibi enfeksiyonlara da neden olabilmektedir(22).



### **Kardiyak Kandidiyazis**

*Candida*en çok endokardı tutmakla birlikte myokard ve perikardıda enfekte edebilir.Kandidaendokarditi gelişen hastaların çoğunda kan kültürleri pozitifdir.Kandida endokarditi genellikle bakteriyel endokardit ile birlikte görülmektedir. *Candida*, antibiyotik tedavisi için uzun süreli intravenöz kateterizasyon nedeniyle giriş yapan bir süperenfeksiyondur (22).

### **2.7. Tanı**

Transplantasyon prosedürleri uygulanan ya da agresif immüsupresyon ve kemoterapi alan hastaların sayısındaki artış ile birlikte immüsupresif bireylerin oranında ciddi bir artış meydana gelmiştir. Bu da invaziv mantar enfeksiyonlarının sıklığında yükselmeye neden olmuştur.Mantar enfeksiyonlarının erken tanısı, fungal ajanların tespitine yönelik tanısal testlerin geliştirilmesiyle daha gerçekçi hale gelmiştir (14)

#### **2.7.1.Direk Mikroskopik Değerlendirme**

Doku kesitlerinin ve klinik örneklerin direk mikroskopik incelemesi, mantar enfeksiyonlarının tanısında genellikle en hızlı ve düşük maliyetli testler olarak kabul edilir (26).Negatif sonuçlar, mantar varlığını ekarte etmek için yeterince duyarlı değildir, ancak çoğu klinik örnek, bir mantar patojenin varlığını araştırmak için doğrudan incelenebilir (14).

Vajinal sekresyonlar, tırnak ve deri kazıntısı gibi doku artıkları ve hücreler içeren numunelerin değerlendirilmesinde; doku elemanlarının çözünmesini sağlayan potasyum hidroksit (KOH) solüsyonu kullanılmaktadır. Böylece mantarlar daha görünür hale gelmektedir (14).

Gram boyama mayaların tanısında kullanışlı bir yöntemdir (14). BOS, idrar gibi sıvı örneklerantrifüjlendikten sonra, diğer yumuşak örnekler direkt olarak preparat hazırlanarakGram boyası ile boyandıktan sonra incelenir (3). Mayaların çoğu gram pozitifdir ve genellikle büyük boyutları ve tomurcuklanan hücrelerin varlığı ile bakterilerden ayrılırlar (14).

Hazırlanan boyalı direkt preparatlarda tomurcuklanan maya hücreleri, yalancı ve gerçek hif yapıları aranır. Yalancı ve gerçek hif yapılarının görülmesi dokuya invazyonun yani enfeksiyonun göstergesi olarak kabul edilir(3).

### **2.7.2.Primer İzolasyon**

Primer izolasyonda en çok kullanılan besiyeriSDA'dır. Sikloheksimid, gentamisin, kloromfenikol gibi antimikrobikler, bakterilerin ve küflerin üremesini engellemek için besiyerlerinin içine ilave edilebilir (52).Kültür için alınan numuneler uygun besiyerine ekilerek hem 26°C hem de 37°C'de ayrı ayrı inkübe edilirler. Patojen olan mayalar genellikle26°C ve 37°C'de 1-2 günde ürerler, 37°C'de üreyememe saprofitliği gösterir (53).

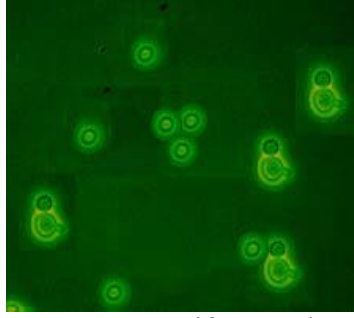
### **2.7.3.İdentifikasyon**

Türlerin ayrımında; koloni morfolojisi, germ tüp testi, klamidospore oluşumu, mısır unlu tween 80 agardamorfoloji ve karbonhidrat asimilasyonu ve fermentasyonu gibi biyokimyasal testler kullanılmaktadır (54).

#### **Germ tüp Testi**

Germ tüp testi maya izolatların tanımlanmasında önemli bir ilk adımdır. Bir maya hücresinden çıkan parmaklı uzantılar olan germ tüpler, gerçek bir hif başlangıcıdır. Bu yapı, germ tüp ve maya hücresinin birleşim yerinde bir daralma bulunmaması ve germ tüpte paralel hücre duvarları varlığı ile yalancı hiften ayırdelebilmektedir. Gerçek germ tüpler, en fazla 4 saat boyunca ve 37°C'de serumda büyüdüktan sonra *C. albicans* ve *C. dubliniensis* tarafından oluşturulmaktadır(14).

Yalancı germ tüpte ise daha büyük bir blastospor vardır ve hif ile bağlantı bölgesi daha belirgindir. Non-*albicans Candida* türlerinde isemaya hücresi ile büyüyen hifal hücre arasında bir darlık (boğum)bulunmaktadır (55).



**Şekil 1:** Germ Tüp negatif maya hücreleri (56).



**Şekil 2:** Germ Tüp pozitif maya hücreleri (56).

### **Klamidospor oluşumu**

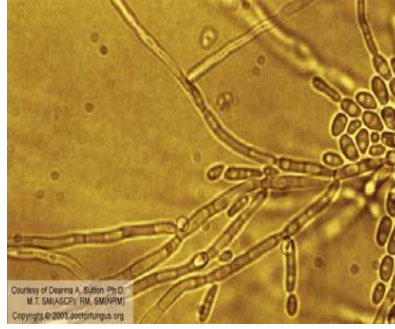
Besince fakir bir ortam maya hücrelerinin, iyi yedek besin depolayan klamidosporlar oluşturmaya yol açar. Gerçek veya yalancı hifin bir yerinde, sitoplazma yoğunlaşır, burası hifin çapından daha geniş olacak şekilde şişer ve duvarı kalınlaşır. Büyük, yuvarlak ve kalın duvarlı bu oluşumlar, açığa ve diğer şartlara karşı canlılığın korumasını sağlarlar. Hiflerin içinde (ara klamidospor), kenarında (yan klamidospor) veya uçlarında (uç klamidospor) klamidospor gelişebilir. Klamidosporlar *C. albicans*'ın en belirgin özelliğidir ve diğer *Candida* türleri tarafından nadiren meydana getirilir. Bu yönüyle *C. albicans* ile *non-albicans* Kandidaların ayırımında önemlidir. *C. tropicalis*'in de bazı kökenleri, özellikle de ilk ayrıldıkları sırada klamidospor yaparlar. Ayrıca *C. tropicalis*'e ait klamidosporlar gözyaşı damlasına benzer ve daha küçük çaptadırlar(57).

*C. albicans* izolatları mısırunlu, pirinçli-tween 80 agar gibi besiyerlerine ekilir ve 25°C'de 72 saat inkübe edilirler. Sonuçta % 90'dan fazlası karakteristik klamidospor oluşturur ve bu özellik germ tüp oluşumu kadar tipiktir. *C. tropicalis* ise 25°C'de 72 saat inkübe edildikten ve bir haftadan uzun süre +4°C'de bırakıldıktan sonra klamidospor oluşturabilir. *C. tropicalis* klamidosporları kalın bir duvarı olmayan, gözyaşı damlasına benzeyen, daha küçük çapta ve sitoplazma

içerisinde yansıma yapan globüller içeren yapılardır. Ayrıca daha sonra yapılan pasajlarda kaybolurlar (57).



**Şekil 3:** *C.albicans*'ın mısır unlu tween 80 agardaki klamidospor yapıları (58).



**Şekil 4:** *C.tropicalis*'in mısır unlu tween80 agardaki klamidospor yapıları (58).

### **Kromojenik Besiyeri**

Hızlı maya identifikasyonu amacıyla CHROMagar Candida ve Biggy Agar gibi birçok ticari kromojenik besiyeri geliştirilmiştir. Türe özgü kromojenik substratlar içeren bu besiyerlerinde mayalar ürettikleri enzimlerle reaksiyona girerek çeşitli renkte koloniler oluşturmaktadırlar. Bu besiyerinde 35°C' de bir gecelik inkübasyonun ardından *Candida albicans* yeşil, *Candida tropicalis* mavi, *Candida glabrata* mor, *Candida krusei*toz pembe ve *Candida parapsilosis* parlak beyaz renkte koloniler oluşturur (44,59,60).

### **Karbonhidrat Asimilasyon Testi**

Karbonhidrat asimilasyon testleri, mayanın büyümek için tek karbon kaynağı olarak bir karbonhidratı kullanma yeteneğinin değerlendirir (14).

### **Karbonhidrat Fermantasyon Testi**

Fermentasyon yapan mantarlar karbondioksit ve alkol oluşturlar. Gaz oluşumu ve pH'da değişiklik olmaması mantarın fermentasyon yaptığını gösterir. Bu

test değişik *Candida* türlerini, *Cryptococcus* ve *Rhodotorulata* türlerinden ayırmada kullanılır (48).

### Nitrat asimilasyon testi

Maya türlerinin nitrojen kaynağı olarak nitratı kullanabilme yeteneklerini ortaya koyar (48).

### Üreaz testi

Christensen üre agarda üre hidrolizi üreaz aktivitesinin varlığını gösterir. *C. krusei* ve *C. lipolytica* üreaz aktivitesi olan *Candida* türleridir (39).

**Tablo 3:** *Candida* türlerinin biyokimyasal özellikleri (48).

Türler	Asimilasyon												Fermantasyon					Üreaz
	D	M	S	L	G	M*	S*	İ	K	R	T	D	D	M	S	L	G	
<i>C. albicans</i>	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	F	F	-	-	F	-
<i>C. guilliermondii</i>	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	F	-	F	-	F	-
<i>C. kefyr</i>	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	F	-	F	F	F	-
<i>C. krusei</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	F	-	-	-	-	+
<i>C. lambica</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	F	-	-	-	-	-
<i>C. lipolytica</i>	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>C. lusitania</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	F	-	F	-	F	-
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	F	-	-	-	-	-
<i>C. rugosa</i>	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	F	F	F	-	F	-
<i>C. zeylanoides</i>	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. glabrata</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	F	-	-	-	-	-

D: Dekstroz, M: Maltoz, S: sukroz, L: Laktoz, G: Galaktoz, M\*: Melibiyoz, S\*: Selobiyoz, İ: İnozitol, K: Ksiloz, R: Rafinoz, T: Trehaloz, D\*: Dulcitol

### 2.7.4. Serolojik Testler

Direkt mikroskopi, boyalı preparatlar ve kültür yöntemleri gibi klasik incelemeler mantar infeksiyonlarının tanısında önemini korumaktadır. Fakat hematolojik malignitesi olan hastalarda klinik bulguların belirgin olmaması, trombositopeni gibi nedenlerle invaziv tanı yöntemlerinin yeterince uygulanamaması ve kültür sonuçları çıkana kadar geçen süre tedavide önemli gecikmelere yol

açmaktadır. Bu nedenle erken tanı için geliştirilen testler özellikle kritik hastalarda tedavinin yönlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Serolojikmantar antijenlerinin saptanması tanıda önemli gelişmelere nedenolmuştur(61).

Mantar hastalıklarının tanısında hem antijen hem de patojene karşı oluşturulmuş antikorun tespitine yönelik immünolojik testler mevcuttur.Bu testlerin, enfeksiyonun tanısında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde değerli olduğu görülmüştür. Fungal patojenler için antikor testi literatürde teşhis için bazı durumlarda kullanılmasına rağmen, bu testler düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle artık yaygın olarak kabul görmemektedirler. Ek olarak, enfeksiyonun olmadığı ama immüsupresyon ya da kolonizasyonun olduğu hastalarda bu testlerin önemi belirsizdir (26).

Serumda ya da diğer vücut sıvılarında fungal antijenler ve metabolik yan ürünleri araştıran testlerin mantar hastalığının teşhisi ve tedavisinde daha faydalı olduğu gösterilmiştir (14).Bunlardan ise en umut verici olanı bir mantar hücre duvarı bileşeni olan (1,3)-beta-D-glukan (BDG)'nın serumda aranmasıdır.BDG invazif mantar enfeksiyonu sırasında kan ve dokulara salınır. Böylece invaziv kandidiyazisin indirek tanısında BDG antijen temelli testlerin kullanımına imkan sağlamaktadır (27).

BDG antijen varlığını tespit etmek için kullanılan Tachypleus veya Limulus testi, endotoksin tayini için kullanılan Limulus testinin bir benzeridir. Serumda BDG antijeninin bulunması invaziv mantar enfeksiyonunun bir göstergesidir. Kontamine kan tüpleri, gazlı bezler, kan ürünlerinin hazırlanmasında kullanılan filtreler ve bazı antibiyotikler (bazı sefalosporinler, karbapenemler ve ampisilin-sulbaktam) yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir.BDG antijen tayinine yönelik Fungitelltesti,Food and Drug Administration (FDA) tarafından invaziv mantar enfeksiyonlarının tanısında onaylanmıştır (61).

*Candidatürlerinin*hematojen yayılımını göstermek için kullanılan diğer bir tetkik ise serumda D-Arabinitol saptanmasıdır.Ticari bir testin bulunmamasına ve yönteme bağlı olarak duyarlılık ve özgüllükte ortaya çıkan değişikliklerle ilgili problemler nedeniylebu testin tanı amaçlı kullanımı belirsizliğini korumaktadır (62).

### 2.7.5.Moleküler Tanı Yöntemleri

Mantar patojenlerinin tanımlanmasına sağlayan moleküler testlerdeki son gelişmeler, mantar enfeksiyonlarının teşhisi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir(14).

Mantar enfeksiyonlarının moleküler tanısı, hem doğrudan hasta örneği hem de kültür ortamından gerçekleştirilebilir. Moleküler tanıda hastada varlığı düşünülen mantar hastalığının kanıtlanması ve enfeksiyon etkeni olan mantarın tür düzeyinde tanımlanması amaçlanmıştır. Mantarların tanımlanmasında en yaygın kullanılan iki DNA bölgesi, küçük ve büyük ribozomal alt üniteleri arasında bulunan türe özgül “internal transcribed spacer (ITS)” ve büyük ribozomal alt ünitesinin (26S) D1/D2 bölgeleridir. Bu bölgeler tür düzeyinde farklılıklar gösteren yeterli zincir heterojenitesi içermektedir. Böylece mantarları tür düzeyinde tanımlamak ve mutasyonel değişiklikleri tespit etmek için daha uygundur (62).

### 2.8. Antifungal Duyarlılık Testleri

Mantar infeksiyonlarının sıklığının ve öneminin artması nedeniyle antifungal ajanlar artık daha sık kullanılmaktadır. Standart antifungal duyarlılık yöntemlerinin öneminin artmasında; tedavideki yaklaşımların gözden geçirilmesi, alternatif ilaç arayışları ve gözlenen direnç sorunu etkili olmuştur. Yeni geliştirilen ilaçların etki spektrumunu tespit etmek, direnç oranlarıyla ilişkili epidemiyolojik veriler sağlamak ve klinik izolatların antifungallere in vitro duyarlılıklarını inceleyerek klinik yanıtla ilişkin öngöründe bulunmak için antifungal duyarlılık testleri yapılmaktadır.

Antifungal duyarlılık testi olarak kullanılan yöntemler sıvı makrodilüsyon, sıvı mikrodilüsyon, kolorimetrik sıvı mikrodilüsyon, spektrofotometrik mikrodilüsyon, agar makrodilüsyon, agar difüzyon (Disk difüzyon ve E test) şeklinde sıralanabilir (63).

Eski adıyla National Committee Clinical Laboratory Standards (NCCLS) yeni adıyla Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), 1992’den beri standart yöntemleri tanımlamak için raporlar yayınlamaktadır. Bunlar FDA tarafından değerlendirilip tanınmıştır (14).

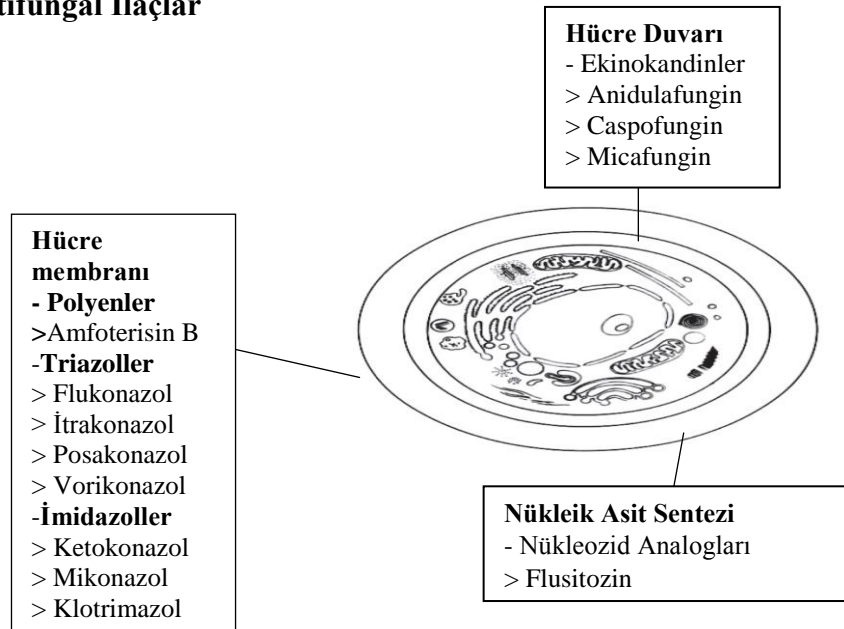
CLSI, son olarak 04/28/2008’de ‘M27-A3 Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard—Third Edition’ dökümanında antifungal duyarlılık testi olarak sıvı mikrodilüsyon

yönteminin kriterlerini yayınlamıştır (14). Bu belgenin en son eki ise 12/28/2012 tarihinde yayınlanan M27-S4'dür (64).

E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) agar bazlı, plastik şeritler üzerine farklı konsantrasyonlarda emdirilmiş antifungal ajanların besiyerine difüze olduğu duyarlılık testidir. Bu yöntemde amfoterisin B, kaspofungin, flusitozin, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol için ticari şeritler mevcuttur. Bununla beraber sadece flukonazol, itrakonazol ve flusitozin için FDA onayı alınmıştır. Bazı suşlarda sınır değerleri belirlemek zor olmakla birlikte birçok *Candida* türü için standart yöntemlerle uyumlu olduğu kabul edilmektedir (63). Yapılan çalışmalar gösterdi ki; E test, mayalarda *in vitro* duyarlılık çalışmaları için güvenilir bir yöntemdir (14).

Disk difüzyon yöntemi, tüm dünyada antibakteriyel duyarlılık testleri için en sık kullanılan yöntemdir. 08/28/2009 tarihinde CLSI tarafından yayınlanan M44-A2 dokümanında *Candida* türlerinin flukonazol, posakonazol, kaspofungin ve vorikonazol duyarlılığını belirlemek için kullanılan disk difüzyon yöntemi standardize edilmiştir (65).

## 2.9. Antifungal İlaçlar



**Şekil 5:** Mantar tedavisi için onaylanmış antifungal ajanların hücresel hedefleri (27).



### 2.9.1. Polyen Grubu Antifungal İlaçlar

#### Amfoterisin B deoksikolat

Amfoteriktir ve suda neredeyse hiç çözünmez. Oral ve intramüsküler yoldan emilimi olmaz. Sadece parenteral yoldan kullanım için, amfoterisinB deoksikolatla çözünür hale getirilmiştir ve bu formülasyon 40 yılı aşkın bir süredir bulunmaktadır (66).

Amfoterisin B, temel olarak mantarların hücre zarındaki anasterol olan ergosterole bağlanarak etki eder, iyon kanalı oluşumuna ve konsantrasyona bağlı hücre ölümüne yol açar. Bu bileşik, daha düşük bir avidite ile de olsa, memeli hücre zarının ana sterolü olan kolesterole bağlanabilmektedir. İlacın birçok yan etkisinin bu sebeple oluştuğuna inanılır. Amfoterisin B ayrıca membran geçirgenliğini artırarak ya da serbest radikallerin oluşumunu sağlayarak hücre hasarına neden olabilir (66).

Amfoterisin B, birçok patojen mantarı kapsayan geniş spektrumlu bir antifungal aktiviteye sahiptir. Primer direnç, membran sterollerinin kalitatif ve kantitatif varyasyonları ile ilişkilidir. Fakat aynı zamanda katalaz aktivitesinde artış sonucu oksidatif hasara karşı duyarlılığın azalması da primer dirençte etkili olabilir (66). *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata*'da amfoterisin B direnci görülebilirken *Cryptococcus neoformans*'ta direnç nadirdir. *C. lusitanae* ve *C. krusei* izolatlarında amfoterisin B'ye intrinsik direnç mevcuttur. Ayrıca bu direnç tedavi sırasında da gelişebilir (66).

İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar ve nefrotoksisite başlıca yan etkileridir ve genellikle tedaviyi sınırlamaktadır. İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar (ateş, titreme, üşüme, kas ağrısı, eklem ağrısı, bulantı, kusma ve baş ağrısı) monositlerden sitokin salınımı sonucu gerçekleşmektedir. Amfoterisin B ilişkili nefrotoksisite renal tübüler ve vasküler düz kas hücrelerinin membran geçirgenliğinde değişiklikler sonucu oluşur (66).

Toksisite profiline rağmen, amfoterisin B deoksikolat, yaşamı tehdit eden birçok mantar enfeksiyonunun başlangıç tedavisinde önemli bir seçenektir (66).

#### Amfoterisin B Lipid Formülasyonu

Lipit formülasyonlar; amfoterisin B deoksikolat ile kıyaslandığında, daha düşük nefrotoksik yan etkilerinden dolayı daha yüksek dozda amfoterisin B kullanımına izin vermektedirler. Amfoterisin B'ye duyarlı invaziv mantar

enfeksiyonu olan ya da amfoterisin Bdeoksikolat'ı tolere edemeyen hastalarda endikedir (66).

### 2.9.2. Nükleik Asit Sentez İnhibitörleri

#### Flusitozin

Flusitozin (5-fluorositosin, 5-FC), sitozinin düşük molekül ağırlıklı suda çözünür sentetik bir analogudur. Kendi başına bir antifungal aktiviteye sahip değildir. Fungus-specific enzyme cytosine permeaz tarafından alınır ve stoplazmada sitozin deaminaz enzimi tarafından 5-fluorouracil'e dönüştürülür. Oluşan bu son ürün RNA'nın yanlış kodlanmasına ve DNA sentezinin inhibisyonuna neden olur. Başlangıçta bir anti-tümör ajan olarak sentezlenmesine rağmen, 5-FC memeli hücrelerine pek toksik değildi (66).

5-FC'in antifungal spektrumu; *Candida* türleri, *C. neoformans* ve *Saccharomyces cerevisiae* ve bazı dematisiyöz küflerikapsar. Amfoterisin B ile kombine edildiğinde, *Candida* türlerine karşı sinerjik etki gözlenmiştir (66).

*Candida krusei* haricinde, primer direnç *Candida* türlerinde nadirdir. Duyarlı mantarlarda; hücresel alım, transport ya da metabolizması için gerekli olan enzimlerde mutasyon sonucu direnç gelişebilir. 5-FC nadiren tek başına kullanılır. Genellikle amfoterisin B ya da flukonazol ile kombine edilmektedir. 5-FC'in en sık yan etkileri, gastrointestinal intolerans ile karaciğer enzimleri ve alkalin fosfataz düzeylerinde geri dönüşümlü yükselmedir (66).

### 2.9.3. Azol Grubu Antifungaller

Antifungal azoller; azot atomlarından birine bağlanmış bir ya da daha fazla azol halkası bulunduran sentetik bileşiklerin bir sınıfıdır. İmidazol, mikonazol, ve ketokonazol insan mantarlarının sistemik tedavisi için geliştirilen ilk azollerdir. Geniş bir etki spektrumuna ve daha iyi hedef spesifitesine sahiptirler. Ayrıca iyi tolere edilirler (66).

Antifungal azoller 14- $\alpha$ -demetilazenzimini inhibe ederek ergosterol biyosentezini hedeflerler. 14- $\alpha$ -demetilaz enziminin inhibisyonu sayesinde lanosterol'ün ergosterol'e dönüşümü engellenir. Bunun sonucu olarak anormal 14- $\alpha$ -metilsterol birikimi ve mantar hücre membranındaki ergosterol'de azalma meydana

gelir.Böylece hücre membran fizyolojisi değişir,hücre ölümü ya da hücre büyümesi ve çoğalmasında inhibisyon gerçekleşebilir (66).

Azoller, azol halkasında iki ya da üç nitrojen bulunmasına göre imidazoller (örn. ketokonazol, mikonazol, klotrimazol) ve triazoller (örn. flukonazol, itrakonazol vorikonazol) olmak üzere iki gruba ayrılırlar (67).

### **Flukonazol**

Flukonazol suda çözünen bir bileşiktir. Hem oral hem de intravenöz formları bulunmakatadır. BOSdahlil tüm dokulara iyi dağılmakta ve düşük toksisitelidir (67).

Flukonazol, çoğu *Candida* türüne etkilidir. Bununla birlikte *C. krusei*flukonazole intrinsik dirençlidir. Bazı *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. norvegensis*, *C.dublinskiensis* ve *C. inconspicua* suşlarına karşı da yüksek MİK değerleri saptanabilmektedir (68).

Yan etkileri genellikle iyi tolere edilir. En sık karşılaşılan yan etki bulantı olup, tedaviyi kesmek nadiren gerekebilir, kusma, karında gerginlik, rahatsızlık bildirilmiştir. Hastalarda karaciğer enzimlerinde yükselme olabilir buyüzden tedavi uzadığında karaciğer fonksiyonları izlenmelidir (26).

### **Ketokonazol**

Ketokonazol oral olarak emilebilir ve lipofiliktir. Etki spektrumu endemik dimorfik patojenler, *Candida* türleri, *C. neoformans* ve *Malassezia*'yı kapsamaktadır. Bununla birlikte triazol antifungal ajanlarla kıyaslandığında daha düşük bir etkiye sahiptir.Mide, karaciğer toksisitesi ve döküntü gibi yan etkileri vardır. Daha etkili ve daha az toksik ilaçların bulunması nedeni ile ketokonazol klinik endikasyonları oldukça sınırlıdır(26).

### **İtrakonazol**

İtrakonazol, lipofilik bir azol bileşiği olmakla birlikte kapsül veya solüsyon içinde oral ve intravenöz olarak kullanılır. Antifungal spektrumu *Candida* türleri, *Criptococcus neoformans*, *Aspergillus* türleri, dermatofitler, *Sporothrix schenckii* ve endemik dimorfik patojen mantarları kapsamaktadır. İtrakonazol, midenin asidik ortamında daha iyi emilmektedir. Lipofilik olduğu için pürülan eksudalar ve yağ dokusunda yüksek konsantrasyonlara ulaşırken, BOS'a geçişi zayıftır(69). İtrakonazol genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkileri kusma,

hipertrigliseridemi, hipokalemi, hepatik transaminazlarda yükselme, döküntü, kaşıntı, baş ağrısı ya da baş dönmesi ve pedal ödemdir (66).

### **Vorikonazol**

Vorikonazol; *Candida* türleri, *C. neoformans*, *Trichosporon* türleri, *Aspergillus* türleri, *Fusarium* türleri, esmer küfler ve endemik dimorfik mantarlara olan etkinliği ile geniş spektrumlu bir antifungaldır. *C. krusei* vorikonazole duyarlıdır. Flukonazole düşük duyarlılığa sahip olan *C. albicans* ve *C. glabrata*'nın hepsi olmasa da bazı tipleri vorikonazole duyarlıdır.

Hem oral hem de intravenöz formu bulunmaktadır. Birçok dokuya olduğu gibi, santral sinir sistemine de geçişi iyidir. Kandidiyazisin çeşitli formlarının tedavisinde vorikonazolün etkinliği kanıtlanmıştır. Hastaların yaklaşık üçte birinde geçici görme bozuklukları gelişmesine rağmen genellikle iyi tolere edilir. Diğer yan etkiler, karaciğer enzimlerinde yükselme, deri reaksiyonları, halüsinasyonlar ve konfüzyondur. Karaciğer sitokrom P<sub>450</sub> enzim sistemi tarafından metabolize edilen diğer ilaçlarla etkileşimi yaygındır (26).

### **Posakonazol**

Posakonazol, itrakonazol ile benzer kimyasal yapıya sahip bir triazol türevidir. *Candida*, *Cryptococcus*, dimorfik mantarlar ve *Aspergillus*'a karşı güçlü bir etkinliğe sahiptir. Sadece hızlı salınan oral formu bulunmaktadır. Vorikonazol ve posakonazolün aksine yemekle birlikte, özellikle de yağlı yemeklerle birlikte alındığında emilimi daha iyi olmaktadır. Posakonazol; hematopoiyetik kök hücre transplant alıcıları ile graft-versus-host disease (GVHD) gelişen hastalarda ve hematolojik malignitelerde invaziv mantar enfeksiyonlarının profilaksisi için FDA onayı almıştır. Ayrıca orofaringeal kandidiyazisin tedavisinde de FDA onayı bulunmaktadır (26).

Posakonazol, genellikle iyi tolere edilir. En sık görülen yan etkiler hafiftir ve gastrointestinal şikayetler, döküntü, yüz kızarması, ağız kuruluğu ve baş ağrısı şeklindedir. Diğer azollerde olduğu gibi, karaciğer toksisitesi bildirilmiştir ve hasta bu açıdan takip edilmelidir (26).

#### 2.9.4. Hücre Duvarına Etkili Ajanlar (Ekinokandinler)

Ekinokandinler, yüksek seçiciliğe sahip sentetik lipopeptidlerdir. Mantar hücre duvarının önemli bileşenlerinden olan 1,3- $\beta$ -glukan sentezini inhibe ederler. Memeli hücrelerinde 1,3- $\beta$ -glukan bulunmadığı için mantar hücrelerine seçicidirler. 1,3- $\beta$ -glukan, mantar hücresinin osmotik bütünlüğünün muhafaza edilmesinde önemli bir role sahiptir. 1,3- $\beta$ -glukan ayrıca hücre bölünmesi ve büyümesinde de önemlidir. 1,3- $\beta$ -glukansentezinin engellenmesi *Candida* türleri üzerinde fungisidal etkiyle sonuçlanır (15).

Üç tane lisanslı ekinokandin bulunmaktadır: kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin. Bu ilaçlar; çok az ilaç etkileşimleri, düşük yan etki oranları ve aynı etki spektrumuna sahip olmaları ile birbirlerine benzerler. Sadece intravenöz yolla kullanılabilirler. Diğer ajanlara dirençli *Candida* türleri de dahil tüm *Candida* türlerine karşı fungisidal etkiye sahiptir. *C. parapsilosis* and *C. guilliermondii*'ye karşı azalmış aktivite ve nadiren bazı *Candida* türlerinde yüksek konsantrasyonlarda *in vitro* üremeye izin veren paradoksal bir etki bildirilmekle birlikte klinikte görülmemektedir (15).

##### **Kaspofungin**

Kaspofungin invaziv kandidiyazis ve özefagus kandidiyazisi ile invaziv aspergilloziste endikedir. Bu iki majör fırsatçı mantar grubuna karşı etkinliğinden dolayı yüksek riskli durumlarda amprik kullanımı mantıklıdır ve klinik çalışmalarla da desteklenmiştir. Genelde kaspofunginin yan etkileri oldukça nadirdir (15).

##### **Mikafungin**

Mikafungin, kaspofungine benzer etki spektrumuna ve özelliklere sahiptir. *Candida* türlerine karşı fungisidal etkiye sahiptir. Özellikle akciğerler, karaciğer, böbrekler ve mide mukozasına iyi penetre olmaktadır. Yan etkileri nadirdir. İnvaziv kandidiyazis ve *Candida* özefajitinde endikedir. Ayrıca hematopoietik kök hücre nakli sonrası gelişen nötropenide profilaktik amaçlı kullanılabilir (15).

##### **Anidulafungin**

Anidulafungin *Candida* türlerine karşı fungisidal etkilidir (26).

Anidulafungin invaziv kandidiyazis ve özofagus kandidiyazis tedavisinde endikedir. Flukonazol ile kıyaslandığında tedavi sonunda başarı oranlarının anidulafunginede daha yüksek olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (22).

### 2.9.5. Allilaminler

Allilamin sınıfı antifungal ajanlar; sistemik etkiye sahip terbinafin ve bir topikal ajan olan naftifin'den oluşmaktadır. Bu ilaçlar; skualen epoksidaz enzimini inhibe ederler, bu da mantar hücre duvarında bulunan ergosterolde azalmaya ve squalende artışa neden olmaktadır (26).

Terbinafin, lipofilik bir antifungal ajandır. Dermatofitler, *Candida* türleri, *Malassezia* türleri, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* türleri, *Aspergillus* türleri, *Sporothrix schenckii* ve *Penicillium marneffeii*'yi kapsayan geniş bir etki spektrumuna sahiptir (26).

Oral ve topikal formları mevcuttur ve yağ dokuları, deri, saç ve tırnaklarda yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Flukonazol dirençli *Candida* türlerinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde flukonazol ile kombinasyon halinde kullanıldığı zaman umut vaatmektedir (26).

### 2.9.6. Griseofulvin

Griseofulvin, 1939 yılında, *Penicillium griseofulvum*'dan izole edilmiş olan doğal bir antifungal ilaçtır. Bununla birlikte, bir antifungal olarak etkinliği ancak 1950'li yılların sonunda bildirilmiştir. Griseofulvin, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde, özellikle yüzeysel dermatofit enfeksiyonlarının (*Trichophyton*, *Microsporon*, and *Epidermophyton* türleri) sistemik tedavisinde oral yoldan kullanılan antifungaldir (27).

Griseofulvin, mantar mikrotübülleri ile etkilişime girmektedir. Hücrenin mitotik içciklerini bozar ve böylece hücre bölünmesinin metafaz evresini engellemiş olur. Ayrıca, nükleik asit sentezinin inhibisyonu, hücre duvarı kitin sentezinin inhibisyonu ve anti-inflamatuvar özellikler gibi birçok ek mekanizma üzerinde de durulmaktadır (27).

Griseofulvin, keratin öncü hücrelerinde birikmektedir ve mantar invazyonu için uygunsuz bir ortam oluşturmaktadır. Böylece enfekte deri, saç ve tırnağın yerini dermatofitler tarafından enfekte edilmemiş sağlam doku almaktadır. Fungistatik bir aktiviteye sahiptir. Yan etkileri (baş ağrısı ve gastrointestinal semptomlar) nadirdir (27).

### 2.9.7. Topikal Antifungal Ajanlar

Topikal antifungal ilaçlar geniş bir çeşitliliğe sahiptir. Yüzeysel deri ve mukoza mantar enfeksiyonlarının tedavisi için kullanılmaktadırlar. Polyenler (amfoterisin B, nistatin, pimarisin), allilaminler (naftifin and terbinafin) ve imidazoller gibi çoğu antifungal ilaç grubunun topikal formları bulunmaktadır. Deri enfeksiyonları ve onikomikoz tedavisi için krem, losyon, merhem, toz ve sprej gibi formülasyonlar mevcutken mukozal enfeksiyonlar; süspansiyon, tabletler ve fitillerle daha iyi tedavi edilebilmektedir. Deri ve mukoza mantar enfeksiyonlarının tedavisinde, topikal ya da sistemik tedavi seçimi; konağın durumu, enfeksiyonun tipi ve yaygınlığı gibi faktörlere bağlıdır. Oysa, çoğu kutanöz dermatofik enfeksiyonlar ve oral ya da vajinal kandidiyazis topikal tedaviye cevap vermektedir. Onikomikoz ya da tinea kapitis gibi inatçı enfeksiyonlar ise genellikle uzun süreli sistemik tedavi gerektirmektedir (26).

### 2.10. Antifungal Direnç Mekanizmaları

Antifungallere direnç mekanizmalarının anlaşılmasında en büyük rol, invaziv mantar enfeksiyonlarının en sık etkeni olması nedeni ile *Candida* türlerine aittir. *Candida* türlerinin, direnç kazanma amacıyla, antifungal ilaçlarda değişiklik meydana getirme özelliklerinin olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Ayrıca, antifungal direnç genleri hücreden hücreye aktarılmaz. Çoklu ilaç geri atım pompaları, hedef değişiklikleri, ilacın hedefe erişiminde azalma gibi antifungal direnç mekanizmalarının önemi aşikardır. Bakterilerdeki ilaç direncinin hızlı gelişmesi ve yayılmasının aksine, antifungal direnci yavaş yavaş gelişir (26).

Antifungal direnç, üç başlık altında incelenir;

1. Primer (intrinsik) direnç
2. Sekonder (kazanılmış) direnç
3. Klinik direnç

Primer direnç antifungal temas öyküsü yokken kalıtımla gelen dirençtir. Sekonder direnç uzun süreli antifungal kullanımının bir sonucu olarak, önceden duyarlı olan bir izolatin direnç kazanmasıyla ortaya çıkar. Klinik direnç ise laboratuvar testlerine göre etkin olduğu bilinen antifungal kullanımına rağmen

hastalığın ilerleyici olması ya da relaps göstermesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Bu durum özellikle persistan ve derin immün yetmezlik durumları (AIDS, nötropeni gibi) ile enfekte prostetik materyal varlığında söz konusu olmaktadır (72).

Amfoterisin B'ye direnç, hedef membran lipidlerinin, özellikle sterollerin değişimi veya hücre zarındaki ergosterol miktarının düşmesi nedeniyle amfoterisin B'nin bağlanmasında bir azalma sonucu meydana gelmektedir. Sterollerin değişimi, daha çok ergosterol biyosentezi ile ilgili mutasyonlara sekonder olarak ortaya çıkmakta ve mantar ergosterol yerine benzeri bileşikler yapmaktadır. Diğer direnç mekanizmaları ise, membran fosfolipidlerinin yapısının bozulması, değişimi ve katalaz aktivitesinin artmasıdır (73).

Azol direnci çeşitli mekanizmalarla gelişmektedir;

1) Hücre içinde ilaç birikiminde azalma: Hücre içinde ilaç birikiminde azalma, ilacın hücreye alımında bozukluk ya da ilacın pompa sistemleri ile atılımının artması sonucu ortaya çıkmaktadır.

a) Membran sterollerindeki ve/veya fosfolipitlerindeki değişim nedeni ile membran geçirgenliğinde ve dolayısı ile hücre içine ilaç alımında azalma olması.

b) İlaç pompa sistemlerinde artma olması.

Mantarlarda ilaç direncine yol açan ATP bağlayan kaset ("ATP binding cassette" (ABC)) süper ailesi ve "major facilitator" süper ailesi (MFs) olmak üzere iki tip aktif atılım pompa sistemi söz konusudur. *Candida* suşlarındaki azol direnci ile ABC taşıyıcılarını kodlayan CDR genleri ilişkili olup dirençli suşlarda CDR1 ve CDR2'nin fazla eksprese edildiği gösterilmiştir. CDR genlerinin azollere çapraz dirençten ve birçok metabolite dirençten (çoklu ilaç direnci) sorumlu olduğu saptanmıştır (73).

MFs proteinleri ise çeşitli yapısal bileşiklerin transportu ile ilişkili olup, membrandaki proton farkı ile taşımayı sağlar. MFs'ler arasında MDR1 geninin fazla ekspresyonunun azol direnci ile ilişkili olduğu ve bunun flukonazol için spesifik olduğu saptanmıştır (73).

2) Erg11p'nin azollere afinitesinde azalma: Erg11p'nin afinitesini azaltan nokta mutasyonları flukonazol direncine yol açmaktadır (73).

3) Erg11p'nin hücresel içeriğinde artma: ERG11 geninin fazla ekspresyonu sonucunda 14- $\alpha$ -demetilaz enziminin sentezi aşırı miktarda artmaktadır. Bu şekilde



ilaç etkin bile olsa enzimin fazlalığı ile ergosterol sentezi devam etmekte ve ilacın etkisi kaybolmaktadır (73).

4) Ergosterol biyosentezinde değişiklik: Azollere dirençli mayaların sterol yapılarının incelenmesi sonucu, ERG3 ile kodlanan ve ergosterol biyosentezinde 14- $\alpha$ -demetilaz'dan daha erken bir basamakta etki eden  $\Delta$ 5,6desaturaz enziminin inaktivasyonu ile biyosentez yolunun değiştirildiği izlenmiştir. Bu enzimdeki mutasyonlar, membran sterolünün yapısında değişikliğe yol açmaktadır. Bunun sonucunda, ergosterol yerine, 14- $\alpha$  metil fekosterol birikimi ile azol direnci ortaya çıkmaktadır (73).

Ekinokandinlere dirençli izolatların sayısı oldukça kısıtlıdır.*Candida* türlerinde ekinokandinlere karşı direnç veya azalmış duyarlılık,1,3-beta-D-glukan sentaz katalitik alt-birimini kodlayan FKS1 geninin HS1 veHS2 (hot-spot regions) bölgelerinde meydana gelen nokta mutasyonları ile ilişkilidir.FKS1 geninde meydana gelen mutasyonlar,%50 inhibitörkonsantrasyonda önemli ölçüde artışlara neden olmaktadır. *C. albicans*, *C.glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* ve *C. dubliniensis* türlerinde gösterilmiş olanbu direnç mekanizması üç ekinokandin ilaca karşı çapraz direnç ile sonuçlanmaktadır (74).

### **2.11.Antifungal Dirence Katkıda Bulunan Klinik Faktörler**

Kullanılan ilaç söz konusu mantara karşı etkili olmasına rağmen, antifungal tedavi klinik olarak başarısız olabilir. Etken mantarın patojenitesi, ilaç-konak-mantar arasındaki kompleks etkileşimler, konağın bağışıklık durumu, enfeksiyonun yeri ve şiddeti, yabancı cisim (katater, damar grefti gibi) varlığı, ilacın enfeksiyon yerindeki etkinliği, tedavi dozu ve süresi, hasta uyumu ve antifungal rejim gibi birçok faktör tedavi başarısızlığında etkili olabilir (26).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilerek etken kabul edilen 103*non-albicans Candida* suşu değerlendirmeye alındı.

#### 3.1. Kullanılan Gereçler

##### 3.1.1. Boyalar ve Kimyasal Çözeltiler

###### a. Kristal Viyole Eriği:

Kristal viyole 1 gr

Asit fenik kristal 2 gr

%96'lık etil alkol 10 ml

Saf su 100 ml

Kristal viyole bir havan içerisinde ezilerek üzerine yavaş yavaş %96'lık etil alkol ve asit fenikkristalleri ilave edildi. Karıştırılarak eritilirken saf suyun 2/3'ü eklendi. Eriyik dereceli bir mezüre konuldu. Artan su ile havan çalkalanarak mezüre aktarıldı ve hacim 100 ml'ye tamamlandı. Hazırlanan eriyik 24 saat odasıcaklığında bekletildikten sonra süzgeç kağıdından süzülerek renkli damlalıklı şişelere konuldu.

###### b. İyot Eriği:

İyot kristalleri 1 gr

Potasyum iyodür 2 gr

Saf su 300 ml

İyot ve potasyum iyodür kristalleri bir havan içerisinde ezilerek karıştırıldı, üzerine saf su eklenerek eritildi. Süzgeç kağıdından süzülerek renkli damlalıklı şişelere konuldu.

###### c. Sulu Fuksin Eriği:

Fenollü karbol fuksin 20 ml

Saf su 180 ml

Fenollü karbol fuksin ve saf su karıştırıldı, renkli damlalıklı şişelere aktarıldı.

### 3.1.2. Besiyerleri

#### a. Kanlı Agar Besiyeri (Blood Agar Base, Himedia):

Blood Agar Base 40 gr

Agar 4,5 gr

Saf su 1000 ml

Defibrine kan %5

Besiyeri prosedüre uygun olarak hazılandıktan sonra, 121°C' de 15 dakika steril edildi. Besiyeri 45-50°C' ye soğutulduktan sonra yoğunluğu %5 olacak şekilde defibrine kan eklendi ve 9 cm çapındaki steril petri kutularına dökülerek kullanılıncaya kadar +4°C' de saklandı.

#### b. Sabouraud Dekstroz Agar Besiyeri (SDA, Himedia):

Mycological Pepton 10 gr

Glukoz 40 gr

Agar 15 gr

Saf su 1000 ml

Besiyeri prosedüre uygun olarak hazılandıktan sonra, pH=5,6'ya ayarlanarak 121°C' de 15 dakika steril edildi. Besiyeri 45-50°C' ye soğutulduktan sonra, 9 cm çapındaki steril petri kutularına dökülerek kullanılıncaya kadar +4°C' de saklandı.

#### c. Mısır Unlu Tween80 Besiyeri (Oxoid Ltd., Basingstoke, Hampshire, England):

Mısır unu 40gr

Agar 20gr

Tween 80 10ml

Distile su 1000ml

Mısır unu tartılarak distile su içinde eritildi. Karışıma agar ve tween 80 eklendi. Daha sonra otoklavda 121°C' de 15 dakika steril edilen besiyeri 45-50°C' ye soğutuldu ve 5 cm çapındaki steril petri kutularına döküldü. Kullanılıncaya kadar +4°C' de saklandı.

#### d. RPMI 1640 (L-glutaminli, Sigma, USA) Besiyeri:

RPMI 1640 10,4 gr

MOPS 34,53 gr

D-Glukoz 20 gr

Agar	15 gr
1 M NaOH	80-90 ml
Distile su	1000 ml

Steril cam balon içinde MOPS (3-(N-morpholino) propansulfonik asid) ve RPMI 1640, 450 ml steril distile ile çözüldü. Çözelti 50 ml'lik enjektör yardımı ile 0,2 µm'lik filtreden pozitif basınç yolu ile geçirilerek steril edildi. Ayrı bir cam balon içinde Glukoz ve agar 450 ml distile suya çözülerek otoklavda 121 °C'de 15 dakika steril edildi. Ardından 45-50 °C'ye soğutuldu. Hazırlanan her iki solüsyon karıştırıldı. 1 M NaOH ilave edilerek pH 7,0 ± 0,1 olarak ayarlandı ve toplam hacim 1000 ml'ye tamamlandı.

Besiyeri, kalınlığı 4,0 ± 0,5 mm olacak şekilde 90 mm'lik petrilere 25 ml, 150 mm'lik petrilere 60 ml olacak şekilde döküldü.

### 3.1.3. RapID Yeast Plus System (Remel, USA) panelleri

RapID Yeast Plus System kitinde kromojenik substlar içeren 18 kuyucuk bulunmaktadır. Test edilen substratlar: %1 glukoz, maltoz, sükroz, trehaloz ve rafinoz (sırasıyla 1.-5. kuyucuklarda); %1 yağ asit esteri (6. kuyucukta); % 0,05 p-nitrophenyl-N-acetyl-b-D-galactosaminide, p-nitrophenyl-a-D-glucoside, p-nitrophenyl-b-D-glucoside, o-nitrophenyl-b-D-galactoside, p-nitrophenyl-a-D-galactoside, p-nitrophenyl-b-D-fucoside, p-nitrophenyl phosphate ve p-nitrophenyl phosphorylcholine (sırasıyla 7.-14. kuyucuklarda); % 0,3 üre (15. kuyucukta) ve % 0,01 proline b-naphthylamide, histidine b-naphthylamide ve leucyl-glycine b-naphthylamide (sırasıyla 16, 17 ve 18. kuyucuklarda).

### 3.1.4. E-test şeritleri (AB BIODISK, İsveç)

- Amfoterisin B - (0,002-32 µg/ml)
- Ketakonazol - (0,002-32 µg/ml )
- Flukonazol - (0,016-256 µg/ml)
- İtrakonazol - (0,002-32 µg/ml )
- Vorikonazol - (0,002-32 µg/ml)
- Posakonazol - (0,002-32 µg/ml )

- Kaspofungin - (0,002-32 µg/ml)
- Anidulafungin - (0,002-32 µg/ml )

### 3.2. Yöntem

#### 3.2.1 *Candida* İzolatlarının Tanımlanması

Laboratuvarımıza gönderilen örnekler, rutin besiyerlerine ekilerek 2-3 gün içinde inkübe edildi. Gram boyaması yapılarak, Gram (+) maya hücresi saptanankültürlerden SDA besiyerine pasaj yapıldı. VersaTREK (Termo Scientific, USA) otomatize kan kültürü sisteminde üreme gösteren kan kültürü şişelerinden yapılan ekimler sonucu maya üremesi gösteren örnekler aynı şekilde SDA besiyerine pasajlandı. SDA'da genellikle 2-3 günde üreyen, hamur kıvamında, 0,5-1 mm çapında, beyaz veya krem renkli, genellikle düzgün sınırlı ve kendine özgü maya kokusu olan kolonilerden tekrar Gram boyama yapıldı. Gram boyamada; Gram pozitif, oval veya uzamış tomurcuklu maya hücreleriyle, tek tek, bazen ikili, üçlü blastospor kümeleri ve pseudohif oluşturan maya hücreleri *Candida* spp. olarak tanımlandı. İzole edilen *Candida* türlerinin tanımlanması amacıyla koloni görünümü ve yapısı, germ tüp testi, mısır unlu tween 80 agardaki morfolojik görünümü değerlendirildi. Daha sonra hızlı identifikasyon sağlayan RapID Yeast Plus System (Remel, USA) ticari kiti kullanıldı. *Non-albicans Candida* olarak tanımlanan izolatlar antifungal testler uygulanana dek -80°C'de, %20 gliserol içeren stok besiyerinde saklandı. -80°C'den çıkarılan izolatlar oda sıcaklığına getirildikten sonra SDA besiyerine pasaj alındı. Pasajlar 37°C'de 2-3 gün inkübe edildi. Üreyen maya kolonilerine tekrar Gram boyama ve germ tüp testi yapıldı. Bu işlemler sonrası *non-albicans Candida* olduğu belirlenen izolatlar E-test yöntemi ile antifungal duyarlılık testi uygulandı.

#### Germ Tüp Testi

Test edilecek olan *Candida* kolonisinden öze ile bir miktar alınarak 0,5 ml insan serumu içerisinde süspansiyon yapıldı. 37°C'de maksimum 3 saat inkübe edildikten sonra süspansiyondan bir damla alınarak lam-lamel arasında ışık mikroskopunda X40 lık 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 (15, 70). Bu izolatlar çalışmaya dahil edilmedi.

### **Mısır unu-Tween 80 Agar Besiyerinde Mikroskopik Görünümün İncelenmesi**

Mısır unu-Tween 80 agar (Oxoid, England) besiyerine Dalmau tekniğine uygun olarak iğne uçlu öze ile saf maya kolonilerinden bir miktar alınarak birbirine paralel 3-4 cm uzunluğunda dört çizgi şeklinde ince bir çizgi ekimi yapıldı. Ekim çizgilerinin üzerine lamel kapatılarak 25-30°C’de 24-72 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda ekimler ışık mikroskopunda 10X ve 40X objektif ile incelendi (14).

Klamidosporlar ile psödohiflerin varlığı *Candida albicans*; yalancı hif boyunca tek veya küçük kümeler şeklinde dizilmiş blastokonidyumlar ve arada iri hifler *C. parapsilosis*; yalancı hif boyunca tek veya küçük kümeler oluşturmuş yuvarlağımsı blastokonidyumlar, bazen yalancı hif uçlarında klamidospora benzer ancak ince duvarlı hücreler *C. tropicalis* lehine değerlendirildi (3,14).

### **RapID Yeast Plus System (Remel, USA) ile İdentifikasyon**

Maya inokulum süspansiyonu hazırlamak için 37°C’de 48 saatlik inkübasyonun ardından SDA’da büyüyen maya kolonileri kullanıldı. Maya hücreleri 2 ml RapID Yeast Plus inokülasyon sıvısı içinde süspanse edildi. Hazırlanan süspansiyonun bulanıklığı, kit ile beraber bulunan Inoculation Card üzerindeki siyah çizgiler tamamen görünmez hale gelecek şekilde ayarlandı. Maya süspansiyonu RapID Yeast Plus panelindeki kuyucuklara dağıtıldı ve paneller 30°C’de 4 saat boyunca inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda 7.-14. kuyucuklara RapID Yeast Plus A reaktifi, 16.-18. kuyucuklara RapID Yeast Plus B reaktifi damlatıldı. Reaktiflerin damlatılmasıyla her bir test kuyucuğunda oluşan renk değişimi RapID Yeast Plus rapor formuna kaydedildi. Daha sonra bu bilgiler (ERIC) RapID Yeast Plus Code Compendium sistemine girilerek izolatlar isimlendirildi.

### **3.2.2. Antifungal Duyarlılıklarının Belirlenmesi**

*Candida* izolatlarının antifungal duyarlılıkları E-test yöntemi ile belirlendi. Saf maya kolonilerinden bir miktar alınıp 5 ml steril serum fizyolojik

içinde CrystalSpec (BD, USA) cihazı kullanılarak 0,5 McFarland bulanıklığında süspansiyonlar hazırlandı. Bu süspansiyon, 90 mm'lik petri kutularında hazırlanmış olan RPMI 1640 besiyerine pamuk uçlu sterileküvyon çubuklar yardımıyla yayıldı. Besiyerinin ortasına gelecek şekilde ikişer E-test antifungal şeritleri yerleştirildi. Hazırlanan plaklar, 35°C' de 24-48 saatlik inkübasyona alındı. İnkübasyon sonunda oluşan inhibisyon elipsleri değerlendirilirken, üretici firma önerileri doğrultusunda amfoterisin B için üremenin tam inhibe olduğu (%100 inhibisyon) değer; azoller ve ekinokandinleri için ise üremenin %80 inhibe olduğu değer, o ilaç için MİK değeri kabul edildi.

Elde edilen MİK değerlerine göre suşların test edilen antifungale karşı duyarlılık veya direnç durumu, CLSI M27A S4 önerileri doğrultusunda yorumlandı. Suşlar MİK değerlerine göre S (Susceptible=Duyarlı), S-DD (Susceptible-dose dependent=Doza Bağlı Duyarlı), I (Intermediate=Orta Derecede Duyarlı) ve R (Resistant=Dirençli) olarak sınıflandırıldı (71).

**Tablo 4:** *C. tropicalis*'te amfoterisin B, ketakonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin ve anidulafungin için sınır değerleri (71).

<i>Candida</i> Türü	Antifungal	Sınır Değerleri (µg/ml)			
		S	S-DD	I	R
<i>C. tropicalis</i>	Amfoterisin B	≤2	-	-	>2
	Ketakonazol	≤ 0,5	-	-	>0,5
	Flukonazol	≤2	4	-	≥8
	İtrakonazol	≤ 0,5	-	-	>0,5
	Vorikonazol	≤0,12	-	0,25-0,5	≥1
	Posakonazol	≤0,12	-	0,25-0,5	≥1
	Kaspofungin	≤0,25	-	0,5	≥1
	Anidulafungin	≤0,25	-	0,5	≥1

**Tablo 5:** *C. parapsilosis*'te amfoterisin B, ketakonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin ve anidulafungin için sınır değerleri (71).

<i>Candida</i> Türü	Antifungal	Sınır Değerleri (µg/ml)			
		S	S-DD	I	R
<i>C. parapsilosis</i>	Amfoterisin B	≤2	-	-	>2
	Ketakonazol	≤ 0,5	-	-	>0,5
	Flukonazol	≤2	4	-	≥8
	İtrakonazol	≤ 0,5	-	-	>0,5
	Vorikonazol	≤0,12	-	0,25-0,5	≥1
	Posakonazol	≤0,12	-	0,25-0,5	≥1
	Kaspofungin	≤2	-	4	≥8
	Anidulafungin	≤2	-	4	≥8

**Tablo 6:** *C. kefyr*'de amfoterisin B, ketakonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin ve anidulafungin için sınır değerleri (71).

<i>Candida</i> Türü	Antifungal	Sınır Değerleri (µg/ml)			
		S	S-DD	I	R
<i>C. kefyr</i>	Amfoterisin B	≤2	-	-	>2
	Ketakonazol	≤ 0,125	0,25-0,5	-	≥ 1
	Flukonazol	≤ 1	-	-	>1
	İtrakonazol	≤ 0,125	0,25-0,5	-	≥ 1
	Vorikonazol	≤ 0.015	-	-	>0,015
	Posakonazol	≤ 0,25	-	-	>0,25
	Kaspofungin	≤ 0,03	-	-	>0,03
	Anidulafungin	≤ 0.25	-	-	>0.25



**Tablo 7:** *C. glabrata*'da amfoterisin B, ketakonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin ve anidulafungin için sınır değerleri (71).

<i>Candida</i> Türü	Antifungal	Sınır Değerleri (µg/ml)			
		S	S-DD	I	R
<i>C. glabrata</i>	Amfoterisin B	≤2	-	-	>2
	Ketakonazol	≤ 2	-	-	>2
	Flukonazol	-	≤32	-	≥64
	İtrakonazol	≤ 2	-	-	>2
	Vorikonazol	≤ 0,5	-	-	>0,5
	Posakonazol	≤ 2	-	-	>2
	Kaspofungin	≤0,12	-	0,25	≥0,5
	Anidulafungin	≤0,12	-	0,25	≥0,5

**Tablo 8:** *C. famata*'da amfoterisin B, ketakonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin ve anidulafungin için sınır değerleri (71).

<i>Candida</i> Türü	Antifungal	Sınır Değerleri (µg/ml)			
		S	S-DD	I	R
<i>C. famata</i>	Amfoterisin B	≤ 1	-	-	≥ 2
	Ketakonazol	≤ 0.125	0,25-0,5	-	≥ 1
	Flukonazol	≤ 8		16 - 32	≥ 64
	İtrakonazol	≤ 0,125	0,25-0,5	-	≥ 1
	Vorikonazol	≤ 1	2	-	≥ 4
	Posakonazol	≤ 1	2	-	≥ 4
	Kaspofungin	≤ 2	-	-	
	Anidulafungin	≤ 2	-	-	

### 3.2.3. İstatiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel analizi Graphpad Prism bilgisayar programı yardımı ile One-way ANOVA testi kullanılarak yapıldı. *P* değerinin 0,05' den küçük olduğu durumlarda gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi. İzolatların MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri Microsoft Excel 2010 bilgisayar programı kullanılarak belirlendi.

#### 4. BULGULAR

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 103 non-albicans *Candida* suşu değerlendirmeye alındı.

En çok tanımlanan tür % 42,8 ile *C. kefir* olmuştur. Bunu *C. tropicalis* (% 35) ve *C. parapsilosis* (% 16,5) takip etmektedir (*Tablo 9*).

**Tablo 9:** İdentifiye edilen *Candida* türlerinin dağılımı

<i>Candida</i> türü	Sayı	%
<i>C. kefir</i>	44	42,8
<i>C. tropicalis</i>	36	35
<i>C. parapsilosis</i>	17	16,5
<i>C. glabrata</i>	4	3,8
<i>C. famata</i>	2	1,9
Toplam	103	100

İzolatların elde edildiği hasta örneklerinin, gönderildikleri bölümlere göre dağılımları *Tablo 10*'da gösterilmektedir. Buna göre *Candida* izolatlarının en çok yoğun bakımlardan gönderilen örneklerde ürediği tespit edildi.

**Tablo 10:** Örneklerin bölümlere göre dağılımı

Bölümün Adı	Örnek Sayısı (n)	Oran (%)
Yoğun Bakım	56	54,4
Dahili Bölüm	19	18,5
Cerrahi Bölüm	28	27,1
Toplam	103	100

Çalışmaya alınan 103 *Candida* suşunun 52'si idrar, 19'u eta-balgam, 17'si vajinal sürüntü, 11'i kan, 4'ü pü-yaradan izole edilmiştir. İzole edilen *Candida* suşlarının klinik örneklere göre dağılımı *Tablo 11*'de gösterilmiştir.

**Tablo 11:** *Candida* izolatlarının klinik örneklere göre dağılımı

<b>Klinik Örnek</b>	<b><i>C. kefyr</i> (44)</b>	<b><i>C. tropicalis</i> (36)</b>	<b><i>C. parapsilosis</i> (17)</b>	<b><i>C. glabrata</i> (4)</b>	<b><i>C. famata</i> (2)</b>	<b>Örnek Sayısı ve yüzdesi</b>
<b>idrar</b>	22	20	6	2	2	52 (50,5)
<b>Eta-Balgam</b>	8	7	4	-	-	19 (18,4)
<b>Vajinal sürüntü</b>	12	3	-	2	-	17 (16,5)
<b>Kan</b>	1	4	6	-	-	11 (10,7)
<b>Pü-yara</b>	1	2	1	-	-	4 (3,9)

*Candida* izolatlarının amfoterisin B (AMB), ketakonazol (KET), flukonazol (FLU), itrakonazol (ITR), vorikonazol (VOR), posakonazol (POS), kaspofungin (CAS) ve anidulafungin (AND) için MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub>, aritmetik ortalama ve geometrik ortalama değerleri *Tablo 12, 13, 14 ve 15*'de verilmiştir.

**Tablo 12:** *C.kefyr* suşlarının sekiz antifungal için E-test yöntemi ile belirlenen MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub>, AO±SEM ve GO değerleri.

Antifungal	MİK Aralığı (µg/ml)	MİK <sub>50</sub> (µg/ml)	MİK <sub>90</sub> (µg/ml)	AO±SEM (µg/ml)	GO (µg/ml)
<b>AMB</b>	0,38 - >32	1	2	2,49±0,98	1,15
<b>AND</b>	<0,002-0,38	0,003	0,047	0,02±0,009	0,008
<b>CAS</b>	<0,002-0,38	0,032	0,19	0,06±0,01	0,01
<b>FLU</b>	0,032->256	0,125	0,38	11,79±8,12	0,19
<b>ITR</b>	0,004->32	0,016	0,064	0,75±0,72	0,02
<b>KET</b>	0,003-2	0,006	0,012	0,08±0,05	0,007
<b>POS</b>	0,003->32	0,032	0,064	0,77±0,72	0,04
<b>VOR</b>	0,002->32	0,008	0,016	0,73±0,72	0,008

**Tablo 13:** *C.tropicalis* suşlarının sekiz antifungal için E-test yöntemi ile belirlenen MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub>, AO±SEM ve GO değerleri.

Antifungal	MİK Aralığı (µg/ml)	MİK <sub>50</sub> (µg/ml)	MİK <sub>90</sub> (µg/ml)	AO±SEM (µg/ml)	GO (µg/ml)
<b>AMB</b>	0,25-1,5	0,5	0,75	0,60±0,004	0,55
<b>AND</b>	<0,002-0,75	<0,002	<0,002	0,03±0,02	0,002
<b>CAS</b>	<0,002-0,125	<0,002	0,047	0,01±0,004	0,003
<b>FLU</b>	0,094->256	0,25	1	7,5±7,0	0,39
<b>ITR</b>	0,016->32	0,064	0,094	0,94±0,88	0,05
<b>KET</b>	<0002-1	0,012	0,032	0,04±0,02	0,01
<b>POS</b>	0,012->32	0,032	0,064	0,92±0,88	0,03
<b>VORİ</b>	0,004-0,125	0,023	0,047	0,02±0,004	0,02

**Tablo 14:** *C.parapsilosis* suşlarının sekiz antifungal için E-test yöntemi ile belirlenen MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub>, AO±SEM ve GO değerleri.

Antifungal	MİK Aralığı (µg/ml)	MİK <sub>50</sub> (µg/ml)	MİK <sub>90</sub> (µg/ml)	AO±SEM (µg/ml)	GO (µg/ml)
<b>AMB</b>	<0,02-1,5	0,38	0,75	0,47±0,11	0,01
<b>AND</b>	<0,002-0,002	<0,002	<0,002	0,002±0,0	0,002
<b>CAS</b>	<0,002-0,75	<0,002	0,38	0,10±0,05	0,009
<b>FLU</b>	0,19-3	0,25	2	0,94±0,24	0,52
<b>ITR</b>	0,012-0,094	0,016	0,064	0,03±0,006	0,02
<b>KET</b>	0,006-0,064	0,008	0,047	0,02±0,005	0,01
<b>POS</b>	0,002-0,094	0,023	0,047	0,03±0,006	0,02
<b>VOR</b>	0,006-0,032	0,016	0,032	0,01±0,002	0,01

**Tablo 15:** *C.glabrata* suşlarının sekiz antifungal için E-test yöntemi ile belirlenen MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub>, AO±SEM ve GO değerleri.

Antifungal	MİK Aralığı (µg/ml)	MİK <sub>50</sub> (µg/ml)	MİK <sub>90</sub> (µg/ml)	AO±SEM (µg/ml)	GO (µg/ml)
<b>AMB</b>	0,5-1	0,75	0,75	0,75±0,10	0,72
<b>AND</b>	<0,002-<0,002	<0,002	<0,002	0,002±0,0	0,002
<b>CAS</b>	<0,002-0,016	<0,002	<0,002	0,005±0,003	0,003
<b>FLU</b>	2->256	2	4	66,0±63,3	8,0
<b>ITR</b>	0,012-0,25	0,012	0,23	0,12±0,06	0,05
<b>KET</b>	0,006-4	0,23	1	1,3±0,92	0,27
<b>POS</b>	0,004-0,023	0,016	0,016	0,01±0,003	0,01
<b>VOR</b>	0,002-0,023	0,003	0,004	0,008±0,005	0,004

**Tablo 16:***Candida tropicalis* izolatlarının antifungal duyarlılıkları.

Antifungal	Duyarlı		SDD		Orta Duyarlı		Dirençli	
	N (sayı)	%	N (sayı)	%	N (sayı)	%	N (sayı)	%
<b>AMB</b>	36	100					0	0
<b>KET</b>	35	97,3					1	2,7
<b>FLU</b>	35	97,3					1	2,7
<b>ITR</b>	35	97,3					1	2,7
<b>VOR</b>	36	100					0	0
<b>POS</b>	35	97,3					1	2,7
<b>CAS</b>	36	100					0	0
<b>AND</b>	34	94,4			2	5,6	0	0

**Tablo 17:***Candida parapsilosis* izolatlarının antifungal duyarlılıkları.

Antifungal	Duyarlı		SDD		Orta Duyarlı		Dirençli	
	N (sayı)	%	N (sayı)	%	N (sayı)	%	N (sayı)	%
<b>AMB</b>	17	100					0	0
<b>KET</b>	17	100					0	0
<b>FLU</b>	15	88,2	2	11,8			0	0
<b>ITR</b>	17	100					0	0
<b>VOR</b>	17	100					0	0
<b>POS</b>	17	100					0	0
<b>CAS</b>	17	100					0	0
<b>AND</b>	17	100					0	0

**Tablo 18:** *Candida kefyr* izolatlarının antifungal duyarlılıkları.

Antifungal	Duyarlı		SDD		Orta Duyarlı		Dirençli	
	N (sayı)	%	N (sayı)	%	N (sayı)	%	N (sayı)	%
<b>AMB</b>	41	93,2					3	6,8
<b>KET</b>	42	95,4					2	4,6
<b>FLU</b>	42	95,4					2	4,6
<b>ITR</b>	42	95,4	1	2,3			1	2,3
<b>VOR</b>	42	95,4					2	4,6
<b>POS</b>	42	95,4					2	4,6
<b>CAS</b>	30	68,1					14	31,9
<b>AND</b>	43	97,7					1	2,3

**Tablo 19:** *Candida glabrata* izolatlarının antifungal duyarlılıkları.

Antifungal	Duyarlı		SDD		Orta Duyarlı		Dirençli	
	N (sayı)	%	N (sayı)	%	N (sayı)	%	N (sayı)	%
<b>AMB</b>	4	100					0	0
<b>KET</b>	3	75					1	25
<b>FLU</b>			3	75			1	25
<b>ITR</b>	4	100					0	0
<b>VOR</b>	4	100					0	0
<b>POS</b>	4	100					0	0
<b>CAS</b>	4	100					0	0
<b>AND</b>	4	100					0	0

Ayrıca çalışmamızda izole ettiğimiz 2 *C. famata* izolatından 1 tanesi test edilen tüm antifungallere duyarlı iken, 1 tanesi test edilen tüm azollere ve kaspofungine dirençli bulunmuştur.

## 5. TARTIŞMA

Önceleri *Candida* türleri içinde yalnızca *C. albicans*'ın patojen olduğu düşünülmüş, 1960'lardan sonra klinik deneyim ve çalışmaların sonuçlarına dayanarak *albicans* dışı türlerin de patojen olabileceği kabul edilmiştir. Bugünkü yaklaşım, artan ilaç kullanımı, cerrahi girişimler, organ nakilleri ve AIDS gibi bağışıklığı zayıflatan sebeplerle diğer *Candida* türlerinin de patojen olabileceği yönündedir(84).

Antifungal ilaç tedavisi, amfoterisin B klinik kullanıma girinceye kadar metilen mavisi ve potasyum iyodür ile sınırlı kalmıştır (79). Amfoterisin B' den sonra flusitozin; ardından da azoller kullanılmaya başlanmıştır (80). Günümüzde kullanılan antifungal ilaçlara 10 yıl öncesine kadar nadiren direnç görülmekte iken, 1990' lı yıllarda direnç özellikle immünsuprese hastalarda önemli bir sorun haline gelmeye başlamıştır (81). Yakın zamana kadar invaziv fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan mevcut antifungaller etki spektrumu, ilaç etkileşimi ve tolere edilebilme özellikleri yönünden de yetersiz kalmışlardır. Bu nedenle mantar enfeksiyonlarının tedavisinde ciddi sorunlar yaşanmaktadır. Son zamanlarda yeni ajanlar fungal enfeksiyonların sistemik ve topikal tedavisi için önemli hale gelmiştir (82, 83).

Bu çalışmada enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmiş olan 103 non-*albicans Candida* izolatının tür düzeyinde tanımlanması ve E-test yöntemi ile amfoterisin B, ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin ve anidulafungin antifungallerine karşı duyarlılık durumları, MİK aralıkları, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub>, GO ve AO±SEM değerleri hesaplanmıştır.

Çalışmamızda non-*albicans Candida* türlerinin en sık izole edildiği ilk üç numune sırasıyla idrar (% 50,5), solunum yolu (% 18,4) ve vajinal sürüntü (% 16,5) örnekleridir. Bu sıralamayı Ekşi ve ark. (85) ile Zer ve ark. (86) idrar, solunum yolu ve kan örnekleri; Yang ve ark. (87) ile Furlaneto ve ark. (88) idrar, kan ve solunum yolu örnekleri; Gualco ve ark. (89) idrar, kan ve vajinal sürüntü örnekleri; Schmalreck ve ark. (90) solunum yolu, idrar ve kan örnekleri; Biçmen ve ark. (91) ile Çıkman ve ark. (92) kan, idrar ve solunum yolu örnekleri; Zhang ve ark. (93) ise solunum yolu, kan ve idrar örnekleri; Temiz ve ark. (94) yara, idrar ve kan örnekleri olarak tespit etmişlerdir.

Araştırmamızda non-*albicans Candida* türleri en sık yoğun bakımdan gelen örneklerden izole edilmiştir. 2014 yılında Portekiz'de Ramos ve ark. (95) tarafından



yapılan çok merkezli bir çalışmada non-albicans *Candida* izolatlarının en sık izole edildiği birim yoğun bakım olarak bildirilmiştir. Furlaneto ve ark. (88) ile Pfaller ve ark. (96) tarafından yapılan çalışmalarda da ilk sırayı yoğun bakımlar almaktadır. Santhanam ve ark. (97), *Candida*'larda tür dağılımı ve antifungal duyarlılığını inceledikleri bir çalışmada 50 non-albicans *Candida* suşunun 10 (% 35,5) tanesinin yoğun bakımdan izole edilirken 40 (% 64,5) tanesinin ise yoğun bakım dışındaki diğer kliniklerden izole edildiğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda değerlendirmeye alınan 103 izolatın 44'ü (% 42,8) *C. kefyri*, 36'sı (% 35) *C. tropicalis*, 17'si (% 16,5) *C. parapsilosis*, 4'ü (% 3,8) *C. glabrata*, 2'si (% 1,9) *C. famata* olarak tanımlanmıştır. Ülkemizde ve yurt dışında yapılan birçok çalışmadan farklı olarak en sık izole edilen non-albicans *Candida* türü *C. kefyri* olmuştur. Yapılan çalışmalarda non-albicans *Candida* türlerinin sıklık sırası değişkendir. Schmalreck ve ark. (90) 2011 yılında yaptıkları çok merkezli bir çalışmada izole ettikleri non-albicans *Candida* izolatlarının 234'ünü *C. glabrata*, 64'ünü *C. parapsilosis*, 61'ini *C. tropicalis*, 46'sını *C. krusei*, 13'ünü *C. lusitaniae*, 10'unu *C. kefyri* ve 8'ini *C. guilliermondii* olarak bildirmişlerdir. Badiee ve ark. (160) çalışmalarında tür dağılımını; *C. krusei* (% 38,5), *C. glabrata* (% 32,1), *C. kefyri* (% 17,7) ve *C. parapsilosis* (% 11,7) olarak bildirmişlerdir. Ülkemizden Erdem ve ark. (95) 2012 yılında yaptıkları çalışmalarında tür dağılımını; *C. glabrata* (% 30,8), *C. tropicalis* (% 25), *C. parapsilosis* (% 21,1), *C. kefyri* (% 9,7), *C. dubliniensis* (% 7,6) ve *C. krusei* (% 5,8) olarak raporlamışlardır. Çıkman ve ark. (92) çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri *Candida* türlerini isimlendirmiş ve tür dağılımını; *C. parapsilosis* (% 52,1), *C. glabrata* (% 21,8), *C. tropicalis* (% 13,1), *C. kefyri* (% 6,6), *C. lusitaniae* (% 2,1), *C. pulcherrima* (% 2,1) ve *C. colliculosa* (% 2,1) olarak bildirmişlerdir. Bayram ve ark. (1) çalışmalarında izole ettikleri 56 non-albicans *Candida* türünde ilk sırayı *C. parapsilosis* (% 48,2) alırken bunu *C. kefyri* (% 21,5), *C. glabrata* (% 12,5), *C. tropicalis* (% 12,5) ve *C. guilliermondii* (% 5,3) takip etmektedir. Ekşi ve ark. (85) bu sıralamayı *C. tropicalis* (% 28), *C. pelliculosa* (% 16), *C. intermedia* (% 12), *C. kefyri* (% 8), *C. parapsilosis* (% 8), *C. famata* (% 8), *C. krusei* (% 4), *C. glabrata* (% 4), *C. dubliniensis* (% 4), *C. sake* (% 4) ve *C. lusitaniae* (% 4) olarak belirlemişlerdir.

*Candida*'lara bağlı enfeksiyonlar içinde kan dolaşımı enfeksiyonlarında anlamlı artışlar kaydedilmiştir. *Candida* türlerinin nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) etkenleri arasında, gram-negatif patojenlerin önüne geçerek, dördüncü sıraya yükseldiği bildirilmektedir.1980 yılından günümüze kadar, *Candida*'ya bağlı kan dolaşımı enfeksiyon sıklığı herbüyüklükteki hastanede ve tüm yaş gruplarında sürekli bir artış göstermiştir (26). Kandideminin hastanede kalış süresini ortalama 30 gün uzattığı ve mortalite oranının ise %40-60 arasında olduğu bildirilmektedir (108).Kültürlerden izole edilen *Candida* türlerinde, non- albicans şuşlarınsayısında artış görölmeye başlanmıştır. Non-albicans *Candida*'ya bağlıKDE'lerde etken olarak çoğunluklaüç tür sorumludur:*C.tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*. Bunları daha az sıklıkta görölen*C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. kefy*, *C. dubliniensis* takip etmektedir. Non- albicans şuşlarda artış görölmeye başlanmakla birlikte dirençsorunları da ortaya çıkmıştır. Direnç gelişiminde azol grubu antifungallerin ampirikkullanımının önemli etkisi olmuştur. Bu açıdan *Candida*'ların tür düzeyinde identifikasyonu ve antifungal duyarlılıkları belirlenmesi önemlidir (26).

Çalışmamızda izole edilen en sık kandidemi etkeni *C. parapsilosis* (n: 6)'tir. Bunu sırasıyla *C. tropicalis* (n: 4) ve *C. kefy* (n: 1) izlemektedir. Mokaddas ve ark. (98), Yang ve ark. (87), Marco ve ark. (99), Gualco ve ark. (89), Biçmen ve ark. (91), Çalışkan ve ark. (100), Gültekin ve ark (101), Çıkman ve ark (92)'nın yaptıkları çalışmalarda non-albicans *Candida* izolatları içinde en sık kandidemi etkeni olarak ilk sırada *C. parapsilosis*, ikinci sırada ise *C. tropicalis* bildirilmiştir.Kuzucu ve ark. (102) çocuk ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen *Candida* şuşlarını inceledikleri bir çalışmada kan kültürlerinden izole edilen 12 non-albicans *Candida* şuşunu sıklık sırasına göre *C. parapsilosis*, *C. pelliculosa* ve *C. famata* olarak bildirmişlerdir.Kan kültürlerinde en sık üreyen non-albican etkenlerini Bassetti ve ark. (103), Katsuragi ve ark. (104), Tortorano ve ark. (105), Gültekin ve ark. (101), Morii ve ark. (106), Pfaller ve ark. (107), Çekin ve ark. (123) sıklık sırasına göre*C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* olarak yayınlamışlardır. Atalay ve ark. (108)'nın kan kültürlerinde üreyen *Candida* türlerini ele aldığı çalışmada bu sıralama *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. krusei* şeklindedir. Matsumoto ve ark. (109), Pfaller ve ark. (110,111,112), Guinea ve ark. (113), ST-

Germain ve ark. (114), Ostrosky-Zeichner ve ark. (115) kan kültürlerinde en sık izole edilen non-albicans *Candida* türlerini sıklık sırasına göre *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* olarak bildirmişlerdir. Feyzioğlu ve ark. (124)'nin kandan izole ettikleri non-albicans *Candida* türlerinde ilk sırayı *C. dubliniensis* ve *C. krusei* almakta, bunu *C. guilliermondii* ve *C. lusitaniae* takip etmektedir. Mohandes ve ark. (125) kandan izole ettikleri non-albicans türlerini sıklık sırasına göre *C. krusei*, *C. tropicalis* ve *C. guilliermondii* olarak bildirmişlerdir. Koçoğlu ve ark. (4)'nin kanda en sık tanımladıkları tür *C. parapsilosis* olmakla birlikte, bunu *C. lusitaniae* ve *C. sake* takip etmektedir.

Godoy ve ark. (116), Yang ve ark. (87), Furlaneto ve ark. (88), Matta ve ark. (117) kan kültürlerinde en çok üreyen non-albicans *Candida* türlerini sıklık sırasına göre *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* olarak bildirmişlerdir. Sav ve ark. (118), Santhanam ve ark. (97), Zhang ve ark. (93) en sık üç non-albicans kandidemi etkenini sırasıyla *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*; *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*; *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* olarak tanımlamışlardır. Özcan ve ark. (119)'nin hematolojik maligniteli hastalardan izole ettikleri maya türlerini inceledikleri bir çalışmada kan kültürlerinde en sık identifiye edilen türler sırasıyla *C. glabrata* ve *C. krusei* olarak tespit edilmiştir.

*Candida* türlerinin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) cerrahi ve medikal uygulamalara bağlı olarak son dönemlerde hızla artmaktadır. Özellikle geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçların, kortikosteroidlerin, immünsüpresif ajanların kullanımı ve uzun süreli üriner kateterizasyonun bu yükselişte önemli rolü bulunmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonlarında etkenin büyük çoğunluğunun bakteriyel kökenli olması nedeniyle klinik kriterler fungal ÜSE'ye göre daha iyi belirlenmiştir. Fungal etkenlerin kontaminasyon, kolonizasyon ve invaziv üriner sistem enfeksiyonlarının ayırt edilmesi konusunda halen tartışmalar bulunmaktadır.

Çalışmamızda 52 idrar örneğinin 22'si (% 42,3) *C. kefyr*, 20'si (% 38,5) *C. tropicalis*, 6'sı (% 11,4) *C. parapsilosis*, 2'si (% 3,9) *C. glabrata* ve 2'si (% 3,9) *C. famata* olarak izole edilmiştir. Passos ve ark. (120)'nin yoğun bakım hastalarının idrarlarını inceledikleri çalışmada izole ettikleri non-albicans *Candida* suşlarının dağılımı 3'er tane *C. glabrata* ve *C. famata*, 2'şer tane *C. kefyr*, *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis*, 1 tane *C. krusei* olarak tanımlanmıştır. Koçoğlu ve ark. (4) ilk üç türü

sıklık sırasına göre *C. tropicalis*, *C. kefyri* ve *C. glabrata* olarak saptamışlardır. Chen ve ark. (122) idrardan izole ettikleri 65 *Candida* suşundan 15'ini *C. glabrata*, 2'sini *C. parapsilosis*, 1'ini *C. kefyri* ve 1'ini *C. tropicalis* olarak raporlamışlardır. Ekşi ve ark. (85) çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri *Candida* türlerini tanımlamışlar ve idrardan izole ettikleri non-albicans *Candida* türlerinin 2'ser tanesi *C. kefyri* ve *C. tropicalis*, 1'er tanesi ise *C. pelliculosa*, *C. lusitaniae* ve *C. krusei*'dir. Biçmen ve ark.(91)'nin mayaların tür düzeyinde identifikasyonunu yaptıkları çalışmalarında idrarda tanımladıkları non-albicans *Candida* türlerinin 7'si *C. tropicalis*, 4'ü *C. parapsilosis* ve 1'er tanesi *C. kefyri* ve *C. glabrata*'dır. Furlaneto ve ark. (88), Ding ve ark. (121), Sulaiman ve ark. (126), Çekin ve ark. (123) idrar örneklerinden en sık izole ettikleri üç non-albicans *Candida* türünü sıklık sırasına göre *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* olarak bildirmişlerdir. Yüksekaya ve ark. (127) ve Yismaw ve ark. (128) yaptıkları çalışmalarda idrarda izole ettikleri non-albicans *Candida* türlerini sıklık sırasına göre *C. glabrata* ve *C. tropicalis* olarak saptamışlardır. Temiz ve ark. (94) ve Gualco ve ark. (89)'nın idrarda en sık izole ettiği non-albicans *Candida* türü *C. glabrata* olmakla birlikte bunu sırasıyla *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. dubliniensis* takip etmektedir. Çıkman ve ark.(92) çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Candida*'ların tür dağılımını inceledikleri çalışmalarında idrardan izole ettikleri non-albicans *Candida* türleri 8 tane *C. glabrata*, 3 tane *C. parapsilosis* ve 1 tane *C. tropicalis* şeklindedir. Sav ve ark. (118) 1122 tane *Candida* türünü ele aldıkları çalışmalarında idrarda non-albicans *Candida* olarak izole ettikleri türler 1'er tane *C. glabrata*, *C. krusei* ve *C. tropicalis*'tir. Yashavanth ve ark. (129) idrar örneklerinden izole ettikleri 66 *Candida* türünden 30 tanesini *C. tropicalis*, 10 tanesini *C. krusei* ve 6 tanesini *C. glabrata* olarak bildirmişlerdir. Seifi ve ark. (130) çocuk hastaların idrar örneklerinden izole ettikleri 29 *Candida* türünün 9 tanesini *C. glabrata* ve 1 tanesini *C. krusei* olarak tanımlamışlardır. Rathor ve ark. (131) nozokomiyal kandidürili hastaların idrarlarından izole ettiklerinon-albicans *Candida* türlerini 117 tane *C. tropicalis*, 55 tane *C. glabrata* ve 39 tane *C. hemolunii* olarak tespit etmişlerdir. Mishra ve ark. (132)'nin idrar katateri bulunan 112 hastadan elde ettikleri *Candida* türlerinin 16'sı *C. tropicalis*, 13'ü *C. glabrata*, 8'i *C. krusei*, 7'si *C. parapsilosis* ve 4'ü *C. kefyri* olarak raporlanmıştır. Feyzioğlu ve ark. (124) ise 2014 yılında yaptıkları bir

çalışmada idrar örneklerinde tespit ettikleri suşlar 14 tane *C. tropicalis*, 4 tane *C. dubliniensis* ve 3'er tane *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* şeklindedir. Mohandas ve ark. (125)'nin idrarda en sık izole ettikleri non-albicans *Candida*, *C. krusei* (n: 6) olmuştur. Bunu 1'er tane *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* izlemiştir. Kaya ve ark. (133)'nin 10 aylık periyottasaptanan kandidüri etkenlerinin dağılımını araştırdıkları çalışmalarında 5 tane *C. glabrata*, 4 tane *C. kefir*, 3 tane *C. tropicalis* tespit etmişlerdir.

1953'de amfoterisin B'nin bulunmasıyla birlikte mantar infeksiyonlarının tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır. En toksik antimikrobiyal ajanlardan biri olmasına rağmen standart tedavi olma özelliğini korumaktadır. Polien bir antifungal ajandır. Dirençli ve duyarlı olduğu MİK değerlerinin tam olarak belirlenememesi ve bu aralığın çok dar olması, in vitro duyarlılık çalışmalarını kısıtlamaktadır. Amfoterisin B'ye karşı direnç oldukça nadirdir (134).

Çalışmamızda *C. tropicalis* için amfoterisin B MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve AO±SEM değerlerini sırasıyla 0,25-1,5µg/ml, 0,5µg/ml, 0,75µg/ml ve 0,60±0,004 olarak tespit ettik. Erdem ve ark. (140) çalışmalarında *C. tropicalis* suşları için amfoterisin B MİK aralığını 0,25-16 µg/ml bulmuşlardır. ST-Germain ve ark. (114) çalışmalarında 41 *C. tropicalis* için amfoterisin B çalışmışlar ve bu değerleri sırasıyla 0,25-2µg/ml, 0,25µg/ml ve 1µg/ml bulmuşlardır. Marco ve ark. (99) ile Godoy ve ark. (116) çalışmalarında *C. tropicalis* için amfoterisin B MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırasıyla 0,25-1µg/ml, 0,5µg/ml ve 1 µg/ml olarak raporlamışlardır. Gualco ve ark. (89) *C. tropicalis* için amfoterisin B MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırasıyla 0,5µg/ml ve 1µg/ml olarak tespit etmişlerdir. Pfaller ve ark. (135) 60 *C. tropicalis* suşunu değerlendirdikleri çalışmalarında amfoterisin B MİK aralığını 0,25-2µg/ml bulmuşlardır. İtalya'da nozokomiyal kandidemi etkenlerinin araştırıldığı bir çalışmada 23 *C. tropicalis* suşu izole edilmiş ve amfoterisin B MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri sırasıyla 0,06-2µg/ml, 0,5µg/ml ve 1 µg/ml bulunmuştur.

Çalışmamızda çıkan verilerden daha düşük veriler raporlayan çalışmalar da mevcuttur. Ülkemizden Atalay ve ark. (108) kan kültürlerinden izole edilen *C. tropicalis* suşlarında amfoterisin B MİK aralığını 0,012-0,25µg/ml gibi bizim çalışmamızdan daha düşük değerler raporlamışlardır. Ayrıca Ramos ve ark. (95) ile

Mokaddas ve ark. (98) *C. tropicalis* için amfoterisin B MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırasıyla 0,03-0,06µg/ml, 0,03µg/ml, 0,06µg/ml ve 0,002-0,75µg/ml, 0,12µg/ml, 0,38µg/ml olarak raporlamışlardır. Gültekin ve ark. (19) çalışmalarında *C. tropicalis* suşları için amfoterisin B MİK aralığını 0,12-0,5µg/ml bulmuşlardır.

Matsumoto ve ark. (109) *C. tropicalis* için amfoterisin B MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırasıyla 1-2µg/ml, 1 µg/ml ve 2µg/ml bularak bizim çalışmamızdan daha yüksek değerler elde etmişlerdir. Ayrıca Schmalreck ve ark. (90) *C. tropicalis* izolatlarında amfoterisin B için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve AO değerlerini sırasıyla 0,25-4µg/ml, 1µg/ml, 2 µg/ml ve 0,9µg/ml bulmuşlardır.

*C. tropicalis* suşları içinde amfoterisin B direncine rastlamadık. Benzer olarak Zhang ve ark. (93), Ramos ve ark. (95), Katsuragi ve ark. (104), Matsumoto ve ark. (109), Pfaller ve ark. (135, 136) Yang ve ark. (137), Bassetti ve ark. (103), Mokaddas ve ark. (98), Gualco ve ark. (89), Matta ve ark. (117), Fan ve ark. (138), Marco ve ark. (99), Godoy ve ark. (116), ST-Germain ve ark. (114), Öztürk ve ark. (139), Bayram ve ark. (1), Atalay ve ark. (108), Çıkman ve ark. (92), Yüksekaya ve ark. (127), Temiz ve ark. (94), Çalışkan ve ark. (100), Biçmen ve ark. (91) ile Gültekin ve ark. (19) yaptıkları çalışmalarda *C. tropicalis* suşlarında amfoterisin B direnci tespit etmemişlerdir. *C. tropicalis* suşlarında amfoterisin B'ye direnç gözlenen çalışmalar da mevcuttur. *C. tropicalis* suşlarında amfoterisin B direncini Erdem ve ark. (140), Zer ve ark. (86), Santhanam ve ark. (97), Schmalreck ve ark. (90), Ostrosky-Zeichner ve ark. (115) sırasıyla % 15,3, % 26,08, % 6,7, % 16,4, % 0,3 olarak bildirmişlerdir.

Flukonazol, etki spektrumunun genişliği, amfoterisin B'ye göre toksisitesinin az olması, farmakokinetik profilinin uygunluğu ve oral ve parenteral formülasyonlarının bulunması sebebiyle yaygın kullanım alanına sahip bir antifungal ajandır. İnvaziv kandidiazisde ampirik veya profilaktik olarak çok sık kullanılmaktadır (141).

Çalışmamızda incelenen 36 *C. tropicalis* suşu için flukonazolün MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub>, GO ve AO ± SEM değerleri sırasıyla 0,094- > 256 µg/ml, 0,25µg/ml, 1 µg/ml, 0,39 µg/ml ve 7,5±7,0 olarak gözlemlendi. Benzer sonuçlar Matsumoto ve ark. (109) ve Yüksekaya ve ark. (127) tarafından da bildirilmiştir. Minea ve ark. (159) 25 *C. tropicalis* izolatında flukonazolün MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve GO değerlerini

sırasıyla  $\leq 0,125 \rightarrow 64 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,5 \mu\text{g/ml}$ ,  $8 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,92 \mu\text{g/ml}$  bulmuşlardır. Schmalreck ve ark. (90) 61 *C. tropicalis* izolatında flukonazol için AO değerini  $7,1 \mu\text{g/ml}$  bulmuşlardır.

Bu çalışmada 1 (% 2,7) *C. tropicalis* suşu flukonazole dirençli olarak saptanmıştır. Ülkemizde ve yurtdışında yapılan çalışmalarda flukonazol direnç oranları geniş bir dağılım göstermektedir. *C. tropicalis* suşlarında flukonazol direnç oranlarını Pfaller ve ark. (111), Tortorano ve ark. (105), Santhanam ve ark. (97), Zhang ve ark. (93), Yang ve ark. (137), Katsuragi ve ark. (104) sırasıyla % 1,9, % 4,5, % 6,7, % 10,7, % 27,8, % 36,4 bulmuşlardır. Ülkemizden ise Temiz ve ark. (94) ve Zer ve ark. (86) yaptıkları çalışmalarda bu oranı sırasıyla %5 ve %30,4 olarak raporlamışlardır. Çıkman ve ark. (92) ile Bayram ve ark. (1) ise çalışmalarında tüm *C. tropicalis* suşlarında flukonazol direnci tespit etmişlerdir. Bazı çalışmalarda ise *C. tropicalis* suşlarında flukonazole hiç direnç gözlenmemiştir (87,95,100,103,107,108,117,139,140).

*C. tropicalis* izolatlarının posakonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve AO±SEM değerleri sırasıyla  $0,012 \rightarrow 32 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,032 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,064 \mu\text{g/ml}$  ve  $0,92 \pm 0,88 \mu\text{g/ml}$  olarak tespit edildi. Suşların % 2,7' si posakonazole dirençliydi. Matsumoto ve ark. (109), Geusau ve ark. (142) MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırasıyla  $0,015-0,25 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,06 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,06 \mu\text{g/ml}$  ve  $0,016-0,125 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,032 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,125 \mu\text{g/ml}$  bulmuşlardır. Schmalreck ve ark. (90) çalışmalarında MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve AO değerlerini sırasıyla  $0,125-16 \mu\text{g/ml}$ ,  $1 \mu\text{g/ml}$ ,  $16 \mu\text{g/ml}$ ,  $1,6 \mu\text{g/ml}$  bulmuşlar ve tüm suşları dirençli olarak raporlamışlardır. *C. tropicalis* suşlarında posakonazol direnç oranlarını Santhanam ve ark. (97) Pfaller ve ark. (136), Ramos ve ark. (95) sırasıyla % 6,7, % 9,7, %60 olarak bildirmişlerdir. Diğer yandan ülkemizden Gültekin ve ark. (19) çalışmalarında tüm *C. tropicalis* izolatlarını posakonazole duyarlı bulmuşlardır.

*C. tropicalis* izolatlarının ketokonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri sırasıyla  $< 0,002 - 1 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,012 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,032 \mu\text{g/ml}$  olarak belirlendi. Benzer olarak Richter ve ark. (143) ve Messer ve ark. (144) MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırası ile  $0,007-0,12 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,015 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,12 \mu\text{g/ml}$  ve  $\leq 0,008-4 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,03 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,12 \mu\text{g/ml}$  bulmuşlardır. Çalışmamızda ketokonazole karşı *C. tropicalis* suşlarının % 97,3'ü duyarlı, % 2,7'si dirençli olarak belirlendi. Benzer

olarak Mulu ve ark.(145) 25 *C. tropicalis* izolatında ketokonazol direncini % 4, Tzar ve ark. (152) 16 *C. tropicalis* izolatında ketokonazol direncini % 6,25 bulmuşlardır. Mishra ve ark. (132) ve Czaika ve ark. (153) yaptıkları çalışmalarda ketokonazol direncini sırasıyla %25, %40 olarak raporlamışlardır. Santhanam ve ark. (97) 15 *C. tropicalis* izolatında ketokonazol MİK aralığını <0,008-8µg/ml, MİK<sub>90</sub> değerini 1µg/ml bulmuşlar ve direnç oranını % 26,7 tespit etmişlerdir. Diğer yandan Fan ve ark.(138), Richter ve ark. (143), Razzaghi-Abyaneh ve ark. (146), Ma ve ark. (147), Siavoshi ve ark. (148), Dias ve ark. (149), Brito ve ark. (150), Kuriyama ve ark. (151) yaptıkları çalışmalarda *C. tropicalis* izolatlarında ketokonazol direnci tespit etmemişlerdir.

Ketokonazol hepatotoksisite, gastrik toksisite ve endokrinolojik yan etkileri ile toksik bir bileşiktir. Daha etkili ve daha az toksik antifungal ilaçların klinik kullanımında olması, ketokonazol kullanımına yönelik endikasyonları oldukça sınırlamıştır (67).

*C. tropicalis* izolatlarının itrakonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri sırasıyla 0,016 - >32 µg/ml, 0,064 µg/ml, 0,094 µg/ml olarak belirlendi. Benzer sonuçlar Godoy ve ark. (116), ST- Germain ve ark. (114) ve Zhang ve ark.(93)'nin çalışmalarında da bildirilmiştir.

Çalışmamızda itrakonazole karşı *C. tropicalis* suşlarının % 97,3'ü duyarlı, % 2,7'si dirençli olarak belirlendi. Birçok çalışmada tespit edilen direnç oranları çalışmamızla benzerlik göstermektedir (93, 112, 114,138). *C. tropicalis* suşlarında itrakonazol direncini Santhanam ve ark. (97), Bayram ve ark. (1), Yang ve ark. (137), Öztürk ve ark. (139) yaptıkları çalışmalarda sırasıyla % 13,3, % 28,5, % 38,9, %50 olarak bildirmişlerdir. Çıkman ve ark.(92) 6 *C. tropicalis* izolatı için itrakonazol duyarlılığını inceledikleri çalışmalarda izolatların tamamını dirençli tespit etmişlerdir. Bassetti ve ark. (103) ve Katsuragi ve ark. (104) bizim çalışmamızdan daha yüksek MİK değerleri tespit etmişler ve direnç oranlarını sırasıyla % 20 ve % 72,7 olarak raporlamışlardır. Gualco ve ark. (89) ve Matta ve ark. (117) MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırası ile 0,06, 0,25µg/ml ve 0,03µg/ml, 0,06µg/ml bularak dirençli suş tespit etmemişlerdir. Richter ve ark.(143) 8 *C. tropicalis* suşunu, Matsumoto ve ark. (109) 12 *C. tropicalis* suşunu değerlendirdikleri çalışmalarda direnç tespit etmemişler ve MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> değerlerini sırası ile 0,03-



0,25µg/ml, 0,12µg/ml, 0,25µg/ml ve 0,03-0,5µg/ml, 0,06µg/ml, 0,25 µg/ml bulmuşlardır.

Daha etkin antifungal ajanların gelişimi ile; itrakonazol invaziv fungal enfeksiyonların tedavisi ve profilaksi amaçlı olarak daha aztercih edilmeye başlamıştır (154).

*C. tropicalis* izolatlarının vorikonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub>, GO ve AO±SEM değerleri sırası ile 0,004 – 0,125 µg/ml, 0,023 µg/ml, 0,047 µg/ml, 0,02µg/ml ve 0,02±0,004 olarak belirlendi. Benzer MİK değerleriYang ve ark. (87), Mokaddas ve ark. (98), Matsumoto ve ark. (109), Matta ve ark. (117), Geusau ve ark. (142) ve Pfaller ve ark. (155) tarafından da bildirilmiştir.Çalışmamızda *C. tropicalis* suşlarının tamamı vorikonazole duyarlı bulunmuştur. Benzer olarakYang ve ark. (87), Temiz ve ark. (94), Mokaddas ve ark. (98), Çalışkan ve ark. (100), Katsuragi ve ark. (104), Matsumoto ve ark. (109), Matta ve ark. (117), Öztürk ve ark. (139), Erdem ve ark. (140), Geusau ve ark. (142), Pfaller ve ark. (155) da yaptıkları çalışmalarda *C. tropicalis* suşlarının tamamını vorikonazol duyarlı tespit etmişlerdir.Schmalreck ve ark. (90) 61*C. tropicalis* izolatı ele aldıkları çalışmalarında vorikonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub>ve AO değerlerini sırası ile 0,063-16µg/ml, 0,5µg/ml, ≥16µg/ml, 0,7µg/ml bulmuşlar ve suşların 18'ini dirençli olarak raporlamışlardır. Ramos ve ark. (95) çalışmalarında 15 *C. tropicalis* izolatının vorikonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırası ile 0,03-2µg/ml, 0,25µg/ml, 0,5µg/ml, direnç oranını ise %13 olarak bildirmişlerdir.Çalışmalarında Bayram ve ark.(1) 7, Çıkman ve ark. (92) 6 *C. tropicalis* suşunun vorikonazol duyarlılığına bakmışlar ve suşların tamamını dirençli bulmuşlardır. Zhang ve ark. (93), Santhanam ve ark. (97), Bassetti ve ark. (103) ve Pfaller ve ark. (110) yaptıkları çalışmalarda *C. tropicalis* izolatlarında vorikonazol direnç oranlarını sırasıyla %3,3,% 7,1, % 6,7, % 9,5 bulmuşlardır.

Bu çalışmada 36*C. tropicalis* izolatının tümü kaspofungin ve anidulafungine duyarlı bulundu. Anidulafungin için MİK aralığı< 0,002 - 0,75 µg/ml; kaspofungin için MİK aralığı < 0,002 - 0,125 µg/ml olarak belirlendi.Bu bulgular daha önce bildirilen birçok çalışma ile uyumludur (19, 87, 97,99,103, 109, 110, 142). Diğer yandan Ramos ve ark. (95) 15 *C. tropicalis* izolatından 1 (%7) tanesini kaspofungin dirençli bulurken, tamamını anidulafungin duyarlı tespit etmişlerdir.Ayrıca

çalışmamızda anidulafungin için AO±SEM değeri 0,03±0,02 µg/ml; kaspofungin için AO±SEM değeri 0,01±0,004 µg/ml olarak belirlendi. Schmalreck ve ark. (90) 61 *C. tropicalis* izolatında kaspofungin ve anidulafungin için AO değerini sırasıyla 0,2µg/ml, 0,1µg/ml bulmuşlar ve suşların 1 (% 1,6) tanesinde hem kaspofungin hem de anidulafungin direnci tespit etmişlerdir. Pfaller ve ark. (136) çalışmalarında ele aldıkları 268 *C. tropicalis* suşundan 1 (% 0,4) tanesinde anidulafungin direnci bulmuşlar ve izolatların tamamını kaspofungine duyarlı bulmuşlardır.

Ekinokandinler çok güvenli, iyi tolere edilebilir ve çoğu *Candida* türlerine karşı mükemmel etkiye sahip antifungallerdir. Flukonazol ve diğer triazolere artan direnç ekinokandinlerin önemini artırmıştır. Ciddi immünsüpresyon ve uzun süre hastanede kalış öyküsü gibi triazolere için direnç beklenen durumlarda antifungal duyarlılık test sonuçlarını beklerken ampirik olarak ekinokandinler tedavide kullanılmaktadır (156). Ekinokandinlerin amfoterisin B ile karşılaştırıldığında toksisiteleri daha azdır. Ekinokandinler içinde Avrupa'da ilk klinik kullanıma giren kaspofungindir. Orofaringeal ve özefagial kandidiazis, invaziv kandidiazis ve invaziv aspergillozis tedavilerinde başarıyla kullanılmaktadır (157).

*C. parapsilosis*'in son yıllarda hastane kökenli patojenler içinde önemli bir yere sahip olduğu, kandidemilerin %7-10'unu oluşturduğu, hatta bazı merkezlerde %30-50'lere varan oranlarda olduğu bildirilmiştir. Yüksek glukoz konsantrasyonunda daha iyi proliferasyon olarak akrilik yüzeylere penetrasyon gibi özellikleriyle ekzojen hastane kökenli enfeksiyon potansiyeline sahiptir. Hiperalimentasyon tedavilerinde glukozdan zengin çözeltilerde kolaylıkla çoğaldığı ve deride sıklıkla kolonize olarak invaziv girişimlerde kan akımına karıştığı saptanmıştır. Sağlık çalışanlarının ellerinde bulunan mayalar ile ilgili yapılan çalışmalarda da en sık *C. parapsilosis* izole edilmiştir. Kateter yüzeyinde oluşturduğu biyofilm nedeniyle de santral venöz kateterli hastalarda daha sık soyutlanmaktadır (158).

Çalışmamızda *C. parapsilosis* izolatlarının tamamı amfoterisin B'ye duyarlı bulundu. Amfoterisin B MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırasıyla 0,25-1,5µg/ml, 0,5µg/ml ve 0,75µg/ml olarak tespit ettik. Bu sonuçlar birçok çalışma ile benzerlik göstermektedir (87,97, 100,102,103,109, 117,137). Öte yandan Zer ve ark. (86) 21 *C. parapsilosis* izolatından 4 (% 19,04) tanesini dirençli bulmuşlardır. Bayram ve ark. (1) çalıştıkları 27 *C. parapsilosis* izolatından 2 (% 7,4)

tanesinde amfoterisin B direnci raporlamışlardır. Mokaddas ve ark. (98) çalışmalarında 186 *C. parapsilosis* suşunda amfoterisin B duyarlılığı çalışmışlar ve 4'ünü (% 2,2) dirençli bulmuşlardır.

*C. parapsilosis* izolatlarının flukonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub>, GO ve AO±SEM değerleri sırasıyla 0,19-3 µg/ml, 0,25 µg/ml, 2 µg/ml, 0,52µg/ml ve 0,94±0,24 olarak belirlendi. Benzer olarak *C. parapsilosis* izolatlarında flukonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırasıyla Godoy ve ark. (116) 0,125-2µg/ml, 0,5µg/ml, 2µg/ml; Geusau ve ark. (142) 0,125-1µg/ml, 0,5µg/ml, 1µg/ml; Atalay ve ark. (108) 0,125-2µg/ml, 0,5µg/ml, 1µg/ml bulmuşlardır.

Çalışmamızda izole edilen 17 *C. parapsilosis* izolatından 15 (% 88,2)'i flukonazol duyarlı iken 2 (% 11,8)'si doza bağımlı duyarlı olarak bulunmuş ve dirençli izolat tespit edilmemiştir. Benzer olarak, *C. parapsilosis* izolatlarında flukonazole duyarlılık ve doza bağımlı duyarlılık oranlarını sırasıyla Santhanam ve ark. (97) % 92,3, % 7,7; Gualco ve ark. (89) % 97,7, % 2,3; Richter ve ark. (143) % 96,7, % 3,3; Fan ve ark. (138) % 96,4, % 3,6 bulmuşlar ve dirençli izolat tespit etmemişlerdir. Çıkman ve ark. (92), Çalış ve ark. (100), Temiz ve ark. (94), Öztürk ve ark. (139), Baesetti ve ark. (103), Geusau ve ark. (142), Atalay ve ark. (108), Matsumoto ve ark. (109), Erdem ve ark. (140) ve Godoy ve ark. (89) *C. parapsilosis* izolatlarında flukonazol direnci tespit etmemişlerdir. *C. parapsilosis* izolatlarında flukonazol direnci bildiren çalışmalar da mevcut. Flukonazol direncini Bayram ve ark. (1) % 3,7; Furlaneto ve ark. (88) % 2,5; Ramos ve ark. (95) % 4; Yang ve ark. (137) % 4,2; Zhang ve ark. (93) % 5,4 ve Zer ve ark. (86) % 19,04 olarak raporlamışlardır. Katsuragi ve ark. (104) *C. parapsilosis* izolatlarında flukonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri sırasıyla 0,5-64µg/ml, 1µg/ml, 16µg/ml bulmuşlar ve suşların % 5,6'sında direnç tespit etmişlerdir. Schmalreck ve ark. (90) 64 *C. parapsilosis* suşu çalışmışlar ve flukonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve AO değerlerini sırasıyla 0,5- ≥64µg/ml, 4µg/ml, 8µg/ml, 4,3µg/ml bulmuşlar ve direnç oranını ise % 4,7 olarak raporlamışlardır. Minea ve ark. (159) ise çalışmalarında *C. parapsilosis* izolatlarının flukonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve GO değerlerini sırasıyla ≤0,125->64µg/ml, 16µg/ml, 32µg/ml, 12,99µg/ml bularak yüksek değerler bildirmişlerdir.

*C. parapsilosis* izolatlarının posakonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri sırasıyla 0,002-0,094 µg/ml, 0,023 µg/ml, 0,047 µg/ml olarak tespit edildi. Suşların tamamı posakonazole duyarlıydı. Benzer olarak Matsumoto ve ark. (109) *C. parapsilosis* izolatlarında posakonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırasıyla 0,03-0,06 µg/ml, 0,06 µg/ml, 0,06 µg/ml bulmuşlar ve izolatların tamamını duyarlı olarak raporlamışlardır. Santhanam ve ark. (97) ve Pfaller ve ark. (110,111) da çalışmalarında *C. parapsilosis* izolatlarında posakonazol direnci tespit etmemişlerdir. Öte yandan Pfaller ve ark. (136) bir diğer çalışmalarında posakonazol direncini % 2 olarak rapor etmişlerdir. Gültekin ve ark. (19) ve Ramos ve ark. (95) *C. parapsilosis* izolatlarında posakonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırasıyla 0,03-0,25 µg/ml, 0,06 µg/ml, 0,12 µg/ml ve 0,03-0,5 µg/ml, 0,06 µg/ml, 0,5 µg/ml bularak, çalışmamızdan daha yüksek MİK değerleri bildirmişlerdir. Çalışmamızda *C. parapsilosis* izolatlarında posakonazol için AO±SEM değerini 0,03±0,006 µg/ml bulduk. Schmalreck ve ark. (90) *C. parapsilosis* izolatlarında posakonazol için AO değerini 0,3 µg/ml bulmuşlar ve suşların % 4,7'sinde direnç tespit etmişlerdir.

*C. parapsilosis* izolatlarının ketokonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri sırasıyla 0,006-0,064 µg/ml, 0,008 µg/ml, 0,047 µg/ml olarak belirlendi ve izolatların tamamı ketokonazol duyarlıydı. *C. parapsilosis* izolatlarında ketokonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırasıyla Badiee ve ark. (160) 0,016-0,064 µg/ml, 0,023 µg/ml, 0,047 µg/ml; Dias ve ark. (149) 0,015-0,03 µg/ml, 0,015 µg/ml, 0,03 µg/ml; Richter ve ark. (143) 0,007-0,5 µg/ml, 0,06 µg/ml, 0,25 µg/ml bulmuşlar ve suşların tamamını duyarlı bildirmişlerdir. Razzaghi-Abyaneh ve ark. (146) 20 *C. parapsilosis* izolatında ketokonazol için MİK aralığını 0,031-0,062 µg/ml olarak raporlamışlardır ve dirençli suş tespit etmemişlerdir. Benzer olarak Fan ve ark. (138) ve Brito ve ark. (150) da yaptıkları çalışmalarda ketokonazol direnci bildirmemişlerdir. *C. parapsilosis* izolatlarında ketokonazol direnci raporlayan çalışmalar da mevcuttur. *C. parapsilosis* izolatlarında ketokonazol direnç oranlarını Santhanam ve ark. (97) % 15,4; Mishra ve ark. (132) % 14,29; Czaika ve ark. (153) % 29 olarak raporlamışlardır. Messer ve ark. (144) Kuzey Amerika, Avrupa ve Latin Amerika ülkelerini kapsayan uluslararası bir sörveyans çalışmasında *C. parapsilosis*

izolatlarındaketokonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırasıyla 0,016-1µg/ml, 0,12µg/ml, 0,25µg/ml olarak bildirmişlerdir.

*C. parapsilosis* izolatlarının itrakonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri sırası ile 0,012-0,094 µg/ml, 0,016 µg/ml, 0,064 µg/ml olarak belirlendi. İzolatların tamamı itrakonazol duyarlıydı. Benzer sonuçlar Zhang ve ark. (93), Godoy ve ark. (116), Matta ve ark. (117), Geusau ve ark. (142) tarafından da bildirilmiştir. Matsumoto ve ark. (109) ve Gültekin ve ark. (19) yaptıkları çalışmalarda MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırası ile 0,03-0,25µg/ml, 0,12µg/ml, 0,25µg/ml bulmuşlar ve direnç tespit etmemişlerdir. Öztürk ve ark. (139) ve Gualco ve ark. (89) da çalışmalarında tüm *C. parapsilosis* izolatlarını itrakonazol duyarlı raporlamışlardır. Öte tandan *C. parapsilosis* izolatlarında itrakonazol direnci bildiren çalışmalar da mevcut. Katsuragi ve ark. (104) 36 *C. parapsilosis* izolatında itrakonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırası ile 0,13-2µg/ml, 0,25µg/ml, 1µg/ml bulmuşlar ve direnç oranını ise %25 olarak raporlamışlardır. *C. parapsilosis* suşlarında itrakonazol direnç oranlarını Bayram ve ark. (1)% 3,7; Santhanam ve ark. (97)% 7,7; Yang ve ark. (137)% 4,2; Fan ve ark. (138)% 10,7 bulmuşlardır. Çıkman ve ark. (92) 6 *C. parapsilosis* izolatında itrakonazol duyarlılığı çalışmışlar ve hepsini dirençli bulmuşlardır.

*C. parapsilosis* izolatlarının vorikonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve AO±SEM değerleri sırasıyla 0,006-0,032 µg/ml, 0,016 µg/ml, 0,032 µg/ml ve 0,01±0,002µg/ml olarak belirlendi. Tamamı vorikonazol duyarlıydı. Benzer sonuçlar Gültekin ve ark. (19), Yang ve ark. (87), Bassetti ve ark. (103), Matsumoto ve ark. (109), Geusau ve ark. (142), Minea ve ark. (159), Badiee ve ark. (160) tarafından da bildirilmiştir. Yine ülkemizde yapılan birçok çalışmada da *C. parapsilosis* izolatlarında vorikonazol direncine raslanmamıştır (92, 100, 139, 140). Temiz ve ark. (94) 5 *C. parapsilosis* izolatında vorikonazol duyarlılığı çalışmışlar ve 1 (% 20) tanesini dirençli bulmuşlardır. *C. parapsilosis* suşlarında vorikonazol direnç oranlarını Bayram ve ark. (1)% 3,7; Yang ve ark. (137)% 22,2 olarak bildirmişlerdir. Schmalreck ve ark. (90) *C. parapsilosis* suşlarında vorikonazol için AO değerini 0,1 µg/ml olarak tespit etmişler ve izolatların % 3,1'ini dirençli bulmuşlardır.

Bu çalışmada 17 *C. parapsilosis* izolatının tümü kaspofungin ve anidulafungine duyarlı bulundu. Anidulafungin için MİK aralığı <0,002-0,002 µg/ml; kaspofungin için MİK aralığı <0,002-0,75 µg/ml olarak belirlendi. Ülkemizde ve yurt dışında yapılan birçok çalışmada *C. parapsilosis* izolatlarının tamamı ekinokandinlere duyarlı bulunmuştur (19, 87, 103, 110, 142, 160). Matsumoto ve ark. (109) *C. parapsilosis* izolatlarında MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini anidulafungin için sırasıyla 1-4 µg/ml, 1 µg/ml, 4 µg/ml ve kaspofungin için 0,5-2 µg/ml, 0,5 µg/ml, 1 µg/ml bulmuşlardır. Aynı çalışmada tüm izolatlar kaspofungine duyarlı iken anidulafungine duyarlılığı %85, orta duyarlılığı ise %15 olarak raporlamışlardır. Ramos ve ark. (95) *C. parapsilosis* izolatlarında anidulafungin direnci tespit etmezken kaspofungin direncini % 22 olarak raporlamışlardır. Diğer yandan Pfaller ve ark. (136) 501 *C. parapsilosis* izolatının 2'sinde (% 0,4) anidulafungin direnci bildirmişler ve kaspofungin direnci tespit etmemişlerdir.

Çalışmamızda 44 *C. kefyr* izolatının amfoterisin B için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve AO±SEM değerlerini sırasıyla 0,38->32 µg/ml, 1 µg/ml, 2 µg/ml ve 2,49±0,98 µg/ml olarak tespit ettik. İzolatların 3'ü (% 6,8) amfoterisin B'ye dirençliydi. Schmalreck ve ark. (90) çok merkezli bir çalışmada Almanya ve Avusturya'dan elde ettikleri 10 *C. kefyr* izolatında amfoterisin B için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve AO değerlerini sırasıyla 0,125-2 µg/ml, 1 µg/ml, 2 µg/ml ve 1 µg/ml bulmuşlardır. Badiie ve ark. (160) 44 *C. kefyr* izolatında antifungal duyarlılık çalışmışlar ve amfoterisin B için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırasıyla 0,016-1 µg/ml, 0,19 µg/ml, 0,75 µg/ml bulmuşlar, böylece bizim çalışmamızdan daha düşük MİK değerleri tespit etmişlerdir. Ülkemizde ve yurt dışında yapılan birçok çalışmada *C. kefyr* izolatlarında amfoterisin B direnci tespit edilmemiştir (1, 92, 132, 139, 161, 162). *C. kefyr* izolatlarının amfoterisin B için MİK aralığını Erdem ve ark. (140) 0,5-1 µg/ml; Lopez ve ark. (163) 0,06-1 µg/ml, Özçelik ve ark (164) <0,03 µg/ml bulmuşlar ve direnç tespit etmemişlerdir. Bununla birlikte *C. kefyr* izolatlarında amfoterisin B direnci raporlayan çalışmalar da mevcuttur. 9 *C. kefyr* izolatından Zer ve ark. (86) 2'sinde (% 22,22), Dufresne ve ark. (165) 3'ünde (% 33,33) amfoterisin B direnci bildirmişlerdir. Pawlik ve ark. (166) vajinal

mukozadan izole ettikleri 67 *C. kefyri* izolatında amfoterisin B duyarlılığı çalışmışlar ve izolatların %79'unu dirençli olarak raporlamışlardır.

*C. kefyri* izolatlarının flukonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve GO değerlerini sırasıyla 0,032->256 µg/ml, 0,125 µg/ml, 0,38 µg/ml ve 0,19 µg/ml olarak tespit ettik. İzolatların 2'si (%4,6) flukonazole dirençliydi. Minea ve ark. (159) 21 *C. kefyri* izolatlarının flukonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> ve GO değerlerini sırasıyla 0,25-2 µg/ml, 0,5 µg/ml, 0,5 µg/ml ve 0,41 µg/ml bulmuşlar ve direnç tespit etmemişlerdir. Bayram ve ark. (1), Çıkman ve ark. (92), Özcan ve ark. (119), Çekin ve ark. (123), Öztürk ve ark. (139), Mishra ve ark. (132) ve Lopez ve ark. (163) çalışmalarında *C. kefyri* izolatlarında flukonazol direnci tespit etmemişlerdir. Erdem ve ark. (140) 5 *C. kefyri* izolatında flukonazol için MİK aralığını ≤1-2 µg/ml bulmuşlar ve direnç bildirmemişlerdir. Badiee ve ark. (160) 44 ve Schmalreck ve ark. (90) 10 *C. kefyri* izolatlarında flukonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırasıyla 0,038-128 µg/ml, 1 µg/ml, 8 µg/ml ve 0,5-32 µg/ml, 0,5 µg/ml, 8 µg/ml bulmuşlar ve direnç oranlarını ise sırasıyla % 45,5 ve %10 olarak raporlamışlardır. Ayrıca Zer ve ark. (86), Czaika ve ark. (153), Dufresne ve ark. (165) *C. kefyri* suşlarında sırasıyla % 33,33, % 51, % 25 oranında flukonazol direnci bildirmişlerdir.

*C. kefyri* izolatlarının posakonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırasıyla 0,003->32 µg/ml, 0,032 µg/ml, 0,064 µg/ml olarak tespit ettik. İzolatların 2'si (% 4,6) posakonazole dirençliydi. Schmalreck ve ark. (90) bu değerleri sırasıyla 0,063-16 µg/ml, 0,063 µg/ml, 2 µg/ml bulmuşlar ve direnç oranını ise % 20 olarak raporlamışlardır. Lopez ve ark. (163) ve Gergely ve ark. (167) çalışmalarında *C. kefyri* izolatlarının tamamını posakonazole duyarlı bulmuşlardır.

*C. kefyri* izolatlarının ketokonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırasıyla 0,003-2 µg/ml, 0,006 µg/ml, 0,012 µg/ml olarak tespit ettik. İzolatların 2'si (% 4,6) ketokonazole dirençliydi. Benzer olarak Badiee ve ark. (160) *C. kefyri* izolatlarının ketokonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerleri ile direnç oranını sırasıyla 0,012-0,19 µg/ml, 0,032 µg/ml, 0,047 µg/ml, % 2,3 bulmuşlardır. Mishra ve ark. (132) 4 *C. kefyri* izolatında antifungal duyarlılık çalışmışlar ve 1 (%25) izolatta ketokonazol direnci tespit etmişlerdir. Czaika ve ark. (153) çeşitli hasta örneklerinden elde ettikleri 70 *C. kefyri* izolatında ketokonazol direncini %15

olarak bildirmişlerdir. Özçelik ve ark. (164) 2 *C. kefyri* izolatında ketokonazol için MİK değerini 0,25µg/ml bulmuşlardır.

*C. kefyri* izolatlarının itrakonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırasıyla 0,004->32µg/ml,0,016µg/ml, 0,064 µg/ml olarak tespit ettik. İzolatlardan itrakonazole 1'i (% 2,3)dirençli, 1'i (% 2,3) doza bağımlı duyarlı ve 42'si (% 95,4) duyarlıydı. Çıkman ve ark.(92), Mishra ve ark. (132), Corpus ve ark. (161) ve Lopez ve ark. (163) çalışmalarında tüm *C. kefyri* izolatlarını itrakonazole duyarlı bulmuşlardır. Bayram ve ark.(1) 12 *C. kefyri* izolatından 10'unu (% 83,3) duyarlı bulurken 2'sini (% 16,7) orta duyarlı bulmuşlardır. Badiee ve ark. (160) itrakonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub> değerlerini sırasıyla 0,002-1 µg/ml, 0,047 µg/ml, 0,5µg/mlbulmuşlardır.Shokohi ve ark. (162) bir hastanın orofaringeal lezyonundan izole ettikleri *C. kefyri* izolatının itrakonazol içinMİK değerini 2 µg/ml bulmuşlardır. Czaika ve ark. (153) çeşitli klinik örneklerden elde ettikleri 70 *C. kefyri* izolatında itrakonazol duyarlılık oranını % 57 olarak bildirmişlerdir.

Bu çalışmada44 *C. kefyri* izolatlarının vorikonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub> ve MİK<sub>90</sub>sırasıyla 0,002->32µg/ml,0,008µg/ml ve0,012µg/mlolarak tespit ettik. İzolatların 2'si (% 4,6) vorikonazole dirençliydi. Benzer sonuçlar Badiee ve ark. (160) ve Czaika ve ark. (153) tarafından da bildirilmiştir. Schmalreck ve ark. (90)*C. kefyri* izolatlarının vorikonazol için MİK aralığı, MİK<sub>50</sub>, MİK<sub>90</sub> değerlerini ve direnç oranını sırasıyla ≤0,008-16µg/ml, 0,031µg/ml, 0,125µg/ml ve % 10 bularak bizim çalışmamızdan daha yüksek değerler tespit etmişlerdir.Ülkemizden Erdem ve ark.(140) ve Özçelik ve ark. (164) çalışmalarında *C. kefyri* izolatlarının MİK değerlerini sırasıyla ≤0,12 ve <0,03 bulmuşlardır. *C. kefyri* izolatlarında vorikonazol direnci bildirilmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (1, 92, 119,123, 159, 163).

*C. kefyri* izolatlarının kaspofungin ve anidulafungin için MİK aralığı<0,002-0,38 µg/ml ve direnç oranları sırasıyla % 31,9 ve% 2,3 idi. Ayrıca AO±SEM değerini kaspofungin ve anidulafungin için sırasıyla 0,06±0,01 µg/ml ve 0,02±0,009µg/ml bulduk. Özçelik ve ark. (164) çalışmalarında izole ettikleri 2 *C. kefyri* izolatında kaspofungin MİK değerini <0,03 bularak direnç bildirmemişlerdir. Schmalreck ve ark. (90) çalışmalarında *C. kefyri* izolatlarında kaspofungin ve anidulafungin içinAO değerini sırasıyla 0,5µg/ml ve 0,1µg/ml bulmuşlar ve direnç



bildirmemişlerdir. Badiie ve ark. (160) kaspofungin direncini %2,3 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 4*C. glabrata* izolatlarının amfoterisin B için MİK aralığını 0,5-1 µg/ml olarak tespit ettik. İzolatların tamamı amfoterisin B'ye duyarlıydı. Benzer sonuçlar ülkemizde ve yurtdışında yapılan birçok çalışmada bildirilmiştir (1, 19, 87, 97, 116, 127). Atalay ve ark.(108) ve Özçelik ve ark. (164) çalışmalarında *C. glabrata* izolatlarının amfoterisin B MİK aralığını sırasıyla 0,064-0,5µg/ml ve <0,03 µg/ml bularak bizim çalışmamızdan daha düşük veriler elde etmişlerdir. Ayrıca *C. glabrata* izolatlarında amfoterisin B direnci bildiren yayınlar da mevcuttur. Ülkemizde yapılan çalışmalardan Zer ve ark. (86) yoğun bakım hastalarından izole ettikleri 12 izolattan 3'ünü (% 25), Çıkman ve ark. (92) çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 10 izolattan 2'sini (% 20), Temiz ve ark. (94)çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 6 izolattan 2'sini (% 33,3), Çekin ve ark. (123) hastanede yatan hastalardan izole ettikleri 22 izolattan 2'sini (% 9,1)amfoterisin B'ye dirençli bulmuşlardır. Yurtdışında yapılan çalışmalarda ise Mishra ve ark. (132) idrar örneklerinden elde ettikleri 13 izolattan 1'ini (% 7,6) ve Fan ve ark. (138) vajinal sürüntü örneklerinden elde ettikleri 60 izolattan 2'sini (% 3,3) dirençli olarak raporlamışlardır.

*C. glabrata* izolatlarının flukonazol için MİK aralığını 2->256 µg/ml(1'inde MİK: >256µg/ml, 1'inde MİK: 4µg/ml, 2'sinde MİK: 2µg/ml) tespit ettik. İzolatların 3'ü (% 75) doza bağımlı duyarlı, 1'i (% 25) ise dirençliydi. Benzer olarak Çıkman ve ark. (92), Temiz ve ark. (94), Katsuragi ve ark. (104) ve Fan ve ark. (138) *C. glabrata* izolatlarında flukonazol direncini sırasıyla % 20, % 16,6, % 19,1, % 20 bulmuşlardır. Ayrıca çalışmamızdan daha düşük direnç oranları bildiren raporlar dabilinmektedir. Erdem ve ark.(140) ve Gültekin ve ark. (19) *C. glabrata* izolatlarında MİK aralığını sırasıyla 4-32µg/ml ve 8-32µg/ml bulmuşlar ve dirençli izolat bildirmemişlerdir. Yang ve ark. (137) çalışmalarında ele aldıkları 8 *C. glabrata* izolatının tamamını doza bağımlı duyarlı bulmuşlar ve dirençli izolat tespit etmemişlerdir. Zhang ve ark. (93) çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 193 *C. glabrata* izolatında flukonazol MİK aralığını 1-64 µg/ml bulmuşlar ve direnç oranını % 6,2 olarak raporlamışlardır. Yüksekaya ve ark. (127) yoğun bakımda yatan hastaların idrarlarından elde ettikleri 19 *C. glabrata* izolatının flukonazole 16'sını

duyarlı (% 84,3), 2'sini (% 10,5) doza bağımlı duyarlı, 1'ini (% 5,2) dirençli bulmuşlardır. Ramos ve ark. (95), Yang ve ark. (87) ve Santhanam ve ark. (97) çalışmalarında çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri *C. glabrata* izolatları için flukonazol direncini sırasıyla % 9, % 0,7 ve % 5,9 olarak bildirmişlerdir. Matsumoto ve ark. (109) kan örneklerinden elde ettikleri 58 *C. glabrata* izolatının flukonazol için MİK aralığını 0,5-128 µg/ml bulmuşlar, izolatların % 9'unu dirençli, % 91'ini doza bağımlı duyarlı olarak bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda *C. glabrata* suşlarında daha yüksek flukonazol direnç oranları tespit edilmiştir. Bayram ve ark. (1) çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 7 izolattan 4'ünü (% 42,9), Zer ve ark. (86) yoğun bakımda yatan hastalardan elde ettikleri 12 izolattan 6'sını (% 50), Bassetti ve ark. (103) kan örneklerinden izole ettikleri 33 izolattan 27'sini (% 81,8) dirençli bulmuşlardır. Bayram ve ark. (1) çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 7 *C. glabrata* izolatından 4'ünü (% 57,1) doza bağımlı duyarlı, 3'ünü (% 42,9) dirençli olarak bildirmişlerdir.

*C. glabrata* izolatlarının posakonazol için MİK aralığını 0,004-0,023 µg/ml tespit ettik. İzolatların tamamı posakonazol duyarlıydı. Gültekin ve ark. (19) ve Ramos ve ark. (95) çalışmalarında *C. glabrata* izolatları için posakonazol MİK aralığını sırasıyla 1-2 µg/ml ve 0,03-1 µg/ml bulmuşlar ve direnç tespit etmemişlerdir. *C. glabrata* izolatlarında posakonazol direnci raporlayan çalışmalar da bulunmaktadır (109, 110, 136). Santhanam ve ark. (97) çeşitli klinik örneklerden elde ettikleri 17 *C. glabrata* izolatının posakonazol için MİK aralığını 0,008->8 bulmuşlar ve suşların 8'ini (% 47,1) dirençli olarak bildirmişlerdir. Geusau ve ark. (142) çalışmalarında 46 *C. glabrata* izole etmişler ve posakonazol MİK aralığı ve direnç oranını sırasıyla 0,25-32 µg/ml, % 17,4 olarak raporlamışlardır.

Dört *C. glabrata* izolatının ketokonazol için MİK aralığını 0,006-4 µg/ml tespit ettik. İzolatların 3'ü (% 75) ketokonazol duyarlı iken 1'i (% 25) dirençliydi. Ketokonazole dirençli olan suş (MİK: 4 µg/ml) aynı zamanda flukonazole de dirençliydi. Benzer olarak Santhanam ve ark. (97) çeşitli klinik örneklerden elde ettikleri 17 *C. glabrata* izolatında ketokonazol MİK aralığını <0,008-4 µg/ml bulmuşlardır. Richter ve ark. (143) vajinal sürüntü örneklerinden elde ettikleri 112 *C. glabrata* izolatında ketokonazol MİK aralığını 0,06-2 µg/ml bulmuşlar ve direnç bildirmemişlerdir. Fan ve ark. (138) 60 *C. galabrata* izolatında ketokonazol direnç

oranını % 15 olarak raporlamışlardır. Czaika ve ark. (153) Almanya ve Avusturya'da yaptıkları çok merkezli bir çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 889 *C. glabrata* izolatının ketokonazole direnç oranını % 43 olarak tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada *C. glabrata* izolatlarında itraconazol için düşük MİK değerleri (MİK aralığı: 0,012-0,25 µg/ml) elde ettik. İzolatların tamamı itraconazol duyarlıydı. Benzer olarak Godoy ve ark. (116) çalışmalarında *C. glabrata* izolatları için itraconazol MİK aralığını 0,015-0,5 µg/ml bulmuşlardır. Fakat ülkemizde ve dünyada yapılan çoğu çalışmada daha yüksek MİK değerleri ve direnç yüzdeleri bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalardan Çıkman ve ark. (92) ve Öztürk ve ark. (139) çalışmalarında elde ettikleri *C. glabrata* izolatlarının tamamını itraconazol dirençli bulmuşlardır. Bayram ve ark. (1) çeşitli klinik örneklerden izole ettikleri 7 *C. glabrata* izolatının 5'ini (%71,4) itraconazol dirençli olarak raporlamışlardır. Gültekin ve ark. (19) kan kültürlerinden izole ettikleri 5 *C. glabrata* izolatında itraconazol MİK aralığını 0,5-1µg/ml bulmuşlardır. Yurt dışında yapılan çalışmalardan *C. glabrata* izolatlarında itraconazol MİK aralığını ve direnç oranını Santhanam ve ark. (97) 0,03->16µg/ml, % 41,2; Matsumoto ve ark. (109) 0,06-8µg/ml, % 5; Bassetti ve ark. (103) 0,125-16 µg/ml, % 95,2 olarak raporlamışlardır.

Çalışmamızda 4 *C. glabrata* izolatlarının vorikonazol için MİK aralığını 0,002-0,023 µg/ml tespit ettik. İzolatların tamamı duyarlıydı. Geusau ve ark. (142) çeşitli klinik örneklerden elde ettikleri 46, Gültekin ve ark. (19) kan örneklerinden elde ettikleri 5, Özçelik ve ark. (164) 7 *C. glabrata* izolatında vorikonazol MİK aralığını sırasıyla 0,064-0,5 µg/ml, 0,12-0,5 µg/ml, <0,03µg/ml bulmuşlar ve direnç tespit etmemişlerdir. Benzer olarak Öztürk ve ark. (139), Çalışkan ve ark. (100) ve Yang ve ark. (137) da çalışmalarında izole ettikleri *C. glabrata* suşlarında vorikonazol direncine rastlamamışlardır. Çalışmamızda elde ettiğimiz düşük MİK değerlerine ve dirençli izolat çıkmamasına rağmen yapılan birçok çalışmada daha yüksek MİK değerleri ve direnç oranları bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalardan *C. glabrata* izolatlarında vorikonazol direnç oranlarını Bayram ve ark. (1) % 14,2; Çıkman ve ark. (92) % 10; Temiz ve ark. (94) % 33,33; Çekin ve ark. (123) % 4,5 olarak bildirmişlerdir. Yurt dışında yapılan çalışmalarda *C. glabrata* izolatlarında vorikonazol için MİK aralığı ve direnç oranını Zhang ve ark. (93) 0,031-2µg/ml, % 4,7; Katsuragi ve ark. (104) 0,25-8µg/ml, % 14,3; Matsumoto ve ark.

(109) 0,015-4µg/ml, % 10;Badiee ve ark. (160) 0,012-8µg/ml, % 10 olarak bildirmişlerdir.

Bu çalışmada 4 *C. glabrata* izolatının tümü kaspofungin ve anidulafungine duyarlı bulundu. Anidulafungin için MİK aralığı<0,002-<0,002 µg/ml; kaspofungin için MİK aralığı <0,002-0,016 µg/ml olarak belirlendi. Benzer sonuçlar Özçelik ve ark. (164) ve Bassetti ve ark. (103) tarafından da bildirilmiştir. Diğer yandan sırasıylaanidulafungin ve kaspofungindirenç oranlarını Pfaller ve ark. (110) % 3,7, %4,7 ve Schmalreck ve ark. (90) % 1,7, % 2,1 olarak bildirmişlerdir. Ramos ve ark. (95) *C. glabrata* izolatlarının % 3,1'inde anidulafungin, % 34,3'ünde ise kaspofungin MİK değerini  $\geq 0,5\mu\text{g/ml}$  bulmuşlardır.Geusau ve ark. (142) izolatların % 4,2'sinde anidulafungin direnci bulmuşlardır. *C. glabrata* izolatlarında kaspofungin MİK aralığını Gültekin ve ark. (19) 0,12-0,25 µg/ml; Santhanam ve ark. (97) 0,03-0,12 µg/ml bulmuşlar ve direnç tespit etmemişlerdir. Yang ve ark. (87) 256 *C. glabrata* izolatında anidulafungin MİK aralığını  $\leq 0,125-0,25\ \mu\text{g/ml}$  bulmuşlar ve dirençliizolat tespit etmemişlerdir.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; son yıllarda, bir yandan kanser, steroidler, kemoterapi veya AIDS sebebiyle immün sistemi baskılanmış konak sayısı artarken, diğer yandan mantar enfeksiyonu sayısının da arttığı, patojen mantarların tiplerinin ve direnç paternlerinin değiştiği ve bu sebeple *Candida* türlerinin önemli patojenler olarak yüksek oranda mortaliteye sahip oldukları dikkati çekmektedir.

Çalışmamızda izole ettiğimiz suşların çoğu (% 54,4) yoğun bakım hastalarına ait örneklerden elde edilmiştir. Hastane enfeksiyonları için çok yüksek riskli yerler olarak tanımlanan yoğun bakım ünitelerinde istenen temizlik standartları kritik önem taşımaktadır. Özellikle bu birimlerde el yıkama ve eldiven kullanımı *Candida* türlerinin neden olduğu hastane enfeksiyonlarını önlemede atılacak en önemli adımdır. Bu alanlarda sık ve etkin temizlik yapılmalıdır. Hastalara zorunlu olmadıkça aletli girişimler (sonda, kateter ve benzeri) uygulanmamalı, eğer uygulanacaksa steril şartlarda yapılmalı, kullanım süreleri kısıtutulmalı, bakımları iyi yapılmalı ve girişimler deneyimli kişiler tarafından uygulanmalıdır.

Çalışmamızda ekinokandinlerin amfoterisin B ve flukonazol ile kıyaslandığı zaman *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. kefyr* izolatları üzerine daha etkili olduğu saptanmıştır ( $p<0,01$ ). İzolatların kaspofungin ve anidulafungin duyarlılıkları arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Ayrıca itrakonazol, ketokonazol, posakonazol ve vorikonazolün *Candida* izolatları üzerinde flukonazole göre daha etkin olduğunu tespit edildi ( $p<0,001$ ).

*C. parapsilosis* izolatlarında vorikonazol, posakonazol, itrakonazol ve ketokonazol duyarlılıkları arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

*C. kefyr* izolatlarında flukonazol ve amfoterisin B duyarlılıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken ( $p>0,05$ ) diğer azollerin amfoterisin B'den daha etkili olduğu saptandı ( $p<0,001$ ).

Yapılan antifungal değerlendirmede 36 *C. tropicalis* izolatının kaspofungin ile ketokonazol ve vorikonazol; anidulafungin ile ketokonazol duyarlılıkları arasındaki fark anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Fakat kaspofungin ve anidulafungin diğer azollerden daha etkili bulundu ( $p<0,001$ ).

4 *C. glabrata* izolatlarında ekinokandinlerin flukonazolden daha etkili olduğu belirlendi ( $p < 0,05$ ). *C. glabrata*' ya etkileri bakımından diğer antifungal ilaçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

Antifungal ilaçların profilaktik kullanımının artması ile birlikte bu ajanlara dirençli *Candida* suşlarının sayısında gittikçe artmaktadır. Bu nedenle, özellikle riskli hastalardaki *Candida* infeksiyonlarının tedavisi planlanırken, tür tanımlaması ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılması giderek daha gerekli hale gelmektedir. Tür tanımlamasının ve antifungal duyarlılık testlerinin rutin olarak yapılması hem kendi hastanemizin antifungal kullanım protokollerinin belirlenmesine katkı sağlayacak hem de yurt çapında yapılacak daha geniş kapsamlı tedavi protokollerinin hazırlanmasına faydalı olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) Bayram Y, Gültepe B, Özlük S ve Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Candida* Kökenlerinin İdentifikasyonu ve Antifungal Duyarlılıklarının Araştırılması. Van Tıp Dergisi 2012; 19(4): 177-181.
- 2) Satılmış ÖK, Akkaya Y, Ergin Ç ve ark. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Candida* sp Kökenlerinde Slime Faktör Üretimi. Pam Tıp Derg 2011; 4 (1): 25-9.
- 3) Tümbay E. *Candida* türleri. In: Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ustaçelebi Ş (Ed.). Ankara: Öncü Basımevi- Güneş Kitabevi, 1999: 1081-86.
- 4) Koçoğlu E, Bayram A, Balcı İ. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Candida* Türleri ve Antifungal Duyarlılıkları. Van Tıp Dergisi 2005; 12 (3): 195-200.
- 5) Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. Clin Microbiol Rev 1995; 8 (4): 462-78.
- 6) Gültekin A, Koç AN, Atalay MA. *Candida* Türlerinin Tanımlanmasında Kromojenik Besiyerinin Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Dergisi 2013; 22 (1): 24-30.
- 7) Paya CV. Fungal infections in Solid-organ transplantation. Clinical Infectious Diseases 1993; 16: 677-88.
- 8) Eren A, Aydoğan S, Kalkancı A ve ark. Nötropenik Olmayan Yoğun Bakım Hastalarında *Candida albicans* Kolonizasyon İndeksi ve Özgül Antikor Yanıtı Arasındaki İlişkinin İrdelenmesi. Mikrobiyoloji Bülteni 2007; 41: 253-259.
- 9) Özbek E, Tekay F, Pirinçcioğlu HÇ. Yoğun Bakım Hastalarına Ait Çeşitli Örneklerden İzole Edilen *Candida* İzolatlarında Antifungal Direnci. Dicle Tıp Derg 2012; 39 (2): 207-212.
- 10) Pappas PG. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am 2006; 20 (3): 485-506.
- 11) Dismukes WE. Antifungal therapy: from amphotericin B to present. Trans Am Clin Climatol AssoC 1993; 104: 166-79.
- 12) Mukherjee PK, Sheehan DJ, Hitchcock CA ve ark. Combination treatment of invasive fungal infections. Clin Microbiol Rev 2005; 18 (1): 163-171.
- 13) Ener B. İn vitro antifungal duyarlılık testleri: Standardizasyon ve klinik önemi. Mikrobiyol Bul 1996; 30: 419-425.

- 14) Iwen PC. Mycotic Diseases. In: McPherson: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. vol. 61 Chapter. An Imprint of Elsevier. W.B. Saunders, 2011: 1155-1187.
- 15) Goldman L ve I. Schafer A. Goldman's Cecil Medicine Twenty-Fourth Edition. An Imprint of Elsevier. W.B. Saunders, 2012: 1971-1990.
- 16) Rodloff AC, Koch D, Schaumann R. Epidemiology and Antifungal Resistance In Invasive Candidiasis. Eur J Med Res 2011; 16 (4): 187-195.
- 17) Yapar N. Epidemiology and Risk Factors For Invasive Candidiasis. Ther Clin Risk Manag 2014; 10: 95–105.
- 18) Yücel A, Kantarcıoğlu AS. *Candida*'ların Patojenlik Belirtgenleri. Cerrahpaşa J Med 2000; 31 (3): 172-186.
- 19) Gültekin B, Eyigör M, Tiryaki Y ve ark. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Suşlarında Antifungal Duyarlılığın ve Bazı Virülans Faktörlerinin Araştırılması ve RAPD-PCR ile Genotiplendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2011; 45 (2): 306-317.
- 20) Fox CR, Sande MA. *Candida* Türleri (Çev. S. Arıkan). In: Wilson WR, Sande MA (eds). Current Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi. Dündar İH (Çev. Ed). Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 734-744.
- 21) Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF ve ark. The process of microbial translocation. Ann Surg 1990; 212 (4): 496-512.
- 22) John E, Edwards JR: *Candida* Species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7. ed, Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010; 3225.
- 23) Bodey GP. Candidiasis in Cancer Patients. Am J Med 1984; 30: 13-19.
- 24) Shoham S, Levitz SM. The immun response to fungal infections. Br J Haematol 2005; 129: 569-582.
- 25) Erbakan N. Derinin Mantar Hastalıkları. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1989: 1-332.
- 26) Murray PR, Rosenthal KS and Pfaller MA. Medical Microbiology. 7th ed. by Saunders, an Imprint of Elsevier 2013: 605-696.



- 27) Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL ve ark. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7. Edition. by Saunders An Imprint of Elsevier, 2014: 2735-3327.
- 28) Gürcan Ş, Alver O, Ercan İ ve ark. Çeşitli *Candida* Türlerinde Virülansın Değerlendirilmesi: İn Vitro ve İn Vivo Çalışma. J Med Sci 2010; 30 (5): 1493-502.
- 29) Keçeli S, Budak F, Tamer GS ve ark. *Candida* türlerinin Bazı Antifungallere Duyarlılıklarının ve Fosfolipaz Aktivitelerinin Araştırılması. Turkish Journal of Infection 2003; 17 (3): 321-324.
- 30) Ghannoum MA. Potential role of phospholipases in virulence and fungalPathogenesis. Clin Microbiol Rev 2000; 13: 122- 143.
- 31) Birinci A, Cihan ÇÇ, Bilgin K ve ark. *Candida* Türlerinde Slime Üretiminin Araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35: 163-166.
- 32) Özcan SK. Tıbbi Gereçlerle İlişkili *Candida* Biyofilm ve Enfeksiyonları. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27: 589-600.
- 33) Yakupoğulları Y, Aşçı Toraman ZA. Çeşitli Klinik Örneklerden Soyutlanan *Candida* Kökenlerine Slime Faktörü Üretiminin Araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2004; 34: 178-181.
- 34) Howard DH. Acquisition, Transport and Storage of Iron by Pathojenik Fungi. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 394- 404.
- 35) Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. Clin Microbiol Rev 2007; 20 (1): 133-163.
- 36) Arjuna NB, Morrison EJ, Morrison CJ. Laboratory Diagnosis of Invasive Candidiasis. The Journal of Microbiology 2005; 43: 65-84.
- 37) Meis JF, Ruhnke M, De Pauw BE ve ark. *Candida dubliniensis* Candidemia in Patients with Chemotherapy-Induced Neutropenia and Bone Marrow Transplantation. Emerg Infect Dis. 1999; 5 (1): 150–153.
- 38) İlkit M, Hilmioğlu S, Taşbakan MI ve ark. *Candida* kökenlerinin tanınmasında BİGGY agarın yeri. I. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, Kongre Kitabı. İzmir: 1999: 273.
- 39) Warren NG, Hazen KC. *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeasts of medical importance. Manual of Clinical Microbiology, 1999; 7: 1184-1199.

- 40) Warnock DW. Trends in the Epidemiology of Invasive Fungal Infections. *Jpn J Med Mycol* 2007; 48: 1-12.
- 41) Kothavade RJ, Kura MM, Valand AG. *Candida tropicalis*: Its Prevalence, Pathogenicity and Increasing Resistance To Fluconazole. *Journal of Medical Microbiology* 2010; 59: 873–880.
- 42) Cebeci Güler N, Tosun İ, Bayramoğlu G ve ark. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Candida parapsilosis* Kompleks Türlerinin (*C. parapsilosis sensu stricto*, *C. metapsilosis* ve *C. orthopsilosis*) Genotipik Olarak Tanımlanması ve Dağılımlarının Belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45 (4): 723-728.
- 43) Fıdel PL, Vazquez JA, Sobel JD. *Candida glabrata*: Review of Epidemiology, Pathogenesis and Clinical Disease with Comparison to *C. albicans*. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12 (1): 80-96.
- 44) Seyer A, Yaman M, Khalil I ve ark. Çeşitli Besiyerlerinde *Candida* Türlerinin Morfolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2009; 39 (3-4): 69-72.
- 45) Hawkins JL, Baddoura LM. *Candida lusitanae* Infections in the Era of Fluconazole Availability. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36: 14–8.
- 46) Yücel A. Tıp bakımından önemli candida türlerinin mikolojisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1987; 17: 45-59.
- 47) [http://www.mycology.adelaide.edu.au/Fungal\\_Descriptions/Yeasts/Candida](http://www.mycology.adelaide.edu.au/Fungal_Descriptions/Yeasts/Candida)  
09.11.2014
- 48) Hazen KC, Howell SA. *Candida*, *Cryptococcus* ve tıbbi önemi olan diğer mantarlar. Başustaoğlu A (Çev. Ed.). *Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Atlas Kitabevi, 2009; 1762-1788.
- 49) Gültekin B, Yazıcı V, Aydın N. Vajinal Örneklerden İzole Edilen *Candida* Suşlarının Dağılımı ve Chromagar *Candida* Besiyerinin Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2005; 39: 319-324.
- 50) Alpat SN, Özgüneş İ, Ertem OT ve ark. Kandidürisi Olan Hastalarda Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45 (2): 318-324.
- 51) Koçak BY, Kuloğlu F, Çelik AD ve ark. Bir Üçüncü Basamak Hastanesinde Erişkin Kandidemi Olgularının Epidemiyolojik Özellikleri ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45 (3): 489-503.

- 52) Rodriguez-Todela JL, Martinez-Suarez JV. Improved medium for flukonazole susceptibility testing of *Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 45-48.
- 53) Buckley HR. Identifications of yeasts. In: Evans EGV and Richardson MD (Ed.) Medical Mycology: A Practical Approach. Oxford, Oxford University Press, 1989: 97-109.
- 54) Warnock DW. Methods a practical approach. IRL Pres England 1989: 235-259.
- 55) Berardinelli S, Opheim D. New germ tube induction medium for identification of *Candida albicans*. J Clin Microbiol 1985; 22: 861-2.
- 56) [http://images.google.com.tr/www.dcss.cs.amedd.army.mil/.../germ\\_choice.htm](http://images.google.com.tr/www.dcss.cs.amedd.army.mil/.../germ_choice.htm). 12.11.2014.
- 57) Yücel A, Kantarcıoğlu S. *Candida albicans*'ın Taksonomisindeki Önemli Bazı Değişiklikler. Cerrahpaşa J Med 2000; 30: 236-246.
- 58) [http://www.doctorfungus.org/imageban/index\\_enlarge.pl](http://www.doctorfungus.org/imageban/index_enlarge.pl). 12.11.2014.
- 59) Murray MP, Zinchuk R, Larone DH. CHROMagar *Candida* as the Sole Primary Medium for Isolation of Yeasts and as a Source Medium for the Rapid-Assimilation-of-Trehalose Test. Journal of Clinical Microbiology 2005; 43 (3): 1210-1212.
- 60) Otağ F, Aslan G, Şen S ve ark. Fungemi Etkeni *Candida* Türlerinin Hızlı Tanısında Chromagar *Candida* Besiyerininin Kullanımı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2006; 36 (4): 200-204.
- 61) Bilgin A. İnvaziv Mantar İnfeksiyonu Tanısında Kullanılan Radyolojik Ve Serolojik Testlerle İlgili Tanımlar. ANKEM Derg 2009; 23 (Ek 2): 122-125.
- 62) Susever S, Yeğenoğlu Y. İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının Tanımlanmasında Moleküler Yöntemlerin Öneminin Konvansiyonel Yöntemler ile Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2011; 45 (2): 325-335.
- 63) Koç AN. Antifungal Duyarlılık Testleri ve Klinik Önemi. ANKEM Derg 2012; 26 (Ek 2): 270-276.
- 64) [http://clsi.org/wp-content/uploads/sites/14/2014/06/CLSI\\_Catalog\\_2014.pdf](http://clsi.org/wp-content/uploads/sites/14/2014/06/CLSI_Catalog_2014.pdf) 18.12.2014
- 65) Clinical and Laboratory Standards Institute. Zone Diameter Interpretive Standards, Corresponding Minimal Inhibitory Concentration (MIC) Interpretive Breakpoints and Quality Control Limits for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility

Testing of Yeasts; Informational supplement, 2nd ed, CLSI document M44-A2, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA 2008.

66) Cohen J, Opal SM, Powderly WG. Infectious Diseases, 3. Baskı, 2010: 149; 1477-1489.

67) Arıkan S, Rex JH. Antifungal Ajanlar. Başustaoğlu A (Çev. Ed.) Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Atlas Kitabevi, 2009: 1949-1960.

68) Pfaller MA, Diekema DJ. Twelve Years of Fluconazole in Clinical Practice: Global Trends in Species Distribution and Fluconazole Susceptibility of Bloodstream Isolates of *Candida*. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 11-23.

69) Kayaalp O. Antifungal Antibiyotikler ve Diğer Antifungal İlaçlar. In: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Kayaalp O (ed.). Ankara: Feryal Matbaası, 1998; 1: 293-302.

70) 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

71) CLSI. Reference Method For Broth Dilution Susceptibility Testing Of Yeasts; Fourth International Supplement CLSI Document M27-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Institute, 2012; 32.

72) Alexander BD, Perfect JR. Antifungal Resistance Trends Towards The Year 2000. Implication For Therapy And New Approaches. Drugs 1997; 54(5): 657-78.

73) Yücesoy M. *Candida* Türlerinde Antifungal Direnç Mekanizmaları. 4. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongre Kitabı. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını, No. 49, 2005: 46-58.

74) Pfaller MA. Antifungal Drug Resistance Mechanisms Epidemiology and Consequences for Treatment. The American Journal of Medicine 2012; 125: 3-13.

75) Kuştimur S. Antifungal duyarlılık testleri. In Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ustaçelebi Ş (Ed.), Güneş Kitabevi, Ankara 1999; 1159-66.

76) Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Antifungallerin Sistemik Mantar İnfeksiyonlarında Kullanımı ve Duyarlılık Deneyleri: Genel Yönlendirme. Cerrahpaşa J Med 2002; 33: 261-280.

77) Bulut N. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Candida albicans* Türlerinin Antifungal Duyarlılıklarının E-Test Yöntemi İle Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Tokat:

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, 2012.

78) Koneman EW, Ailen SD, Janda WM. Mycology. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Co, 1997: 983-1069.

79) Stevens DA, Bennett JE. Antifungal agents. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R.(ed) Principles and Practice of infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2000: 448-59.

80) Tümbay E, İnci R. Antifungal ilaçlar, İnfeksiyon Hastalıkları. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (ed). Ankara, Nobel Tıp Kitabevi 1996: 195-202.

81) White TC, Marr KA, Bowden RA. Clinical, cellular and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 382-402.

82) Sabatelli F, Patel R, Mann PA ve ark. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. Antimicrobial agents and chemotherapy 2006; 50 (6): 2009-2015.

83) Adwan G, Salameh Y, Adwan K. Susceptibility of *Candida albicans* isolates to Terbinafine and Ketoconazole. IUG Journal of Natural and Engineering Studies 2012; 20 (2): 45-53.

84) Ghannoum MA. Extracellular phospholipase as universal virulence factor in pathogenic fungi. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi 1998; 39: 55-9.

85) Ekşi F, Bayram A, Karslıgil T ve ark. Çeşitli klinik örneklerden soyutlanan *Candida*'ların tür dağılımı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2007; 37 (1): 26-30.

86) Zer Y, Balcı İ. Yoğun Bakım Ünitesindeki Hastalardan İzole Edilen *Candida* Suşlarının İdentifikasyonu ve Antifungal Duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002; 32: 230-234.

87) Yang YL, Chen HT, Lin CC ve ark. Species Distribution and Drug Susceptibilities of *Candida* isolates in TSARY 2010. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013; 76: 182-186.

88) Furlaneto MC, Rota JF, Borsato Quesada RM ve ark. Species Distribution and in vitro Susceptibility of Clinical *Candida* Isolates in a Brazilian Tertiary-Care Hospital over a three year period. Revista da Sociedade de medicina Tropical 2011; 44 (5): 595-599.

- 89) Gualco L, Debbia EA, Bandettini R ve ark. Antifungal resistance in *Candida* spp. Isolated in Italy Between 2002 and 2005 from Children and Adults. International Journal of Antimicrobial Agents 2007; 29: 179-184.
- 90) Schmalreck AF, Willinger B, Haase G ve ark. Species and Susceptibility Distribution of 1062 clinical yeast isolates to azoles, echinocandins, flucytosine and amphotericin B from a multi-centre study. Mycoses 2012; 55: 124-137.
- 91) Biçmen C, Doluca M, Gülat S ve ark. Species level identification and antifungal of yeast isolated from various clinical specimens and evaluation of Integral System Yeast Plus. New Microbiologica 2012; 35: 327-334.
- 92) Çıkman A, Parlak M, Ceylan MR ve ark. Çeşitli Klinik Örneklerden Soyutlanan Kandidaların Tür Dağılımı ve Antifungal Direnci. Van Tıp Dergisi 2014; 21 (1): 1-5.
- 93) Zhang L, Zhou S, Pan A ve ark. Surveillance of antifungal susceptibilities in clinical isolates of *Candida* species at 36 hospitals in China from 2009 to 2013. International Journal of Infectious Diseases 2015; 33: 1-4.
- 94) Temiz H, Temiz S, Kaya Ş. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları. Okmeydanı Tıp Dergisi 2015; 31 (1): 13-17.
- 95) Ramos IF, Maia JN, Ricardo E ve ark. Species Distribution and in vitro Susceptibility profiles of yeast isolates from invasive infections during Portuguese multicenter survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014; 33: 2241-2247.
- 96) Pfaller MA, Messer SA, Houston A ve ark. National Epidemiology of Mycoses Survey: A Multicenter study of Strain variation and antifungal susceptibility Among Isolates of *Candida* Species. Diagn Microbiol Infect Dis. 1998; 31: 289-296.
- 97) Santhanam J, Yahaya N ve Aziz MN. Species Distribution and Antifungal Susceptibility patterns of *Candida* species: is low susceptibility to itraconazole a trend in Malaysia? Med J Malaysia 2013; 68 (4):343-7.
- 98) Mokaddas EM, Al-Sweih NA, Khan ZU. Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates in Kuwait: a 10-year study. Journal of medical microbiology 2007; 56: 255-259.
- 99) Marcoa F, Danés C, Almela M ve ark. Trends in frequency and in vitro susceptibilities to antifungal agents, including voriconazole and anidulafungin, of

*Candida* bloodstream isolates. results from a six-year study (1996–2001). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003; 46: 259-264.

100) Çalışkan E, Dede A ve Güven GB. Kan kültürlerinde saptanan *Candida* türlerinin Dağılımı ve Antifungal duyarlılıkları. *AMKEM Derg* 2013; 27 (1): 25-30.

101) Gültekin B, Eyigör Mete, Telli M ve ark. Yedi yıllık dönemde kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin retrospektif olarak incelenmesi. *AMKEM Derg* 2010; 24 (4): 202-208.

102) Kuzucu Ç, Durmaz R, Otlu B ve ark. Species distribution, antifungal susceptibility and clonal relatedness of *Candida* isolates from patients in neonatal and pediatric intensive care units at a medical center in Turkey. *New Microbiologica* 2008; 31: 401-408.

103) Bassetti M, Taramasso L, Nicco E ve ark. Epidemiology, Species Distribution, Antifungal Susceptibility and Outcome of Nosocomial Candidemia in a Tertiary Care Hospital in Italy. *PLoS ONE* 2011; 6 (9): e24198.

104) Katsuragi S, Sata M, Kobayashi Y. Antifungal Susceptibility of *Candida* Isolates at One Institution. *Medical Mycology Journal* 2014; 55 (1): 1-7.

105) Tortorano AM, Rigoni AL, Biraghi E ve ark. The European Confederation of Medical Mycology (ECMM) survey of candidaemia in Italy: antifungal susceptibility patterns of 261 non-albicans *Candida* isolates from blood. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003; 52: 679-682.

106) Morii D, Seki M, Binongo JN ve ark. Distribution of *Candida* species isolated from blood cultures in hospitals in Osaka, Japan. *Journal Infect and Chemother* 2014; 20: 558-562.

107) Pfaller MA, Jones RN, Doern GV ve ark. International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY program: Species distribution and antifungal Susceptibility including the investigational triazole and Echinocandin agents. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999; 35: 19-25.

108) Atalay MA, Sav H, Demir G ve ark. Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Amfoterisin B ve Flukonazole İn vitro Duyarlılıkları. *Selçuk Tıp Derg* 2012; 28 (3): 149-151.

- 109) Matsumoto E, Boyken L, Tendolkar S ve ark. Candidemia surveillance in Iowa: emergence of echinocandin resistance. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014; 79 (2): 205–208.
- 110) Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA ve ark. Variation in *Candida spp.* distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009) *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010; 68 (3): 278–283.
- 111) Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN ve ark. Trends in Antifungal Susceptibility of *Candida spp.* Isolated from Pediatric and Adult Patients with Bloodstream Infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40 (3): 852-856.
- 112) Pfaller MA, Jones RN, Doern GV ve ark. International Surveillance of Bloodstream Infections Due to *Candida* Species: Frequency of Occurrence and Antifungal Susceptibilities of Isolates Collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the SENTRY Program. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36 (7): 1886-1889.
- 113) Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (6): 5-10.
- 114) St-Germain G, Laverdière M, Pelletier R ve ark. Prevalence and Antifungal Susceptibility of 442 *Candida* Isolates from Blood and Other Normally Sterile Sites: Results of a 2-Year (1996 to 1998) Multicenter Surveillance Study in Quebec, Canada. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39 (3): 949-953.
- 115) Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG ve ark. Antifungal Susceptibility Survey of 2,000 Bloodstream *Candida* Isolates in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47 (10): 3149-3154.
- 116) Godoy P, Tiraboschi IN, Severo LC ve ark. Species distribution and antifungal susceptibility profile of *Candida spp.* Bloodstream isolates from Latin American hospitals. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2003; 98 (3): 401-5.
- 117) Matta DA, Almeida LP, Machado AM ve ark. Antifungal susceptibility of 1000 *Candida* bloodstream isolates to 5 antifungal drugs: results of a multicenter study conducted in São Paulo, Brazil, 1995–2003. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 57 (4): 399–404.



- 118) Sav H, Demir G, Atalay MA. Klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin Değerlendirilmesi. Turk Hij Den Biyol Derg 2013; 70 (4): 175-80.
- 119) Özcan SK, Ağırbaşı H, Çalışkan Ş ve ark. Hematolojik maligniteli hastalardan izole edilen non-albicans *Candida* ve *Candida* dışı maya türlerinin vorikonazol ve flukonazole in vitro duyarlılıkları. ANKEM Derg 2007; 21 (4): 223-227.
- 120) Passos XS, Sales WS, Maciel PJ ve ark. *Candida* colonization in intensive care unit patients' urine. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2005; 100 (8): 925-928.
- 121) Ding CH, Wahab AA, Muttaqillah NA ve ark. Prevalence of albicans and non-albicans candiduria in a Malaysian medical centre. J Pak Med Assoc. 2014; 64 (12): 1375-9.
- 122) Chen SCA, Tong ZS, Lee OC. Clinician response to *Candida* organisms in the urine of patients attending hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27: 201-208.
- 123) Çekin Y, Pekintürk N, Cekin AH. Yatan Hasta Örneklerinden İzole Edilen *Candida* İzolatlarının Tür Dağılımı ve Antifungal Direnç Oranlarının Değerlendirilmesi. J Clin Anal Med 2015; 6 (1): 8-11.
- 124) Feyzioğlu B, Doğan M, Özdemir M ve ark. *Candida* Türlerinin Tanımlanmasında Corn Meal Agar, Candida ID2 Kromojenik Besiyeri ve API 32 IDC Performansının Değerlendirilmesi. Selçuk Tıp Derg 2014; 30 (2): 43-45.
- 125) Mohandas V, Ballal M. Distribution of *Candida* Species in Different Clinical Samples and Their Virulence: Biofilm Formation, Proteinase and Phospholipase Production: A Study on Hospitalized Patients in Southern India. J Glob Infect Dis. 2011; 3 (1): 4-8.
- 126) Sulaiman SP, Singh R, Mandal J. Fungal profile of funguria cases at a tertiary care hospital in southern India. Indian Journal of medical Research 2014; 140 (4): 556-559.
- 127) Yüksekaya Ş, Fındık D, Arslan U. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların İdrarlarından İzole Edilen *Candida* Türlerinin Moleküler Epidemiyolojisi ve Antifungal Duyarlılıkları. Mikrobiyol Bul 2011; 45 (1): 137-149.
- 128) Yismaw G, Asrat D, Woldeamanuel Y ve ark. Prevalence of candiduria in diabetic patients attending Gondar University Hospital, Gondar, Ethiopia. Iran J Kidney Dis. 2013; 7 (2): 102-107.

- 129) Yashavanth R, Shiju MP, Bhaskar UA. Candiduria: Prevalence and Trends in Antifungal Susceptibility in A Tertiary Care Hospital of Mangalore. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7 (11): 2459–2461.
- 130) Seifi Z, Azish M, Salehi Z ve ark. Candiduria in children and susceptibility patterns of recovered *Candida* species to antifungal drugs in Ahvaz. *J Nephropathology* 2013; 2 (2): 122-128.
- 131) Rathor N, Khillan V, Sarin SK ve ark. Nosocomial candiduria in chronic liver disease patients at a hepatobiliary center. *Indian J Crit Care Med.* 2014; 18 (4): 234-7.
- 132) Mishra M, Agrawal S, Raut S ve ark. Profile of yeasts isolated from urinary tracts of catheterized patients. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8 (2): 44-6.
- 133) Kaya K, Kaya S, Avuduk A. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 10 Aylık Periyotta Saptanan Kandidüri Etkenlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 26 (2): 71–74
- 134) Koç N. Ülkemizde antifungal direnç. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongre Kitabı, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını 2003; 46: 285-300.
- 135) Pfaller MA, Castenheira M, Messer SA ve ark. Comparison of EUCAST and CLSI broth microdilution methods for the susceptibility testing of 10 systemically active antifungal agents when tested against *Candida spp.* *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014; 79: 198-204.
- 136) Pfaller MA, Jones RN ve Castenheira M. Regional data analysis of *Candida* non-albicans strains collected in United States medical sites over a 6-year period, 2006-2011. *Mycoses* 2014; 57: 602-611.
- 137) Yang ZT, Wu L, Liu XY ve ark. Epidemiology, species distribution and outcome of nosocomial *Candida spp.* Bloodstream infection in Shanghai. *BMC infectious Disease* 2014; 14: 241.
- 138) Fan SR, Liu XP. Non-albicans *Candida* species and antifungal susceptibility.
- 139) Öztürk T, Özseven AG, Çetin ES ve ark. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının Tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması. *Kocatepe Medical Journal* 2013; 14: 17-22.

- 140) Erdem F, Ertem GT, Oral B ve ark. *Candida* türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonların epidemiyolojik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul. 2012; 46 (4): 637-648.
- 141) İris NE, Arat ME, Şimşek F ve ark. Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalardan İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları. Klimik Dergisi 2008; 21 (2): 61-64.
- 142) Geusau A, Antoniewicz L, Poitschek C ve ark. In vitro susceptibility of *Candida* Isolates from organ transplant recipients to newer antifungals. Mucopathologia 2014; 177: 143-156.
- 143) Richter SR, Galask RP, Messer SA ve ark. Antifungal Susceptibilities of *Candida* Species Causing Vulvovaginitis and Epidemiology of Recurrent Cases. J Clin Microbiol. 2005; 43 (5): 2155–2162.
- 144) Messer SA, Jones RN, Fritsche TR. International Surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 2003. J Clin Microbiol. 2005; 43 (5): 2155–2162.
- 145) Mulu A, Kassu A, Anagaw B ve ark. Frequent detection of ‘azole’ resistant *Candida* species among late presenting AIDS patients in northwest Ethiopia. BMC Infectious Diseases 2013; 13: 82.
- 146) Razzaghi-Abyaneh M, Sadeghi G, Zeinali E ve ark. Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from superficial candidiasis in outpatients in Iran. Journal de Mycologie Médicale 2014; 24: 43-50.
- 147) Ma CF, Li FG, Shi LN ve ark. Surveillance study of species distribution, antifungal susceptibility and mortality of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in China. BMC Infectious Diseases 2013; 13: 337.
- 148) Siavoshi F, Tavakolian A, Foroumadi A ve ark. Comparison of the Effect of Non-Antifungal and Antifungal Agents on *Candida* Isolates from the Gastrointestinal Tract. Arch Iran Med. 2012; 15 (1): 27–31.
- 149) Dias LB, Carvalho Melhem MS, Szeszs MW ve ark. Vulvovaginal Candidiasis in Mato Grosso, Brazil: Pregnancy status, causative species and drugs tests. Brazilian Journal of Microbiology 2011; 42: 1300-1307.

- 150) Brito GNB, Inocência AC, Querido SMR ve ark. In vitro antifungal susceptibility of *Candida spp.* oral isolates from HIVpositivepatients and control individuals. *Braz Oral Res.* 2010; 25 (1): 28-33.
- 151) Kuriyama T, Williams DW, Bagg J ve ark. In vitro susceptibility of oral *Candida* to seven antifungal agents. *Oral Microbiology Immunology* 2005; 20: 349–353.
- 152) Tzar MN, Shamim AS. *Candidaemia* and Antifungal Susceptibility Testing in a Teaching Hospital. *Med J Malaysia* 2009; 64 (1): 61-64.
- 153) Czaika V, Nenoff P, Glöckner A ve ark. Detection of azole susceptibility patterns in clinical yeast strains isolated from 1998 to 2008. *New Microbiologica* 2014; 37: 465-494.
- 154) David IM, Antonio P, Christopher CK ve ark. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *British Journal of Haematology* 2011; 155: 318–327.
- 155) Pfaller MA, Diekema DJ, Rex JH ve ark. Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against voriconazole: analysis and proposal for interpretive breakpoints. *J Clin Microbiol.* 2006; 44 (3): 819-26.
- 156) Smith JA, Kauffman CA. Recognition and prevention of nosocomial invasive fungal infections in the intensive care unit. *Critical care medicine* 2010; 38 (8): 380-387.
- 157) Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003; 362: 1142–51.
- 158) Otağ F, Aslan G, Şen S ve ark. 2003-2005 süresinde klinik örneklerden izole edilen maya türlerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2005; 19 (4): 435-443.
- 159) Minea B, Nastasa V, Moraru RF ve ark. Species distribution and susceptibility profile to fluconazole, voriconazole and MXP-4509 of 551 clinical yeast isolates from a Romanian multi-centre study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 367–383.
- 160) Badiie P, Alborzi A. Susceptibility of clinical *Candida* species isolates to antifungal agents by E-test, Southern Iran: A five year study. *Iranian Journal of Microbiology* 2011; 3 (4): 183-188.

- 161) Corpus K, Hegeman-Dingle R, Bajjok I ve ark. *Candida kefyr*, an Uncommon but Emerging Fungal Pathogen: Report of Two Cases. *Pharmacotherapy* 2004; 24 (8): 1084–1088.
- 162) Shokohi T, Bandalizadeh Z, Hedayati MT ve ark. In vitro antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from oropharyngeal lesions of patients with cancer to some antifungal agents. *Jundishapur J Microbiol.* 2011; 4 (1): 19-26.
- 163) Gomez-Lopez A, Pan D, Rodriguez-Tudela J.L ve ark. In vitro susceptibility of clinical isolates of *Candida kefyr*. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Barcelona Spain, 19–22 April 2008.
- 164) Özçelik B, Kaynak F, Cesur S ve ark. In Vitro Activities Voriconazole as a triazole Derivative and Caspofungin as an Echinocandin Were Compared with Those of Some Antifungal Agents Against *Candida* Species Isolated from Clinical Specimens. *Jpn. J. Infect. Dis* 2007; 60: 302-304.
- 165) Dufresne SF, Marr KA, Sydnor E ve ark. Epidemiology of *Candida kefyr* in Patients with Hematologic Malignancies. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52 (6): 1830–1837.
- 166) Pawlik B, Jodłowska V. The role of *Candida kefyr* (*C. pseudotropicalis*) in reproductive tract infections. *Med Dosw Mikrobiol.* 1992; 44 (1-2): 83-8.
- 167) Gergely L, Majoros L. Examination of the in vitro activity of posaconazole against clinically relevant *Candida* species with different methods, including time-kill curves. University of Debrecen Doctoral School of Pharmacy, Debrecen, 2009.